

申請日期	P0.5.P
案 號	P0111072
類 別	(07D) 487/02

公告^{A4}本

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	製備6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸
	英 文	PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-(4-CHLOROPHENYL)-2,2-DIMETHYL-7-PHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-5-YLACETIC ACID
二、發明 創作人	姓 名	1.湯瑪士 坎默米爾 THOMAS KAMMERMEIER 2.史蒂芬 勞佛 STEFAN LAUFER 3.菲利普 麥克樂 PHILIPP MERCKLE 4.翰斯-甘特 史翠格 HANS-GUNTER STRIEGEL 均德國
	國 籍	
住、居所		1.德國俄姆市史威曼街7號 2.德國布勞比倫市卡爾街65/2號 3.德國布勞比倫-威勒市威勒海德路39號 4.德國布勞斯汀市俄姆兒街6/7號
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商麥克樂公司 MERCKLE GMBH
	國 籍	德國
住、居所 (事務所)		德國俄姆市葛瑞夫艾可街3號
	代 表 人 姓 名	菲利普 麥克樂 PHILIPP MERCKLE

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號：，☐有 ☐無主張優先權墨西哥 2000年01月28日 001047 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

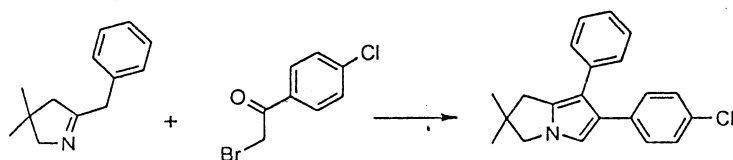
訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於製備 6-(4-氯苯基)-2,3-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸(ML 3000)及 ML 3000 之新穎多晶形物，稱作多晶形物 A，之製法。

ML 3000 是一種有前景的環氧酶及 5-脂氧合酶抑制劑，是以適用於治療各類風濕疾病及個類敏感引起的疾病的預防，見，例如，Drugs of the Future 1995，20(10)：1007-1009。於此出版物中也可找到其可能的製備途徑。其他的製備可能性見於 EP-A-397175，WO 95/32970，WO 95/32971，WO 95/32972，Archiv der Pharmazie 312,896-907 (1979)；及 321，159-162 (1988)，J. Med. Chem. 1994 (37)，1894-1897，Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330，307-312(1997)。所有這些合成中，吡咯辛母構造之構成是根據下反應計劃進行。

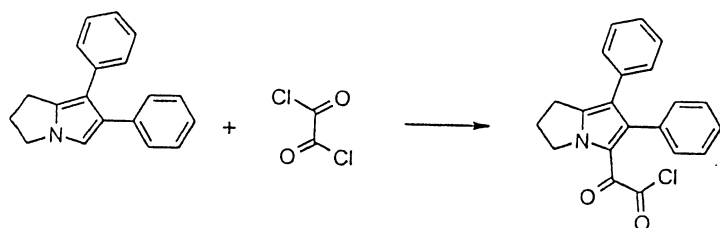


此反應是在二氯甲烷，乙醇或二乙醚內進行。反應中生成的溴化氫藉加碳酸氫鈉水溶液截留。

然後將醋酸根藉與二氮醋酸乙酯或乙基草醯氯反應引入 5 位，再行水解或是以肼水解並使酮基水解及還原。

Arch. Pharm. 312，896-907 (1979)說明如下的反應：

五、發明說明(2)



此反應是以苯作溶劑進行。然後將COCOC1基不轉化成醋酸基而是與二乙基胺反應。

WO 95/32970, WO 95/32971及WO 95/32972說明藉以吡咯辛化合物與草醯氯或乙基草醯氯反應然後再用胼及氫氧化鉀還原將醋酸根引入構造上與ML-3000相似的化合物內(Huang Minlon variant of the Wolff-Kishner reduction)。有關此實驗工序的詳細信息只見於WO 95/32971之實例5C。吡咯辛化合物與草醯氯的反應是在THF內進行。將水及胼水合物加於反應產物內，蒸發去四氫呋喃，殘餘物用乙二醇處理，再用氫氧化鉀處理，加熱至140°C，同時除去水。然後用水處理此反應混合物，酸化，將沉澱的羧酸溶於二乙醚內。於乾燥劑如無水硫酸鈉或硫酸鎂，上攪拌此醚溶液一段時間，然後任其靜止，再濾去水飽和的硫酸鹽，最終熱蒸發去醚，得純化產物。此物質由母液結晶，濃縮收集並乾燥。

工業上製備ML 3000時，是利用草醯氯引進醋酸根。但是現已發現，在上述分離及粗製產物的純化步驟後，有時產出率或降低，在純化及進一步乾燥過程中會有分解產物生成，所以又需以重結晶再作一次ML 3000純化，以確保醫藥品質。

五、發明說明（ 3 ）

於前述製備方法中，結構上類似ML 3000的化合物是以如下方法純化及結晶。

於J. Med. Chem. 1994, 37, 1894-1897中，將水解乙基酯所得的乙醇/ML 3000鈉鹽的鹼溶液用磷酸酸化，再用三份二乙醚及一份二氯甲烷的混合物萃取。將於硫酸鈉上乾燥及汽提去溶劑混合物後的固體再懸浮於二異丙基醚內，過濾並乾燥。關於ML 3000之製備請參考Arch. Pharm. 321, 159-162 (1988)(其討論見下)。

於Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307-312 (1997)中，由2-氧醋酸前體根據Huang-Minlon法製成的雜環構造的ML 3000類似物係藉用二乙醚洗離短二氧化矽膠柱所得洗離液濃縮製得。

於Arch. Pharm. 321, 159-162(1988)中，將與ML 3000構造上有關的某些酸的乙基酯於乙醇KOH內水解，水解後，用6%強度的磷酸由甲鹽的水/乙醇母液釋出酸，再溶於二乙醚內。代容積減少後，將其酸吸附於中性氧化鋁上。用醚洗離中性雜質後，用磷酸二氫鈉水溶液使羧酸脫離礦物支撐，再溶於乙醚中。將此第二次的二乙醚萃取物濃縮至結晶，分離晶體，加戊烷沉澱出第二批結晶，再將醚母液容積減少。

依據Kiefer理論(Frankfurt, 1992)要製備吡咯辛-5-基乙酸類似物時，將對應的2-氧醋酸作Huang-Minlon還原。在釋出含於鉀鹽的反應混合物中的吡咯辛-5-基乙酸前，先以醋酸乙酯將水/鹼性產物相作初步萃取以移除中性至鹼性雜

五、發明說明(4)

質。然後用6N HCl沉澱出羧酸，並溶於二乙醚內。此二乙醚萃取物用水洗，乾燥，完全除去溶劑製成為結晶固體，此固體再用冷二乙醚洗。

根據前述已知方法所製的ML 3000結晶粉樣品以X-射線粉繞射測定，比較彼此的繞射圖。粉譜。物質樣品再用區別掃描量熱法(DSC)或用熱解重量分析法(TGA)作進一步研究。粉繞射測定及DSC測定顯示，用二乙醚結晶後開始稱成的物質為棒狀結晶形式的醚溶劑合物。再用醋酸乙酯結晶後，形成菱形的醋酸乙酯溶劑合物。現已知此等溶劑合物是不安定的。其在真空及/或高溫下分解，只釋出一點點溶劑，大部分成為多晶形物質，而此多晶形物質中仍含殘餘溶劑，而此殘餘溶劑中於乾燥後可測出分解物質的增加。以DSC技術可發現溶劑合物的有特點的脫溶劑溫度的變化。

以肼法製得然後又從因礦物酸變酸性的反應混合物中沉澱出的作為鉀鹽粗製ML 3000，也含肼，副產物及分解產物(脫羧基化產物及二聚物)，除了鉀鹽的不易溶於水的性質外，也是污染物。這需再作純化。例如，除去肼成分，此粗製結晶酸必須以稀礦物酸洗數次，和是萃取其溶液以降低純物質內肼的含量，使達無害殘留量的範圍。

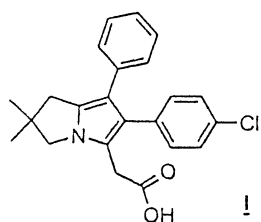
到現在為止公佈的方法無一能產出無限制使用於人的物質。

所以本發明的目的在提供製備ML 3000的方法，以此法可製得高純度的結晶形式的ML 3000。

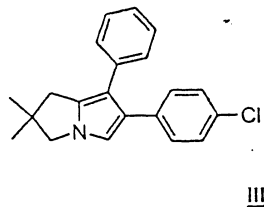
五、發明說明(5)

令人驚奇的是，現已發現如果以對應的吡咯辛化合物與草醯氯及胼反應，再將反應產物作特定收取，此目的即可達到。而且，現已發現，在收取中可生成新穎多晶型 ML 3000 (多晶型 A)。

所以，本發明係關於製備式 I 化合物 (ML 3000) 的方法



其是以式 III 化合物



與草醯氯反應，所得產物以胼及鹼金屬氫氧化物於高溫在水相內處理，處理完後加醚生成三相系統，此醚是與水不混溶或只有限度混溶的，將中相酸化即得式 I 化合物。

圖解簡述：

圖 1 顯示 ML 3000 結晶多晶型 (多晶型 A) 之 DSC 圖。

圖 2 顯示多晶型 A 之 IR 譜。

圖 3 顯示多晶型 A 之 X-射線繞射譜。

圖 4 顯示 ML 3000 醋酸乙酯溶劑合物 (多晶型 C) 之 DSC 譜。

五、發明說明(6)

圖5顯示多晶型C之IR譜。

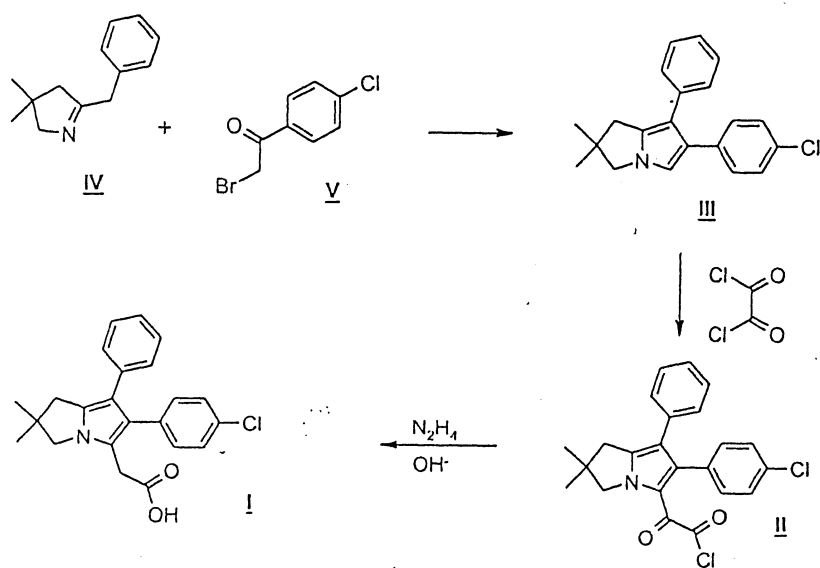
圖6顯示多晶型C之X-射線繞射圖。

圖7顯示ML 3000二乙醚溶劑合物(多晶型E)之DSC譜。

圖8顯示多晶型E之IR譜。

圖9顯示多晶型E之X-射線繞射圖。

根據本發明方法製備6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸(ML 3000)可以如下反應方程式表示，以式IV化合物起始



式IV化合物是已知的。其說明見於，例如，Arch. Pharm. 321, 159-162 (1988)。其可以氯化苄基鎂與3,3-二甲基-4-氯丁腈反應製備，如J. Med. Chem. 37, 1894-1987(1994)內所述。此反應是於惰性溶劑內進行，如醚或烴屬如甲苯。然後用式IV化合物與 ω -溴-4-氯乙醯苯V反應。 ω -溴-4-氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

乙醯苯及其製備是已知的，其說明見於，例如，Bull. Soc. Chim. Fr. 21, 69 (1899)。

此反應一般是於極性有機溶劑內進行。適宜的極性有機溶劑是，具體說， C_1 - C_4 -醇，如甲醇，乙醇，異丙醇或醚如二乙醚，THF，或二噁烷。此等反應成分可以等莫耳量使用。但一般而言， ω -溴-4-氯乙醯苯是超量使用，例如達40莫耳濃度%的量。

為要捕捉反應中釋出的溴化氫，此反應是在有鹼的存在下進行。較佳是用於無機鹼，特別是碳酸氫鹼金屬或碳酸鹼金屬，特佳是鈉和鉀化合物。有機鹼可以水溶液形式使用。但現已證明特佳是用固體無機鹼。這可減少副產物並易於分離無機產物。無機鹼一般是以等莫耳量使用，視釋出的溴化氫的量而定。較方便是使用超量的無機鹼，如達1.8當量。而且已證明此反應是在無光下進行較宜。反應溫度可在大幅度內變化。但較佳是在0至50°C進行。

式III化合物可以習用方式藉除去生成的鹽或溶劑製得。以此法製得式III化合物的產出率至少40%，純度至少97%。具體地說，於5-位有4-氯苯基的異構物不多於約1.5%，一般是約1%。

然後用式III化合物與草醯氯反應。一般是用有機溶劑，如醚，特別是二乙醚，甲基第三-丁基醚，四氫呋喃或二噁烷，烴屬如甲苯，或氯化烴屬如二氯甲烷。較佳是用四氫呋喃。

一般反應溫度是-20至+30°C。為達此要求，放熱是藉控

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

氮呋喃及特別是二乙醚。

加醚的結果導致3-相系統生成。最上面的相是醚相，其內含有機雜質。最下面的相是強鹼水性相，內含無機成分。中間相是油相，其內主含ML-3000與反應中所用的氫氧化鹼金屬所成的鹽，不易溶於含二乙二醇的鹼水相。令人驚奇的是，現已發現，中相內含高純度的ML-3000鹽。

分離各相，中相用水及只與水作有限度混溶的醚，例如二乙醚或甲基第三-丁基醚的混合物處理，用無機或有機酸如鹽酸，硫酸，磷酸，醋酸，草酸或檸檬酸，酸化至pH 1至2。然後將ML-3000溶於醚相內。如有需要，可將醚相用酸或水以習用方式作進一步萃取。如有需要，可用活性炭或加其他吸附劑如[sic](例如膨潤土)作純化處理。

加進去生成3-相系統所需的醚和水的量並十分重要。一般而言，是加足以生成相並易於分離的醚及水。一般而言，是每份重量的起始物質用5至10份重量的水及3至20份重量的醚。

由醚相收取ML-3000可以不同方法進行。例如，可將醚蒸法，用醋酸乙或異丙醇結晶回收ML-3000。蒸發醚時，即有醚溶劑合物結晶，如是使用二乙醚，其含1溶劑分子至2分子ML 3000。如是使用醋酸乙酯，則製得對應的溶劑合物，其含一醋酸乙酯分子至2分子ML 3000。

然而，醚相中較佳加至少一種較醚為高沸點的烴屬，如有需要，至少蒸餾去部分醚，以習用方式分離固體結晶形式的ML-3000沉澱物，例如，以過濾或離心方式由母液收

五、發明說明 (10)

取，再於稍高溫度真空乾燥。較佳是用至少較醚沸點高 30°C ，特佳是至少高 40°C 的烴屬。如有需要，在蒸餾醚後用足量的烴屬，使其量約為2-至15-倍(容積)。

烴屬可以是直鏈或支鏈脂肪族烴屬，較佳有6至12個碳原子。其例是正-己烷，正-庚烷，正-辛烷，異辛烷，正-癸烷，環己烷，環庚烷。較佳是正-庚烷或庚烷異構物的混合物，以及環己烷。

令人驚奇的是，現已發現，在以烴屬處理ML 3000的醚溶液時，例如前述醚相，可製得一種新穎的幾無溶劑的ML 3000晶體，即多晶型A。多晶型A於DSC圖上有吸熱(50°C 至 200°C)，此在 155 至 170°C 範圍內。此DSC圖見圖1。

多晶型A可由無定型ML 3000或其其他晶體變形(多晶型C及E，見實例4及5)以烴屬於高溫，例如 40 至 110°C 範圍，處理製得。此以烴屬之處理較佳是藉攪拌萃取(研磨)進行。

多晶型A於IR譜上尚有如下明顯的峰(以1:3比用KBr研磨；購自Perkin Elmer的Spektrum 2000 FT-IR分光計；用program Spektrum 2.00作對照；測定是用慢反射進行)：波數(公分 $^{-1}$)：1706；1601；1536；1487；1463；1450；1441；1413；1395；1383；1369；1293；1219；1177；1099；1013；836；765；698。

IR譜如圖2所示。

多晶型A之X-射線繞射圖(粉繞射)如圖3所示。多晶型A有如下特點的d值11.9；4.2；4.0，(2θ ：7.5；21.2；22.4)。

多晶型A之微粒大小分佈較窄，平均微米大小(以Helios-

五、發明說明 (11)

Sympatec系統之雷射譜測定；乾分散劑RODOS；焦長50毫米)為30至50微米。但溶劑合物之微粒大小分佈較寬，約10微米的細粒物質所佔比例較高，高粗粒含量約1毫米，平均微米大小約100至150微米)。

與已知溶劑合物及ML 3000無定形物相比，多晶型A有明顯的優點。由於結晶構造的關係，多晶型A於乾燥及儲存時都安定。觀察不到相變及二次凝集，這在無定形情形是觀察得到的。此外，因為收取過程中結晶構造中無雜質，所以多晶型A除度較高。

多晶型A有相對小表面積的緊密晶體系統。與無定形ML 3000相比，表面現象，如靜電荷，黏附，吸附等，只有很小程度。此種晶體構造還需高化學安定性，而無定形ML 3000有高表面積，所以相對易於氧化分解。

溶劑合物儲存時不安定，因為其本身於室溫即釋出溶劑。此過程發生的相變轉變成無溶劑的無定形物並不是明顯地進行。在溶劑合物老化過程中，晶體系統中留有空腔。所以此物質有較嚴重的氧化降解。此外，產物在老化中發生較寬的微粒大小分佈，此種微粒分佈對流性質及進一步加工有不利影響。

在本發明方法中，由式III化合物起始，ML-3000的產出率至少為70%。與前此技藝相比，此法有相當大的改進。根據WO 95/32971之實例5C，類似ML-3000化合物的產出率只有29%[空白]。令人驚奇的是，所得ML-3000為高純度的無溶劑結晶形。以氫氧化四丁基銨作滴定所測得的濃度為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

100%。重金屬濃度 < 10 ppm，灰(ash)量為 0%。ML-3000 的異構物及衍生物總合 < 0.2% (以 HPLC 測定)，殘餘溶劑濃度小於 0.2% (以頂端空間氣體色層分析法測定)。

根據本發明的化合物(多晶型 A)已證明為有效的環氧酶及/或脂氧化酶抑制劑。其不同處在於有強止痛作用及對環氧酶(CO)及脂氧化酶(LO)有均一抑制作用($IC_{50}LO/IC_{50}CO \sim 1$)。所以其可用於治療伴有花生四烯酸代謝改變的各種疾病。具體地說，是風濕型疾病及預防過敏引起的疾病。是以，本發明化合物是有效的抗炎劑，止痛劑，退燒劑及抗過敏劑，及有抗氣管收縮活性，更可用於血栓預防及過敏與膿毒性休克，以及用治療皮膚疾病，如牛皮癬，蕁麻疹，急性及慢性過敏性與非過敏性皮炎。還可用於治療血膽固醇過多。

本發明化合物可作為單獨治療活性化合物或作為與其他治療活性化合物的混合物給予。其可以其原形給予，但一般是以醫藥組合物形式給予，即活性化合物與醫藥上可接受的賦形劑，特別是載體或稀釋劑及/或添加劑，的組合物。此化合物或組合物可經腸給予，例如經口或經直腸給予，或非經腸給予，例如經皮下，靜脈內，或肌肉內給予，但較佳是以經口劑形給予。

醫藥組合物及醫藥載劑或稀釋劑的型式取決於所需給予型式。經口組合物可製成，例如，錠或膠囊，且可含習用的賦形劑，如結合劑(例如糖漿，阿拉伯膠，明膠，山梨糖醇，黃耆膠或聚乙烯吡咯酮)，填充劑(例如乳糖，蔗糖，

五、發明說明(13)

玉米澱粉，磷酸鈣，山梨糖醇，或甘油)，滑潤劑(例如硬脂酸鎂，滑石粉，聚乙二醇或二氧化矽)，崩潰劑(例如澱粉)或濕潤劑(例如月桂基硫酸酯鈉)。經口液體製劑可製成水性或油性懸浮液，溶液，乳液，糖漿，酏，或噴劑等，也可製成乾散供以水或其他適宜的載劑重建。此型的液體製劑可含習用的添加劑，例如懸浮劑，矯味劑，稀釋劑或乳化劑。供非經腸給予時，可用習用醫藥載劑的溶液或懸浮液。

根據本發明的治療可藉給予有效量的化合物執行，一般是根據醫藥操作調配，給予要治療的個別病主，較佳是哺乳動物，特別是人。此類治療的適應症及應如何作治療取決於個別案件，醫學評估(診斷)，病徵，症狀及/或功能缺失以及發展成特定病徵，症狀及/或功能缺失的可能，以及其他因素。

一般是，治療是藉單一和重複每日給予進行，如果適宜，可與其他活性化合物或含活性化合物的製劑一起給予，以使被治療的個別人的每日給予劑量為約0.1毫克至約1000毫克，特別是0.5毫克至約100毫克/公斤體重。

下列實例說明本發明，並非限制本發明。

本發明說明中所指的DSC圖及X-射線繞射譜(粉折射圖)係如下取得：

DSC分析是用購自Mettler的TA 4000系統(測定細胞DSC-20；自動顯影機T11；用TA-72程式分析)完成。加熱速度為5°C/分鐘，在熔解範圍2°C/分鐘內。

五、發明說明 (14)

粉折射圖是用購自 Stoe, Darmstadt 的 STOE 粉繞射系統測定，使用黑色 CuK α 1 放射。

實例 1

6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛

將 4.64 公斤 (190.9 莫耳) 鎂及 18.8 公斤二乙醚相繼引入抽空的通過三次氮氣的 250 公升反應器內。將醚加熱至回流。關掉攪拌器，加 0.03 公斤碘及 0.5 公斤 (4 莫耳) 苄基氯，此時鎂與鹵素化物立即開始反應 (褪色並混濁)。開動攪拌器，用加料導管費時 2 小時加 23.5 公斤 (185.6 莫耳) 苄基氯於 37.8 公斤二乙醚內的溶液，此黑灰色混合物強烈回收。加完後，將 Grignard 溶液再維持回流 2 小時。用加料導管費時 1.5 小時於回流溫度加 17.7 公斤 (134.6 莫耳) 蒸餾過的 4-氯-3,3-二甲基丁腈於 48.5 公斤二乙醚內的溶液。再將此反應混合物回流 2 小時。然後於正常壓蒸餾去灰色懸浮液內的二乙醚。移除 54-59 公斤餾出液 (需 2 小時)，以使反應混合物仍維持可攪拌。

將 106.3 公斤甲苯加於殘餘物內。內部溫度為 43°C。然後蒸餾去醚/甲苯混合物，直至達內部溫度為 85-90°C (餾出物約 36-40 公斤)。

殘餘物變成稠但仍可攪拌的懸浮液，無疵。將此懸浮液引入已加有 76.7 公斤冰及 38.5 公斤 32% 強度鹽酸的反應器內。加入時，各相的内部溫度由 0 升至 23°C。水相的 pH 應在 0.5 至 1.5 間 (pH=1.0)。在將反應器内部溫度升至 40-45°C 後，將各相強烈混合攪拌 1.75-2 小時。然後於此溫度靜置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明（15）

，停止攪拌10-15分鐘以便各相分離。分離出含產物的水相（147公斤）。

將水相於萃取裝置內冷至-8至0℃，再用33.2公斤24%強度的氯鹼化，氯的供應量應加控制以使內部溫度最大不超過5℃。pH是10.5-11。

將鹼化的水相與106.3公斤二乙醚10-25℃徹底攪拌30-40分鐘，然後靜置25-30分鐘以利其相分離。分離出澄清的淺黃色水相（170公斤）並傾出。將此澄清的淺黃色水相於真空（0.7-0.8毫巴）完全濃縮，得95公斤醚餾出物（1.40小時）。得20.6公斤蒸餾殘餘物，為灰綠色油體，內含86.7% 2-苄基-4,4-二甲基-1-吡咯啉。將20.6公斤殘餘物（86.7%強度）相當於17.9公斤（95.5莫耳）2-苄基-4,4-二甲基-1-吡咯啉，29.7公斤（127.2莫耳，1.33當量） ω -溴-4-氯乙醯苯及226.6公斤甲醇引入反應器（500公升）內。加12.7公斤（151.2莫耳，1.58當量）碳酸氫鈉後，將混合物於暗處在17-24℃攪拌生成米色懸浮液。將反應繼續至混合物內吡咯啉殘餘含量<5%。17小時後取樣品以氣色層分析試驗其吡咯啉化合物含量。分析顯示濃度為2%。然後將懸浮液在內部溫度18-22℃離心，離心所得固體用14.4公斤甲醇分二批洗。此仍濕的淺黃色產物重25.8公斤。

將此仍濕的粗製產物（25.8公斤）懸浮於150公斤水內，然後用15分鐘加熱至內部溫度50-60℃，並於此溫度攪拌40分鐘。將此冷至40℃（40分鐘）的懸浮液離心，將離心所得灰黃色結晶固體相繼用27公斤水分二批洗。將產物於50-60℃

五、發明說明 (16)

真空乾燥12-24小時。製得18.6公斤6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛，其含0.33%的灰及1.0% 5-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛異構物。

實例2

6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸(ML-3000)

經抽空並通入 N_2 三次後，將於60公斤四氫呋喃(THF)內的11.5公斤(35.7莫耳)6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛引入250公升的反應器內。將此黃色溶液在0.5巴氮氣(N_2)下冷至10-15°C用加料導管費時35分鐘計量加6.8公斤(54.7莫耳)草酸，這樣不會使內部溫度超過20°C。

加完後，將現已成暗綠色的稀薄懸浮液於內部分度18-25°C攪拌20-30分鐘。

將18公斤碎冰加於500公升反應器內。再將溫熱的(25°C)懸浮液歷時5分鐘加於冰內，使內部溫度不超過20°C。

再將反應混合物於內部溫度25-35°C攪拌10-20分鐘。此仍為綠色的溶液用62.2公斤二乙二醇於25-35°C稀釋。然後用加料管歷時10-15分鐘加14.9公斤(298莫耳)水合肼。內部溫度最高升至40-45°C。歷時1.5小時分步增溫，將現為米色的懸浮液加熱至內部溫度70-75°C，此時THF已蒸餾出。收集45.4公斤THF餾出液直至內部溫度達75°C。

將反應混合物冷至50-55°C，用總量26.4公斤的氫氧化鉀碎片(KOH)分成8至10批處理45分鐘，第一批5公斤KOH加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明（17）

入後內部溫度已升至65-70℃，原先的稠懸浮液變成黃色而稀薄，短時間出現輕輕的回流。

現在以15℃/小時的加熱速度將懸浮液加熱至90℃，由85℃開始有輕微起泡，懸浮液變稠。再將內部溫度以2℃/小時加熱速度加熱至102℃，同時用浸入管將氮氣吹入反應混合物內，攪拌速度同時加快。強烈起泡及排氣的結果導致反應器內溶物容基倍增。如有需要，可將反應溫度冷卻降低。於100-105℃時泡沫開始下瀉，形成紅棕色稀懸浮液，再以15℃/小時加熱速度加熱至內部溫度140-145℃。如起泡過度，可將反應溫度短暫降低。同時，收集數次餾出液，總重44公斤。

將此批量保持120-145℃ 2-2.5小時。然後將反應溫度冷至30-40℃，加74.7公斤水及56.7公斤二乙醚。將此反應混合物冷至30-33℃ 10-15分鐘，然後任各相確立。分離形成的三相系統。最下層為鹼性水相，重154.9公斤，無色，稍濁。將其當作廢水流出。中間相稍濁，黃色，油樣，重29.6公斤，含大量鉀鹽產物。最上層為澄清黃色醚相，將其於萃取裝置內用10公斤水於30℃內部溫度強烈攪拌10分鐘。關掉攪拌器後10分鐘分離水相。將中間相(29.6公斤)及醚相水萃取物(10.9公斤)與126.2公斤二乙醚及59.7公斤水於萃取裝置內混合，冷卻至內部溫度0-5℃。

用加料導管將6.0公斤32.5%強度的鹽酸及6.0公斤水的混合物以15分鐘時間計量加入，使內部最高溫度不超過10℃，pH達1-2。如果不能達pH值，再加0.2公斤32.5%強度

五、發明說明(18)

的鹽酸與0.2公斤水的混合物。達此pH後，將各相徹底攪拌5-10分鐘，然後關掉攪拌器任其靜置10-20分鐘作相分離。

抽出HCl-酸性水相。醚相再用9.5公斤鹽酸與19公斤水的混合物經加料導管處理，於內部溫度不超過10°C下徹底攪拌5-10分鐘。分離各相，如有需要可以HCl處理達3次。

然後將醚相用30公斤去礦物質水處理，徹底攪拌10-20分鐘，並加熱至15-20°C。分離各相，重複萃取。

將洗得無酸的醚相用懸浮於1公斤二乙醚內的6.5公斤無水硫酸鎂及0.4公斤活性碳(Acticarbon 2S)處理，於18°C攪拌30-45分鐘。將此懸浮液用加壓過濾器作澄清過濾，此過濾器用0.5公斤過濾器酸(Cell Flock)在蒸餾裝置內作過塗覆。然後將過濾器及裝置用8公斤二乙醚沖洗。

將95.6公斤正-庚烷加於醚相內，於內部溫度15-20°C真空蒸餾去醚。將蒸餾去醚後形成的晶體懸浮液冷至內部溫度13-18°C，於此溫度攪拌0.5-1.5小時，然後離心出晶體。所得濕產物用23.0公斤正-庚烷分二批沖洗。將濕產物於50-60°C真空乾燥過夜，如有必要再磨細。製得10.5公斤(77.2%)ML-3000。

產物說明：

此產物為淺黃至象牙色，於四氫呋喃內的溶液為無色(Y7)及澄清的。以DSC法測定(非上述條件下測定)的熔點為157°C。以上述條件第二次測定的熔點所產DSC圖如圖1所示。

其IR譜及粉折射圖如圖2及3所示。點陣間距(d值)如下

五、發明說明(19)

(只計所有的峰達 $2\sigma=34$ 者)：

2 σ	d值	相對強度(%)
7.5	11.9	100.0
10.8	8.2	8.3
11.2	7.9	18.6
13.8	6.4	12.6
14.9	5.9	12.7
15.4	5.8	24.2
15.9	5.6	10.0
16.8	5.3	23.4
18.1	5.0	20.1
18.15	4.9	20.1
19.0	4.7	27.4
19.9	4.5	16.8
20.1	4.4	20.2
20.8	4.3	30.0
21.2	4.2	68.5
22.0	4.05	10.8
22.4	4.0	33.3
22.8	3.9	12.5
23.7	3.7	11.9
24.4	3.6	7.7

五、發明說明 (20)

25.0	3.55	5.4
25.7	3.5	14.8
26.4	3.4	6.0
26.9	3.3	6.0
27.2	3.25	11.8
27.7	3.2	17.0
28.4	3.1	20.2
30.4	2.95	7.8
30.7	2.9	9.4
31.2	2.85	5.1
31.5	2.8	5.8
32.3	2.75	8.6
32.5	2.7	10.2
33.7	2.65	9.0
33.9	2.6	7.0

以四丁基銨氫氧化物滴定測定的含量為100.9%。

重金屬含量： <10 ppm。

灰含量 0%

殘留溶劑含量

(以 GC測定)：0.11二乙醚及

0.04%庚烷

胂含量： <0.3 ppm。

五、發明說明 (21)

實例 3

藉用二乙醚/環己烷結晶製備 6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸之多晶型 A

將水濕的粗製 6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸 (500 克) 在攪拌下於高溫 (40-50°C) 完全溶於二乙醚 (13 公升) 內，用氧化鋁 Al_2O_3 過濾，由濾過物中除去溶劑。將作為殘餘物的粗製晶體懸浮於環己烷 (3.6 公升) 內，加熱消化。冷至室溫後，濾除晶體，用冷環己烷洗，再用冷甲醇洗，於 50-60°C 乾燥數小時。製得 470 克 (以所用前體言，產出率 73%) 6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸之多晶型 A，純度 99.69%。

實例 4

6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸。½ 醋酸乙酯 (多晶型 C) 之製備

將懸浮於醋酸乙酯 (115 公升) 內的粗製 6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸 (33 公斤) 在回流下於高溫 (40-50°C) 成為溶液。此新成的澄清溶液用加熱的過濾漏斗過濾，在以 0.5°C/分鐘的速度用 2-2.5 小時緩慢冷至 15-20°C。關掉攪拌器任晶體於此溫度沉澱 20 分鐘，離心，用冷醋酸乙酯 (33 公升) 洗。將新得到的晶體擠壓並氣乾後，以 1H-NMR-(CDCl_3) 測定醋酸乙酯含量。約達 2:1 溶劑合物 (半溶劑合物) 的期望理論值 10.38% 重量比。由醋酸乙酯的乙醯基甲基的共振線上的整數 ($d=2.04$, 3H) 與 $d(\text{ppm})=2.85(2\text{H})$ 的 ML 3000 的亞甲基的共振線上的整數比

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（22）

得半溶劑合物的期望數值比3：4。DSC圖，IR譜及粉折射如圖4，5及6所示。

實例5

6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5基乙酸。 $\frac{1}{2}$ 二乙醚(多晶型E)之製備

將6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸(2克)在回流下完全溶於二乙醚(36毫升)內。在暗處，將溶液費時7小時緩慢冷至室溫。再降至0°C，從15°C開始有結晶形成。為晶體生長，將此溶液於0°C儲存2天，然後由晶體傾出母液。

將新得到的晶體擠壓並氣乾後，以 $^1\text{H-NMR}-(\text{CDCl}_3)$ 測定二乙醚含量。約達2：1溶劑合物(半溶劑合物)的期望理論值8.87%重量比。由二乙醚的乙基甲基的三重線以上的整數($\delta = 1.21$ ，6H)與ML 3000($\delta = 1.29$ ，6H)的成對的二甲基共振線上的整數比得半溶劑合物的期望數值比1：2。

DSC圖，IR譜及粉折射圖如圖7，8及9所示。

實例6

多晶型E單一晶體之製備

將6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸(250毫克)溶於二乙醚(5毫升)內，同時加1,4-二氯苯(0.5毫升)。在暗處，將溶液冷卻一小時至4°C，然後至-25°C。此物質結晶一天成為大的，形狀確定的無色棒。

實例7

藉用甲基第三-丁基醚(MTB)/正-庚烷結晶製備6-(4-氯苯基

五、發明說明 (23)

) - 2,2 - 二甲基 - 7 - 苯基 - 2,3 - 二氫 - 1H - 吡咯辛 - 5 - 基乙酸之多晶型 A

將 ML 3000 (1 克) 懸浮於 100 毫升二頸燒瓶內的甲基第三 - 丁基醚 (14 毫升) 內，此燒瓶裝配有回流冷凝器及磁性攪拌棒，並以鋁箔包裹以防透光，於氫氣 (1.2 氣壓) 下加溫至沸點使完全溶解。於回流攪拌 (200 轉 / 分鐘) 15 分鐘後，於此澄清溶液內加正 - 庚烷至變混濁 (30 毫升)，再於有熱情形下緩慢加正 - 庚烷 (40 毫升) 至成為懸浮液 (65°C)，任其在攪拌下冷至室溫。3 小時後，將懸浮液於冰箱內於 4°C 儲存 15 小時。由母液用 G4 玻璃多孔過濾器以輕度真空 (500 毫巴) 吸濾出晶體。再將晶體餅重複 (5 次) 懸浮於正 - 庚烷 (10 毫升) 內，吸乾 (1 分鐘)，然後儲存於密封的瓶內，不必進一步乾燥。晶體產出率為 81%，為純白色。此晶體顯示純多晶型 A 之粉繞射圖。

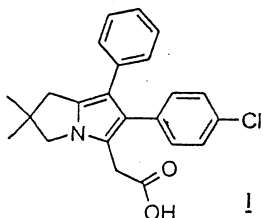
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備6-(4-氯苯基)-2,2-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-1H-吡咯辛-5-基乙酸)

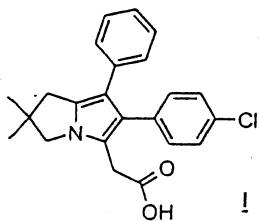
2. 本發明係關於製備式 I 化合物的方法式 I



其是以式 III 化合物

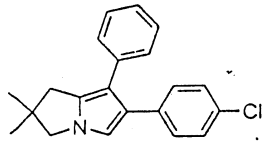
英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-(4-CHLOROPHENYL)-2,2-DIMETHYL-7-PHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-5-YLACETIC ACID)

2. The present invention relates to a process for the preparation of the compound of the formula I



where the compound of the formula III

四、中文發明摘要（發明之名稱：_____）

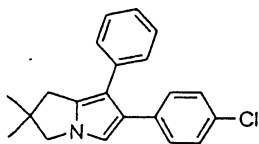


III

與草醯氯反應，所得產物以胼及鹼金屬氫氧化物於高溫在水相內處理，處理完後加醚生成三相系統，將中相酸化即得式I化合物。

本發明還關於式I化合物的多晶形物。

英文發明摘要（發明之名稱：_____）



III

is reacted with oxalyl chloride and the product obtained is treated with hydrazine and an alkali metal hydroxide in the aqueous phase at elevated temperature, after treatment is complete a three-phase system is produced by addition of an ether and the compound of the formula I is obtained by acidifying the middle phase.

The invention moreover relates to a polymorph of the compound of the formula I.

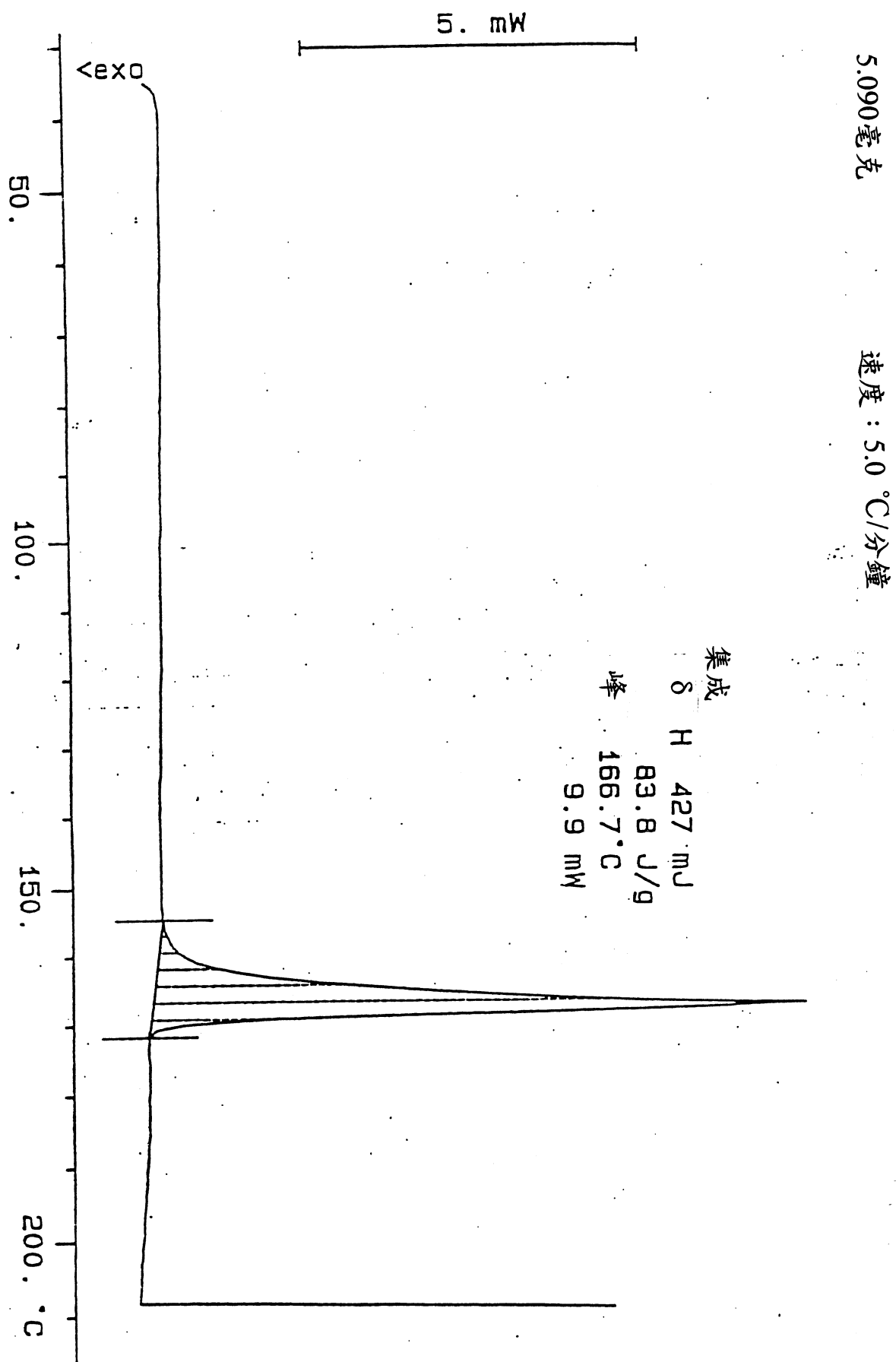


圖 1

I289561

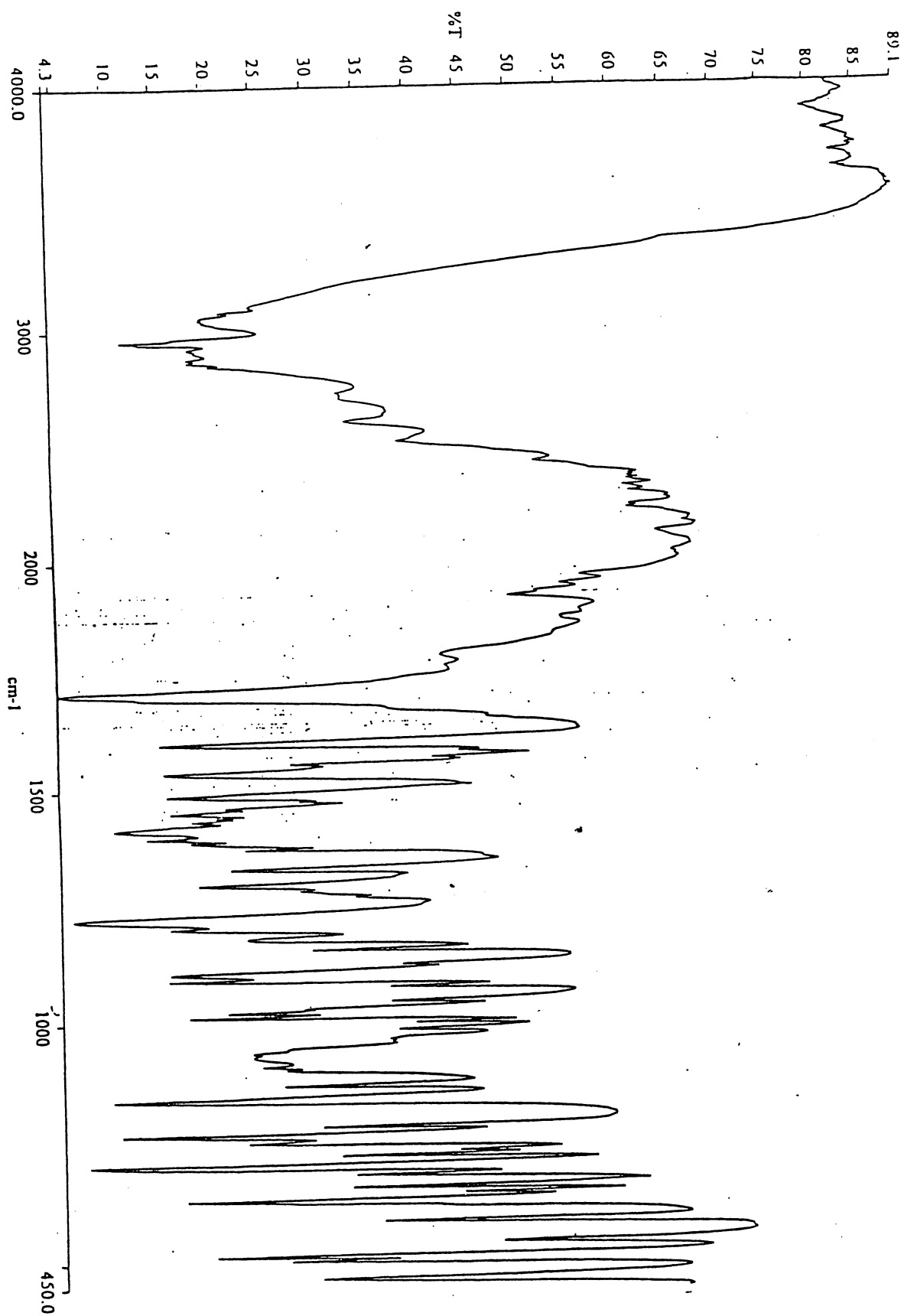


圖 2

I289561

強度

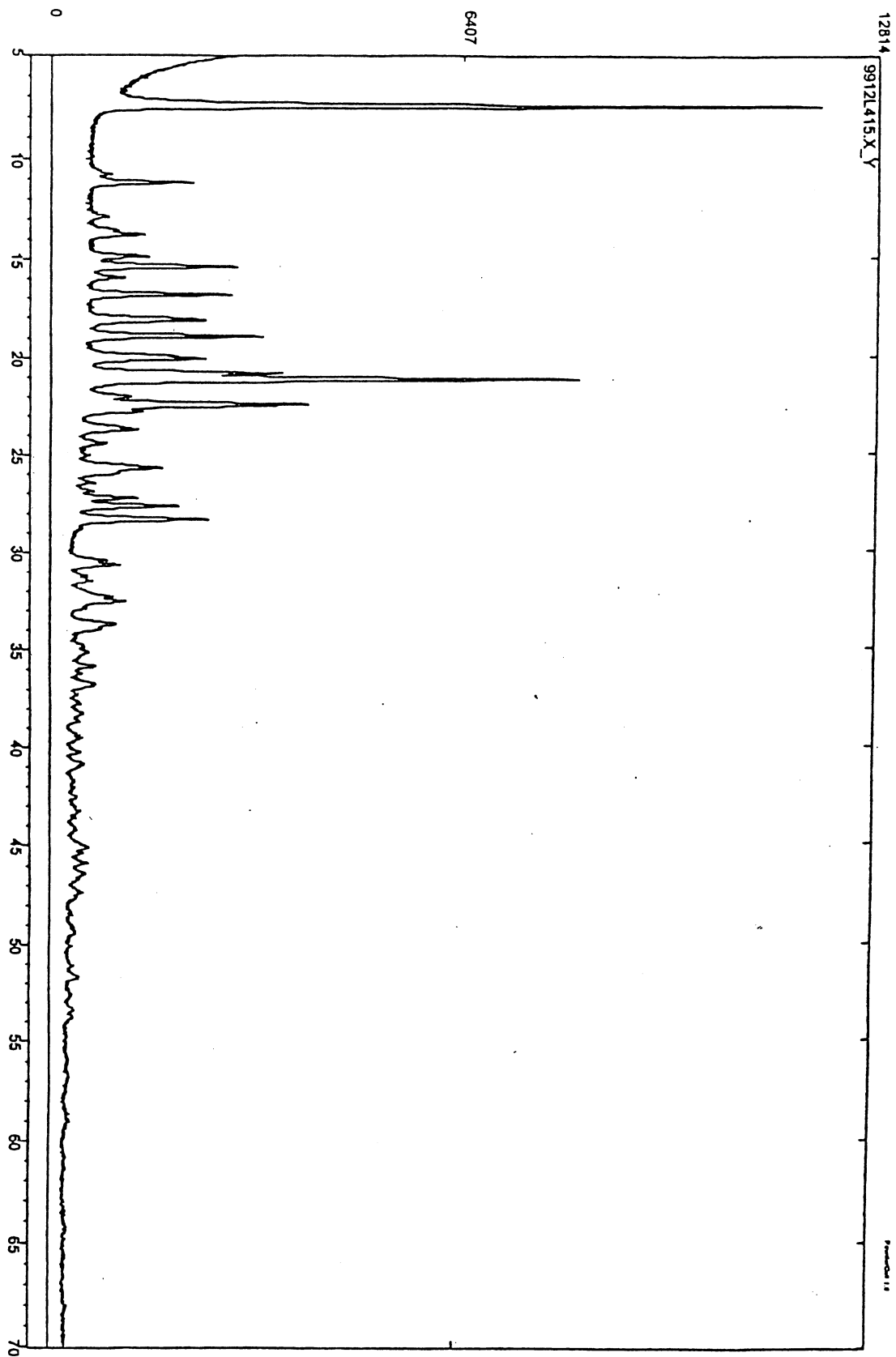


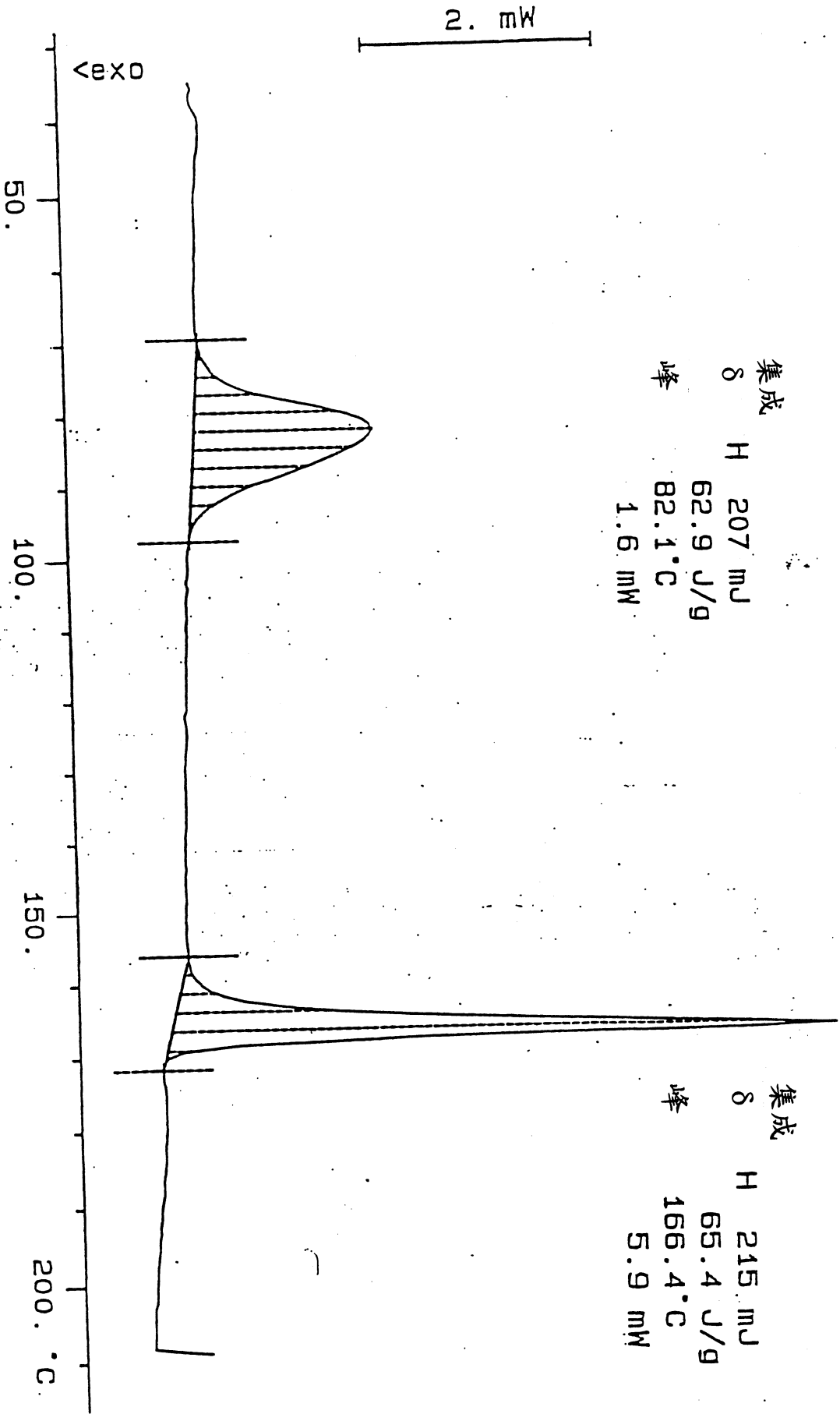
圖 3

2 Theta

3.290毫克

速度: 5.0 °C/分鐘

圖 4



I289561

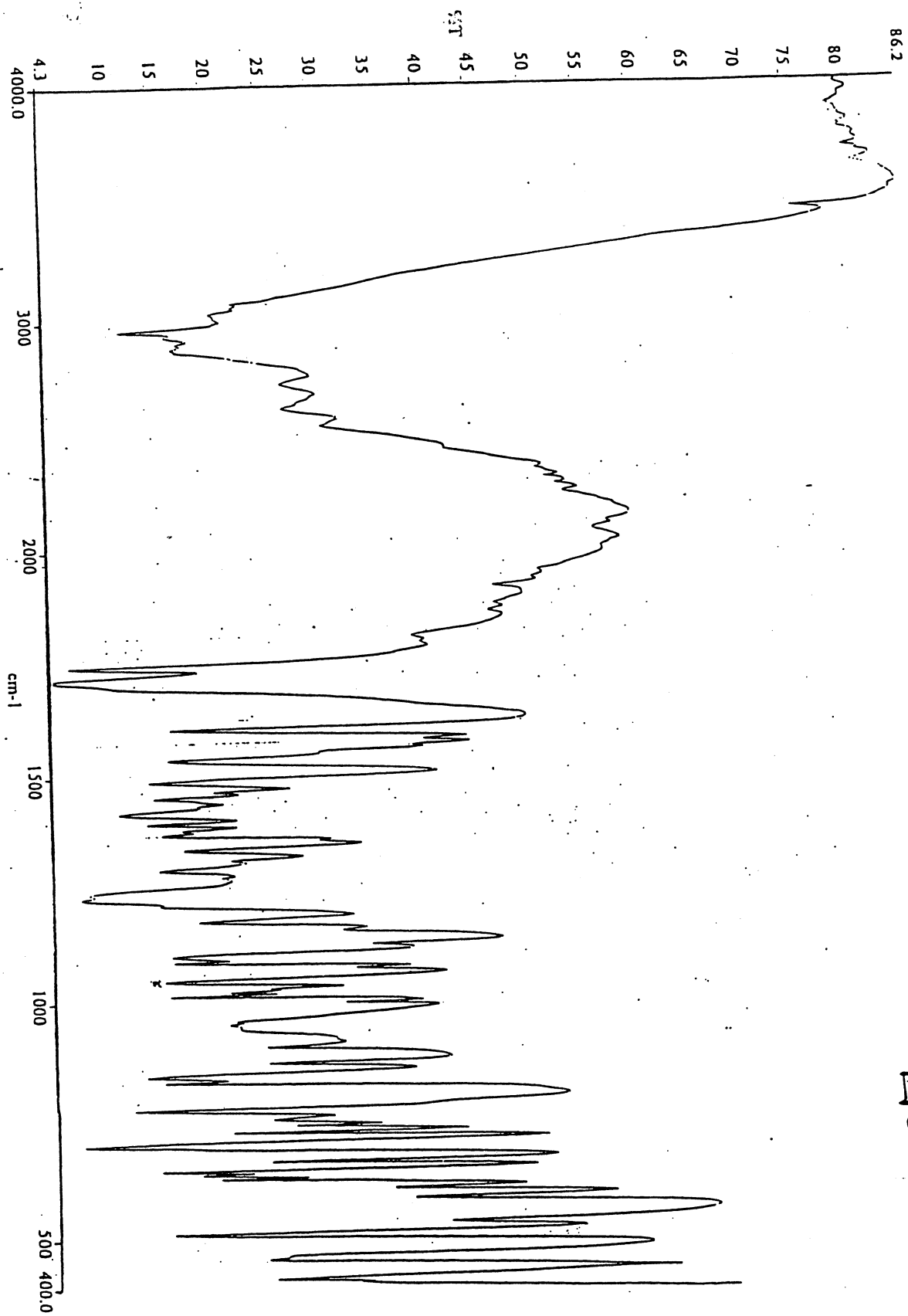


圖 5

I289561

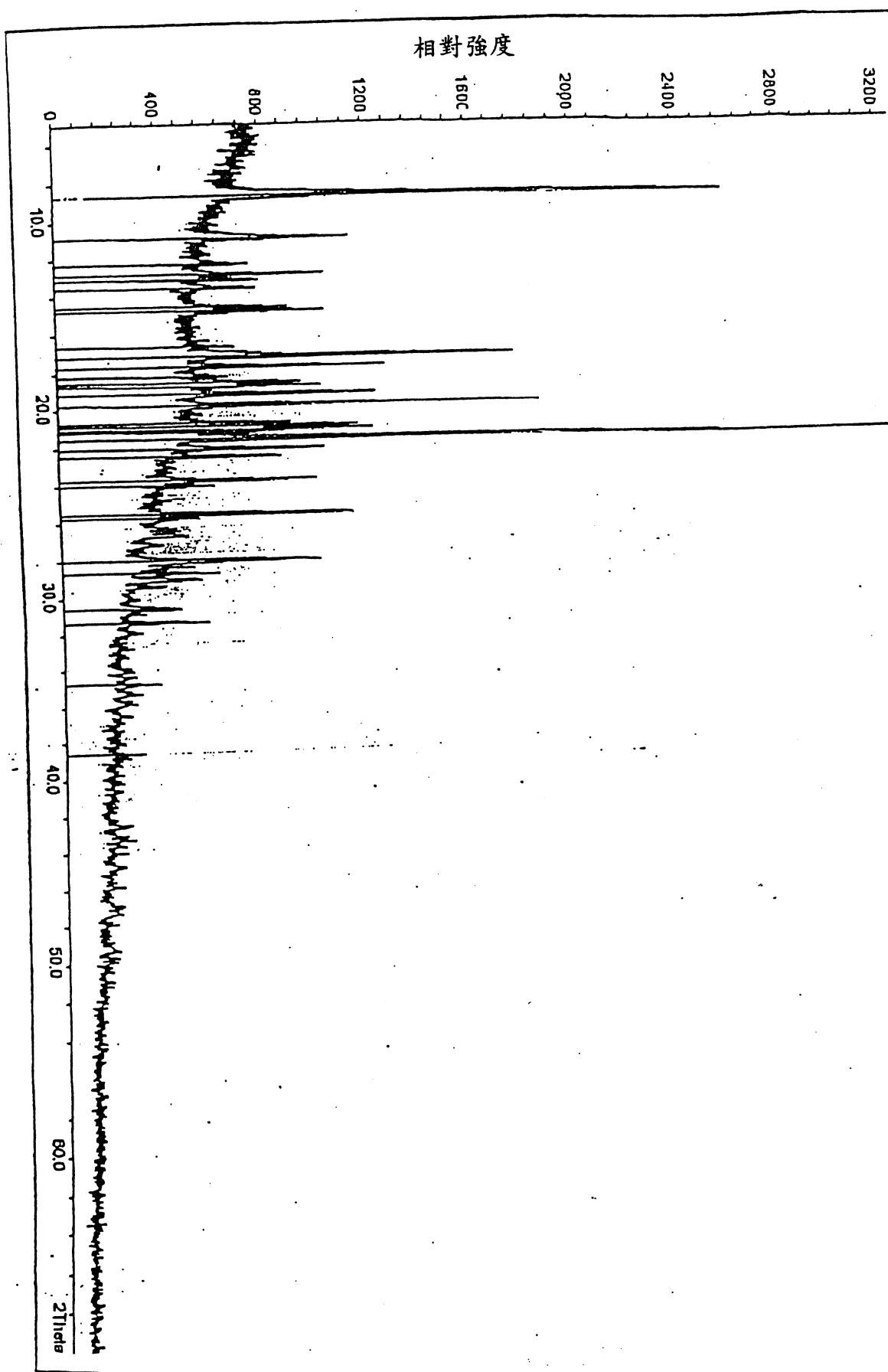


圖 6

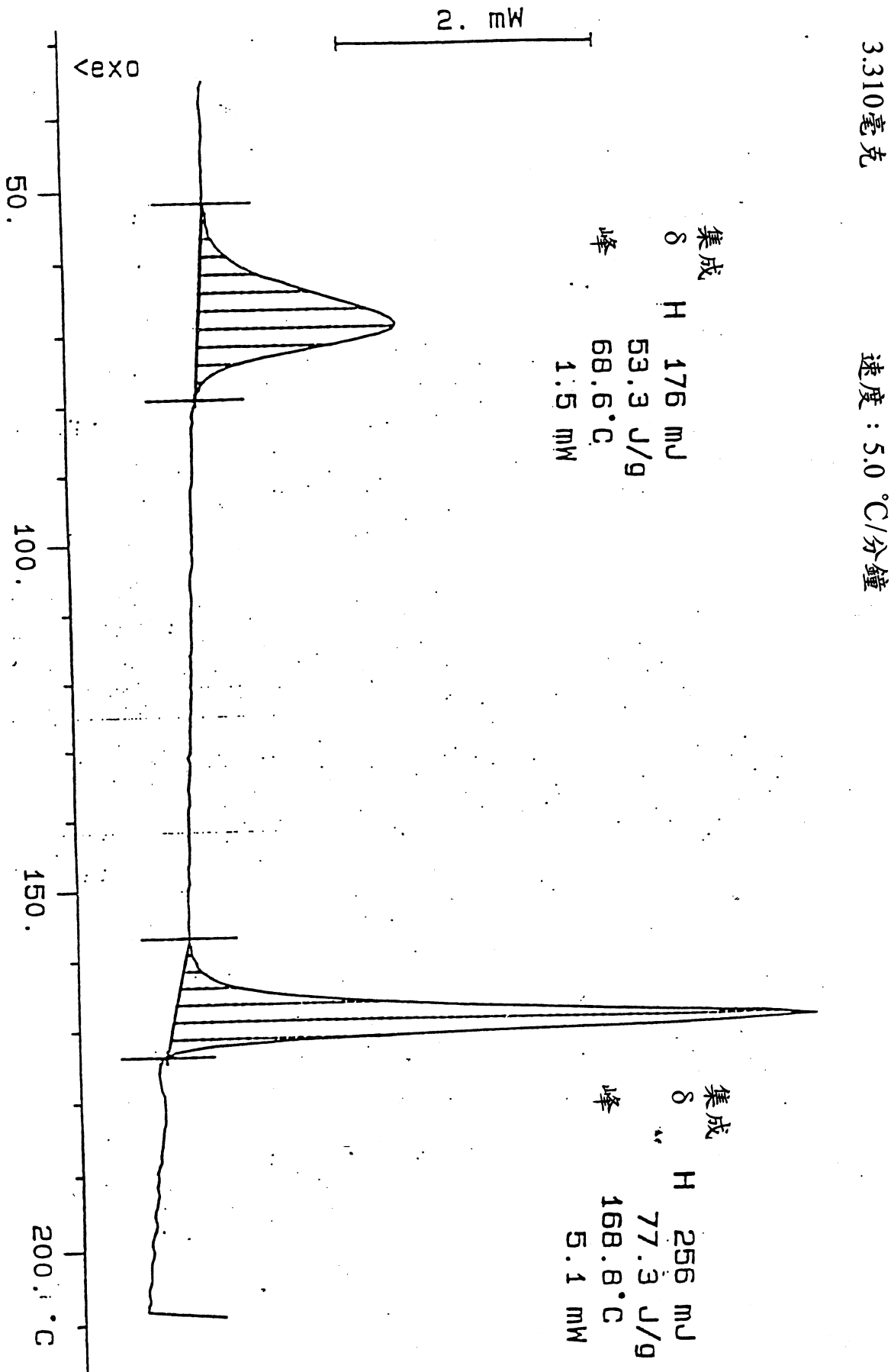


圖 7

I289561

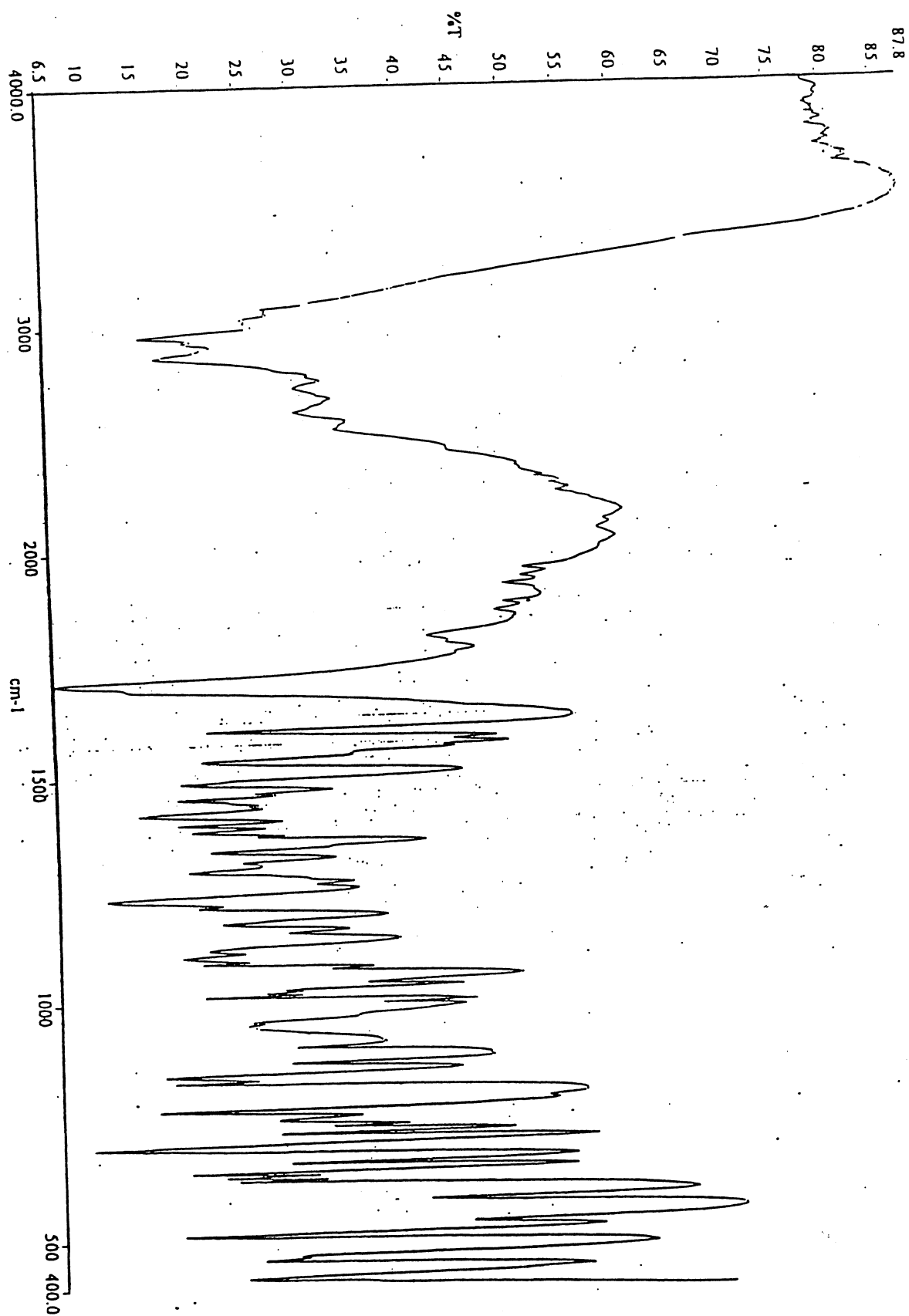


圖 8

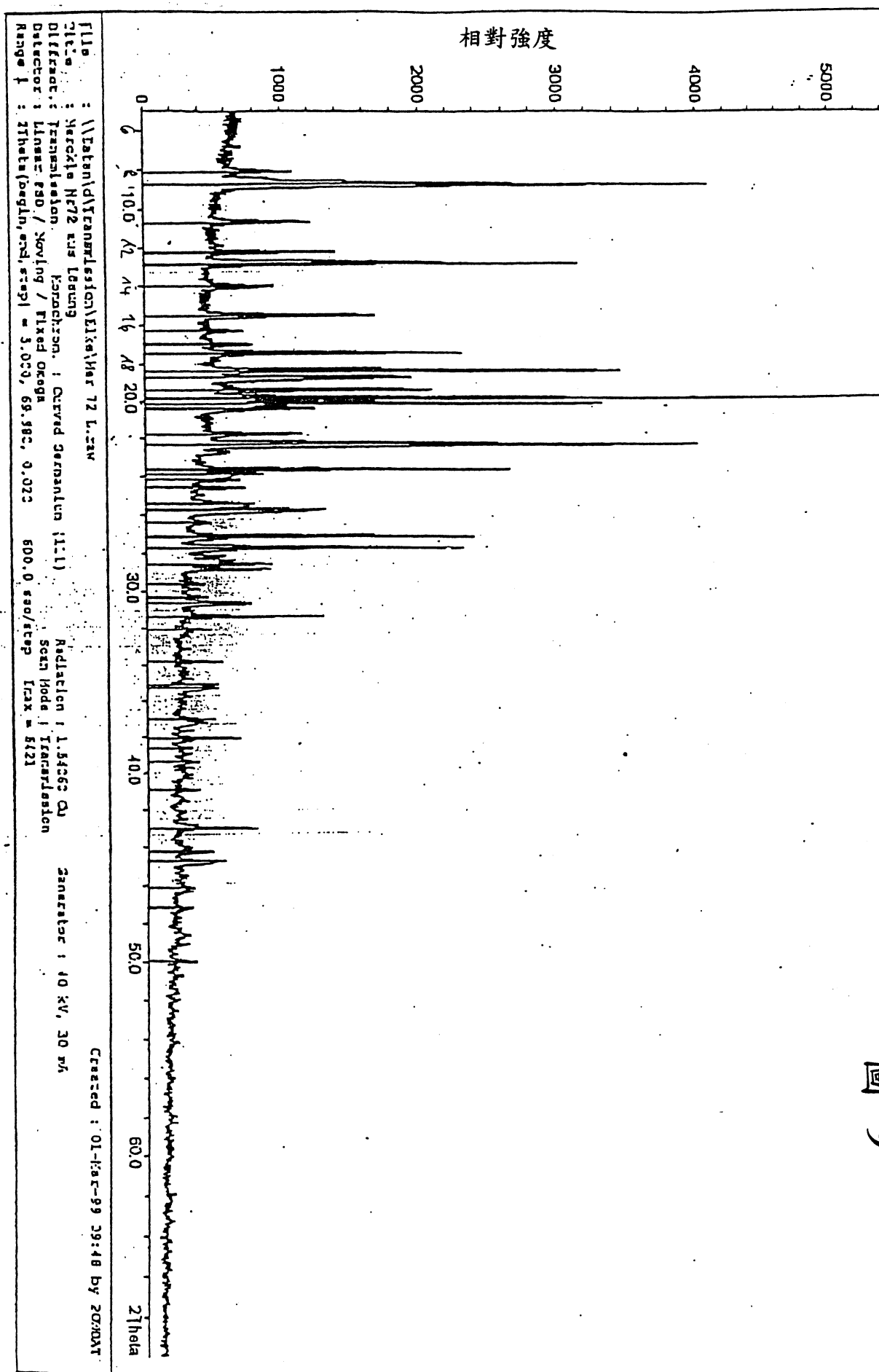


圖 9

五、發明說明(8)

制草醯氯的加入速度及/或藉冷卻反應混合物達成。以此法即可產生式II化合物。

然後將反應混合物與水接觸以水解過多的草醯氯。令人驚奇的是，式II化合物水解成對應的羧酸並不發生於此時。

然後將反應化合物以適於使5-位的酮羰基還原的試劑處理生成乙酸基。要達此目的較佳是用肼(Wolff-Kishner還原)。現已證明Huang-Minlon法，其中與肼反應是在高沸點醇內在有氫氧化鹼金屬存在下進行，是特別方便的。較方便是用這樣的工序，其中與草醯氯反應所用的溶劑至少是在加高沸點醇之前或以後除去一部分。然後加肼，特別是水合肼，將溫度升至約70-80°C，以便除去蒸餾剩下的溶劑。此後，再將溫度升至120至180°C，特別是130至160°C。氫氧化鹼金屬是以固體形式加入，或以濃縮水溶液加入，但較佳是固體形式。加入時間並不十分重要，較佳是除去與草醯氯反應所用的殘留溶劑之後。較佳是用氫氧化鉀。

至於高沸點醇，較佳是用沸點至少140°C的脂肪族單-或二醇。適宜的醇是乙二醇，乙二醇單甲基醚等，特佳是二乙二醇。

反應時間一般是30至300分鐘。

於反應溫度揮發的成分，主要是水，肼以及與草醯氯反應所用的溶劑的殘留物，一般是以，例如，蒸餾除去。

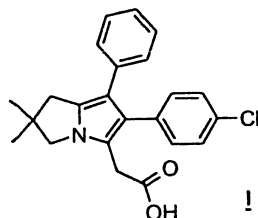
反應完了後，將反應混合物與醚(醚性溶劑)混合，與水或含電解質的水(例如含NaCl的)混合。較佳是用有限度地與水混溶的醚。可用的醚是，例如，甲基第三-丁基醚，四

六、申請專利範圍

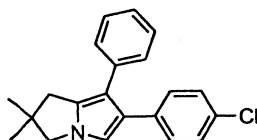
公 告 本

修正
補充 本 96 年 8 月 6 日

1. 一種製備式 I 化合物的方法，



此是以式 III 化合物



III

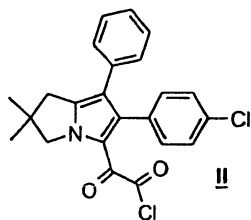
在惰性有機溶劑中於溫度範圍 -20°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 之間與草醯氯反應，所得產物用胼及鹼金屬氫氧化物在水相內於溫度範圍 120°C 至 180°C 之間及在一沸點至少為 140°C 之脂肪族單-或二-醇及水的存在下處理，處理完後加醚產生三相系統，酸化中間相即得式 I 化合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，所用的醚為二乙醚，甲基第三-丁基醚或四氫呋喃。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，以胼及鹼金屬氫氧化物之處理是在有乙二醇、乙二醇單甲基醚或二乙二醇之存在下進行。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之方法，以胼及鹼金屬氫氧化物之處理是在有二乙二醇之存在下進行。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，以草醯氯反應所得產物是先以胼處理再以鹼金屬氫氧化物處理。

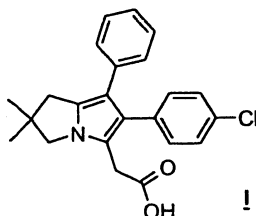
六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第5項之方法，以鹼金屬氫氧化物之處理是在120至160℃溫度範圍內進行。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，於處理溫度揮發性的成分是在處理中至少除去一部分，其中該於處理溫度揮發性的成分主要是水，胼以及可能是與草鹼氣反應所用的溶劑的殘留物。
8. 根據申請專利範圍第1項的方法，中間相是在酸化前以水及與水混溶的醚處理。
9. 根據申請專利範圍第8項之方法，要從醚相取得的所需產物是藉於醚相中加含碳數6至12及沸點較醚為高之脂肪族或環脂肪族烴屬製得。
10. 根據申請專利範圍第8項之方法，醚是至少蒸餾去一部分以製得所需產物。
11. 根據申請專利範圍第1項的方法，其中，製備式III化合物時，將2-苄基-4,4-二甲基-1-吡咯啉與 ω -鹵-4-氯乙醯苯在極性有機溶劑內在有固體鹼金屬碳酸氫鹽及/或鹼金屬碳酸鹽之存在下反應。
12. 根據申請專利範圍第11項之方法，所用極性有機溶劑為甲醇。
13. 根據申請專利範圍第11項之方法，反應是在有固體碳酸氫鈉之存在下進行。
14. 一種式II化合物，

六、申請專利範圍



15. 一種結晶形的式I化合物，



其於DSC圖有單一吸熱，其在155至170℃範圍內。

16. 根據申請專利範圍第15項之化合物，其於IR譜(波數，公分⁻¹)有如下的重要峰：1706；1601；1536；1487；1463；1450；1441；1413；1395；1383；1369；1293；1219；1177；1099；1013；836；765；698。
17. 根據申請專利範圍第15或16項之化合物，其係基本上有如圖2所示的IR譜。
18. 根據申請專利範圍第15項的化合物，其係於X-射線繞射圖上有如下特徵的d值(點陣間距)：11.9；4.2；4.0。
19. 根據申請專利範圍第18項之化合物，其係有如下之d值：11.9；8.2；7.9；6.4；5.9；5.8；5.6；5.3；5.0；4.9；4.7；4.5；4.4；4.3；4.2；4.05；4.0；3.9；3.7；3.6；3.55；3.5；3.4；3.3；3.25；3.2；3.1；2.95；2.9；2.85；2.8；2.75；2.7；2.65；2.6。

六、申請專利範圍

20. 一種用於治療伴有花生四烯酸代謝改變之疾病之醫藥組合物，其包含申請專利範圍第15項的化合物，如果適宜尚含習用的賦形劑。
21. 一種根據申請專利範圍第15項的結晶形之式I化合物在生產醫藥組合物以治療風濕型疾病上的用途。
22. 一種製備申請專利範圍第15項的結晶形之式I化合物的方法，其是於式I化合物的醚溶液中加入含碳數6至12及沸點較醚高之脂肪族或環脂肪族烴屬，該醚是視需要至少蒸餾去一部分而得到式I化合物。