

| | |
|------|-----------|
| 申請日期 | 86年10月1日 |
| 案號 | 86114307 |
| 類別 | C07C51/27 |

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

380134

發 明 專 利 說 明 書

| | | |
|-------------|---------------|--|
| 一、發明 名稱 | 中 文 | 瓦波酸 (VALPROIC ACID) 之改良製法 |
| | 英 文 | Improved process for producing valproic acid |
| 二、發明 創作人 | 姓 名 | (1) 摩斯·聖坦里歐 Santaniello, Mose (2) 卡爾歐·班果里尼 Bagolini, Carlo Alberto (3) 安格史丁諾·尤塔諾 Uttaro, Agostino |
| | 國 籍 | (1) 義大利 (2) 義大利 (3) 義大利 |
| | 住、居所 | (1) 義大利那特諾吉亞丁尼 Via dei Giardini, 15-00048 Nettuno RM, Italy (2) 義大利羅馬蒙特法瑞恩 Via Monte Faraone, 45-00141 Roma RM, Italy (3) 義大利吉塔尼諾貝克斯歐 Via Nino Bixio, 7-04024 Gaeta LT, Italy |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | (1) 西格瑪·陶製藥廠 Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.P.A. |
| | 國 籍 | (1) 義大利 |
| | 住、居所 (事務所) | (1) 義大利羅馬〇〇一四四·莎士比亞路四七號 47, Viale Shakespeare Roma 00144, Italy |
| | 代 表 人 姓 名 | (1) 亞杜·費西 Fassi, Aldo |

裝 訂 線

380134

| | |
|------|---------------|
| 申請日期 | 86 年 10 月 1 日 |
| 案 號 | 86114307 |
| 類 別 | |

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

| | | |
|-------------|---------------|--|
| 一、發明 名稱 | 中 文 | |
| | 英 文 | |
| 二、發明 創作人 | 姓 名 | (4) 西威里歐·法提那 Fontana, Silverio |
| | 國 籍 | (4) 義大利 (4) 義大利拉提那史卡歐伊皮可羅 Via Epicuro-04013 Latina Scalo LT, Italy |
| 三、申請人 | 住、居所 | |
| | 姓 名 (名稱) | |
| | 國 籍 | |
| | 住、居所 (事務所) | |
| | 代 表 人 姓 名 | |

裝

訂

線

(由本局填寫)

| |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| IPC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
 義大利 1996年10月10日 RM 96 A 000688 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

修正
年 月 日
87.12.9 14 充

五、發明說明(β)

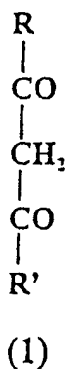
其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基；且

Q⁺ X⁻ 代表相轉移觸媒，其中 Q⁺ 為四價銨離子或磷離子且 X⁻ 為任何合適的陰離子，較宜為鹵化物陰離子。

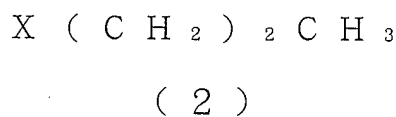
此方法包括下列步驟：

(a) 將下式的 β - 酮酯 (1) 二烷基化



其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基，用下式的烷基鹵化物 (2)



其中：X 為氯、溴或碘，以溴較佳，

經由反應含下列的二相系統

(i) 水相其中含鹼較宜是 NaOH 及相轉移觸媒 Q⁺ X⁻ 其中 Q⁺ 為四價銨離子或磷離子且 X⁻ 為任何合適的陰離子，較宜為鹵化物陰離子，及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (1)

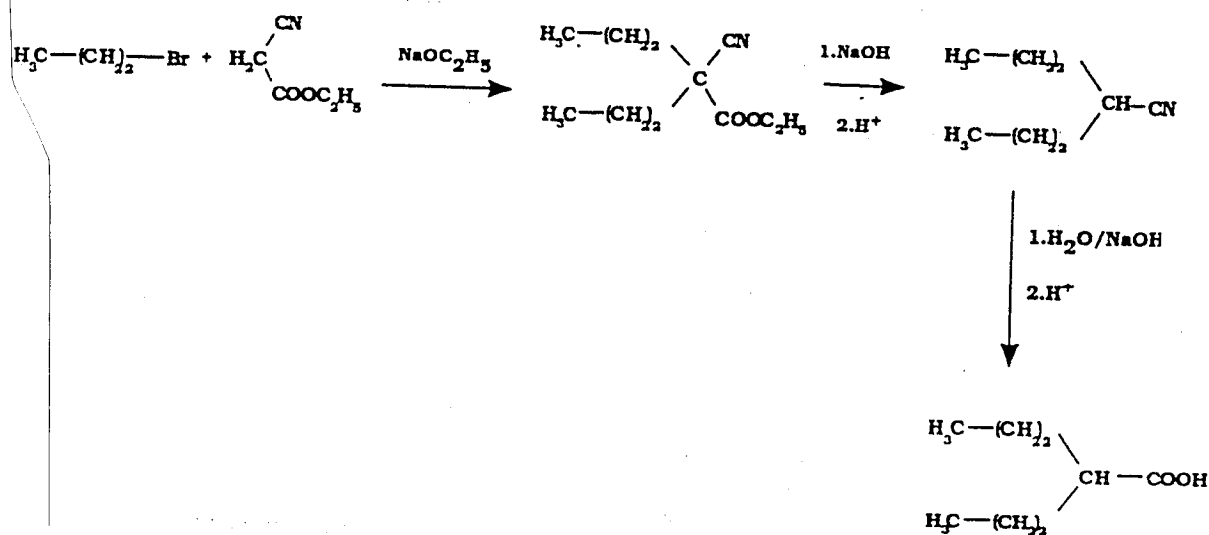
發明背景

本發明係關於製造瓦波酸之改良製法。

瓦波酸 (2 - 丙基戊酸 ; 二正丙基醋酸) 及其鈉及鎂鹽 , 長久以來在治療上作為抗癲癇及抗痙攣的藥劑使用。

目前仍在使用的供製備瓦波酸的傳統方法 (參見 Labaz 的專利 GB 1522450、GB 1529786 及 US 4,155,929) , 實質上包括在乙醇鈉存在下 , 用丙基溴將氰基醋酸乙酯二烷基化 , 如此所得的 α , α - 二丙基氰基醋酸乙酯在鹼性環境中轉化成二丙基乙腈 , 將其鹼性水解後得到瓦波酸。

此方法之反應圖例如下 :



此傳統方法存在嚴重的缺點 , 總結如下 :

- (a) 由其是在工業量下 , 乙醇鈉需要使用實質上無水的反應環境並產生複雜的汙染問題 ;
- (b) 在氰基醋酸乙酯的二烷基化過程中完全用盡乙醇鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

;

(c) α, α -二丙基氰基醋酸乙酯的去羧酸步驟需要激烈的操作情形、高溫及延長的反應時間；

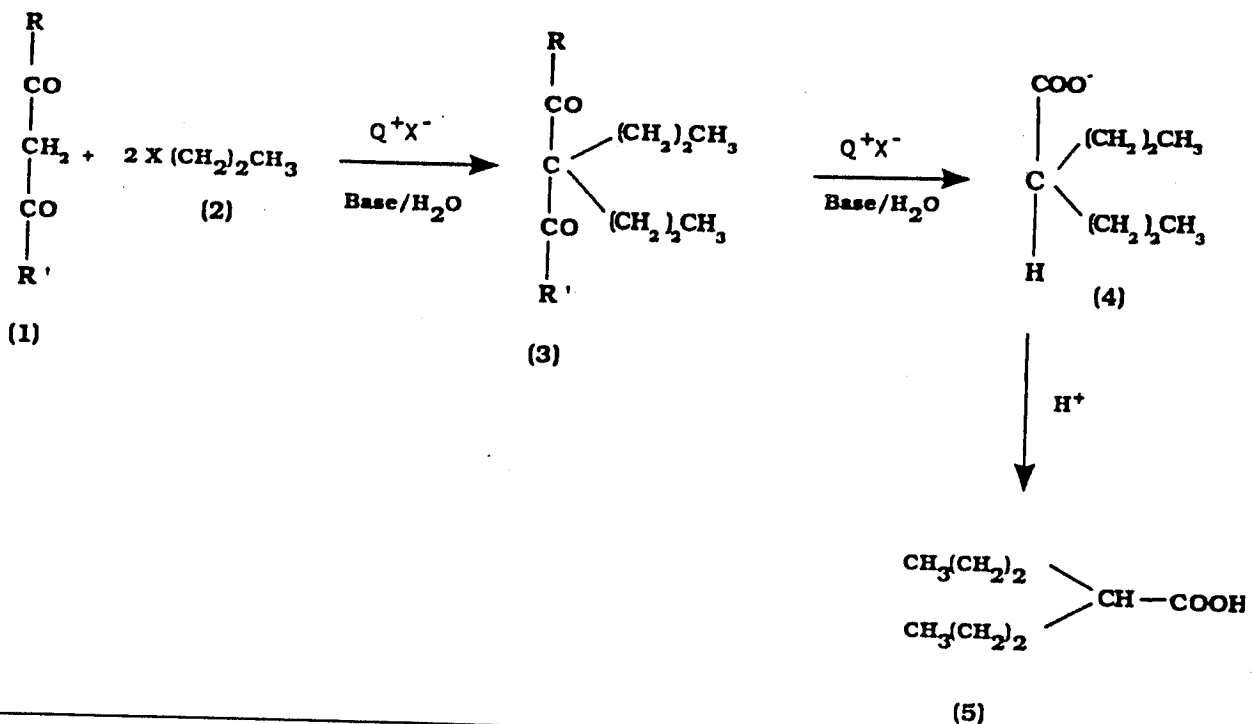
(d) 乙腈衍生物轉化成瓦波酸也需要激烈的操作情形、高溫 (約 200 °C) 及延長的反應時間 (超過 6 小時) 。

由於上述缺點之結果，因為反應物之本質、能源消耗以及相應於方法本身所引起之安全及污染問題而使用的設備及技術，顯然傳統的方法明顯地昂貴。

本發明之目的是提供製造瓦波酸的改良製法，其可克服上述的全部缺點，具體地說，本發明之目的是提供一種方法，其中完全避免使用鹼金屬醇鹽，且尤其是乙醇鈉，根據本發明之改良製法之其他優點，從下列詳細的說明將更明顯。

根據本發明之製造瓦波酸的改良製法，列在下列圖例

中：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正
年 月 日
87.12.9 14 充

五、發明說明(β)

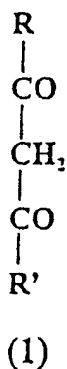
其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基；且

Q⁺ X⁻ 代表相轉移觸媒，其中 Q⁺ 為四價銨離子或磷離子且 X⁻ 為任何合適的陰離子，較宜為鹵化物陰離子。

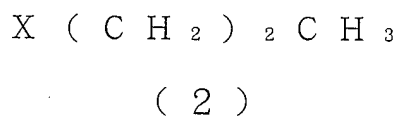
此方法包括下列步驟：

(a) 將下式的 β - 酮酯 (1) 二烷基化



其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基，用下式的烷基鹵化物 (2)



其中：X 為氯、溴或碘，以溴較佳，

經由反應含下列的二相系統

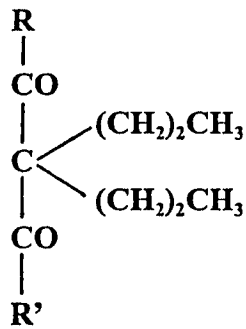
(i) 水相其中含鹼較宜是 NaOH 及相轉移觸媒 Q⁺ X⁻ 其中 Q⁺ 為四價銨離子或磷離子且 X⁻ 為任何合適的陰離子，較宜為鹵化物陰離子，及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

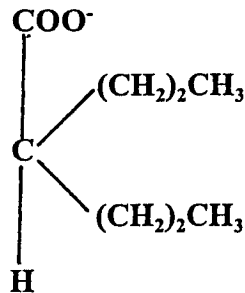
五、發明說明 (4)

(ii) 有機相其中含 β - 酮酯 (1) 及丙基鹵化物 (2)
 , 其中 (2) : (1) 之莫耳比例為 5 : 1 至 15 : 1 ,
 較宜為 10 : 1 , 在 60 - 80 °C (內部溫度) 下進行 ,
 歷時至少 25 小時 , 去除過量的 (2) 後 , 得到二相的反
 應混合物其中有機相含二烷基 - β - 酮酯 (3)



(3)

(b) 將得自步驟 (a) 且含二烷基酯 (3) 的混合物 ,
 在鹼存在下 , 較宜為 NaOH , 在 70 - 90 °C 下 , 較宜
 為 80 °C , 反應至少 20 小時 , 如此得到含鹽 (4) 之水
 相



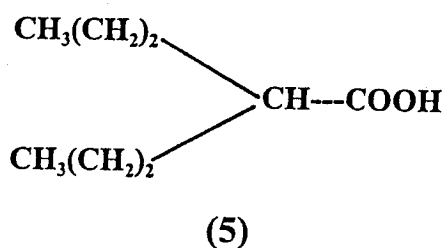
(4)

(c) 在 pH 1 - 3 下 , 酸化步驟 (b) 含鹽 (4) 之
 水相 , 如此得到瓦波酸 (5)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)



在 β -酮酯(1)中，R較宜為含2-3個碳原子之烷氧基，且R'較宜為含1-2個碳原子之烷基，特別適宜的酯(1)為乙醯基醋酸之乙酯。

丙基鹵化物(2)較宜為丙基溴。

合適的相轉移觸媒 $Q^+ X^-$ 其中 Q^+ 為四價銨離子或鎘離子且 X^- 為任何合適的陰離子，為一般熟悉此相技藝者所熟知，合適的 $Q^+ X^-$ 觸媒實例為：

四丁基溴化銨、四丁基二硫酸銨、苄基三乙基氯化銨、苄基三丁基溴化銨、四丁基溴化鎘及苄基三苯基氯化鎘。

特別適宜的 $Q^+ X^-$ 觸媒為四丁基溴化銨 (T B A B r)。

當步驟(b)完成時，經濟上較宜回收觸媒，如此可重複使用，觸媒的回收是經由用有機溶劑萃取反應混合物，較宜用含鹵素之溶劑，例如二氯乙烷、氯仿或二氯甲烷，濃縮如此所得的有機相，用沈澱的有機溶劑例如甲苯或醋酸乙酯將其溶解，如此得到含觸媒之沈澱，過濾後全部回收。

以下非限定的實例說明經由本發明之方法製備瓦波酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明（6）

實例：從乙醯基醋酸乙酯製備瓦波酸

將 19.33 克（0.06 莫耳）T B A B r 添加至 8 克（0.2 莫耳）N a O H 在 30 毫升 H_2O 的溶液中，所得的混合物在約 80 °C 下加熱直到完全溶解。

冷卻至 60 °C 後，加入 61.5 克（0.5 莫耳）丙基溴及 6.5 克（0.05 莫耳）乙醯基醋酸乙酯同時添加至混合物，所得的二相系統在 71 °C（內部溫度）下持續激烈攪拌 39 小時。

加入 30.7 克（0.249 莫耳）丙基溴及 2.28 克（0.057 莫耳）N a O H 在 5 毫升 H_2O 之溶液，使所得的混合物放在前述情形下再度反應 6 小時。

蒸餾去除及回收多餘的丙基溴，如此得到二相的反應混合物，其有機相含 2,2-二丙基乙醯基醋酸乙酯，其直接在隨後的反應中使用。

在此含 2,2-二丙基乙醯基醋酸乙酯的混合物中加入 8 克（0.2 莫耳）N a O H 在 10 毫升 H_2O 之溶液，所得的混合物在 80 °C（內部溫度）下反應 20 小時。

用水稀釋此最終混合物並經由 CH_2Cl_2 萃取而回收觸媒，從有機相分離後，在 pH 1 下用 33% HCl 將水相酸化，並用醋酸乙酯萃取三次，然後用無水 Na_2SO_4 脫水，濃縮至乾後得到 3.1 克瓦波酸。

用水清洗有機相三次，然後將收集的水酸化並用醋酸乙酯萃取，有機相經脫水及濃縮至乾後得到 0.9 克瓦波酸。

五、發明說明 (7)

觸媒之回收係經由濃縮有機相 (CH_2Cl_2) 並用醋酸乙酯稀釋，如此得到形成含觸媒之白色沈澱並將其過濾。

G . C . 控制：(最終產物) $R_t = 13.78$

G . C . (管柱：nucol 0.53 毫米 x 30 米，溫度程式 50°C 歷時 3 分鐘， $50^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 直到 170°C ，在 170°C 歷時 20 分鐘，注射溫度 190°C ，偵測器溫度 190°C ，載送氣體：氮氣)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ

0.8 (6 H , t , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 、

1.25 (4 H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 、

1.5 (4 H , m , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 、

2.25 (1 H , m , $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 、

10.9 (1 H , s . b . $-\text{COOH}$)

氣相層析對內標準品之校準當量差 = 9.8 % 。

與傳統的方法比較，本發明方法提供的新穎及不明顯的方面以及明顯地實用及經濟上的優點，有機合成的專家現在都將非常明白，尤其是對於工業上有機合成的專家。

二烷基 - β - 酮酯 (3) 轉化成鹽 (4) (Claisen's 逆向反應) 不是根據習知的方法進行，也就是在甲醇鈉或乙醇鈉及甲醇或乙醇存在下，反而是在鹼 (例如 NaOH) 及相轉移觸媒 (例如 TBABr) 存在下，其不像於鹼金屬醇鹽，實際上整體經回收，明顯的優點起因自消除反應物例如鹼金屬醇鹽，如同先前之敘述。

五、發明說明(8)

根據本發明之 Claisen's 逆向反應使其與化合物 (3) 之水解反應”配合”，所以兩個反應實際上可在單一步驟中進行。

另外明顯地，本發明之整個方法可在連續性的操作順序下進行，也就是沒有分離反應中間物，而只是簡單地經由調整不同的操作情形，使其適合進行特定步驟之值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

1/2

民國 87 年 12 月 呈

年 月 日

修正

87.12.-3 補充

四、中文發明摘要(發明之名稱：瓦波酸(VALPROIC ACID)之改良製法)

揭示從乙醯醋酸乙酯製造瓦波酸之改良製法，其中用丙基溴將乙醯醋酸乙酯的二烷基化反應及將如此所得的二烷基酯轉化成相對應的鹽是在單一步驟中，在相轉移觸媒存在下及在水鹼性的環境中進行，且在 pH 1 - 3 下將鹽轉化成瓦波酸。

英文發明摘要(發明之名稱：Improved process for producing valproic acid.)

An improved process for producing valproic acid from ethyl acetoacetate is disclosed wherein both the dialkylation of ethylacetoacetate with propyl bromide and the conversion of the dialkylester thus obtained to the corresponding salt take place in a single step, in the presence of a phase-transfer catalyst, in a hydroalkaline environment, and the salt is converted to valproic acid at pH 1-3.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

民國 87 年 12 月 呈

年 月 日

修正

87.12.-3 補充

四、中文發明摘要(發明之名稱：瓦波酸(VALPROIC ACID)之改良製法)

揭示從乙醯醋酸乙酯製造瓦波酸之改良製法，其中用丙基溴將乙醯醋酸乙酯的二烷基化反應及將如此所得的二烷基酯轉化成相對應的鹽是在單一步驟中，在相轉移觸媒存在下及在水鹼性的環境中進行，且在 pH 1 - 3 下將鹽轉化成瓦波酸。

英文發明摘要(發明之名稱：Improved process for producing valproic acid.)

An improved process for producing valproic acid from ethyl acetoacetate is disclosed wherein both the dialkylation of ethylacetoacetate with propyl bromide and the conversion of the dialkylester thus obtained to the corresponding salt take place in a single step, in the presence of a phase-transfer catalyst, in a hydroalkaline environment, and the salt is converted to valproic acid at pH 1-3.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

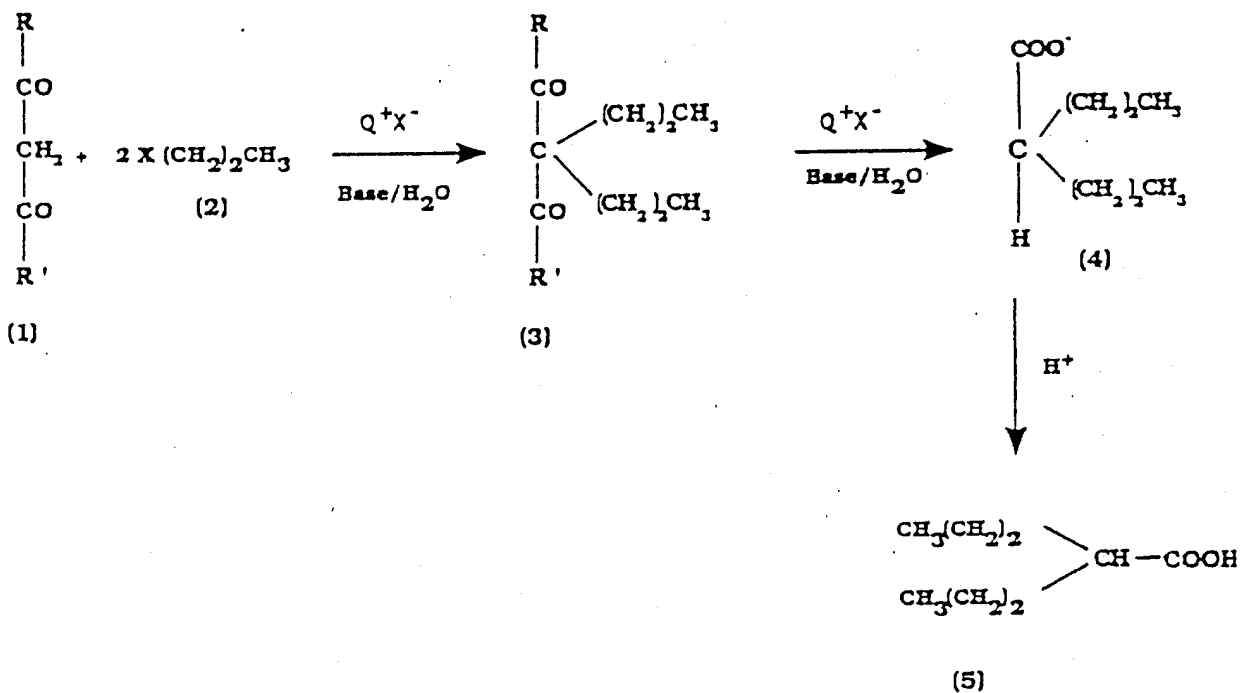
線

六、申請專利範圍

附件 1(A): 第 86114307 號專利申請案
中文申請專利範圍修正本

民國 87 年 12 月修正

1. 一種製造瓦波酸 (Valproic acid) 的方法，其係根據下列反應圖例來進行：



其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基；且

Q⁺X⁻ 代表相轉移觸媒，其中 Q⁺ 為四價銨離子或
鎘離子且 X⁻ 為任何合適的陰離子，

此方法包括下列步驟：

(a) 將下式的 β - 酮酯 (1) 二烷基化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

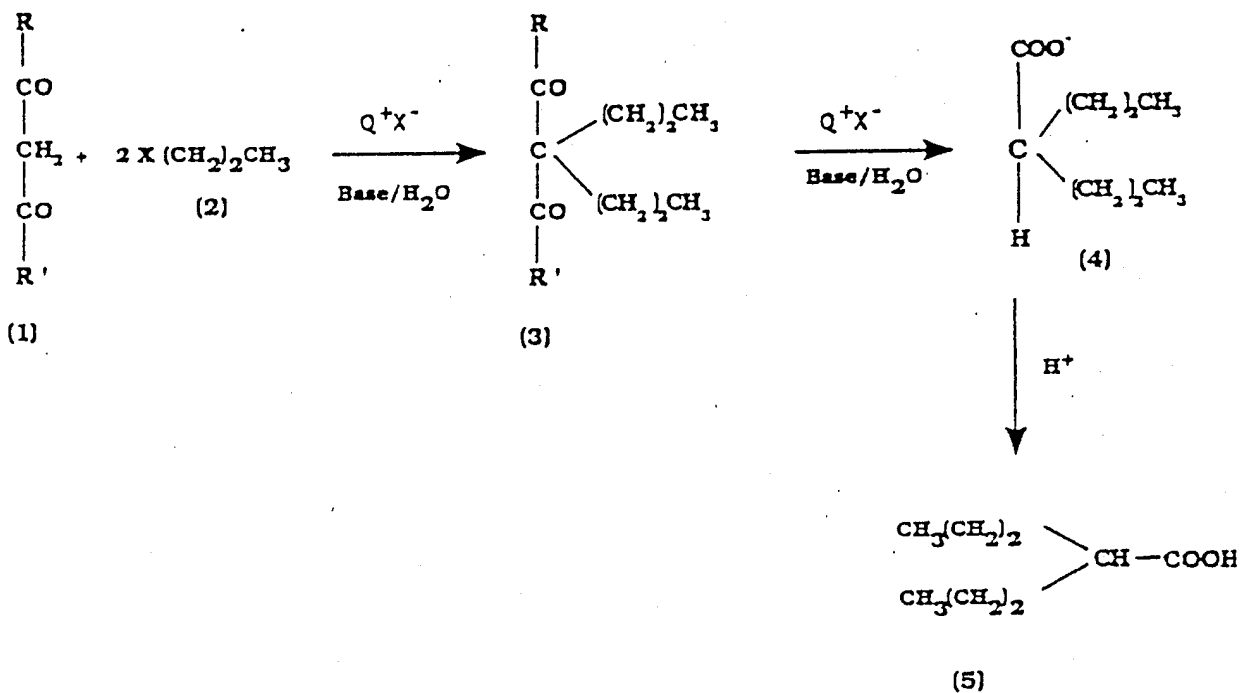
結

六、申請專利範圍

附件 1(A): 第 86114307 號專利申請案
中文申請專利範圍修正本

民國 87 年 12 月修正

1. 一種製造瓦波酸 (Valproic acid) 的方法，其係根據下列反應圖例來進行：



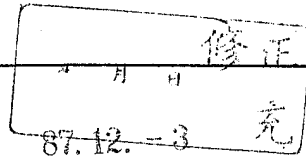
其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基；且

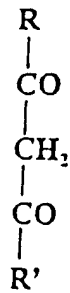
Q⁺X⁻ 代表相轉移觸媒，其中 Q⁺ 為四價銨離子或
鎘離子且 X⁻ 為任何合適的陰離子，

此方法包括下列步驟：

(a) 將下式的 β - 酮酯 (1) 二烷基化



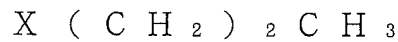
六、申請專利範圍



(1)

其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；且

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基，用下式的烷基鹵化物 (2)



(2)

其中：X 為氯、溴或碘，

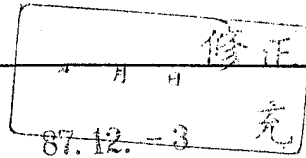
經由反應含下列的二相系統

(i) 水相其中含鹼，及相轉移觸媒 $Q^+ X^-$ 其中 Q^+ 為四價銨離子或鎘離子且 X^- 為任何合適的陰離子，及

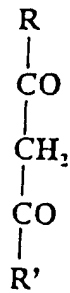
(ii) 有機相其中含 β -酮酯 (1) 及丙基鹵化物 (2)，其中 (2) : (1) 之莫耳比例為 5 : 1 至 15 : 1，在 60 - 80 °C (內部溫度) 下進行，歷時至少 2.5 小時，去除過量的 (2) 後，得到二相的反應混合物其中有機相含二烷基 - β - 酮酯 (3)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



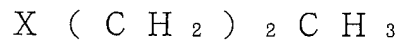
六、申請專利範圍



(1)

其中：R 為含 2 - 5 個碳原子之烷氧基；且

R' 為含 1 - 4 個碳原子之烷基，用下式的烷基鹵化物 (2)



(2)

其中：X 為氯、溴或碘，

經由反應含下列的二相系統

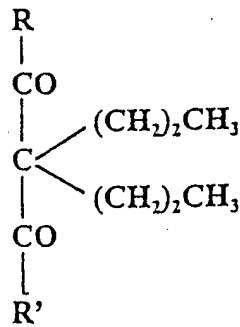
(i) 水相其中含鹼，及相轉移觸媒 $\text{Q}^+ \text{X}^-$ 其中 Q^+ 為四價銨離子或鎘離子且 X^- 為任何合適的陰離子，及

(ii) 有機相其中含 β -酮酯 (1) 及丙基鹵化物 (2)，其中 (2) : (1) 之莫耳比例為 5 : 1 至 15 : 1，在 60 - 80 °C (內部溫度) 下進行，歷時至少 25 小時，去除過量的 (2) 後，得到二相的反應混合物其中有機相含二烷基 - β - 酮酯 (3)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

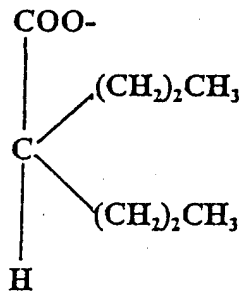
訂

六、申請專利範圍



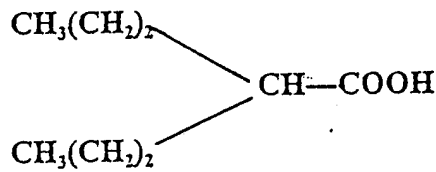
(3)

(b) 將得自步驟 (a) 且含二烷基酯 (3) 的混合物，在鹼存在下，在 70 - 90 °C 下，反應至少 20 小時，如此得到含鹽 (4) 之水相



(4)

(c) 在 pH 1 - 3 下，酸化步驟 (b) 含鹽 (4) 之水相，如此得到瓦波酸 (5)



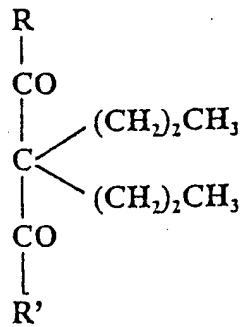
(5)

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在酯 (1) 中 R 為含 2 - 3 個碳原子之烷氧基且 R' 為含 1 - 2 個碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

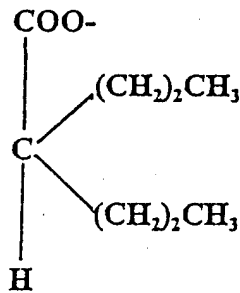
訂

六、申請專利範圍



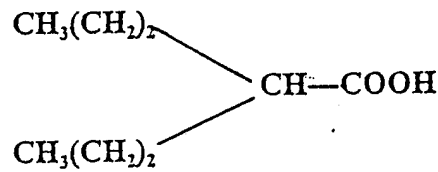
(3)

(b) 將得自步驟 (a) 且含二烷基酯 (3) 的混合物，在鹼存在下，在 70 - 90 °C 下，反應至少 20 小時，如此得到含鹽 (4) 之水相



(4)

(c) 在 pH 1 - 3 下，酸化步驟 (b) 含鹽 (4) 之水相，如此得到瓦波酸 (5)



(5)

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在酯 (1) 中 R 為含 2 - 3 個碳原子之烷氧基且 R' 為含 1 - 2 個碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
40.12.13 完

六、申請專利範圍

原子之烷基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中酯 (1) 為乙醯基醋酸之乙酯。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 X^- 為鹵化物陰離子。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 (a) 中，用 NaOH 作為鹼。

6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 (a) 中，丙基鹵化物 (2) 對 β -酮酯 (1) 之莫耳比例為 10 : 1。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 (b) 中，用 NaOH 作為鹼。

8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 (b) 中，反應溫度為 80 °C。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之方法，其中丙基鹵化物 (2) 為丙基溴。

10. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之方法，其中相轉移觸媒 $Q^+ X^-$ 觸媒係選自包括四丁基溴化銨、四丁基二硫酸銨、苄基三乙基氯化銨、苄基三丁基溴化銨、四丁基溴化鎂及苄基三苯基氯化鎂。

11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中相轉移觸媒 $Q^+ X^-$ 觸媒係選自包括四丁基溴化銨、四丁基二硫酸銨、苄基三乙基氯化銨、苄基三丁基溴化銨、四丁基溴化鎂及苄基三苯基氯化鎂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
40.12.13 完

六、申請專利範圍

原子之烷基。

3. 如申請專利範圍第2項之方法，其中酯(1)為乙醯基醋酸之乙酯。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中 X^- 為鹵化物陰離子。

5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中在步驟(a)中，用NaOH作為鹼。

6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中在步驟(a)中，丙基鹵化物(2)對 β -酮酯(1)之莫耳比例為10:1。

7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中在步驟(b)中，用NaOH作為鹼。

8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中在步驟(b)中，反應溫度為80℃。

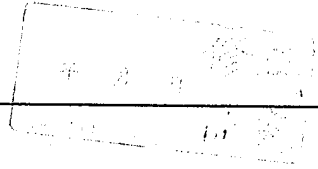
9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中丙基鹵化物(2)為丙基溴。

10. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之方法，其中相轉移觸媒 Q^+X^- 觸媒係選自包括四丁基溴化銨、四丁基二硫酸銨、苄基三乙基氯化銨、苄基三丁基溴化銨、四丁基溴化鎂及苄基三苯基氯化鎂。

11. 如申請專利範圍第9項之方法，其中相轉移觸媒 Q^+X^- 觸媒係選自包括四丁基溴化銨、四丁基二硫酸銨、苄基三乙基氯化銨、苄基三丁基溴化銨、四丁基溴化鎂及苄基三苯基氯化鎂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



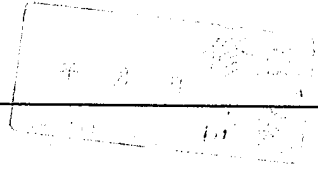
六、申請專利範圍

1 2 . 如申請專利範圍第 1 0 項之方法，其中 $Q^+ X^-$ 爲四丁基溴化銨 (T B A B r) 。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中 $Q^+ X^-$ 爲四丁基溴化銨 (T B A B r) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



六、申請專利範圍

1 2 . 如申請專利範圍第 1 0 項之方法，其中 $Q^+ X^-$ 爲四丁基溴化銨 (T B A B r) 。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中 $Q^+ X^-$ 爲四丁基溴化銨 (T B A B r) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂