844426

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.歐洲　　；2003/07/10；03102095.1 ☑有主張優先權

(1)

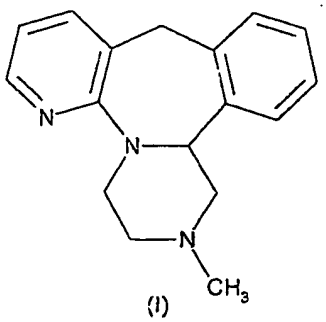
玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種米氮平純鏡像異構物的製備方法，包括用酸進行環閉合。

【先前技術】

米氮平，1，2，3，4，10，14b-六氫-2-甲基-吡咔并[2，1-a]吡啶并 [2，3-c] [2]苯并氮雜草，爲具有式I之四環化合物：



(I)

該化合物具手徵性（chiral）且其消旋混合物廣泛用爲治療抑鬱所用藥物。米氮平的其他醫學用途也已有報導，例如WO 99/25356和WO 01/58453揭示其在睡眠失調症和呼吸的治療中之用途。對於米氮平鏡像異構物所具生物學效應之研究（例如 D'Connor and Leonard，NeuropHarmacology，1986，Vol. 25，pp. 267-270; Kooyman et al.，1994，Vol. 33，pp.501-507; De Boer et al.，NeuropHarmacology，1988，Vol. 27，p8. 399-408; Gower et al.，1988，Vol. 291，pp. 185-201）啓示出該

(2)

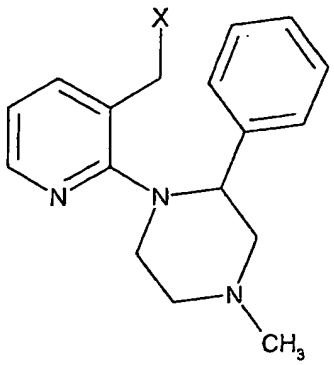
化合物在其純鏡像異構形式中之用途，因而開啓大量製造米氮平純鏡像異構物之需求。本發明提供此等製造方法之改良。

技藝中已知有廣多種方法可用來製備米氮平。US 4062848述及在一4階段合成反應程序中的變異，其中可經由從2-取代菸鹼腈（2-Substituted nicotinitrile）起始完成米氮平的合成。對此途徑的各階段之進一步修改也在隨後於WO 樹脂62782，WO 01/23345和US 6,376,668中述及。

米氮平純鏡像異構物的製備已在US 4062848，WO 00/02782和Selditz et al.， 1998 (J. ChromazograpHy，1998，Vol. 803，pp. 169-177) 中述及。以US 4062848中所揭示的方法，經由將消旋米氮平與二苯甲醯基酒石酸純鏡像異構物在乙醇中反應形成的非鏡像異構鹽予以分段結晶接著用氨水處理再生出游離鹼可得米氮平純鏡像異構物。經由將粗製米氮平再結晶形成純米氮平的其他方法揭示於WO 00/62782之中。Selditz et al. 述及一種分離鏡像異構物的層析法。於此等方法中，在合成途徑的結束時發生拆分（resolution）而導致消旋米氮平混合物之產生。所以，所得每一純鏡像異構化合物的總產率都相當低且可能都不會超過50%。若能有一更經濟的方法以總體改良的產率製備米氮平純鏡像異構物，將爲有益者。

根據US 4062848中所述方法，米氮平可由式（II）化合物的閉環結果而得

(3)



(II)

其中X可表一脫離基，例如羥基，經酯化或醚化的羥基或鹵素，其中可使用多種閉環劑。此等閉環劑的例子包括，例如，硫酸，濃鹽酸，苦味酸，三氟乙酸，磷酸，多磷酸(PPA)，氧氯化磷，三氧化磷，五氧化鏻和路以士酸（Lewis acid）例如氯化鋁，氯化鐵，氯化鋅，氯化鋁，氯化鈦，三氟化硼，五氯化銻和四氯化鋯。於US 4062848中，米氮平的製備例係使用濃硫酸進行閉環。於WO 00/62782中，指出濃硫酸係最佳者。於US 4062848中，有評論到，可於最後閉環步驟中使用純鏡像異構起始物而合成地得到米氮平純鏡像異構物。不過，在WO 00/62782中所述使用濃硫酸的方法不足以保留住光學純度。顯然地，彼等反應條件會促成過度的消旋化。

令人訝異地，頃發現對於經由純鏡像異構式（Ⅱ）化合物的閉環進行的米氮平純鏡像異構物之合成，可以經由從上述閉環劑特異地選擇而保留住起始物的立體化學完整性。

(4)

【發明內容】

本發明因而提供一種包括式（Ⅱ）化合物的閉環步驟之方法，於式（Ⅱ）中X爲一脫離基，該步驟包括處理，其中經由用適當酸在沒有溶劑之下或用一酸和一有機溶劑的適當組合處理使有鏡像異構超量的式（Ⅱ）化合物閉環而形成有鏡像異構超的米氮平。式Ⅱ醇較佳者係以結晶鹽或溶劑合物之形式使用，例如（S）或（R）1-（3-羥甲基-2-吡啶基）-4-甲基-2-苯基哌咁之草酸鹽。視需要地，於反應混合物中加入代卡利特（dicalite，矽藻土）以防止結塊形成。

術語〝米氮平〞於本文中係以其常用來指稱該化學化合物的通用意義使用，可爲鹼及，依內文而定，其鹽和溶劑合物及在用前置字（R）或（S）補充之下，指稱該化合物的鏡像異構物。（S）構型可在常用溶劑中引起正旋光。

術語〝化合物的鏡像異構超量〞指的是在混合物中每一鏡像異構物的量之差值相對於該化合物在該混合物中的總量之比例，係以百分比表出者。例如，在含9克米氮平(90%)的10克混合物中，有4克爲（R）-米氮平且5克爲（S）-米氮平，則（S）-鏡像異構物的鏡像異構超量爲約11%。於縮寫方式中，術語〝具鏡像異構超量的米氮平或化合物〞指的是含有鏡像異構超量的米氮平或化合物之混合物。

若使用純鏡像異構起始物且該閉環係經由使用適當酸在沒有溶劑中或用酸和有機溶劑的適當組合處理而促成者之時，本發明可提供米氮平的純鏡像異構物。

(5)

化合物的純鏡像異構物爲包括少於20%另一鏡像異構物者，其爲具有60%之鏡像異構超量。依本發明方法的特殊條件而定，也可以得到具有少於10%另一鏡像異構物或少於1%另一鏡像異構物之一化合物的純鏡像異構物。所離析出的米氮平之純鏡像異構物的產率典型地不低於50%，不過也可以得到不低於70%的產率。

一脫離基爲在一分子上的反應性官能基，其在形成一新鍵時，會從分子置換掉，如技藝中一般所知者。更特定言之，一脫離基可爲一羥基，其活性酯，如羧酸酯，磺酸酯或磷酸酯，或爲一鹵素。具有此功能的基爲技藝中一般知悉者且其名單可經由參考一般可取得之有機合成手冊而進一步擴充。

本發明方法所用的適當酸係經定義爲後文所提及的特定酸或酸/溶劑組合，或後文未提及，但經實施對酸的適當性之試驗而得之酸或酸/溶劑組合。該試驗係用酸，一候酸酸，與起始物，上面定義的化合物II，或其鹽或溶劑合物，以預定的鏡像異構純度，實施閉環反應，且於反應之後測定所得米氮平的鏡像異構超量。鏡像異構純度的損失程度之量可經由簡單的計算而定出且表爲反應前的起始物鏡像異構超量與反應後產物米氮平的鏡像異構超量之間的差值。若損失率低於40%，則該酸或酸/溶劑組合係適當的酸或酸/溶劑組合。比較嚴格的標準則是可以選擇所造成的減損在低於介於0%與40%之間任何數值的適當酸或酸/溶劑組合，例如35%，30%，25%，20%，15%，10%，5%，

2%，1%，0.5%和0.3%。所以本發明的一方面爲提供一種選擇適合用於立體特異性閉環反應以導致米氮平純鏡像異構物的酸或酸/溶劑組合之方法。該方法包括用任何候選酸或任何候選酸/溶劑組合實施式II（X爲前面所定意義）化合物的純鏡像異構物，或其鹽或溶劑合物，之閉環反應，及測定反應所致鏡像異構超量之減損率並於減損率低於40%時鑑定出適當的酸或酸/溶劑組合。適需要地，可對更適當的酸或酸/溶劑組合施用上述更嚴格的準則。

於沒有溶劑時用的適當酸可爲質子型酸或質子型酸衍生物例如質子型酸酐。先前技藝方法選用來製備消旋性米氮平濃硫酸，或三氯化鋁都不適合。

對於在沒有溶劑時使用適當酸進行閉環反應，特別較佳者爲使用多磷酸或五氧化磷在磷酸中。經建議以低幅超過上面經定義的化合物II的起始物之量使用多磷酸，或五氧化磷/磷酸。若多磷酸對醇（化合物II鹼的重量）之比例(w/w)低於10對1（w/w），或較佳者5對1，甚至更佳者若低於2.5對1時，該反應可得更佳產率及更佳地保留經鏡像異構超量。當多磷酸係以五氧化物和磷酸的量（可能爲1:1至1:9的五氧化物對磷酸的重量（w/w）比例）導入時，係將五氧化磷和磷酸的重量加到高達表出多磷酸之總量。

適當的酸和有機溶劑組合可爲質子型酸或質子型酸衍生物例如質子型酸酐或礦酸與一極性配位溶劑例如乙醇或更高級醇，DMF，DMA或N-甲基吡咯烷酮之組合。更佳者爲使用質子型酸衍生物和N-甲基吡咯烷酮或DMF之組合。特別較佳

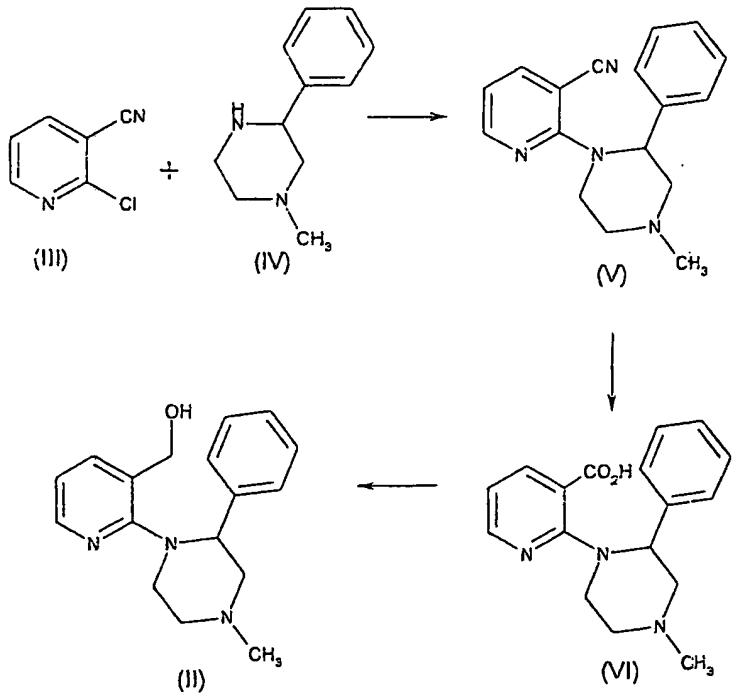
(7)

者爲多磷酸和N-甲基吡咯烷酮或DMF。

酸/溶劑組合:五氧化磷或多磷酸或硫酸/二甲苯; 五氧化磷或多磷酸/氯苯; 五氧化磷或多磷酸/甲苯; 及硫酸/二氯甲烷，都不適合。

雖然閉環反應可在室溫下進行，不過也可以額外加熱來幫助反應。所以，本發明另一方面係包括額外加熱的本發明方法之閉環反應。

式（II）化合物可用US 4062848中所述反應程序1中所示合成途徑予以製備。



反應程序1

如此，可經由用化合物（IV）與氯菸酸腈（III）在有機溶劑，例如四氫呋喃或二甲基甲醯胺內且在一當量鹼例如氧化鉀存在中反應製成化合物（V）。然後經由使用鹼

(8)

水溶液例如氫氧化鉀/醇例如乙醇中將化合物（V）水解，典型地，在回流下，而製備化合物（VI）。於WO 00/62782中述及用來促成腈水解的鹼之莫耳比可以從25莫耳酸（如在美國專利4062848的程序中所揭示者）減低到約12莫耳鹼。最後，經由使用金屬氫化物例如氫化鋰鋁在有機溶劑例如四氫呋喃中將化合物（VI）再度還原可製得化合物（II）。醇官能基轉化成其他脫離基例如羧酸酯和磺酸酯及成爲鹵素之步驟可用技藝中熟知的方法予以達成。

然後可以使用技藝中熟知的方法達成化合物（II）純鏡像異構物之製備。例如，不對稱合成法，如用手徵誘導的合成，將與手徵性酸反應後形成的非鏡像異構性鹽分部結晶或以正相或逆相層析法在手徵性介質上進行層析術分離。此等方法都載於例如〝Chirality in Industry〞（edited by A. N. Collins，G. N. Sheldrake and J. Crosby，1992; John Wiley）。

本發明也包括以本發明方法製得之米氮平純鏡像異構物及用於治療中的彼之藥學組成物。此等組成物可包括一治療有效量的米氮平純鏡像異構物組合著技藝中熟知的藥學上可接受之載劑和賦形劑。

本發明要藉由下面諸實施例予以闡明。

【實施方式】

實施例1a

(12)

。將合併有機層液份用水（22毫升）萃洗三次，用$MgSO_4$脫水並蒸發。此得到0.79克（S）-米氮平（84%），ee爲83%。

實施例9

將（S）-1-（3-羥基甲基-2-吡啶基）-4-甲基-2-苯基哌呾（15.18克，51.05毫莫耳）於乙醇（30毫升）中的溶液加至在溫度48℃的硫酸（30.36毫升）中。於一夜之後，加入額外量的硫酸（30毫升）。4小時之後反應完成。加入水（195毫升）接著加入氫氧化鈉溶液（8.3M）直到沈澱形成爲止。水層用乙酸乙酯萃取。有機層隨後用氫氧化鈉溶液，接著氯化鈉溶液萃取，用硫酸鎂脫水並蒸發。此產生標題化合物（7.97克，59%），ee爲62%。

實施例10

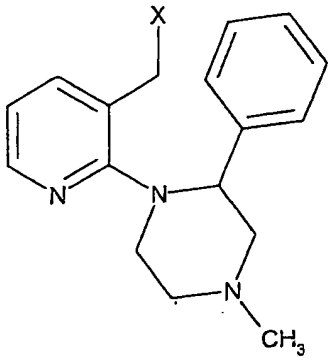
用不適當的酸/溶劑組合以供比較

將濃硫酸（2.2毫升）加到（S）-1-（3-羥基甲基-2-吡啶基）-4-甲基-2-苯基哌呾（0.29克，1.03毫莫耳）。加入二氯甲烷以形成透明溶液。於40℃減壓下蒸發二氯甲烷。在48℃下攪拌反應混合物。4小時之後反應完成。加入氫氧化鈉溶液（1N）直到乳液形成爲止。水層用乙醚萃取。乙醚層用水萃洗，用硫酸鎂脫水並蒸發。此得到標題化合物（0.17克，62%），ee爲36%。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：米氮平（mirtazapine）的純鏡像異構物之製備方法

本發明提供一種米氮平純鏡像異構物之製備方法，包括式（II）化合物之閉環步驟



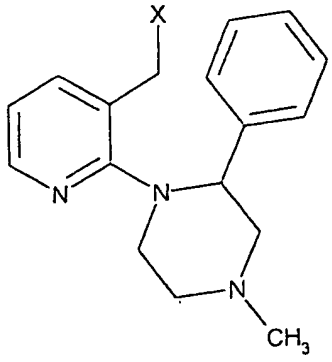
(II)

其中X爲一脫離基，該步驟包括用酸處理，藉此用適當酸在沒有溶劑或用酸和有機溶劑的適當組合處理使有鏡像異構超量（enantiometric excess）的式（II）化合物閉環而形成有鏡像異構超量的米氮平。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：A METHOD FOR THE PREPARATION OF ENANTIOMERICALLY PURE MIRTAZAPINE

The invention provides a method for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine, said method comprising a step of ring closure of a compound of formula (II)



(II)

wherein X is a leaving group, said step comprising treatment with an acid, whereby mirtazapine with enantiomeric excess is formed by the ring closure of the compound of formula (II) with enantiomeric excess by treatment with a suitable acid in the absence of a solvent or a suitable combination of an acid and an organic solvent.

柒、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案指定代表化學式為：無

I335915

附件:第 93118845 號專利申請案中文說明書修正頁
民國 95 年 12 月 27 日呈

（此處由本局於收文時黏貼條碼）

844426

發明專利說明書公告本

95年12月27日修正補充

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：93118845

※申請日期：93 年 06 月 28 日　　※IPC 分類：C07D 401/04, 471/14

一、發明名稱：

(中) 米氮平（mirtazapine）的純鏡像異構物之製備方法

(英) A method for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）歐嘉隆藥廠
（英）N.V. ORGANON
代表人：（中）1.赫　克拉克2.普　溫森比克
（英）1.KRAAK, H.　2.VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.
地　址：（中）荷蘭奧斯市克魯斯特街六號
（英）Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands
國籍：（中英）荷蘭　NETHERLANDS

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：（中）約翰斯　威林佳
（英）WIERINGA, JOHANNES HUBERTUS
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

2.姓　名：（中）雅吉亞納斯　凡
（英）VAN DE VEN, ADRIANUS ANTONIUS MARTINUS
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

3.姓　名：（中）吉拉德斯　坎伯門
（英）KEMPERMAN, GERARDUS JOHANNES
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

I335915

附件:第 93118845 號專利申請案中文說明書修正頁
民國 95 年 12 月 27 日呈

（此處由本局於收文時黏貼條碼）

844426

發明專利說明書公告本

95年12月27日修正補充

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：93118845

※申請日期：93 年 06 月 28 日　　※IPC 分類：C07D 401/04, 471/14

一、發明名稱：

(中) 米氮平（mirtazapine）的純鏡像異構物之製備方法

(英) A method for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）歐嘉隆藥廠
（英）N.V. ORGANON
代表人：（中）1.赫　克拉克2.普　溫森比克
（英）1.KRAAK, H.　2.VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.
地　址：（中）荷蘭奧斯市克魯斯特街六號
（英）Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands
國籍：（中英）荷蘭　NETHERLANDS

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：（中）約翰斯　威林佳
（英）WIERINGA, JOHANNES HUBERTUS
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

2.姓　名：（中）雅吉亞納斯　凡
（英）VAN DE VEN, ADRIANUS ANTONIUS MARTINUS
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

3.姓　名：（中）吉拉德斯　坎伯門
（英）KEMPERMAN, GERARDUS JOHANNES
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

[S]-米氮平製備

將(S)-1-(3-羥基甲基-2-吡啶基)-4-甲基-2-苯基哌啡(0.23克，1.03毫莫耳)溶解在N-甲基吡咯烷酮(10毫升)之中。將所得溶液滴加於81℃攪拌中的多磷酸(1.46克)/N-甲基吡咯烷酮(5毫升)之中。在100℃下攪拌反應混合物72小時。然後用氫氧化鈉溶液和乙醚予以稀釋。分出有機層並用水萃洗兩次。加入硫酸鎂，過濾移除並蒸發濾液。得到標題化合物(0.19克，68%)爲油狀產物。該產物的鏡像異構超(ee)爲99.2%。

實施例1b

將(S)-1-(3-羥基甲基-2-吡啶基)-4-甲基-2-苯基哌啡(7.02克，24.7毫莫耳)於N-甲基吡咯烷酮(10毫升)中的溶液加至多磷酸(41.8克)和N-甲基吡咯烷酮(10.5毫升)的混合物中。將反應混合物加熱到130 ℃ 1小時。於反應混合物中加入水(152毫升)，代卡利特(8.8克)，甲苯(76毫升)和33%氫氧化鈉溶液(128毫升)。分出水層並用甲苯(76毫升)萃取兩次。將合併甲苯層用水(76毫升)萃洗三次，用$MgSO_4$脫水並蒸發。得到4.63克(S)-米氮平(70%)，ee爲99%。

實施例2

[S]-米氮平之製備

(S)-1-(3-羥基甲基-2-吡啶基)-4-甲基-2-苯基哌啡(0.30克，1.0587毫莫耳)溶於18.75毫升二甲基甲醯胺。於此溶液中加入0.75克dicalite(矽藻土)和1.5克多磷酸。反應混合物在100 °C攪拌1天。接著以氫氧化鈉稀釋及以乙醚萃取。有機層經水沖洗二次，以硫酸鎂乾燥，過

濾，及蒸發濾液。得標題化合物(0.19 克，68%)，爲油狀產物。產物的ee值爲99.2%。

實施例3

[S]-米氮平之製備

將 (S) - 1- (3-羥基甲基-2-吡啶基) -4-甲基-2-苯基哌啡(0.50克，1.76毫莫耳) 溶解在N-甲基吡咯烷酮 (7.5毫升)之中並加熱到100 ℃。於該混合物中加入代卡利特 (0.62克) 和五氧化磷(1.26 克)。於66 小時之後，完成反應。於反應混合物中加入水。然後將其過濾。經由添加4N 氫氧化鈉溶液將pH調整到14。水溶液用乙醚萃取。有機層用硫酸鎂脫水並蒸發。此得到標題化合物(0.24，51%)，ee爲99.7%。

實施例4

[S]-米氮平之製備

於 (S) - 1- (3-羥基甲基-2-吡啶基) -4-甲基-2-苯基哌啡(0.5克，1.77毫莫耳) 中加入多磷酸 (9.6克)。將反應混合物加熱到100 ℃ 20小時。用水 (6.5毫升) 稀釋反應混合物並經由添加4N氫氧化鈉溶液將pH調整到8。用乙酸乙酯萃取水層。有機層用水萃洗，用硫酸鎂脫水並蒸發。此得到標題化合物 (0.29克，62%)，ee爲76%。

實施例5

於 (S) - 1- (3-羥基甲基-2-吡啶基) -4-甲基-2-苯基哌啡(1.0克，3.53毫莫耳) 中加入多磷酸 (2克)。將反應混合物加熱到130 ℃ 18小時。用水 (6.5毫升) 稀釋反應混合物並經由添加4N氫氧化鈉溶液將pH調整到8。用乙酸乙酯萃取水

層。有機層用水萃洗，用硫酸鎂脫水並蒸發。此得到標題化合物 (0.71克，76%) ，ee爲98%。

實施例6

將 (S) - 1- (3-羥基甲基-2-吡啶基) -4-甲基-2-苯基哌啡 (1.0克，3.53毫莫耳) 於二氯甲烷中的溶液加到用85%磷酸 (2.8克) 和五氧化磷 (1.3克) 所製備的多磷酸。將反應混合物加熱到130 ℃ 18小時。用水 (6.5毫升) 稀釋反應混合物並經由添加4N氫氧化鈉溶液將pH調整到8。用乙酸乙酯萃取水層。有機層用水萃洗，用硫酸鎂脫水並蒸發。此得到標題化合物 (0.79克，84%) ，ee爲83%。

實施例7

於多磷酸 (20克) 中加入 (S) - 1- (3-羥基甲基-2-吡啡基) -4-甲基-2-苯基哌啡草酸鹽 (13.2克，35.3毫莫耳) 。在130 ℃下攪拌反應混合物18小時。於反應混合物中加入水 (220毫升) ，乙酸乙酯 (220毫升) ，和33%氫氧化鈉溶液 (65毫升) 。分出水層並用乙酸乙酯 (220毫升) 萃取兩次。將合併有機層液份用水 (220毫升) 萃洗三次並蒸發。此得到7.9克 (S) -米氮平 (84%) ，ee爲99.2%。

實施例8

於多磷酸 (4克) 中加入 (S) - 1- (3-羥基甲基-2-吡啡基) -4-甲基-2-苯基哌啡草酸鹽 (1.32克，3.53毫莫耳) 。在130 ℃下攪拌反應混合物18小時。於反應混合物中加入水 (22毫升) ，乙酸乙酯 (22毫升) ，和33%氫氧化鈉溶液 (6.52亮升) 。分出水層並用乙酸乙酯 (22毫升) 萃取兩次

99年9月23日修(更)正本 公告本

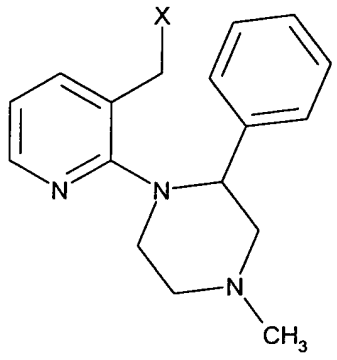
拾、申請專利範圍

附件5A: 第 93118845 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 99 年 9 月 23 日修正

1.一種製備米氮平(mirtazapine)的一鏡像異構物之方法，其中該鏡像異構物包含少於 10%的另一鏡像異構物，該方法包括令式(II)化合物進行閉環反應，



II

其中 X 是一脫離基，該反應包含以酸處理，該方法的特徵在於經由使用酸或酸/溶劑組合予以處理，使該式(II)化合物之鏡像異構純質的 R-或 S-鏡像異構物進行閉環反應，而形成該米氮平的鏡像異構物，其中該酸或酸/溶劑組合係選自下列群組：

a) 多磷酸且無溶劑存在，且因而多磷酸與該式(II)化合物之重量比爲低於 2.5：1；或

b) 多磷酸且在溶劑 N-甲基吡咯烷酮或 DMF 的存在下；或

c) 五氧化磷且在溶劑 N-甲基吡咯烷酮的存在下。