[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 223/28 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813993.3

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100366613C

[22] 申请日 2002.5.10 [21] 申请号 02813993.3

[30] 优先权

[32] 2001.5.11 [33] GB [31] 0111566.6

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002176 2002.5.10

[87] 国际公布 WO2002/092572 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.12

[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 戴维·亚历山大·利尔茅斯

[56] 参考文献

JP A 10 139832 1998.5.26

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 7 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

(S)-(+)-和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及通过使用酒石酸酐拆分外消旋(±)-10，11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b，f]氮䓬-5-酰胺来制备光学纯(S)-(+)-10，11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b，f]氮䓬-5-酰胺和(R)-(-)-10，11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b，f]氮䓬-5-酰胺的有效和高收率的方法。

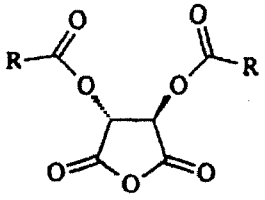
1、光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括下列步骤：

(1) 使外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

(2) 通过加入水来沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其通过过滤分离；和

(3) 碱催化水解步骤(2)中所得的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，

其中该(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐具有下式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基。

2、光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括下列步骤：

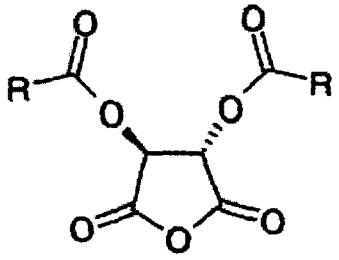
(1) 使外消旋(±)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

(2) 通过加入水来沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其通过过滤分离；和

(3) 碱催化水解步骤(2)中所得的不太溶解的 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮

蒈-5-酰胺，

其中该(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐具有下式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基。

3、光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺的制备方法，所述方法包括下列步骤：

(1) 使外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺与(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

(2) 通过加入水来沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其通过过滤分离；

(3) 碱催化水解步骤(2)中所得的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺；

(4) 从来自步骤(2)的有机滤液中回收更可溶的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯；

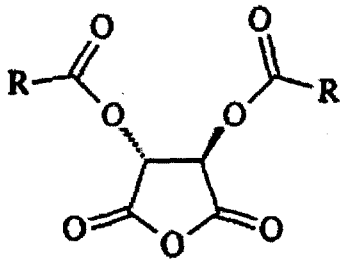
(5) 碱催化水解来自步骤(4)的回收的更可溶的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到富集的(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺；

(6) 使来自步骤(5)的富集的(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮蒈-5-酰胺与(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

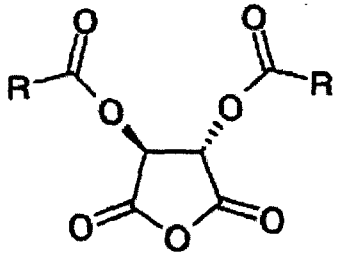
(7) 通过加入水来沉淀步骤(6)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其通过过滤分离；和

(8) 碱催化水解步骤(7)中所得的不太溶解的 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，

其中该(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐具有下式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基，并且其中该(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐具有下式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基。

4、光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括下列步骤：

(1) 使外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

(2) 通过加入水来沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其通过过滤分离；

(3) 碱催化水解步骤(2)中所得的不太溶解的 10-O-二-O,O'-取代

酒石酸半酯，得到光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺；

(4) 从来自步骤(2)的有机滤液中回收更可溶的非对映异构体10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯；

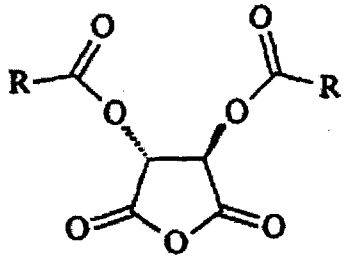
(5) 碱催化水解来自步骤(4)的回收的更可溶的非对映异构体10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到富集的(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺；

(6) 使来自步骤(5)的富集的(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

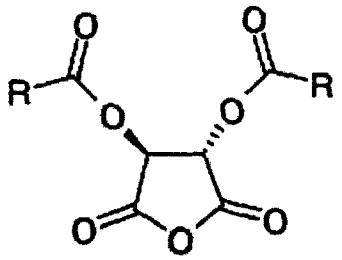
(7) 通过加入水来沉淀步骤(6)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其通过过滤分离；和

(8) 碱催化水解步骤(7)中所得的不太溶解的 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，得到光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，

其中该(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐具有下式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基，并且其中该(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐具有下式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基。

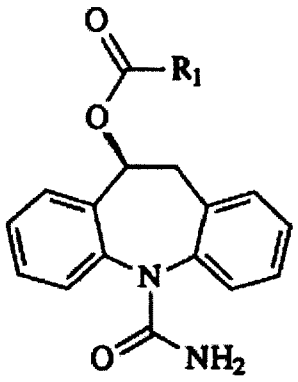
5、根据权利要求 1、3 或 4 的方法，其中该(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐是(2R,3R)-二-O,O'-乙酰酒石酸酐或(2R,3R)-二-O,O'-苯甲酰酒石酸酐。

6、根据权利要求 2、3 或 4 的方法，其中该(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐是(2S,3S)-二-O,O'-乙酰酒石酸酐或(2S,3S)-二-O,O'-苯甲酰酒石酸酐。

7、根据权利要求 1-4 之任一项的方法，其中酰化步骤(1)和/或(6)在吡啶的存在下于二氯甲烷中实施。

8、根据权利要求 1-4 之任一项的方法，其中用于水解步骤(3)、(5)和(8)的碱是氢氧化钠水溶液。

9、式 III 的化合物的制备方法：



(III)

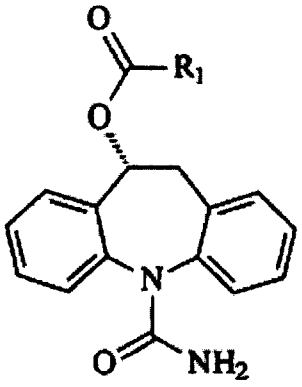
其中 R_1 是氢、烷基、卤代烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、芳基或吡啶基；术语烷基意指含有 1~18 个碳原子的直链或支链烃链；术语卤素意指氟、氯、溴或碘；术语环烷基意指具有 3~6 个碳原子的脂环族饱和基团；并且术语芳基意指未取代的苯基或被烷氧基、卤素或硝基取代的苯基，所述方法包括通过权利要求 1、3 或 4 的方法形成(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，然后处理该(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，产生式 III 的化合物。

10、根据权利要求 9 的方法，其中式 III 的化合物通过酰化该

(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺来制备。

11、(S)-(+)-10-乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括通过权利要求 1、3 或 4 的方法形成(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，然后用乙酰氯酰化该(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺。

12、式 IV 的化合物的制备方法：



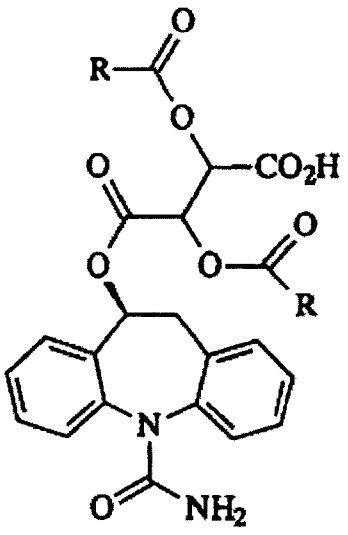
(IV)

其中 R_1 是氢、烷基、卤代烷基、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；并且术语芳基意指未取代的苯基或被烷氧基、卤素或硝基取代的苯基，所述方法包括通过权利要求 2、3 或 4 的方法形成(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，然后处理该(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，产生式 IV 的化合物。

13、根据权利要求 12 的方法，其中式 IV 的化合物通过酰化该(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺来制备。

14、(R)-(-)-10-乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括通过权利要求 2、3 或 4 的方法形成(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，然后用乙酰氯酰化该(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺。

15、式 V 的化合物：

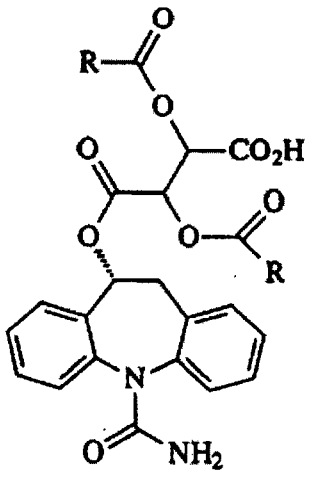


(V)

其中各 R 是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基。

16、根据权利要求 15 的化合物，其中各 R 是甲基。

17、式 VI 的化合物：



(VI)

其中各 R 是 C_1 至 C_6 烷基，或者各 R 是苯基。

18、根据权利要求 17 的化合物，其中各 R 是甲基。

(S)-(+)-和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法

本发明涉及(S)-(+)-和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺((S)-(+)- and (R)-(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide)的制备方法。

近年来，在制药工业中对手性化合物的看法已经发生了显著的变化。先前，许多含有不对称中心的分子以外消旋混合物的形式进入药物市场。随后对这些外消旋药物的安全性和/或功效的考虑敦促工业界来研究并开发单一立体异构体药物。这些考虑是基于认为外消旋药物是50%不纯的这一概念，因为给定外消旋混合物的一种异构体通常是无药理活性的或者活性显著低于另一种异构体；实际上，一种异构体可能起着不同的作用或者带来不需要的副作用。同分异构化合物可能经历不同的代谢过程，这使进一步使药代动力学问题复杂化。所以，药物管理机构已经日益更加关注并不断要求单一异构体的性质和行为的精确信息。

在这方面，特别有趣的实例是奥卡西平(OXC)，卡马西平(CBZ)的10-酮类似物的情况。这两种化合物在结构上非常相似，并且目前用于癫痫的治疗。设计奥卡西平来避免CBZ的氧化代谢转化，并且声称其是具有更好耐受性的药物(Grant，S. M.等，*Drugs*，43，873-888 (1992))。但是奥卡西平在体内经历快速且完全的代谢，成为奥卡西平的外消旋10-羟基衍生物，称作“MHD”(参见(±)-MHD，Schutz，H.等，*Xenobiotica*，16 (8)，769-778 (1986))，因此其代表经历代谢转化给出两种药理活性对映异构体混合物的表观非手性药物。

已经描述了(S)-(-)-10-乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(BIA 2-093)和(R)-(+)-10-乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(BIA 2-059)的合成和改善的抗惊厥性质，这两种单一异构体药物是特别设计来避免活性代谢产物的外消旋混合物的这种形成(Benes，J.等，美国专利 5753646 和 Benes，J.等，*J. Med. Chem.*，42，2582-2587 (1999))。合成化合物 BIA 2-093 和 BIA 2-059 的关键步骤涉及将外消旋 10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺((±)-MHD)拆分成分离的光学纯立体异构体，(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺((S)-(+)-MHD)和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺((R)-(-)-MHD)，它们是主要的中间体。

MHD 的两种立体异构体都是公知的化合物，并且通常在奥卡西平代谢研究中用作标准品。在化学文献中先前已经描述了外消旋醇的拆分(Benes，J.等，*J. Med. Chem.*，42，2582-2587 (1999)和 Volosov，A.等，*Epilepsia*，41 (9)，1107-1111 (2000))。这些方法涉及形成(±)-MHD 的非对映异构体薄荷氧乙酸酯(menthoxyacetate ester)衍生物；通过利用这些非对映异构体酯的不同溶解度，可能通过分步结晶来分离，并且随后的水解提供单个的纯立体异构体，(S)-(+)-MHD 和(R)-(-)-MHD。但是，该方法仅用来制备相对少量的各立体异构体并且含有某些内在缺点，这些缺点使之不能用来制备中试规模(pilot-scale)量及此后的工业生产。所需的光学纯拆分试剂，(+)和(-)-薄荷氧乙酸(menthoxyacetic acid)极为昂贵并且不易从商业来源以足够大的量获得。可以考虑从廉价且容易获得的光学纯(+)或(-)-薄荷醇来制备它们，但是这种制备冗长、缓慢且可能是危险的。此外，为了与(±)-MHD 反应并形成关键的非对映异构体薄荷氧乙酸酯中间体，这些薄荷氧乙酸需要“活化”。这种活化通常通过游离酸到酰氯的转化

(这些酰氯同样是从商业来源获得的极为昂贵的产品)来实现，该转化是额外的合成步骤，其要求使用使人不愉快的卤化试剂，例如亚硫酰二氯或草酰氯。或者，这种反应可以使用偶联剂，例如二环己基碳二亚胺来完成。该试剂也是昂贵的；另外由于其低熔点而难以操作，并且指出该试剂是强的皮肤刺激物，因此会给操作者带来健康危险。通常难以从所需产物中完成除去二环己基脲副产物。该方法的进一步且非常严重的限制是结晶后分离的光学纯薄荷氧乙酸酯的收率相对低，通常收率仅勉强高于 20% (对于各异构体的最大收率为 50%)。

因此，现有技术中缺乏安全、经济、可大规模且有效(高收率)的用于制备(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的方法。

本发明的目的是提供用于制备(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的改进的方法。本发明的另一目的是提供避免现有技术缺点的方法。

我们已经发现，通过一种有效和高收率的方法可能从外消旋混合物中分离立体异构体(S)-(+)-MHD 和(R)-(-)-MHD，所述方法涉及使用适当的酒石酸酐来拆分立体异构体。特别地，我们已经发现，(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐可以用来沉淀(S)-(+)-MHD 的非对映异构体前体，(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐可以用来沉淀(R)-(-)-MHD 的非对映异构体前体。

根据本发明的一个方面，提供了光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括下列步骤：

(1) 使外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与(2R,3R)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-

二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

(2) 通过加入水来沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其分离，优选通过过滤分离；和

(3) 水解步骤(2)中所得的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，优选通过碱催化水解，得到光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺。

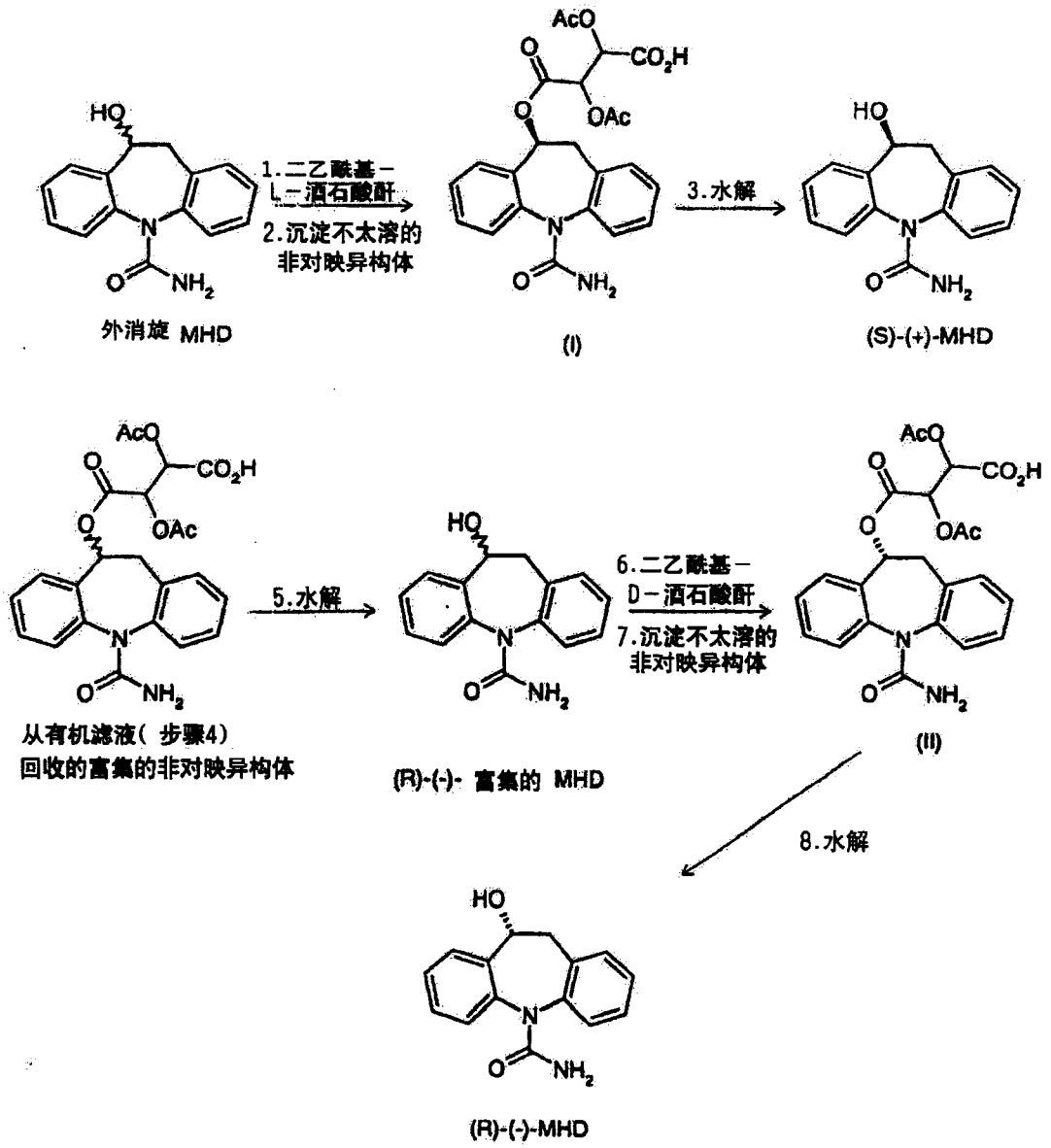
根据本发明的另一方面，提供了光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的制备方法，所述方法包括下列步骤：

(1) 使外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐反应，得到非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯的可分离混合物；

(2) 通过加入水来沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，并且将其分离，优选通过过滤分离；和

(3) 水解步骤(2)中所得的不太溶解的 10-O-二-O,O'-取代酒石酸半酯，优选通过碱催化水解，得到光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺。

更具体而言，本发明涉及借助以下所示的八个步骤(结合本文以下给出的反应路线来阅读)，通过拆分(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺而制备(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺和(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺的方法：



(1) 使外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与二-O,O'-取代-L-酒石酸酐，如(2R,3R)-二-O,O'-乙酰酒石酸酐反应，得到非对映异构体二乙酰酒石酸半酯的混合物(基本上为 50：50)；

(2) 沉淀步骤(1)中形成的不太溶解的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯(I)，并且通过过滤分离；

(3) 碱催化水解步骤(2)中所得的二乙酰酒石酸半酯，得到光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺；

(4) 从来自步骤(2)的有机滤液中回收更可溶的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯；

(5) 碱催化水解来自步骤(4)的更可溶的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯，得到富集的(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺；

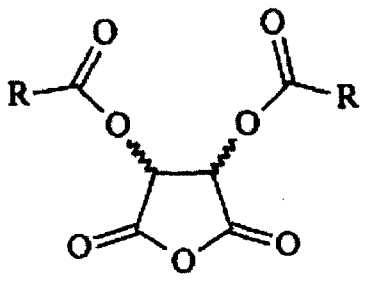
(6) 使来自步骤(5)的富集的(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺与二-O,O'-取代-D-酒石酸酐，如(2S,3S)-二-O,O'-乙酰酒石酸酐反应，得到非对映异构体二乙酰酒石酸半酯的混合物；

(7) 沉淀步骤(6)中形成的不太溶解的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯(II)，并且通过过滤分离；

(8) 碱催化水解步骤(7)中所得的二乙酰酒石酸半酯，得到光学纯(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺。

步骤(1)使用(2R,3R)-二-O,O'-取代-酒石酸酐，而步骤(6)使用(2S,3S)-二-O,O'-取代酒石酸酐，通过酰化(±)-MHD 而制备非对映异构体半酯。可能改变反应步骤的顺序，从而首先产生(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，接着产生(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺。

在本发明中，该-二-O,O'-取代-酒石酸酐可以具有以下结构式：



其中各 R 相同，并且是 C_1 至 C_6 烷基，最优选是甲基，或者各 R 是苯基。

我们推荐酒石酸酐是(2R,3R)-二-O,O'-乙酰酒石酸酐及其对映体

(2S,3S)-二-O,O'-乙酰酒石酸酐；或者是(2R,3R)-二-O,O'-苯甲酰酒石酸酐或其对映体(2S,3S)-二-O,O'-苯甲酰酒石酸酐。

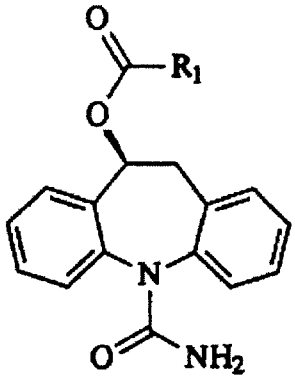
这些酒石酸酐是公知的化合物，并且可以容易地从酒石酸制备，例如分别通过廉价且易获得的 L-(+)-酒石酸或 D-(-)-酒石酸与乙酸酐在硫酸催化下反应来制备(Shriner，R. L.等，*Organic Synthesis*，Collective Volume 4，242-243)。使用这些化合物作为拆分试剂已经在不相关的方法中有所描述(Varkonyi-Schlovicsko，E.等，RO 100033 B1 and J. Heterocycl. Chem.，34 (3)，1065-1066 (1997))。

步骤(1)至(6)中的反应优选在基本上惰性的溶剂，优选是诸如二氯甲烷的氯代烃溶剂中，在诸如吡啶或三乙胺的有机碱的存在下，通过搅拌外消旋醇与少量过量的适当的酒石酸酐(1.1~1.2 摩尔当量)来进行。该反应优选在室温下进行，并且当反应完成时(约一小时)，向反应混合物中加入水。然后，可以在室温下将混合物搅拌 12~18 小时，这期间不太溶解的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯发生沉淀(步骤(2))。过滤出沉淀并且优选用水洗涤(参见下面的进一步描述)并且干燥，以高化学收率得到纯非对映异构体二乙酰酒石酸半酯。纯非对映异构体二乙酰酒石酸半酯的水解(步骤(3))可以通过在例如甲醇的醇溶剂中搅拌并且加入过量无机碱，如优选以稀(2~3 N)水溶液的形式加入的氢氧化钠或氢氧化钾来进行(步骤(5)和(8)相似地进行)。反应优选在室温下进行，并且当完成时，沉淀的酒石酸氢钠容易通过过滤除去，并且如果需要可以重复利用。优选地，向残余物中加入水并且让混合物静置 16~24 小时，这期间光学纯醇从混合物中结晶。产物通过过滤移出并用过量水洗涤。干燥后，取决于所用酒石酸的光学形式，得到光学纯(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺或者其(R)-(-)-对映体。此外，少量几乎是光学纯的醇可以从滤液中通过用

醇在其中可溶解的有机溶剂，如二氯甲烷或二氯甲烷/异丙醇混合物提取来回收。如果需要，合并的醇可以从温的醇溶剂，例如乙醇、异丙醇或者从乙酸乙酯中重结晶，或者该醇可以从这些溶剂之一与诸如二氯甲烷的氯代烃的混合物中重结晶。在静置 16~24 小时后，通过过滤收集光学纯的醇，并且干燥后以 80~90%范围内的化学收率得到该光学纯的醇。产物的光学纯度可以通过旋光测定法或者通过 HPLC 使用分析用手性柱来评价。由这种方法得到的醇的光学纯度在 92%~98%或 99%的范围内。在本说明书中，表达“光学纯”包括具有 92~98%，优选 92~99%范围内的光学纯度的化合物。

在上述沉淀被过滤出并优选地用水洗涤这一点上，可以分离滤液的有机相，并且水相可以用诸如二氯甲烷的有机溶剂来提取。然后，有机溶剂可以用无水硫酸钠干燥并通过蒸馏蒸发，优选在减压下蒸发，留下主要由相反的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯组成的残余物(步骤(4))，然后可以将它们水解(步骤(5))，并且随后通过与在以上方法中描述相同的顺序，使用相应的光学纯酒石酸酐拆分试剂来处理(步骤 6~8)，最终得到相应的光学纯的醇对映体。

根据本发明的另一方面，提供了式 III 的化合物的制备方法：

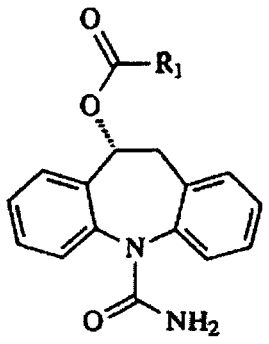


(III)

其中 R_1 是氢、烷基、卤代烷基、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；并且术语芳基意指未取代的苯基或被烷氧基、卤素或硝基取代的苯基，所述方法包括通过上述方法形成(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，然后处理该(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，产生式 III 的化合物。式 I 的化合物优选通过酰化该(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺来制备。

根据本发明的另一方面，提供了式 IV 的化合物的制备方法：



(IV)

其中 R_1 是氢、烷基、卤代烷基、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；并且术语芳基意指未取代的苯基或被烷氧基、卤素或硝基取代的苯基，所述方法包括通过上述方法形成(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，然后处理该(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，产生式 IV 的化合物。式 II 的化合物优选通过酰化该(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺来制备。

式 III 和 IV 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 US 5753646 中公开的任何化合物的光学纯立体异构体。例如，如在 US 5753646 的实施例 4 中所描述，为了生产(S)-(+)-10-乙酰氧基-10,11-

二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺，可能向(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺和吡啶在二氯甲烷中的悬浮液中加入在二氯甲烷中的乙酰氯。

US 5753646 的实施例 4~17 中描述的化合物的(S)-(+)-和(R)-(-)-立体异构体可以通过使用适当的酰卤酰化来生产。实施例 18~23 中描述的化合物可以使用适当的羧酸来生产。

因此，使用本发明可能生产以下化合物的(S)-(+)-和(R)-(-)-立体异构体：

(1) 10-乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(11) 10-(2-乙酰氧基苯甲酰氧基)-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(12) 10-丙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(13) 10-丁酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(14) 10-新戊酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(15) 10-[(2-丙基)戊酰氧基]-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(16) 10-[(2-乙基)已酰氧基]-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(17) 10-硬脂酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(18) 10-环戊酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(19) 10-环已酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(20) 10-苯乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(21) 10-(4-甲氧基苯基)乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(22) 10-(3-甲氧基苯基)乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(23) 10-(4-硝基苯基)乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(24) 10-(3-硝基苯基)乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(25) 10-烟酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(26) 10-异烟酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(27) 10-氯乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(28) 10-溴乙酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(29) 10-甲酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

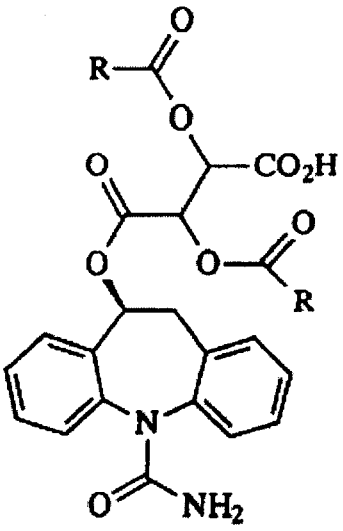
(30) 10-乙氧羰氧基-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

(31) 10-(2-氯丙酰氧基)-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

这些化合物或其药学可接受的衍生物(如盐)可以与药学可接受的载体一起，用于制备包含该化合物自身或其衍生物的药物组合物。这些组合物具有抗惊厥性质，并且可以用于治疗某些中枢和周围神经

系统病症，如癫痫。

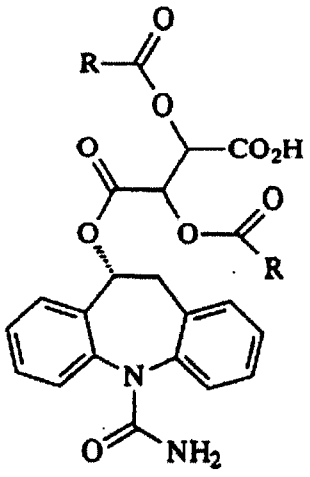
根据本发明的另一方面，提供了式 V 的化合物：



(V)

其中各 R 是 C_1 至 C_6 烷基(优选是甲基)，或者各 R 是苯基。

根据本发明的另一方面，提供了式 VI 的化合物：



(VI)

其中各 R 是 C_1 至 C_6 烷基(优选是甲基)，或者各 R 是苯基。

本文公开的本发明将通过下面的制备实施例来举例阐明。应该理解，本发明并不局限于操作的具体细节，明显的修改和等价物对于本领域技术人员是明显的。

实施例 1 外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

在室温下，在十分钟内，向奥卡西平(10,11-二氢-10-氧-5H-二苯

[b,f]氮䓬-5-酰胺) (172.0克，0.682摩尔)在96%乙醇(700毫升)和水(400毫升)的混合物中的搅拌着的悬浮液中分批加入硼氢化钠(20.0 克，0.529 摩尔)，引起反应混合物起泡。在45℃下搅拌一小时后，小心加入丙酮(150 毫升)。然后蒸发反应混合物(40℃，水泵减压)至约 500毫升的残留体积。搅拌下向半固体残余物中加入水(2000 毫升)，反应混合物在5℃下贮存十六小时。过滤结晶产物，用水洗涤(1000 毫升)，并且干燥至恒重，得到外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(157.8 克，97%)，熔点：185~188℃。

实施例 2 (S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

在室温下，将 L-(+)-酒石酸(36.0 克，0.24 摩尔)与乙酸酐(95.3 克，0.933 摩尔)一起搅拌，并且加入两滴硫酸(96%)。两分钟后，放热反应开始，并且温度上升到 80℃。然后，将反应混合物加热回流十分钟，之后立即蒸发除去挥发性组分(70℃，水泵减压)。向残留的半晶体物质中加入甲苯(50 毫升)并且在相同条件下重复蒸发。向残余物中再加入甲苯(50 毫升)，接着在相同条件下蒸发。

向所得半晶体残余物(约 52.0 克)中加入二氯甲烷(500 毫升)，接着加入外消旋(±)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(50.8克，0.2 摩尔)、吡啶(17.5 克，0.221 摩尔)和 4-二甲基氨基吡啶(1.0 克，0.008 摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌四十分钟，之后立即加入水(350 毫升)，并且将所得亮棕色溶液在18℃下搅拌十二小时。过滤出沉淀的固体，用水洗涤(5×50 毫升)并且干燥至恒重，得到中间体结晶非对映异构体二乙酰酒石酸半酯(I) (46.03 克，基于一种非对映异构体 98%)，熔点：228~229℃。($[\alpha]_D^{20}$=-37° (c=1，吡啶))。滤液随后用于制备(R)-(-)-MHD (实施例 3)。

在室温下，向该二乙酰酒石酸半酯(46.0 克，0.098 摩尔)在甲醇

(270 毫升)中的搅拌着的悬浮液中加入氢氧化钠水溶液(3 N，133 毫升，0.4 摩尔)，并且将所得混合物搅拌三十分钟，然后立即过滤出沉淀的酒石酸氢钠并且用甲醇洗涤(40 毫升)。通过蒸发(45℃，水泵减压)从合并的滤液中除去甲醇，并且向残余物中加入水(400 毫升)。在18℃下静置十六小时后，过滤出结晶产物，用水(2×50 毫升)洗涤并且干燥至恒重，得到白色固体(21.73 克，87.4%)。将合并的滤液用 10%异丙醇/二氯甲烷溶液提取；有机提取物用盐水(100 毫升)洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂(40℃，水泵减压)，得到相同产物的另一批(crop) (2.14 克，8.6%)。将合并的批溶解在热乙醇(115 毫升)中，并且在 5℃下静置十六小时。过滤出结晶产物，用冷乙醇(25 毫升)洗涤并干燥至恒重，得到(S)-(+)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(20.90 克，84%)，熔点：187~189℃。($[\alpha]_D^{20}$＝189° (c=1，吡啶)，相应于 96%的光学纯度，这由手性 HPLC 证实) (LiChroCART 250-4 HPLC Cartridge ChiraDex 5 μm，(Merck)，流速：0.75 mL/min，流动相：0.1 M Na_2HPO_4/甲醇 8∶2 水溶液(pH=7.0)，样品 10 μmL 的 0.2 毫克被分析物/毫升流动相，在 254 纳米进行 UV 检测，(S)-(+)-醇的保留时间为 9.60 分钟)。

实施例 3 (R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺

分离来自实施例 2 的滤液并且分离各相。水相用 10%异丙醇/二氯甲烷溶液提取，合并的有机相用盐水(100 毫升)洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂(40℃，水泵减压)，得到主要由相反的光学不纯的非对映异构体二乙酰酒石酸半酯组成的残余物(约 48.0 克)。

在室温下，向该光学不纯的二乙酰酒石酸半酯(48.0 克，0.102 摩尔)在甲醇(280 毫升)中的搅拌着的悬浮液中加入氢氧化钠水溶液(3 N，139 毫升，0.42 摩尔)，并且将所得混合物搅拌三十分钟，然后立

即过滤出沉淀的酒石酸氢钠，并且用甲醇洗涤(40 毫升)。通过蒸发(45℃，水泵减压)从合并的滤液中除去甲醇，并且向残余物中加入水(350毫升)。在 18℃静置十六小时后，过滤出结晶产物，用水(2×50 毫升)洗涤并且干燥至恒重，得到白色固体(21.9 克，84%)。合并的滤液用10%异丙醇/二氯甲烷溶液提取；有机提取物用盐水(100 毫升)洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂(40℃，水泵减压)，得到相同产物的另一批(2.98 克，11.5%)。合并两批，得到富集的(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(24.88 克，96%)。

在室温下，将 D-(-)-酒石酸(17.57 克，0.117 摩尔)与乙酸酐(46.5克，0.455 摩尔)一起搅拌，并且加入两滴硫酸(96%)。两分钟后，放热反应开始并且温度上升到 80℃。然后，将反应混合物加热回流十分钟，然后立即蒸发除去挥发性组分(70℃，水泵减压)。向残留的半晶体物质中加入甲苯(50 毫升)并且在相同条件下重复蒸发。向残余物中再加入甲苯(50 毫升)，接着在相同条件下蒸发。

向所得半晶体残余物(约 26 克)中加入二氯甲烷(250 毫升)，接着加入(R)-(-)-富集的 10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(24.8克，0.098 摩尔)、吡啶(8.54 克，0.108 摩尔)和 4-二甲基氨基吡啶(0.5克，0.004 摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌四十分钟，然后立即加入水(180 毫升)，并且将所得亮棕色溶液在 18℃下搅拌十二小时。过滤出沉淀的固体，用水洗涤(5×30 毫升)并且干燥至恒重，得到中间体结晶非对映异构体二乙酰酒石酸半酯(II) (37.21 克，81%)，熔点：228~229℃。($[\alpha]_D^{20}=42°$ (c=1，吡啶))。

在室温下，向该半酯(37.0 克，0.079 摩尔)在甲醇(220 毫升)中的搅拌着的悬浮液中加入氢氧化钠水溶液(3 N，107 毫升，0.323 摩尔)，并且将所得混合物搅拌三十分钟，然后立即过滤出沉淀的酒石酸氢钠

并且用甲醇洗涤(30 毫升)。通过蒸发(45℃，水泵减压)从合并的滤液中除去甲醇，并且向残余物中加入水(270 毫升)。在 18℃下静置十六小时后，过滤出结晶产物，用水(2×30 毫升)洗涤并且干燥至恒重，得到白色固体(17.79 克，89%)。合并的滤液用 10%异丙醇/二氯甲烷溶液提取，有机提取物用盐水(100 毫升)洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂(40℃，水泵减压)，得到相同产物的另一批(0.72 克，3.6%)。将合并的批溶解在热乙醇(70 毫升)中，并且在 5℃下静置十六小时。过滤出结晶产物，用冷乙醇(10 毫升)洗涤并干燥至恒重，得到(R)-(-)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯[b,f]氮䓬-5-酰胺(17.84 克，89%)，熔点：187~189℃。($[\alpha]_D^{20}$=-193° (c=1，吡啶)，相应于 98%的光学纯度，这由手性 HPLC 证实) (LiChroCART 250-4 HPLC Cartridge ChiraDex 5 μm，(Merck)，流速：0.75 mL/min，流动相：0.1 M Na_2HPO_4/甲醇 8：2 水溶液(pH=7.0)，样品 10 μmL0.2 毫克被分析物/毫升流动相，在 254 纳米进行 UV 检测，(R)-(-)-醇的保留时间为 8.74 分钟)。

应当理解上面描述的本发明可以被修改。