

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

## [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98123748.7

C07C277/08

C07C277/02

C07C279/04 C07C279/14

C07C317/28

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1071316C

[22] 申请日 1998.11.4

[21] 申请号 98123748.7

[30] 优先权

[32] 1997.11.4 [33] DE [31] 19748694.0

[73] 专利权人 BASF 公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 T·格雷恩德尔 G·舍尔 R·施奈德尔  
K·蒙丁格

[56] 参考文献

GB1294443 1972.10.25 C07C129/12

US2551489 1970.12.29 C07C123/00

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 吴大建

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的胍衍生物的制备方法

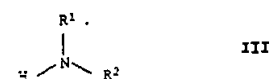
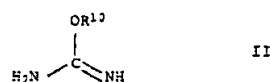
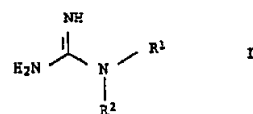
[57] 摘要

式 I 的取代的胍衍生物,

是通过如下步骤制备的:

a) 氰氨基化钙与式 R<sup>10</sup>-OH 的醇反应得到式 II 的  
异脲衍生物,

b) 取代的异脲与式 III 的伯或仲胺反应,  
其中取代基 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>和 R<sup>10</sup>的定义见说明书。



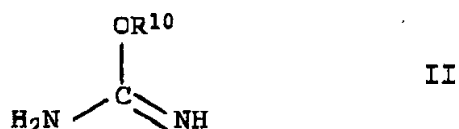
ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 制备肌酸的方法,

该方法包括:

a) 氰氨基化钙与式  $R^{10}-OH$  的醇反应得到式 II 的异脲衍生物,



5 其中  $R^{10}$  可以是  $C_1-C_{20}$  烷基,

b) 取代的异脲 II 与肌氨酸反应, 得到肌酸。

2. 权利要求 1 所述的方法, 其中在步骤 a) 中氰氨基化钙与式  $R^{10}-OH$  的醇在  $-20$  至  $60^\circ C$  在无机酸的存在下反应。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中用于步骤 a) 中的氰氨基化钙  
10 是工业氰氨基化钙形式, 其中氰氨基化钙的含量为 20 至 95% (重量)。

4. 权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中, 肌氨酸是其钠盐或钾盐的 5 至 60% (重量比) 的水溶液。

5. 权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 b) 在  $-20$  至  $100^\circ C$  并在 pH 6 至 14 下进行。

15 6. 权利要求 1 所述的方法, 其中由步骤 a) 中得到的取代的异脲衍生物不用分离直接用于步骤 b)。

# 说明书

## 取代的胍衍生物的制备方法

5 本发明涉及制备取代的胍化合物的方法，该方法通过氰氨基化钙与醇反应得到异胍衍生物并将其与伯或仲胺反应得到取代的胍化合物。

取代的胍化合物广泛分布于自然界。此类物质的重要代表的例子为氨基酸如精氨酸或肌酸。此外，取代的胍化合物为已知的空间位阻碱，作为杀生物剂和配合物配体。但是，多数此类化合物的工业实用性由于其制备成本高而受到极大的限制。

生物活性胍衍生物的例子之一是肌酸，它作为“细胞的能量载体”在食物和药物领域中用作饮食补充。

肌酸的制备描述于，例如，EP-A-0754679 及其中引用的其它文献中，其最大产率仅为 70%。

15 胍化合物的上述合成的缺点之一是使用纯氨基氰的水溶液。这些溶液成本很高并由于氨基氰的不稳定使其一般不能广泛应用。

胍盐的另一种合成方法是从 O-烷基异胍衍生物开始，由 R. B. Fearing 和 S. W. Fox 描述于 J. Am. Chem. Soc. 76(1954) 4382-4385。

20 肌氨酸与 O-甲基异胍盐酸盐的反应由 E. Schutte 描述于 Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chemie 279(1943) 52-59 中，得到产率仅 21% 的肌酸。

JP077364 描述了肌氨酸钠溶液与 O-甲基异胍甲基硫酸酯在 pH 11 反应得到肌酸。

25 上述胍合成的共同特征是使用纯起始物。

通过无水氨基氰与醇的酸催化反应制备 O-烷基异胍已有描述(H. Krommer, Chem. Ztg. 98 (1974) 617-618; J. Stieglitz, R. H. McKee, Chem. Ber. 33 (1900) 1517-1519)。

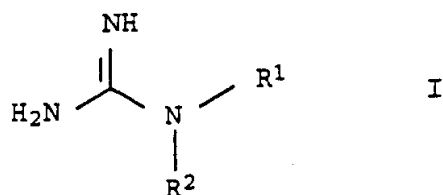
此反应的缺点之一是使用无水氨基氰，它成本高且不易获得。

30 制备 O-烷基异胍的另一种可能包括胍与二烷基硫酸酯反应。因此，JP 78-77365 描述了通过用二甲基硫酸酯对胍烷基化合成 O-甲基异胍。

脲的烷基化的缺点是反应的选择性低，即形成副产物如 N-烷基衍生物和多烷基化脲化合物。

本发明的目的是提供制备取代的脲的方法，该方法成本低并且简单，它基于来源充足的起始物并且没有上述缺点。

5 我们发现通过制备式 I 的取代的脲衍生物的方法可达到此目的，



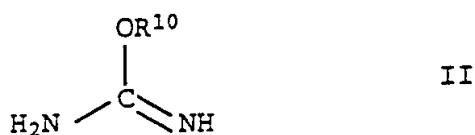
10

其中取代基  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  彼此独立地具有如下含义：

- $\text{R}^1$             H,  
 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  链烯基,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基;
- $\text{R}^2$              $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  链烯基,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基,  $-(\text{C}_1\text{-C}_{20}$  亚烷基) $-\text{COOR}^3$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_{20}$  亚烷基) $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_{20}$  亚烷基) $-\text{CN}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_{20}$  亚烷基) $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-[(\text{CH}_2)_m-\text{X}]_p-[(\text{CH}_2)_n-\text{Y}]_q-[(\text{CH}_2)_o]-\text{Z}$ ;
- m, n, o       0 至 10;
- p, q, r       0 至 50000;
- X            O, NH;
- Y             $\text{N}-[(\text{CH}_2)_m-\text{X}]_p-[(\text{CH}_2)_n-\text{Y}]_q-[(\text{CH}_2)_o]-\text{Z}$
- Z            OH,  $\text{NH}_2$ ;
- $\text{R}^3$             H,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  链烯基,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$  芳基, Na, K, Li, Ca, Mg,  $\text{N}(\text{R}^7)_4$ ;
- $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$     彼此独立地是 H,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  链烯基,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$  芳基;
- $\text{R}^6$              $\text{OR}^8$ ,  $\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;
- $\text{R}^7$             H,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基;
- $\text{R}^8$             H,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  链烯基,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$  芳基, Na, K, Li, Ca, Mg,  $\text{N}(\text{R}^7)_4$ ;
- $\text{R}^9$             H,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  链烯基,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基,  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$  芳基;

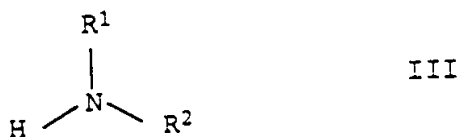
该方法包括：

a) 氰氨基化钙与式  $R^{10}-OH$  的醇反应得到式 II 的异脲衍生物,



其中  $R^{10}$  可以是  $C_1-C_{20}$  烷基,

b) 取代的异脲 II 与式 III 的伯或仲胺反应得到式 I 的取代的脲化合物,



其中取代基  $R^1$  和  $R^2$  定义同上.

该新的方法特别满足经济上有限的条件, 例如其起始物的成本低, 易于工业实施, 产率得以改善并且其产物的纯度适宜.

该新方法显著特点是在第一阶段, 即制备 O-烷基异脲, 能用成本非常低且来源充足的氰氨基化钙代替成本高的纯氰氨基化钙, 此纯氰氨基化钙一般以结晶纯产物或在 pH 3-6 稳定的溶液形式商购.

氰氨基化钙指, 例如, 碳化钙与氮气在 800 至 1100℃ 反应产生的产物. 一般来说, 它们含 5 至 98% (重量), 优选 20 至 95% (重量), 特别优选 30 至 90% (重量) 的氰氨基化钙. 根据纯度, 工业来源的灰色至黑色氰氨基化钙除含氰氨基化钙, 还含有杂质如碳、碳化钙、CaO 和痕量的金属, 一般含量小于 1%. 当然, 也可使用纯氰氨基化钙. 但是, 使用不很纯的工业氰氨基化钙具有特别的优点, 因为这样更经济. 特别优选使用粒度分布为 1 至 100μm 粉末形式. 但是, 也可能使用经制粒, 挤出或其它方式压制的物质, 以及适当的在水、醇或其它与水混溶溶剂中的悬浮液.

此合成的第一阶段取代的异脲衍生物可通过将氰氨基化钙加入到 1 至 10 当量, 优选 2 至 8 当量, 特别优选 3 至 5 当量的无机酸 (优选盐酸、硫酸和磷酸) 与 1 至 10 当量, 优选 1.5 至 5 当量的式  $R^{10}-OH$

的醇的混合物中来制备。

对于无机酸，特别是也可使用混合物，如盐酸/硫酸或盐酸/磷酸，其比例为 20/1 至 5/1，特别是 15/1 至 8/1。这些混合物的优点是使存在于反应混合物中的重金属同时沉淀。

- 5 式  $R^{10}-OH$  的适宜的醇为  $R^{10}$  如下的那些醇：支链或直链  $C_1-C_{20}$  烷基链，优选甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、正十九烷基或正二十烷基。
- 10
- 15

特别优选的醇是含 1 至 4 个碳原子的脂族醇，如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇。

- 为了除去溶解了的重金属离子，使用螯合剂如磷酸盐、硫酸盐、氨基多羧酸盐，例如 EDTA，或氨基多磷酸盐可能是有利的，其用量基于所用氟氨基化钙为 0.1 至 5 摩尔 %。
- 20

为了除去臭的副产物，还可以加入氧化剂如过氧化氢。

这样可改善形成的异脲衍生物的纯度，而不降低产率。

氟氨基化钙是在 0.5 至 10 小时，优选 1 至 6 小时，特别优选 2 至 5 小时内以若干等份的形式加入的。

- 25 可以以固体形式或醇悬浮液的形式计量加入。

这时，此反应在  $-20$  至  $60^{\circ}\text{C}$ ，优选  $-10$  至  $40^{\circ}\text{C}$ ，特别优选  $0$  至  $25^{\circ}\text{C}$  下进行。

一般，加入后，接着搅拌 0.5 至 10 小时，优选 1 至 5 小时。

- 30 此阶段沉淀的任何无机副产物可在  $20$  至  $100^{\circ}\text{C}$ ，优选  $50$  至  $90^{\circ}\text{C}$ ，通过本身已知的方法如过滤或离心除去。

形成的异脲衍生物可不用进一步纯化直接与伯或仲胺在该方法的第二阶段反应得到取代的脲化合物。

一般来说,所有要求保护的式 III 的胺都适于与式 II 的异脲衍生物反应。它们可以是脂族或环脂族伯或仲胺,以及氨基酸或氨基磺酸及其衍生物。在此新方法中,含附加的氨基或亚氨基的伯或仲胺,和含氨基的低聚物和聚合物,也可反应。

- 5 对  $R^1$  至  $R^5$  及  $R^7$  至  $R^9$  可提及的烷基为支链或直链  $C_1$ - $C_{20}$  烷基链,优选甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、  
10 1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正  
15 十七烷基、正十八烷基、正十九烷基或正二十烷基。

- 对  $R^1$  至  $R^5$  及  $R^8$  和  $R^9$  可提及的链烯基为支链或直链  $C_2$ - $C_{10}$  链烯基链,优选乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、1-辛烯基或 2-辛  
20 烯基。

- 对  $R^2$  可提及的亚烷基为支链或直链  $C_1$ - $C_{20}$  亚烷基链,优选亚甲基、亚乙基、正亚丙基、1-甲基亚乙基、正亚丁基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、正亚戊基、1-甲基亚丁基、2-甲基亚丁基、3-甲基亚丁基、2,2-二甲基亚丙基、1-乙基亚丙基、正亚己基、  
25 1,1-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1-甲基亚戊基、2-甲基亚戊基、3-甲基亚戊基、4-甲基亚戊基、1,1-二甲基亚丁基、1,2-二甲基亚丁基、1,3-二甲基亚丁基、2,2-二甲基亚丁基、2,3-二甲基亚丁基、3,3-二甲基亚丁基、1-乙基亚丁基、2-乙基亚丁基、1,1,2-三甲基亚丙基、1,2,2-三甲基亚丙基、1-乙基-1-甲基亚丙基、1-乙基-2-甲基  
30 亚丙基、正亚庚基、正亚辛基、正亚壬基、正亚癸基、正亚十一烷基、正亚十二烷基、正亚十三烷基、正亚十四烷基、正亚十五烷基、正亚十六烷基、正亚十七烷基、正亚十八烷基、正亚十九烷基或正亚二十

烷基。

该 1-20 元的亚烷基可被下列基团取代：

- 5  $C_1-C_6$  烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基；

10 巯基甲基、1-氨基丁基、1-羧基乙基；

芳烷基，例如，苄基、对羟基苄基、吡啶基甲基。

- 15 对  $R^1$  至  $R^5$  及  $R^8$  和  $R^9$  可提及的环烷基为带侧链或或不带侧链的  $C_3-C_8$  环烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、1-甲基环丙基、1-乙基环丙基、1-丙基环丙基、1-丁基环丙基、1-戊基环丙基、1-甲基-1-丁基环丙基、1,2-二甲基环丙基、1-甲基-2-乙基环丙基或环辛基。

- 20 该环烷基可被一个或多个，例如 1 至 3 个，下列基团取代：例如，卤原子，如氟原子、氯原子或溴原子，氰基，硝基，氨基， $C_1-C_4$  烷基氨基， $C_1-C_4$  二烷基氨基，羟基， $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  烷氧基或其它基团，或者环中含 1 至 3 个杂原子，例如硫原子、氮原子，其自由的价键可被氢原子或  $C_1-C_4$  烷基饱和，或氧原子。

$R^6$  的适宜的烷氧基是含 1 至 20 个碳原子，优选含 1 至 12 个碳原子，特别优选含 1 至 8 个碳原子的那些。

- 25 可提及的例子为：

甲氧基

异丙氧基

1-甲基丙氧基

正戊氧基

3-甲基丁氧基

2,2-二甲基丙氧基

1-甲基-1-乙基丙氧基

乙氧基

正丙氧基

正丁氧基

2-甲基丙氧基

1,1-二甲基丙氧基

己氧基

庚氧基

$R^6$  的适宜的并优选的单或二取代的氨基是含有含 1 至 20 个, 优选 1 至 12 个碳原子的烷基, 例如, 甲基、正丙基、正丁基、2-甲基丙基、1, 1-二甲基丙基、己基、庚基、2-乙基己基、异丙基、1-甲基丙基、  
5 正戊基、3-甲基丁基、2, 2-二甲基丙基、1-甲基-1-乙基丙基和辛基的那些。

$R^3$  和  $R^8$  的适宜的四烷基铵离子基团是含有含 1 至 20 个, 优选 1 至 12 个, 特别优选 1 至 6 个碳原子的烷基, 例如, 甲基、正丙基、异丙基、2-甲基丙基、1, 1-二甲基丙基、1-甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、  
10 1-甲基-1-乙基丙基、正丁基、3-甲基丁基、正戊基和己基的那些。

芳基指环系统中含 6 至 18 个碳原子的芳环或环系, 例如苯基或萘基, 其中每个都可被一个或多个取代基取代, 取代基是如卤原子, 如氟原子、氯原子或溴原子, 氰基、硝基、氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基氨基,  $C_1$ - $C_4$  二烷基氨基, 羟基,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  烷氧基或其它基团。未取代或取代的苯基, 甲氧基苯基及萘基是优选的。  
15

优选使用的胺为可溶于水或与水混溶的溶剂中的所有伯或仲胺。在这些简单的胺中优选的代表为, 特别是, 甲胺、乙胺、正丙胺、2-丙胺、丁胺、异丁胺、苯胺、苄胺和邻氨基苯甲酸。其他优选使用的含氨基化合物为, 特别是, 牛磺酸和氨基酸如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、脯氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、  
20 天冬氨酸、亚氨基二乙酸和肌氨酸及其酯、酰胺和腈及其盐。

非常特别优选的式 III 化合物是肌氨酸, 它可以是游离的酸和特别是其钠或钾盐的 5 至 60% (重量), 优选 35 至 45% (重量) 的水溶液。

在该新方法中还可使用可溶于水的、含氨基的低聚物和聚合物, 例如亚烷基二胺、二亚烷基三胺等等至多亚烷基多胺或聚醚二胺。其中优选的代表为乙二胺、丙二胺、丁二胺、六亚甲基二胺、二亚乙基二胺、三亚乙基四胺、四亚乙基五胺、五亚乙基六胺、六亚乙基七胺和支链或直链的多亚烷基多胺。  
25

适宜的并优选的多亚烷基多胺为多亚乙基亚胺, 例如, 它们的分子量为 200 至 1 千万, 优选 1000 至 3 百万。分子量为 2000 至 1300000 的聚亚乙基亚胺是特别优选使用的。  
30

聚醚二胺通过例如聚亚烷基二醇与氨反应制备。该聚亚烷基二醇可含有 2 至 50 个，优选 2 至 40 个氧化烯单元。它们可为例如聚乙二醇类、聚丙二醇类、聚丁二醇类或乙二醇和丙二醇的嵌段共聚物、乙二醇和丁二醇的嵌段共聚物或者乙二醇、丙二醇和丁二醇的嵌段共聚物。除嵌段共聚物外，适于制备聚醚二胺的还有环氧乙烷和环氧丙烷的、含或不含环氧丁烷的无规共聚物。聚醚二胺还得自含 2 至 75 个四氢呋喃单元的聚四氢呋喃类。该聚四氢呋喃类同样通过与氨反应转化为相应的 $\alpha, \omega$ -聚醚二胺。聚乙二醇类或乙二醇和丙二醇的嵌段共聚物优选用于制备聚醚二胺。

其它适宜的含氨基的水溶性聚合物为聚乙烯基胺，它们可通过 N-乙烯基甲酰胺的均和/或共聚作用并随后进行聚合物的水解制得，以及含有乙烯基胺单元的聚合物。此类物质是已知的，参见 EP-B-0071050 和 EP-B-0216387。优选的适宜的聚合物为 N-乙烯基甲酰胺的水解均聚物，其水解度为 1 至 100%，优选 80 至 100%，以及 N-乙烯基甲酰胺和甲酸乙烯基酯或乙酸乙烯基酯的部分或完全水解的共聚物。共聚物中此 N-乙烯基甲酰胺单元优选 80 至 100% 水解。根据水解条件，单体如甲酸乙烯基酯或乙酸乙烯基酯单元可部分或完全水解为乙烯基醇单元。其它适宜制备 N-乙烯基甲酰胺的水解共聚物的单体为单乙烯类不饱和羧酸如丙烯酸、甲基丙烯酸或马来酸、N-乙烯基吡咯烷酮和丙烯腈。

其它含氨基的水溶性聚合物为聚烯丙基胺。这些聚合物至少含有 3 个烯丙基胺单元并且分子量可达到 1 千万。

当混合物中不存在其它不需要的反应性胺时，特别建议使用工业级产物，这样由于经济原因所以特别有利，例如胺的纯化成本高而且复杂。

取代的异脲衍生物可在水中或与水混溶的溶剂中或其混合物中与上述胺反应。此时，pH 一般在胺的 pK 范围内，即 pH 为 6 至 14，优选 8 至 12，特别优选 9 至 11。

取代的异脲衍生物与伯或仲胺的摩尔比为 0.9 至 5.0，优选 1.0 至 2.0。

在第二阶段中的反应在 -20 至 100℃，优选 0 至 60℃，特别优选 10 至 40℃ 下进行。

在本方法的第二阶段中，用于反应的反应物的加入顺序并不特别重要。一般来说，将取代的异脲加入到伯或仲胺中，它们可优选以水或醇溶液的形式存在。

此加入持续 0.5 至 10 小时，优选 1 至 3 小时。

5 根据碱的起始 pH，通过使用酸如二氧化碳、二氧化硫、氯化氢、硝酸、硫酸、亚硫酸、 $H_3PO_3$ 、 $H_3PO_2$  和  $H_3PO_4$  和/或碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁维持 pH。如果胺应该只以碱性形式而不是以中和的或部分中和的形式存在时，只需要酸。

10 优选的酸为工业上易得的并与痕量的重金属一起产生溶解度低的复合物的那些，例如二氧化碳、硫酸、磷酸。然而，也可以并优选使用这些酸和其它酸的混合物。

适当的话通过热过滤或离心将已沉淀的复合副产物除去后，以本身已知的方式将所需的胍衍生物分离。因此，例如通过将过滤后的反应溶液冷却至 -20 至 60℃，特别是 0 至 40℃，可得到所需产物的结晶。15 过滤后，适当的话通过重结晶可改善纯度。但是，也可通过萃取将产物由反应混合物中移出，然后通过蒸馏或结晶分离其纯体。

特别令人惊奇的是，基于氨基氰(第一阶段)和 O-烷基异脲(第二阶段)的含量，使用工业起始物的新反应的产率可与纯氨基氰和 O-烷基异脲反应时的产率媲美。当考虑到制备纯氨基氰和 O-烷基异脲的纯化步骤时，此产率要高得多，因为该方法中步骤较少。20

此外，在该方法的第二步中使用低成本的相对于胺过量的异脲化合物可得到更高的转化率，而这样做在使用纯氨基氰或纯 O-烷基异脲时常常是不经济的。分离的胍盐的纯度可与由纯的氨基氰制得的媲美。这特别归功于本发明得到的异脲衍生物的高纯度。25

制备取代的胍衍生物的方法在下列实施例中详加阐述。

#### 实施例 1: 肌酸的制备

##### 阶段 1: O-甲基异脲盐酸盐的合成

30 在 0 至 5℃，将存在于装备有搅拌器、气体导入管、回流冷凝器和干燥管的 500ml 圆底烧瓶中的 400ml 无水甲醇和 1ml 85% 磷酸用干燥氯化氢气体饱和。然后，冰浴冷却的同时，加入  $CaCN_2$  含量为 43% (重量) 的氰氨基化钙 120g，加入方式应保持温度不超过 20℃。加毕，在

20℃搅拌 2 小时。然后将反应混合物回流，过滤形成的悬浮液，并每次用 50ml 甲醇将滤饼洗涤三次。合并的母液减压浓缩至 200ml。HPLC 分析表明浓缩物中含 61.2g O-甲基异脲盐酸盐，相应于产率为 88%。

阶段 2: O-甲基异脲盐酸盐与肌氨酸反应

5        在 pH11 和 20℃下，将第一阶段制备的 O-甲基异脲盐酸盐的甲醇溶液在 2 小时内加入到 138g 40.1%(重量)肌氨酸钠水溶液、16.2g 50%(重量)硫酸和 53g 水的混合物中。通过同时加入 20%(重量)氢氧化钠将加入时的 pH 保持在 11。加毕，将此混合物在 20℃搅拌 6 小时，然后通过 60℃减压蒸馏除去溶剂至剩下约 150ml。将此残余物结  
10      晶，得到 62.5g 肌酸，纯度为 88%，其中残留水含量为 12%。分析母液表明在此反应中肌酸的总产率为 87%。