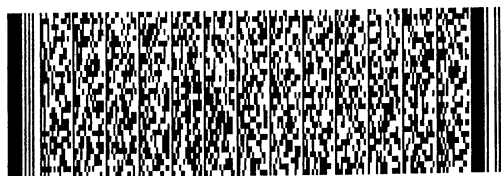
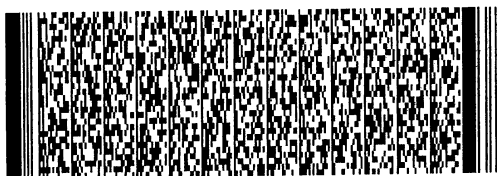


申請日期： 93 2 20	IPC分類 C07D 239/88, 239/74, A61K 31/513, 31/535
申請案號： 93102290	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200418811

一、 發明名稱	中文	用於製造華唑啉(chinazoline)類生物鹼之方法
	英文	PROCESSES FOR THE PRODUCTION OF CHINAZOLINE ALKALOIDS
二、 發明人 (共3人)	姓名 (中文)	1. 堯欽 莫爾曼 2. 魯多弗 馬土許 3. 漢斯來納 霍夫曼
	姓名 (英文)	1. MOORMANN, JOACHIM 2. MATUSCH, RUDOLF 3. HOFFMANN, HANS-RAINER
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE 2. 德國 DE 3. 德國 DE
	住居所 (中文)	1. 德國威內市59368舒爾街5號 2. 德國馬堡35041哈森庫佩路18A號 3. 德國紐威德市56566布爾格霍夫街123號
	住居所 (英文)	1. Schulstr. 5, 59368 Werne, Germany 2. Am hasenkuppel 18 A, 35041 Marburg, Germany 3. Burghofstrasse 123, 56566 Neuwied, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. HF 醫藥研究有限公司
	名稱或姓名 (英文)	1. HF Arzneimittelforschung GmbH
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國威內市59368聖約翰尼斯街5號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. St. Johannes 5, 59368 Werne Germany
	代表人 (中文)	1. 堯欽 莫爾曼
代表人 (英文)	1. MOORMANN, JOACHIM	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2003/02/03	103 04 141.9	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

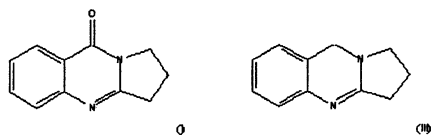
寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製造如下式 (I) 與 (III) 之華啞啉類生物鹼 (chinazoline alkaloids) 之方法。



【先前技術】

化合物 (III) 係為 1, 2, 3, 9-四氫吡咯并 [2, 1-b] 華啞啉。此化合物之俗名為 deoxypeganine 並源自 Zygophyllaceae 科之植物。由於其藥學上的特性，deoxypeganine 被視為是可逆性活性膽鹼酯酶抑制劑的成員之一。

此外，其亦為單胺氧化酶抑制劑。Deoxypeganine 可作為治療用途之醫藥，例如用於治療藥物成癮與依賴 (DE-A 199 06 978)、用於治療阿茲海默性痴呆 (DE-A 199 06 975)、或用於治療尼古丁成癮 (DE-A 199 06 979)。

化合物 (I)，其根據 pegen-(9)-one-(8) 而命名，為合成 deoxypeganine 與此類之其他華啞啉類生物鹼之一重要中間產物。Pegen-(9)-one-(8) (縮寫：pegenone) 之合成係依據 SPAETH 與 PLATZER 之方法 (Ber. 68 (1935), 2221-



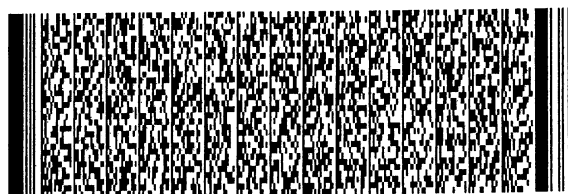
五、發明說明 (2)

2224), 以等莫耳吡咯烷酮轉化 isatonic acid 酞。隨後, 必須於 140 至 160°C 下進行高度真空蒸餾以分離反應副產物。本方法僅適用於小量情況 (在克重範圍), 不適於大量製造。根據 MORRIS、HANFORD 與 ADAMS 的方法 (J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935), 951-954), pegenone (2, 3-三甲撐-4-華啞酮) 之獲得可藉由 (i) 以過氧化氫氧化脫氧瓦絲素。脫氧瓦絲素與 deoxypeganine 相同。或者, (ii), pegenone 可由多步驟合成而得, 以 γ -苯氧丁醯氯化物與鄰胺基苯醯胺反應以得到對應之醯胺。在加熱閉環後, 以溴置換苯甲基, 且隨後再經一次閉環以獲得 2, 3-三甲撐-4-華啞酮 (即 pegenone)。

若 pegenone 為製造 deoxypeganine 所需之起始化合物, 唯一可採用之方法 - 除了前述 SPAETH 與 PLATZER 之方法以外 - 為 Morris 等人所提出的合成法 (ii)。然而, 由於反應步驟多, 所以本方法較不經濟。

Deoxypeganine 之獲得, 較佳之情況為由敘利亞芸香 (駱駝蓬) 中分離, 或者合成。

MORRIS、HANFORD 與 ADAMS 等人 (loc cit., p. 953) 描述了脫氧瓦絲素的製造 (即 deoxypeganine), 其係使用冰醋酸與鋅粉還原 2, 3-(α -羥三甲撐)-4-華啞酮或 2, 3-(α -氯三甲撐)-4-華啞酮 (反應類型: 克萊門森還原)。在氯仿萃



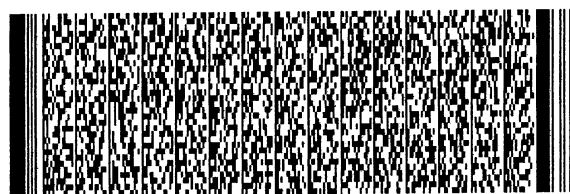
五、發明說明 (3)

取之後，產物由石油醚中結晶分離出。其缺點在於，起始化合物(2,3-(α -羥三甲撐)-4-華唑酮或2,3-(α -氯三甲撐)-4-華唑酮)必須由 peganine(即瓦絲素)開始合成。

根據 SARGAZAKOV 等人的方法 (Khim. Prir. Soedin. 4 (1990), 506-507), deoxypeganine 氯化氫之獲得，可藉由鄰胺基苯甲酸與 2-吡咯烷酮之環化縮合反應以產生脫氧瓦絲素氯化氫(即 pegenone 氯化氫)，且此中間產物隨後進行克萊門森還原反應以得到 deoxypeganine 氯化氫。環化縮合反應於三氯化磷存在下進行，其以甲苯為溶劑。在第一步驟(環化縮合反應)與第二步驟(還原反應)之後，必須進行多次的氯仿萃取。整體而言，生產 2kg 的 deoxypeganine 氯化氫需要大約 50L 的甲苯與 80L 的氯仿。

SARGAZAKOV 等人所述的合成法有幾個缺點。產量僅有 50%，所得產物(deoxypeganine 氯化氫)純度為 94-95%。此法需要大量有機溶劑，尤其是甲苯與氯仿，以及三氯化磷。其缺點在於生態上的原因，並包括安全性與價格。此外，此法需消耗大量的作業時間，因為必須進行多次的氯仿萃取以達到前述之純度。若以 deoxypeganine 作為醫療藥劑用途之觀點而言，使用氯烴尤其不利。

在上述習知之合成方法中，另外的缺點為，由於高比例的反應副產物，以結晶作用分離產物較不可能，只能藉



五、發明說明 (4)

由昂貴的萃取步驟或高度真空蒸餾而得。

【發明內容】

因此，本發明之目的在於揭示前述式 (I) 與 (III) 之華啞啞類生物鹼之製造方法，其中

- 促使產物的產量與純度至少符合習知之方法，或更好；
- 促進製造 deoxypeganine (III) 以作為醫藥之用；
- 可大量製造而無須使用損害環境或健康之物質，尤其是有機溶劑；
- 具有好的原料平衡狀況；
- 實際產生可再循環利用之副產物；
- 利用符合成本效益的起始材料進行；
- 整體而言，以較簡單且更符合成本效益的方法，製造前述之化合物並達到工業上的規模。

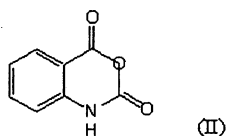
以上及其他目的可意外地由本發明獨立之專利申請範圍第 1、9、18 與 20 項之方法達成，並可由各附屬項之另外之實施例達成。

【實施方式】

根據申請範圍第 1 項，在本發明之方法中，式 (II) 之化合物 (即 isatonic acid 酞)



五、發明說明 (5)

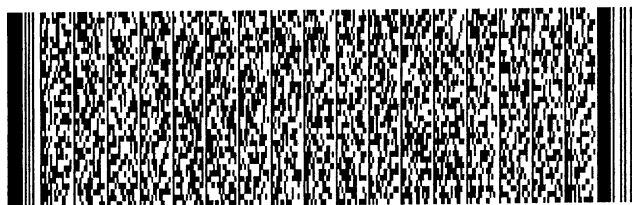


可與2-吡咯烷酮(即pyrrolidinone)反應，以獲得一式(I)之化合物。在此反應中，相對於化合物(II)之用量，使用過量的2-吡咯烷酮。此意謂吡咯烷酮用量大於等莫耳量。較佳之情況為，1.5至5 mol，尤其是2至4 mol，且最佳為2.5至3.5 mol的吡咯烷酮用量，其每一數值均為化合物(II)之相對量。

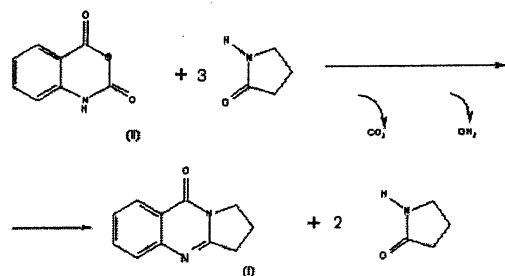
此令人意外之結果為，減少不欲反應產物之形成且初步產物(I)可進行結晶化。此外，可得到高產量(70%)，且純度約99% (NMR)。這要歸功於極佳的結晶能力，可節省昂貴的純化費用，例如高度真空蒸餾。

由於產物的純化可以簡單的結晶法完成，故本方法可用於大量生產。

本方法係根據下列反應式，以下述範例表示



五、發明說明 (6)

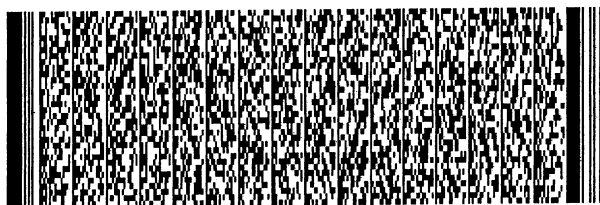


反應在加熱下進行，較佳之溫度範圍為 50 至 200°C。較佳之情況為，初始溫度範圍 70 至 130°C，接著溫度維持在 140 至 200°C；尤其較佳之情況為，初始溫度為 80 至 120°C，隨即 150 至 190°C。

上述之初始溫度，於反應開始後較佳為維持 0.5 至 2 h，特別是 1 至 1.5 h。上述之隨後溫度，較佳為維持 1 至 8 h，特別是 2 至 5 h。

本方法較佳於先有吡咯烷酮供給下進行，隨後再加入化合物 (II)。

其優點在於，可直接以結晶作用由反應混合物中分離產物 (I)。化合物 (I) 之結晶，係將反應混合物冷卻，並植入晶種。結晶作用於室溫下進行，較佳為至少 25°C，較佳範圍在 30 至 70°C，特佳為 40 至 60°C，藉以增強結晶作用。結晶法需要大約 24 h 至 7 天，較佳為大約 50 h 至 100 h。所得結晶包含吡咯烷酮。

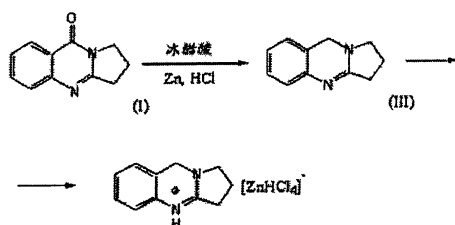


五、發明說明 (7)

本發明進一步關於製造 deoxypeganine (式 (III) 之化合物) 的方法。本方法實際上包含三個步驟：

- (A) 根據專利申請範圍第 1 至 8 項中任一項之方法製造化合物 (I)；
 (B) 還原反應，產生化合物 (III) 之鹽類形式；
 (C) 由鹽類中釋出化合物 (III)。

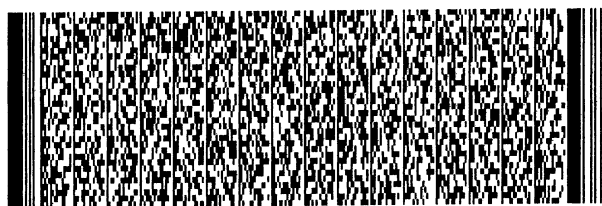
還原反應 (克萊門森還原反應) 之過程，如下列範例所示：



此處所得之化合物 (III) 為鹽類形式；在上述範例中，若還原反應於冰醋酸、鋅與鹽酸存在下進行，可得到四氯鋅鹽。

特佳之情況為，所使用之初始化合物 (I) 為結晶作用分離出之反應產物，此反應產物可由前述方法獲得。

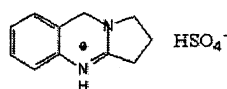
根據本發明之一較佳實施例，還原反應於冰醋酸、鋅 (鋅粉) 與鹽酸存在下進行，較佳為先將化合物 (I) 溶於冰



五、發明說明 (8)

醋酸，並隨後加入鋅與鹽酸。

根據另一較佳實施例，還原反應於加入鋅(如鋅粉)與硫酸之下進行，不使用冰醋酸。如此產生硫酸氫鹽類之化合物(III)：



反應之進行溫度較佳為大約 50 至 90°C，尤其是 70 至 80°C；一般而言，在反應 2 至 3h 後定量終止此反應。在終止反應後，以習知方法移去過量的鋅，例如過濾法。

所得化合物(III)之鹽類形式以簡單且有效之結晶法由反應混合物中分離。就此目的而言，以晶種植入反應混合物中。當發生結晶作用時，剩餘之原液以習知技藝所述之方法進行分離(例如傾析法)。

在上述本發明製造化合物(III)方法之步驟(C)中，步驟(B)所得之鹽類隨後轉化為自由鹼(III)。

此方法一般為於鹽類水溶液中加入一鹼，較佳為 NaOH。



五、發明說明 (9)

根據一特別較佳之實施例，此步驟之進行可獲得熔化態之自由鹼。此反應於溫度高於自由鹼 (III) (即 deoxypeganine) 熔點 (86°C) 之下進行，較佳之溫度範圍為 90 至 100°C。熔化態之自由鹼可以簡單之方式自反應混合物分離，其係將反應混合物冷凍；適用之方法如習知技藝中所示。

根據另一尤其較佳之實施例，熔化態鹼基 (III) 隨後冷卻且冷凍。溶解冷凍之產物以獲得飽和溶液；較佳之情況為，以水作為溶劑。此飽和溶液可藉由加入一鹼 (較佳為 NaOH) 以調整為鹼性，最終產物 deoxypeganine 可由其後的結晶法分離成高純度形式。

本發明從而延伸製造 deoxypeganine (通式 (III) 化合物) 之方法，其包含一步驟，其中該化合物以液體形式由反應混合物中分離出。較特別的是，本發明包含下述步驟之製造方法：

- 將所述之化合物 (I) 還原為化合物 (III)，使化合物 (III) 形成鹽類形式；
- 加入一鹼基，使化合物 (III) 由鹽類中釋出，並由液體形式中分離。

本發明之方法可簡化且更經濟地製造固定量與純度之所述化合物 (I、III)，以作為製造醫藥品所需。特別的優



五、發明說明 (10)

點在於，可節省有機溶劑的使用。

本發明之方法具備下述範例。

範例 1 (比較範例)

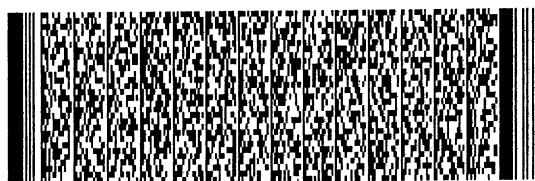
Pegen-(9)-one-(8) (即等同式 (I)) 之，製備係依據 SPAETH 與 PLATZER 之方法 (loc cit., p. 2221) 與 2224，以等莫耳量的 isatonic acid 酞轉化吡咯烷酮。

以 4 kg 的無水 isatonic acid 加熱 2 L 的吡咯烷酮 (莫耳數比 1:1.07)，於鉻鋼容器 (受性：10 l) 中劇烈攪拌進行，溫度為 120°C 直到初步氣體產生。隨後加熱至 160°C 達 10 min，並繼續以 190°C 進行 30 min。在此反應混合物中，可轉移 558g (即 3 mol)，將其熱溶態倒入 1 升的燒瓶 (NS 29)。將鋼管內的殘餘物冷凍，形成黑色玻璃狀物質，其不適用於 pegenone 之分離。

由轉移至燒瓶的反應混合物 (558g) 中，利用蒸餾壓縮器，117g 的 pegenone 可被高度真空蒸餾法蒸餾出並加熱至 120°C；如此產量為 21%。由醚類中之再結晶作用後，測得其熔點為 111°C。

範例 2:

Pegenone 之合成 (式 (I) 之化合物)



五、發明說明 (11)

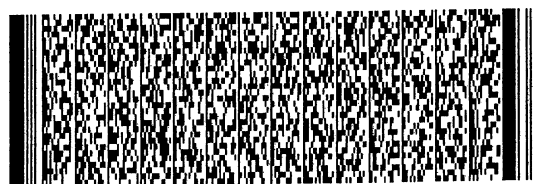
將1mol的isatonic acid 酐 (式(II))與3 mol的吡咯烷酮同時轉化。最終，將吡咯烷酮置於可加熱的鉻鋼容器(30 L)中並加熱至大約100°C，隨後於持續攪拌時，逐漸加入isatonic acid 酐。在大約1h後，全部的isatonic acid 酐均溶解於吡咯烷酮之中。隨後以155至160°C加熱5h(在此過程中，會形成CO₂與H₂O；見上述)，最後以170至180°C短期加熱。

冷卻至大約50°C後，所得物質以pegenone晶種植入，並於室溫下進行結晶作用約50至100 h。藉由增加溫度(至少25°C)，可加快結晶過程(期間僅約2至3天)。將"原液"倒出以分離結晶。

整體而言，所使用之起始化合物有90%以上會被轉化為pegenone。Pegenone晶體之產率為40%；殘餘的pegenone部分則溶於吡咯烷酮之中。根據NMR分析，所得之pegenone晶體仍含有30%-mol的吡咯烷酮；而pegenone之純度約99%。

針對本方法之修正，起始化合物之用量比為1:2.5(isatonic acid 酐:吡咯烷酮)。結晶之pegenone比例可因而增加至大約55%，且純度為大約99%。

範例3：



五、發明說明 (12)

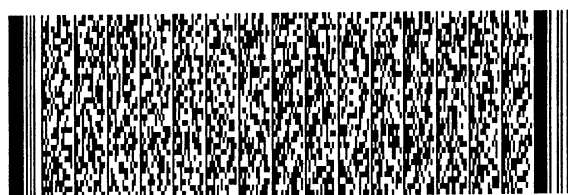
a) 化合物(I)之克萊門森還原反應

Pegenone 結晶之製備係依據範例2 (2.5kg ; 其含量為15%-wt 的 萘咯烷酮 ; 可形成1.83kg 或9.81mol 的純 pegenone) , 於大約50% 之下溶於6.1L (即100.4mol) 的冰醋酸 , 並轉移至鉻鋼容器中(50L) 。隨後 , 小量小量地加入 3.7kg (即56.4mol) 的鋅粉 , 此過程中溫度維持約60 °C 。在大約1h 後 , 小量加入4x3L 的濃HCl (32% ; 等於121.74 mol) , 並持續攪拌2h 。之後 (在大約4 至5h 後) , 以過濾法由反應混合物中移除過量的鋅粉。在植入晶種後 , 約有66% 的deoxypeganine 鹽類被結晶分離出。殘餘的原液以蒸發方式濃縮 , 於是66% 的deoxypeganine 能再次結晶。整體而言 , 約有99% 的deoxypeganine 鹽類被結晶出來。

b) Deoxypeganine 鹼基(化合物(III))之釋出

將獲得的晶體(2.5kg) 溶於熱水中(約11L) 。隨後 , 當混合物加熱至95 至100 °C 時 , 於攪拌之下(約8kg rotulae) 加入NaOH 。如此產生融化態的deoxypeganine , 並由反應混合物中分離出來。在冷凍後 , 產物再度溶於熱水中 , 以得到飽和溶液 , 該溶液以NaOH 調整以達到鹼性。藉由此飽和鹼性溶液 , deoxypeganine 可以結晶法進行分離。

Deoxypeganine 之產量 , 相對於deoxypeganine 鹽類 , 可大於90% , 且純度為99.9% (NMR) 。



五、發明說明 (13)

範例4：

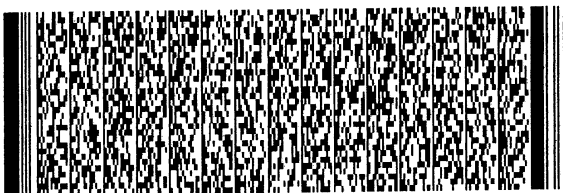
化合物(I)之克萊門森還原反應

(替代方法)

將175g的pegenone結晶(包含30%mol的吡咯烷酮；其相當於150g的pegenone；見範例2)混合750ml的(20%) H_2SO_4 並攪拌加熱(約85°C)約30min。

隨後，逐漸加入260g的鋅粉(期間：約2h)。在大約1h後，再次加入 H_2SO_4 (375ml, 40%)。在全部大約3h後，終止反應，並濾除多餘的鋅粉。

如範例3a)所述，所得之deoxypeganine鹽類係以結晶作用由反應混合物中分離。根據範例3b)所述之方法進行鹼基的釋出。



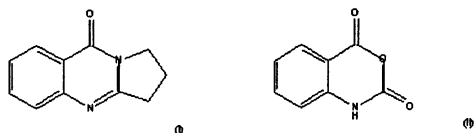
圖式簡單說明

無

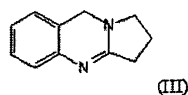


四、中文發明摘要 (發明名稱：用於製造華啞啉(chinazoline)類生物鹼之方法)

本發明係關於一種製造下列式 (I) 化合物之方法，



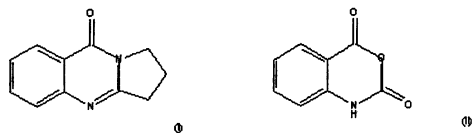
其係以 2-吡咯烷酮轉化式 (II) 之化合物，相對於化合物 (II)，使用過量的 2-吡咯烷酮；以及關於製備下列式 (III) 化合物之方法，包含下列步驟



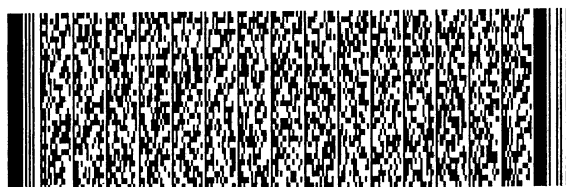
- (A) 製備化合物 (I)；
- (B) 還原反應，產生鹽類形式之化合物 (III)；以及
- (C) 由鹽類中釋出化合物 (III)。

五、英文發明摘要 (發明名稱：PROCESSES FOR THE PRODUCTION OF CHINAZOLINE ALKALOIDS)

The invention relates to processes for the production of a compound of the following formula (I)



by converting a compound of formula (II) with 2-pyrrolidone, said 2-pyrrolidone being used in



四、中文發明摘要 (發明名稱：用於製造華啞 (chinazoline)類生物鹼之方法)

最能顯示發明特徵的化學式為式(III)。

五、英文發明摘要 (發明名稱：PROCESSES FOR THE PRODUCTION OF CHINAZOLINE ALKALOIDS)

excess, relative to compound (II); as well as to processes for the production of a compound of the following formula (III) comprising the following steps:

(A) preparing compound (I);



四、中文發明摘要 (發明名稱：用於製造華唑啉(chinazoline)類生物鹼之方法)

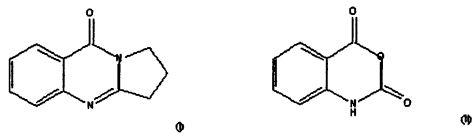
五、英文發明摘要 (發明名稱：PROCESSES FOR THE PRODUCTION OF CHINAZOLINE ALKALOIDS)

(B) reduction reaction, which yields compound (III) in salt form;
(C) liberating compound (III) from the salt.



六、申請專利範圍

1. 一種製造下列式(I)化合物之方法，



其係以2-吡咯烷酮轉化式(II)之化合物，特徵在於相對於該化合物(II)，使用過量的2-吡咯烷酮。

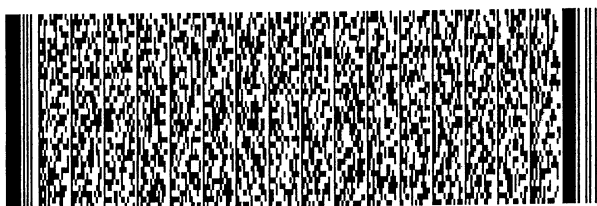
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於隨後的步驟中，該反應產物(I)以結晶作用直接由反應混合物中分離。

3. 如申請專利範圍第1或2項之方法，其特徵在於使用1.5至5 mol，較佳為2至4 mol，尤其較佳為2.5至3.5 mol的2-吡咯烷酮，其中每一數值係相對於化合物(II)的量。

4. 如前述申請專利範圍中任一項之方法，其特徵在於該轉化作用於50至200 °C之下進行。

5. 如申請專利範圍第4項之方法，其特徵在於該反應混合物之溫度起初加熱至70至130 °C，較佳為80至120 °C，且隨後加熱至140至200 °C，較佳為150至190 °C。

6. 如申請專利範圍第5項之方法，其特徵在於該初始溫度維持0.5至2小時，較佳為1至1.5小時，且該隨後溫度維持



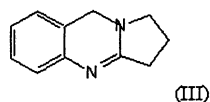
六、申請專利範圍

1 至 8 小時，較佳為 2 至 5 小時。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其特徵在於該反應混合物於冷卻後植入化合物(I)之晶種，並於室溫下，較佳為至少 25 °C，維持 24 小時至 7 天，較佳為 50 至 100 小時，以使結晶作用。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其特徵在於該結晶作用係於 30 至 70 °C 下進行，較佳為 40 至 60 °C。

9. 一種製備下列式(III)化合物之方法，其包含以下步驟：

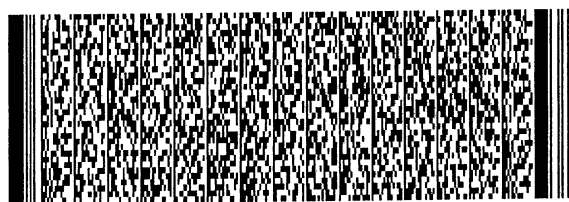


(A) 製備化合物(I)，其係依據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之方法；

(B) 還原反應，使化合物(III)形成鹽類；以及

(C) 由鹽類中釋出化合物(III)。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其特徵在於以申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項以結晶作用所分離之反應產物作為化合物(I)。



六、申請專利範圍

11.如申請專利範圍第9或10項之方法，其特徵在於該還原反應(步驟B)係於鋅與酸之存在下進行。

12.如申請專利範圍第11項之方法，其特徵在於該化合物(I)，較佳為結晶形式，係初步溶於冰醋酸，並隨後加入鋅與氫氯酸。

13.如申請專利範圍第12項之方法，其特徵在於該還原反應係於硫酸水溶液與鋅粉之存在下進行。

14.如申請專利範圍第9至13項中任一項之方法，其特徵在於步驟(B)之後，化合物(III)係以結晶作用由反應混合物中以鹽類形式分離。

15.如申請專利範圍第9至14項中任一項之方法，其特徵在於步驟(C)之該化合物(III)，係加入一鹼由鹽類形式中之釋出，較佳為加入NaOH。

16.如申請專利範圍第15項之方法，其特徵在於步驟(C)係於加熱下進行，而由鹽類中釋出之化合物(III)係以熔化形式呈現。

17.如申請專利範圍第16項之方法，其特徵在於將該熔化



六、申請專利範圍

形式表現之化合物(III)冷卻，並於冷凍後由鹼性水溶液中結晶。

18.一種製造化合物(III)之方法，係始於該化合物之鹽類，其特徵在於化合物(III)以自由鹼溶化形式由鹽類中釋出與結晶。

19.如申請專利範圍第18項之方法，其特徵在於將該溶化形式表現之化合物(III)冷卻，並於冷凍後由鹼性水溶液中結晶。

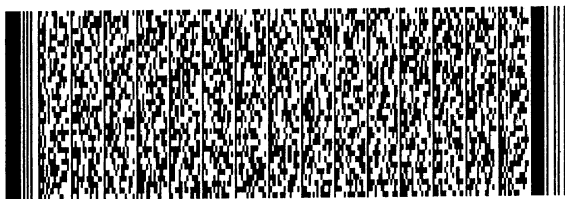
20.一種製造所述之式(III)化合物之方法，其特徵在於包含一步驟，其中該化合物以液態形式由反應混合物中分離。

21.一種製造如申請專利範圍第20項所述之式(III)化合物之方法，其特徵在於該方法包含下列步驟：

-將前述化合物(I)還原成化合物(III)，使化合物(III)形成鹽類形式；以及

-加入一鹼，使化合物(III)由鹽類中釋出並以液態形式分離。

22.一種式(I)化合物之使用，係以申請專利範圍第1至9項中任一項之方法所製造，以製造一自由鹼或鹽類形式之



六、申請專利範圍
式 (III) 化合物。



六、指定代表圖

