



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2008107718/04, 21.04.2006

(30) Конвенционный приоритет:  
29.07.2005 GB 0515690.6

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2009 Бюл. № 25

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 29.02.2008(86) Заявка РСТ:  
GB 2006/001473 (21.04.2006)(87) Публикация РСТ:  
WO 2007/012793 (01.02.2007)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

ПОРТЕЛА ЭНД К.А., С.А. (PT)

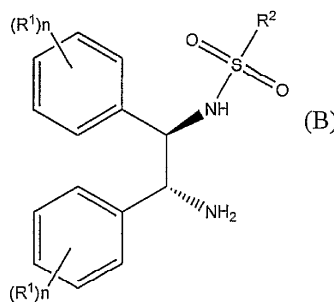
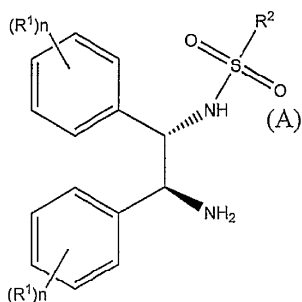
(72) Автор(ы):

ЛЕРМОНТ Дэвид Александер (PT),  
ГРАСА Габриэла Александра (GB),  
ЦАНОТТИ-ДЖЕРОЗА Антонио (GB)

(54) **АСИММЕТРИЧЕСКОЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОКСКАРБАЗЕПИНА**

## (57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения, выбранного из (S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамида или (R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамида, путем восстановления окскарбазепина в присутствии катализатора и гидридного источника, где катализатор основан на комбинации  $[RuX_2(L)]_2$ , где X представляет собой хлор, бром или иод, и L представляет собой ариловый или арилалифатический лиганд, и лиганда формулы (A) или формулы (B):



где  $R^1$  выбирают из группы, включающей  $C_{1-6}$ -алкокси и  $C_{1-6}$ -алкил, n представляет

собой число от 0 до 5, и когда  $n$  представляет собой число от 2 до 5, то  $R^1$  может быть одинаковым или различным, и  $R^2$  представляет собой алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, алкарил или замещенный алкарил;

где гидридный источник выбирают из группы, в которую входят  $NR^3R^4R^5$  и муравьиная кислота, либо  $[R^3R^4R^5NH][OOCN]$  и, необязательно, муравьиная кислота, либо  $[M][OOCN]_x$  и муравьиная кислота, где  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $M$  представляет собой щелочной металл или щелочноземельный металл и  $x$  равно 1 или 2,

и где в ходе процесса рН поддерживают от 6,5 до 8.

2. Способ по п.1, в котором  $X$  представляет собой хлор.
3. Способ по п.1 или п.2, где  $L$  представляет собой *p*-цимол.
4. Способ по п.1 или п.2, в котором  $n$  равно 1 и  $R^1$  представляет собой метоксигруппу или метильную группу.
5. Способ по п.4, в котором  $n$  равно 1 и  $R^1$  представляет собой метоксигруппу или метильную группу в пара-положении.
6. Способ по любому из пп.1 и 2, в котором лигандом формулы (A) или формулы (B) является (S,S)-N-(4-толуолсульфонил)ди(метоксифенил)этилендиамин, ((S,S)-TsDAEN) или (R,R)-N-(4-толуолсульфонил)ди(метоксифенил)этилендиамин, ((R,R)-TsDAEN).
7. Способ по любому из пп.1 и 2, и 5, в котором молярное соотношение окскарбазепина и рутениевого катализатора равно, по меньшей мере, 500:1.
8. Способ по п.7, в котором молярное соотношение окскарбазепина и рутениевого катализатора равно, по меньшей мере, 1500:1.
9. Способ по п.7, в котором молярное соотношение окскарбазепина и рутениевого катализатора равно, по меньшей мере, 2500:1.
10. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8 и 9, в котором гидридным источником являются  $NR^3R^4R^5$  и муравьиная кислота.
11. Способ по п.10, в котором менее двух эквивалентов  $NR^3R^4R^5$  и менее 1 эквивалента муравьиной кислоты добавляют к реакционной смеси в начале процесса.
12. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9 и 11, в котором гидридным источником являются  $[R^3R^4R^5NH][OOCN]$  и, необязательно, муравьиная кислота.
13. Способ по п.10, в котором менее двух эквивалентов  $[R^3R^4R^5NH][OOCN]$  и менее 0,5 эквивалентов муравьиной кислоты добавляют к реакционной смеси в начале процесса.
14. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8 и 9, в котором гидридным источником являются  $[M][OOCN]_x$  и муравьиная кислота.
15. Способ по п.14, в котором менее двух эквивалентов  $[M][OOCN]_x$  и менее 1 эквивалента муравьиной кислоты добавляют к реакционной смеси в начале процесса.
16. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13 и 15, в котором  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой этил, пропил или бутил.
17. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13 и 15, в котором рН поддерживают в пределах от 6,5 до 8 путем добавления, управляемым способом, в ходе взаимодействия муравьиной кислоты.
18. Способ по п.17, в котором рН поддерживают в пределах от 7,0 до 7,8 путем добавления, управляемым способом, в ходе взаимодействия муравьиной кислоты.
19. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13, 15 и 18, в котором восстановление происходит в растворителе и где растворитель включает, по меньшей мере, один

полярный апротонный растворитель.

20. Способ по п.19, в котором растворитель включает диметилформамид или ацетонитрил.

21. Способ по любому из п.11 или 15, в котором восстановление происходит в растворителе, включающем 0-25% ДМФА, 0-25% воды и 75-95% EtOAc или 0-25% ацетонитрила, 0-25% воды и 75-95% EtOAc.

22. Способ по п.13, в котором восстановление происходит в растворителе, включающем 5-25% ДМФА и 75-95% EtOAc, 5-25% ацетонитрила и 75-95% EtOAc, 5-25% ДМФА и 75-95% воды или 5-25% ацетонитрила и 75-95% воды.

23. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13, 15, 18 и 20, в котором процесс осуществляют в условиях нагревания до температуры кипения с обратным холодильником.

24. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13, 15, 18 и 20, в котором восстановление происходит в присутствии катализатора межфазного переноса и катализатором межфазного переноса является галоидная соль четвертичного алкиламмония.

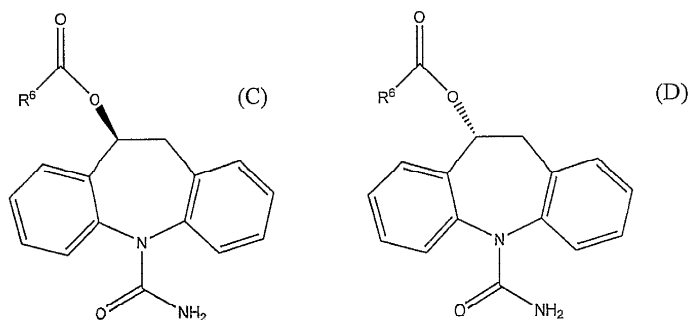
25. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13, 15, 18 и 20, в котором (S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид или (R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид выделяют либо добавлением метилтретбутилового эфира (МТБЕ) и фильтрованием, либо осаждением из смеси метанол/вода или смеси метанол/МТБЕ при 0-5°C.

26. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13, 15, 18 и 20, в котором (S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид или (R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид осаждают путем удаления реакционного растворителя с добавлением воды для поддержания реакционного объема, по существу, на постоянном уровне.

27. Способ по п.26, в котором осажденный (S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид или (R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид выделяют фильтрованием с последующим ресуспендированием в этилацетате и фильтрованием.

28. Способ по любому из пп.1 и 2, 5, 8, 9, 11, 13, 15, 18, 20 и 27, в котором (S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид или (R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамид имеет оптическую чистоту в пределах 92-100%.

29. Способ получения соединения формулы (C) или (D)



где R<sup>6</sup> представляет собой водород, алкил, галогеналкил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкокси, арил или пиридил; включающий первую стадию, представляющую собой способ получения (S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамида или (R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/б,ф/азепин-5-карбоксамида по любому из предшествующих пунктов, и вторую стадию, где

(S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамид или  
(R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамид ацилируют.

30. Способ получения

(S)-(-)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамида, включающий первую стадию, представляющую собой способ получения

(S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамида по любому из предшествующих пп.1-28, и вторую стадию, где

(S)-(+)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамид ацилируют.

31. Способ получения

(R)-(+)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамида, включающий первую стадию, представляющую собой способ получения

(R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамида по любому из предшествующих пп.1-28, и вторую стадию, где

(R)-(-)-10,11-дигидро-10-гидрокси-5Н-добенз/b,f/азепин-5-карбоксамид ацилируют.

RU 2008107718 A

RU 2008107718 A