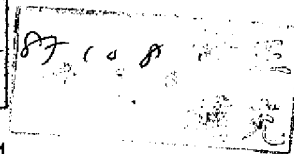


公告本



A4
C4

453996

申請日期	86.2.5
案 號	86101672
類 別	COTD 213/46

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	水解氨基吡啶之連續方法
	英 文	CONTINUOUS PROCESSES FOR THE HYDROLYSIS OF CYANOPYRIDINES
二、發明 人	姓 名	(1) 曹 蔚 (2) 羅伯特·A·卡陶 (3) 喬治·克雷利斯
	國 籍	美 國
	住、居所	(1) 美國印第安那州印第安那波里市威斯雷克N. 大道 Apt. D 6015號 (2) 美國印第安那州印第安那波里市索思伍德大道 1099號 (3) 美國印第安那州郡斯維爾市森圖·奧肯斯大道 557號
三、申請人	姓 名 (名稱)	雷利工業公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那波里市北梅里戴安街 300號
	代 表 人 姓 名	羅伯特·波拉克

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：1996-2-9 案號：60/011,424，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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係關於水解氫基吡啶之連續方法，特別於大體絕熱條件下進行此種方法。水解條件可控制而生產醯胺、羧酸或其混合物作為主要產物。

由氫基吡啶水解所得數種產物為眾所周知的商品。例如吡啶取代醯胺及羧酸為重要的維生素，醫藥前驅物及化學中間物。醯胺領域中最佳已知範例包含菸鹼醯胺(亦稱為菸鹼醯胺及3-吡啶羧醯胺)，而羧酸領域中最高為熟知的範例包含菸鹼酸(亦名菸酸及3-吡啶羧酸)。菸鹼醯胺及菸鹼酸於商業上皆俗稱為維生素B₃，屬於維生素B群的一員及輔酶I及II前驅物且為人類及動物飲食的重要補充物。美國由於維生素B₃缺乏引起癩皮病相關死亡病例由1929年的7,358例降至1956年的70例，主要原因為維生素B₃的取得性增高之故。動物膳食內補充維生素B₃時生長速率增高，而反芻動物之例中乳產量增高。1985年全美菸鹼醯胺及菸鹼酸之市場估計為6,700公噸。參見Kirk-Othmer化學技術百科第三版24卷，59-93頁有關維生素B₃之概略討論。異菸鹼酸為異菸鹼酸醯肼(異菸鹼醯肼)前驅物，及相關藥物用於治療結核病可經由水解4-氫基吡啶製備。

至於此等化合物之製法，氫基吡啶經常於分批及連續方法中使用催化量之化學計算過量之鹼水解。已報告的方法大半屬於分批法。例如4-氫基吡啶於氫氧化鈉以1:(0.03~0.075)之莫耳比存在下及於120-170℃水解報告可獲得異菸鹼醯胺。參見U.S.S.R SU 1,553,531(1990); CA:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

113: 78174f (1990)。同理，據報告2-氟基吡啶與氫氧化鈉以1: (0.03-0.20)之莫耳比及於100-130℃之溫度反應獲得2-甲基吡啶醯胺。參見U.S.S.R SU 1,553,530 (1990) ; CA: 113: 78173e (1990)。以4-氟基吡啶: 氫氧化鈉之莫耳比1: (1.5-1.75)及水解溫度50-80℃，水解產物報告為異菸鹼酸。參見U.S.S.R SU 1,288,183; CA: 106: 176187n (1987)。3-氟基吡啶以過量氨於107-109℃水解12小時，據報告可獲得菸鹼醯胺與菸鹼酸之混合物。參見J. Am Chem Soc. 65, at pages 2256-7 (1943)。又另一個變化法中，據報告使用聚合物鹼杜威(Dowex)1×4(呈氫氧化物形)水解3-氟基吡啶可獲得菸鹼醯胺。參見荷蘭專利申請案7706612-A; CA: 90: 186814e。美國專利4,314,064描述對每一百莫耳氟基吡啶以0.3至3.0莫耳鹼金屬氫氧化物於3至20巴壓力下及藉加熱或冷卻而維持規定的反應溫度連續水解3-氟基吡啶。同理，據報告3-氟基吡啶於連續法中與氨水液以1: 0.5之莫耳比及於200-260℃之接觸時間40-50分鐘反應獲得菸鹼醯胺。參見Journal of Applied Chemistry of the USSR(英文翻譯: 45: 2716-2718(1972))。

至於菸鹼存在下水解氟基吡啶的替代之道，曾經研究細菌及酶水解方法。讓與住友化學公司之美國專利5,395,758敘述使用土壤桿菌屬細菌培養膠將2-, 3-, 及4-氟基吡啶轉成對應醯胺。日本專利案9300770000(讓與Nitto化學公司)敘述使用棒桿菌(Corynebacterium)或諾卡氏菌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

(Nocardia)細菌作用轉化芳族脲包含3-及4-氟基吡啶，而以高度選擇性獲得對應芳族醯胺。

鑑於此種背景，仍需要且需求一種氟基吡啶之連續水解方法，其可提高生產速率同時提供高產率及產物選擇性。此外，連續方法必須可使用方便易得的起始物料以需要的管制最少的簡單設備操作。本發明可滿足此等需求。

概述

本發明之一個態樣係發現氟基吡啶之連續水解可於鹼存在下及大體絕熱條件下進行，獲得激烈反應，其出乎意外地導致生產速率增高且產率及選擇性高。如此，本發明之較佳具體例提供一種水解氟基吡啶(例如2-，3-，或4-氟基吡啶)之連續方法，係經由將二或多條進料流合併形成含氟基吡啶，水及鹼(例如氨，鹼金屬氫氧化物或鹼金屬碳酸鹽)之反應混合物，並於大體絕熱條件下反應反應混合物。本發明方法可於多種連續系統進行，包含例如單純流動管進行，除了起始溫度外極少需要管制溫度且可大體於少於1分鐘的時間內完成。對特定氟基吡啶而言，所需起始溫度為氟基吡啶對水解的反應性及其濃度之函數，此外也牽涉使用的鹼及鹼對氟基吡啶的比例。鹼對氟基吡啶的比例也影響主要產物為醯胺或羧酸。2-氟基吡啶，3-氟基吡啶及4-氟基吡啶之較佳水解可控制成以出乎意外地高生產速率，未預期的高選擇性及驚人的短反應時間生產甲基吡啶醯胺，甲基吡啶甲酸，菸鹼醯胺，菸鹼酸，異菸醯胺或異菸鹼酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（4）

本發明之另一較佳具體例提供一種方法包含下列各步驟：組合含氮基吡啶的第一流與含水及鹼的第二流，其中至少一流加熱至20至約300℃之溫度並於合併各流後，將流通過反應區段使水解於大體絕熱條件下進行。第一流僅包含氮基吡啶呈熔融物或可額外包含水及或另一種非干擾性溶劑。雖然數種反應器設計包含一連串串級反應器，回路反應器或流動管皆可提供適當反應區段，但以流動管反應器為佳。較佳水解反應包含以鹼金屬氫氧化物例如鈉或鉀氫氧化物水解3-氮基吡啶，而以高產率及轉化率且含最小量雜質生產菸鹼醯胺或菸鹼酸。

說明

欲促進對本發明原理之了解，現在參考某些具體例並使用特定文句來描述之。雖言如此，但須了解絕非意圖圍限本發明之範圍，此等變化及此處敘述本發明原理之進一步修改和運用，預期皆屬於業界人士了解本發明之相關範圍。

如前述，本發明提供一種於鹼存在下於大體絕熱條件下連續水解氮基吡啶之獨特方法，其出乎意外地可以高產率及選擇性導致生產速率增高。就此方面而言，“大體絕熱條件”表示其中全部水解反應產生的熱量於反應期間皆保留於反應混合物內的情況。換言之，大體毋須特別於反應期間冷卻反應區段內部的合併反應物。結果來自水解反應的熱通常比較其可散逸至周圍區更快速產生，而反應區段內的反應混合物溫度大體達到未加控制的水解放熱反應引發的溫度。典型地反應混合物溫度至少增高20℃。“反應區

五、發明說明(5)

段"表示於連續反應器中氰基吡啶與鹼合併而進行快速放熱反應生產水解產物的區域。申請人之較佳方法可於多種連續系統進行僅需控制流速及起始溫度而於起始反應之後可於少於約30秒內完成。

根據較佳方法之具體例，連續水解氰基吡啶主要產生醯胺、羧酸及其混合物。2-，3-，及4-氰基吡啶以申請人之較佳方法水解獲得甲基吡啶醯胺，甲基吡啶甲酸，菸鹼醯胺，菸鹼酸，異菸鹼醯胺及異菸鹼酸。此外，廣泛多種取代及無取代氰基吡啶也適用於本發明。代表性取代基包含含至多約9個碳原子之烷基，芳基，氰基，胺基，烷基胺基，羥基及鹵原子(例如-Cl及-Br)等。適當取代基於水解反應後可保持未改變，或可於水解過程中轉變成新的取代基。水解方法使用的較佳氰基吡啶包含無取代氰基吡啶(2-氰基吡啶，3-氰基吡啶及4-氰基吡啶)及含至多4個不會對水解反應產生不利干擾的額外基取代的氰基吡啶，且為市售可得或可藉業界及參考文獻已知方法獲得。更佳氰基吡啶為無取代2-氰基吡啶，3-氰基吡啶及4-氰基吡啶，例如得自印第安那州印第安那坡里市Reilly工業公司及紐澤西州東羅斯佛市Cambrex公司。雖然非本發明所需但較佳使用高純度例如約95至約99.9%或以上純度之氰基吡啶。

已知多種鹼有助於水解反應，使用特殊鹼對本發明之廣義態樣而言並無特殊限制。適用於本發明之鹼一般包含與可加速氰基吡啶水解的水液水解系統相容的鹼。較佳用於本發明之鹼為氨，鹼金屬氫氧化物如鈉或鉀氫氧化物，及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（6）

鹼金屬碳酸鹽如鈉或鉀碳酸鹽。雖然並非需要，但鹼常呈溶液，更佳呈水溶液使用。較佳鹼水溶液含有約5至約50%重量比鹼。

本發明方法可以不等量水相對於氰基吡啶進行因而控制反應產物，改良產物之流經反應器，及影響由於未經控制的放熱水解反應引起溫度升高幅度。控制反應產物之較佳水量依據進行水解的氰基吡啶上之氰基數目以及是否需要醯胺及/或羧酸基決定。用於水合，各個氰基與1分子水反應獲得一個醯胺基及與2分子水反應獲得一個羧酸基。結果用於產物控制之每莫耳氰基吡啶使用之較佳水莫耳數可經由下述方法對各別氰基吡啶決定：(a)水解氰基成醯胺基數目乘以1及(b)水解氰基成羧酸基數目乘以2加總。至於較佳方法典型地至少使用略為過量水。可與氰基吡啶，與鹼或若干其它組合各個添加。典型地水係與氰基吡啶及鹼二者一起添加而進料至本發明方法。較佳氰基吡啶溶液為約20%至約85%重量比氰基吡啶於水，更佳氰基吡啶溶液含有約35%至約70%重量比氰基吡啶分別可生成醯胺及羧酸。

較佳方法中氰基吡啶，至少一種鹼及足量水以連續方式合併，而於足夠引發並維持水解反應之起始溫度獲得反應混合物，毋須額外加熱而足夠引起氰基吡啶的快速水解反應。起始溫度於此處稱為引發溫度。欲起始水解反應，當須加熱時至少一種反應物流可預熱至足夠使反應混合物到達引發溫度之溫度並於合併反應物流時快速開始水解。所需加熱量為有待合併之各流數量與熱含量之函數，且為反

五、發明說明(7)

應濃度之函數。對約20%至約85%重量比氨基吡啶之氨基吡啶水溶液而言，證實約20至約300℃之引發溫度有效。欲生成醯胺，以引發溫度約60至約140℃為最佳；供生成羧酸，且以引發溫度約60至約200℃最佳。較佳方法中水解快速放熱，引起反應區段內合併反應物流之溫度快速增高。例如於最佳方法中水解反應時反應混合物溫度至少增高約20℃，反應於少於約30秒，典型地少於約5秒時間完成。

鹼及其相對於氨基吡啶用量的選擇可控制而獲得主要含較佳醯胺或較佳羧酸之產物。使用較強鹼例如鈉及鉀氫氧化物則較少量鹼即足但使用較弱鹼如氨則需較大量鹼。控制此等參數來獲得所需產物及產物混合物係於業界人士研讀本文教示之了解範圍內。由於鹼可為單鹼基或雙鹼基，及氨基吡啶可含有多於一個氨基，故反應物之相對數量可以當量表示而有利於明瞭。鹼之當量數係由鹼之莫耳數(以尋常方式測定)乘以一莫耳鹼之反應的質子數目決定。氨基吡啶之當量數係經由氨基吡啶之莫耳數(以尋常方式決定)乘以氨基之存在數決定。鹼對氨基吡啶之比為每當量氨基吡啶之鹼當量數之比。本方法中鹼對氨基吡啶之比可根據所需水解反應，所用鹼強度及水之存在量改變。通常當鹼當量對氨基吡啶當量比為約(0.01至50):100時有利於生成醯胺；而當鹼當量對氨基吡啶當量比為約(50至200):100時有利於生成酸。

雖然本連續水解可於多種習知連續處理裝置如反應容器串級，回路反應器或流動管內進行，但以流動管反應器為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

佳。至於較佳方法，至少2種反應物流其同含有氟基吡啶，水及鹼餵入反應器，對其中至少一道反應物流施加足夠熱量來使合併流到達引發溫度。雖然並非必要但反應物流可恰於進入反應器之前或作為反應器之最初階段通過一個混合區。混合區包含靜態混合器，含填充材料之區或其它業界已知機械形式。反應器也可配備成可於周圍壓力及於高於大氣壓之規定壓力下進行。由於水解之未經控制的放熱性質，反應器設計成可於高於大氣壓下操作的反應器，通常配備有壓力解除閥通風至捕捉盒，且設定成低於反應器之壓力限度。水解後反應產物送出反應器，通入接收器供進一步加工處理或可直接通入回收系統。

至於較佳連續方法典型地獲得高生產速率、選擇性及產率。例如欲藉水解3-氟基吡啶生成菸鹼鹽胺，可獲得由約200至數千千克/小時/升反應器容積之範圍之生產速率，申請人於系統內工作，今日容易達到約200至約1000千克/小時/升更常見約400至約900千克/小時/升。類似的反應速率可由3-氟基吡啶水解成菸鹼酸獲得。使用較佳連續方法所得鹽胺及羧酸產率典型地於約95%至約99.5%之範圍，通常殘留約0至約0.2%未反應腓。副產物包括鹽胺或羧酸典型地於約1至約5%之範圍。

連續水解所得產物可藉習知方法分離。此等方法包含已知之分批或連續結晶法，分批或連續蒸發程序或其組合。適合進料分級用途之菸鹼鹽胺可經由連續使用垂膜蒸發器及冷卻帶技術脫水或乾燥水解產物獲得，如美國專利

(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)

4,314,064所述。羧酸產物可經由首先反應鹼性鹽與酸及藉習知方法例如結晶分離自由態羧酸而回收。藉本發明方法所得水解產物可用作維生素(亦即菸鹼醯胺及菸鹼酸)作為例如製造農用及藥用產業產物之化學中間物。

欲促進進一步了解本發明及其較佳特點及具體例,提供下列實例。但須了解此等實例僅供舉例說明而非限制性質。

實例1-10可於1升高壓蒸氣鍋內進行而模擬反應容器串級的第一階段。實例11-14係於流動管反應器內進行。於兩種反應器中水解反應獲得吡啶取代羧酸皆產生類似的結果。但於流動管反應器內可獲得醯胺生成之更佳選擇性。對全部實例而言溶液組成係以重量%表示。

實例1-10

表1列舉的實例1-10係使用下述程序進行。特定氟基吡啶水溶液(縮寫為"CN")於配備有加熱罩斗之經攪拌的不銹鋼高壓蒸氣鍋內加熱至引發溫度,中斷加熱並快速注入特定鹼水溶液(典型地少於5秒)。當反應混合物溫度開始下降時紀錄最高溫度,加熱罩斗下降並將高壓蒸氣鍋於冷水中快速冷卻。反應混合物藉HPLC分析而決定對應醯胺、羧酸及氟基吡啶數量。如實例1-10驗證於大體絕熱條件下水解氟基吡啶反應中,可控制氟基吡啶濃度,鹼的選擇,鹼數量及引發溫度而生產吡啶取代醯胺類及羧酸類。條件係選用可獲得吡啶取代醯胺或羧酸之高產率。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

表 1

實例編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
氨基吡啶	3-CN	3-CN	3-CN	3-CN	3-CN	4-CN	4-CN	2-CN	3-CN	2-CN
-濃度	42.3%	65.2%	77.3%	22.1%	63.3%	51.8%	63.7%	51.8%	51.8%	51.8%
-數量, mL	182	177	174	177	152	186	151	186	186	186
鹼	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH	NaOH	NH ₃	NH ₃	NH ₃	NH ₃	Na ₂ CO ₃
-濃度	10%	10%	10%	40%	40%	29%	29%	29%	29%	15%
-數量, mL	12	18	21	28	70	10	60	10	10	11
引發溫度	125°C	115°C	105°C	200°C	200°C	115°C	200°C	115°C	115°C	115°C
最高溫度	147°C	152°C	155°C	205°C	216°C	116°C	200°C	117°C	115°C	128°C
鹼：氨基吡啶之比	14.3：100	14.3：100	14.3：100	104：100	104：100	15.9：100	95.2：100	15.9：100	15.9：100	0.9：100
產物										
-醯胺	94.2%	94.8%	95.1%	1.7%	8.0%	25.4%	45.1%	0.5%	2.9%	73.1%
-氨基吡啶	0.2%	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	73.2%	51.8%	99.4%	97.1%	26.1%
-羧酸	5.6%	5.2%	4.7%	98.3%	92.0%	1.3%	3.1%	0.1%	0.0%	0.8%

五、發明說明(10)

五、發明說明(11)

實例 11-14

3-氟基吡啶之連續水解係於絕熱流動管反應器內進行，反應器長5.5呎及內徑1.049吋不含冷卻裝置。反應器一端串聯連結至靜態混合器，加熱器及引進3-氟基吡啶溶液的唧筒。介於靜態混合器與唧筒間有個引進氫氧化鈉水溶液的入口管。熱偶係放置於(a)加熱器與靜態混合器間(b)放置於反應器入口及(c)接近反應器出口。於反應器出口反應器連通至配備有水冷凝器的接收器。介於反應器與接收器間安置(a)較接近反應器，壓力解除閥及(b)較接近接收器安置背壓調節器設定於約200psi或另外安置球形閥可縮緊而產生所需壓力。

至於實例11，含60%重量比3-氟基吡啶水溶液以142加侖/小時均勻速率饋送通過反應器，將溫度升高至115℃。氫氧化鈉水溶液以5加侖/小時之均勻速率計量入3-氟基吡啶，合併流通過靜態混合器進料入反應器。合併反應物於116℃溫度進入流動管反應器，於約4秒內達到156.9℃溫度，即刻送出反應器並進入容納容器。氫氧化鈉對氟基吡啶之比為1.1:100。分析水解產物樣品發現以不含水為基準含有a)96.04%菸鹼醯胺；b)0.23% 3-氟基吡啶；及c)3.73%菸鹼酸鈉。表2摘述利用前述方法於流動管反應器進行實例11-14所得結果。其它取代氟基吡啶包含2-氟基吡啶及4-氟基吡啶可於流動管反應器內水解獲得醯胺羧酸或混合物。欲水解2-氟基吡啶或其衍生物獲得羧酸，需避免高於約135℃之最高溫度來防止初步生成的羧酸脫羧化。

(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)

表 2

實例編號	11	12	13	14
3-氟基吡啶				
-濃度	60%	60%	60%	60%
-流速， 加侖/小時	142	161	140	145.6
氫氧化鈉				
-濃度	7%	6.6%	6.6%	8.1%
-流速， 加侖/小時	5	2.2	10.8	6.64
引發溫度，℃	115	120	115	110
最高溫度，℃	156.9	190	195.8	>200
NaOH：氟基吡啶	1.1：100	0.4：100	2.3：100	1.7：100
產物				
-菸鹼鹽胺，%	96.04	93.17	96.04	96.99
-氟基吡啶，%	0.23	5.66	0.00	0.00
-菸鹼酸鈉，%	3.73	1.16	3.96	3.01

雖然已經於前文中舉例且詳細說明本發明，但此等說明需視為舉例說明而非限制特性，須了解僅顯示及說明較佳具體例而屬於本發明精髓範圍內之所有變化與修改皆需受到保護。

此處引述的全部公開文獻皆表示業界現況水平故併述於此以供參考。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 水解氰基吡啶之連續方法)

揭示一種於鹼存在下及於大體絕熱條件下，水解取代及無取代氰基吡啶而生產吡啶取代醯胺及/或吡啶取代羧酸之較佳方法。該較佳方法可於多種連續反應器進行，包含反應容器串級，回路反應器或流動管反應器。更佳者為有效且優異地製備菸鹼醯胺及菸鹼酸，其屬於維生素B群中的重要成員。

英文發明摘要(發明之名稱: CONTINUOUS PROCESSES FOR THE HYDROLYSIS OF CYANOPYRIDINES)

Described are preferred processes for hydrolyzing substituted and unsubstituted cyanopyridines in the presence of a base and under substantially adiabatic conditions to produce pyridine substituted amides and/or pyridine substituted carboxylic acids. Preferred processes can be conducted in a variety of continuous reactors including cascades of reaction vessels, loop reactors or flow tube reactors. More preferred are the efficient and advantageous preparations of nicotinamide and niacin, which serve as important members of the B-vitamin complex.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1.一種水解氰基吡啶之連續方法，含有下列步驟：

合併含氰基吡啶之第一流與含水及鹼之第二流，其中至少一流加熱至 20 至 300℃ 之溫度，並使該反應混合物的溫度至少升高 20℃；及

於合併各流後，將合併流通過反應區段，並使水解反應進行而使水解反應產生之實質全部熱量保留於反應混合物內。

2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該氰基吡啶係選自 2-氰基吡啶，3-氰基吡啶及 4-氰基吡啶。

3.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該反應係於至少 20℃ 之溫度引發，及其中該鹼之存在量低於 50 當量鹼/100 當量氰基吡啶。

4.如申請專利範圍第 3 項之方法，其包含相對於每 100 當量氰基吡啶反應 0.01 至 10 當量鹼，該反應係於 60 至 140℃ 溫度引發並形成包含吡啶取代醯胺產物。

5.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼為氨。

6.如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶及該吡啶取代醯胺為菸鹼醯胺。

7.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼為鹼金屬氫氧化物。

8.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼金屬氫氧化物為鈉或鉀氫氧化物，及該產物包含菸鹼醯胺。

9.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼為鹼金屬碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

酸鹽。

10.如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼金屬碳酸鹽為鈉或鉀碳酸鹽，及該產物包含菸鹼鹽胺。

11.如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該方法包含回收菸鹼鹽胺。

12.如申請專利範圍第 3 項之方法，其包含相對於每 100 當量氰基吡啶反應 50 至 200 當量鹼，及其中該反應係於 60 至 200°C 之溫度引發並形成包含吡啶取代羧酸之產物。

13.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該鹼為氨。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶及該產物包含菸鹼酸。

15.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該鹼為鹼金屬氫氧化物。

16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼金屬氫氧化物為鈉或鉀氫氧化物，及該產物包含菸鹼酸。

17.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該鹼為鹼金屬碳酸鹽。

18.如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼金屬碳酸鹽為鈉或鉀碳酸鹽，及該產物包含菸鹼酸。

19.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該第一流含有 20 至 85%重量比之氰基吡啶，而該第二流含有 5 至 50%重量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

比之鹼。

20.如申請專利範圍第 19 項之方法，其包含相對於每 100 當量氰基吡啶反應 0.01 至 10 當量鹼，該反應係於 60 至 140 °C 溫度引發並形成包含取代鹽胺之產物。

21.如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼為鈉或鉀氫氧化物，及該產物包含菸鹼鹽胺。

22.如申請專利範圍第 19 項之方法，其包含相對於每 100 當量氰基吡啶反應至少 50 當量鹼，及其中該反應係於 60 至 200°C 之溫度引發並形成包含取代羧酸之產物。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼為鈉或鉀氫氧化物及該產物包含菸鹼酸。

24.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該第一流含有 3-氰基吡啶，及該水解反應係於流動管反應器內進行。

25.如申請專利範圍第 24 項之方法，其中該第一流含有 20% 至 85% 重量比 3-氰基吡啶。

26.如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該鹼係選自氨，氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀及碳酸鉀。

27.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該水解反應係於 20 至 300°C 溫度引發，及該鹼為鈉或鉀氫氧化物。

28.如申請專利範圍第 27 項之方法，其包含相對於每 100 當量氰基吡啶反應少於 50 當量鹼，該反應係於 60 至 140 °C 溫度引發並形成包含菸鹼鹽胺產物。

29.如申請專利範圍第 27 項之方法，其包含相對於每 100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

當量氰基吡啶反應約至少 50 當量鹼，及其中該反應係於 60 至 200°C 之溫度引發並形成包含菸鹼酸之產物。

30. 一種水解氰基吡啶之連續方法，包含連續反應包含氰基吡啶，水及鹼之反應混合物，其中該反應係於至少 20°C 之溫度引發並使反應混合物溫度至少升高 20°C。

31. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，及該方法包含相當於每 100 當量 3-氰基吡啶反應 0.01 至 10 當量鹼並形成包含菸鹼醯胺之產物。

32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該鹼係選自氨，氫氧化鈉，碳酸鈉，氫氧化鉀及碳酸鉀。

33. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，及該方法包含相當於每 100 當量 3-氰基吡啶反應至少 50 當量鹼並形成包含菸鹼酸之產物。

34. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中該鹼係選自氨，氫氧化鈉，碳酸鈉，氫氧化鉀及碳酸鉀。

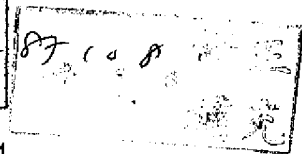
35. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該反應係實質於少於 30 秒內完成，及該 30 秒可使反應混合物溫度至少升高 20°C。

36. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中由該反應產生之實質全部熱量於反應過程中皆保留於反應混合物內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

公告本



A4
C4

453996

申請日期	86.2.5
案 號	86101672
類 別	COTD 213/46

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	水解氮基吡啶之連續方法
	英 文	CONTINUOUS PROCESSES FOR THE HYDROLYSIS OF CYANOPYRIDINES
二、發明 創作人	姓 名	(1) 曹 蔚 (2) 羅伯特·A·卡陶 (3) 喬治·克雷利斯
	國 籍	美 國
	住、居所	(1) 美國印第安那州印第安那波里市威斯雷克N. 大道 Apt. D 6015號 (2) 美國印第安那州印第安那波里市索思伍德大道 1099號 (3) 美國印第安那州郡斯維爾市森圖·奧肯斯大道 557號
三、申請人	姓 名 (名稱)	雷利工業公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那波里市北梅里戴安街 300號
	代 表 人 姓 名	羅伯特·波拉克

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1.一種水解氰基吡啶之連續方法，含有下列步驟：

合併含氰基吡啶之第一流與含水及鹼之第二流，其中至少一流加熱至 20 至 300℃ 之溫度，並使該反應混合物的溫度至少升高 20℃；及

於合併各流後，將合併流通過反應區段，並使水解反應進行而使水解反應產生之實質全部熱量保留於反應混合物內。

2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該氰基吡啶係選自 2-氰基吡啶，3-氰基吡啶及 4-氰基吡啶。

3.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該反應係於至少 20℃ 之溫度引發，及其中該鹼之存在量低於 50 當量鹼/100 當量氰基吡啶。

4.如申請專利範圍第 3 項之方法，其包含相對於每 100 當量氰基吡啶反應 0.01 至 10 當量鹼，該反應係於 60 至 140℃ 溫度引發並形成包含吡啶取代醯胺產物。

5.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼為氨。

6.如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶及該吡啶取代醯胺為菸鹼醯胺。

7.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼為鹼金屬氫氧化物。

8.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該氰基吡啶為 3-氰基吡啶，該鹼金屬氫氧化物為鈉或鉀氫氧化物，及該產物包含菸鹼醯胺。

9.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該鹼為鹼金屬碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線