

公告本

申請日期	86.12.24
案 號	86119728
類 別	C7C 231/06

A4
C4

466227

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl. 7

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	鹽化 α -胺基羧醯胺之製法
	英 文	PREPARATION OF ACYLATED α -AMINO CARBOXYLIC ACID AMIDES
二、發明 創作人	姓 名	約翰 B. 史坦曼 John B. Stallman
	國 籍	美國
	住、居所	美國新罕布夏州 03031 安賀斯特伍德南道 14 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	罕布夏化學股份有限公司 Hampshire Chemical Corp.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國 02173 麻塞諸塞州賴克西林頓哈登街 55 號
	代 表 人 姓 名	羅傑 R. 葛羅狄特 Roger R. Gaudette

裝

訂

線

466227

(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： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

1997年1月17日 08/783,924(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()

本發明係關於一種生產醯化 α -胺基羧醯胺之方法。
此種醯胺可用作N-取代雜環系醫藥組成物之中間物，該醫藥組成物可用於治療心血管病，包括高血壓及青光眼，糖尿病性腎病變及腎功能不全。特別醫藥組成物顯示抗血管緊縮素II(此乃一種強力血管升壓劑)之拮抗作用。

習知 α -胺基羧醯胺之製法有多種缺點，包括產率低，純度低，合成途徑需要的步驟多，及分離計畫複雜。如此，一種醯胺之製造途徑揭示於Abramov et al., Zhurnal Organ. Khimii, 20(7), p.1243-1247(1984)，其中教示使用呈氧化錳之錳(IV)由對應 α -胺基腓製備 α -胺基醯胺及 α -胺基酸。反應時間重要，因反應時間長導致生成胺基酸。此外，可能逆轉成為起始物料偕腓醇及酮。

另一種略微類似的合成方法揭示於Johnson et al., J. Org. Chem. 27, p.798-802(1962)。此種方法包括胺基腓與無水鹽酸，於醇存在下反應。胺基腓溶解於正丁醇，然後以無水鹽酸處理及於室溫攪拌24小時。然後反應混合物回流1小時。形成腓酸酯鹽酸鹽做為中間物，及當施熱至對應醯基及烷基氣時分解。

美國專利5,352,788揭示一種合成方法，包括使用濃硫酸水解胺基腓之草酸鹽，接著以氨處理，然後以含5%甲醇之氯仿萃取。

習知醯化 α -胺基羧醯胺之合成途徑包括於含三乙基胺之THF，使用醯氯醯化醯胺，例如環白胺醯胺。但希望免除使用有機溶劑，提供簡單經濟的製法，由胺基腓直

(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)

接製備醯化 α -胺基羧醯胺。

因此，本發明之目的係提供一種，由對應胺基腓直接生產醯化胺基醯胺之方法。

本發明之又一目的，係提供一種以高產率由胺基腓生產醯化胺基醯胺，而未伴隨生產可能有害副產物之方法。

本發明之又一目的係提供一種，由胺基腓生產醯化胺基醯胺而無需複雜的分離步驟之方法。

發明概述

先前技術之問題可藉本發明克服，本發明提供一種以高產率及高純度直接由胺基腓生產醯化 α -胺基羧醯胺之方法。該方法包括，於蕭頓-鮑曼條件下使用醯鹵，較佳醯氯醯化胺基腓。所得醯化胺基羧醯胺可被水解、沈澱及以高產率過濾分離。

發明之詳細說明

胺基腓實際上可為對應於所需醯化 α -胺基羧醯胺之任一種 α -胺基腓，可藉業界人士眾所周知之方法由對應酮或醛製備。例如酮於適當溶劑例如甲醇，可與氮源（如氨及氯化銨）及氰化物源（例如鹼金屬氰化物）反應，所得胺基腓可以二氯甲烷萃取，回收及脫水。二烷基胺基腓如丙酮胺基腓，苯乙酮胺基腓，甲基乙基胺基腓適合使用，一烷基胺基腓如苯甲醛胺基腓及乙醛胺基腓也適合，N-取代胺基腓也適合，包括N-甲基甘胺腓，N-丁基胺基腓及N-苯基胺基腓。以環戊酮胺基腓為特佳。

醯鹵之適當醯基為含1至40個碳原子之直鏈或分支鏈

五、發明說明(3)

脂族或芳族基，較佳醯基為羧酸衍生物。較佳醯基範例有戊醯基，戊醯基，己醯基，庚醯基，辛醯基，壬醯基，癸醯基，月桂醯基，肉豆蔻醯基，棕櫚醯基，油醯基，硬脂醯基，壬醯基，新戊醯基，新庚醯基，新癸醯基，異辛醯基，異壬醯基，異十三醯基，苯甲醯基及萘甲醯基。以戊醯基為特佳。

根據本發明，胺基腓水溶液之 pH 調整至 9-12 (標準蕭頓鮑曼條件) 之範圍內，俾進行醯化，溫度維持於約 30°C，較佳約 10°C。胺基腓比較醯鹵用量略微過量，較佳 1.05 或以下：1.00。大為過量的胺基腓可工作但浪費。醯鹵以反應介質溫度維持於 20°C 或以下之速率，緩慢添加至胺基腓水溶液。反應介質之 pH 較佳經由共同進料鹼，較佳鹼金屬氫氧化物與醯鹵至反應介質維持於前述範圍，更加維持於 9.5-10.5 之範圍。鹼用來洗滌醯化反應產生的酸 (於醯基之例為鹽酸)，如此維持 pH 於可工作範圍。結果鹼之可工作量將依產生的酸量而異，但通常約為醯鹵當量數之 1-2 倍。若未共同進料鹼與醯鹵，導致醯鹵水解成為競爭反應。

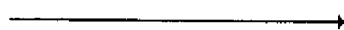
較佳反應於 20°C 攪拌及至少維持兩小時，同時維持 pH 於前述範圍。然後經由以適當酸例如鹽酸，硫酸或磷酸，較佳鹽酸調整 pH，較佳調整至低於約 0.5，俾水解腓成為羧醯胺。可使用於 0.5-4 之範圍之較高 pH，但導致反應時間較長。另外，水解可於鹼性條件下進行，例如添加 0.1 至 4 當量鹼金屬氫氧化物。然後加熱至回流執

五、發明說明(4)

行腓競爭水解成為羧酸。以30-100℃溫度為適合，該溫度範圍之較高端為較佳，俾縮短反應時間，水解通常於兩小時以內完成。所得固體(醯化胺基羧醯胺)經分離及可藉過濾收集。

理論反應機轉可就製備戊醯環白胺醯胺舉例說明如下：

1. 戊醯氯



水 / 氫氧化鈉

2. 鹽酸，加熱

實例1

環戊酮之胺基腓使用參考文獻常見方法製備。環戊酮之胺基腓(30.00克，0.273莫耳)及水添加至500毫升5頸圓底瓶，瓶配備有機械攪拌器，pH計，溫度計，及兩個添加漏斗。然後pH以50%氫氧化鈉調整至10.00及反應冷卻至10℃。然後戊醯氯(31.60克，0.262莫耳)以維持溫度於20℃或以下之速率緩慢添加至反應。反應之pH經由共同進料25%氫氧化鈉(10.91克，0.272莫耳)之戊醯氯至反應維持於9.5至10.5。反應以25%氫氧化鈉維持pH於9.5-10.5，於20℃攪拌1小時。1小時後，pH以濃鹽酸調整至0.5，反應加熱至回流歷1小時，冷卻至室溫，及所得固體藉過濾收集。

五、發明說明(5)

實例2

胺基腈如前述以0.455莫耳數量醯化。然後加入0.437莫耳氫氧化鈉(50%水溶液)及反應溫熱至70°C歷10小時。所得溶液含有約50%轉化成戊醯基環白胺醯胺。

(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：)

醯化 α -胺基羧醯胺之製法

一種以高產率及高純度直接由胺基腈製備醯化 α -胺基羧醯胺之方法。該方法包括於蕭頓-鮑曼條件下使用醯鹵醯化胺基腈，及水解所得腈成為醯胺。所得醯化胺基羧醯胺沈澱，而以高純度藉過濾分離。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： PREPARATION OF ACYLATED α -AMINO CARBOXYLIC ACID AMIDES)

A method of preparing acylated α -amino carboxylic acid amides directly from amino nitriles in high yield and purity. The method involves acylating the amino nitrile with an acyl halide under Schotten-Baumann conditions, and hydrolyzing the resulting nitrile to the amide. The resulting acylated amino carboxylic acid amide precipitates and can be isolated by filtration in high purity.

訂

線

六、申請專利範圍

第 86119728 號「醃化 α -胺基羧醃胺之製法」專利案

(89 年 2 月修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種製備醃化 α -胺基羧醃胺之方法，包括在 pH9-12，0-30℃之溫度及胺基腓對醃鹵之比例為 1.0-1.5 :1 下於鹼存在下反應 α -胺基腓與醃鹵。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 α -胺基腓係選自二烷基胺基腓類，一烷基胺基腓類及 N-取代胺基腓類。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 α -胺基腓為環戊酮胺基腓。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該醃鹵為戊醃氯。
5. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該醃鹵為戊醃氯。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該醃鹵係於 pH9-12 添加至 α -胺基腓。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其又包括於醃化反應完成時，降低反應混合物之 pH 至低於約 0.5。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該反應係於水性介質進行。
9. 一種醃化 α -胺基腓之方法，包括：
製備 α -胺基腓水溶液，及
添加醃鹵及足量鹼至水溶液，維持水溶液之 pH 於 9-12 之範圍俾在 0-30℃之溫度及胺基腓對醃鹵之比例為

六、申請專利範圍

1.0-1.5:1 下，進行醃化反應。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其又包括調整溶液 pH 於 0-4 之範圍，俾完全水解胺基腓成對應羧醃胺。

11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該胺基腓為環戊酮胺基腓。

12. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該醃鹵為戊醃氯。

13. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該醃鹵為戊醃氯。

14. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該溫度維持於 0-30℃。

15. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其又包括以添加鹼金屬氫氧化物之鹼而水解胺基腓成為對應羧醃胺。

16. 一種製備醃化 α -胺基腓之方法，包括：

製備 α -胺基腓水溶液；

添加醃鹵及足量鹼至水溶液中，以維持水溶液之 pH 於 9-12 之範圍俾使在該 α -胺基腓水溶液中之 α -胺基腓，在 0-30℃之溫度下進行醃化，該 α -胺基腓係存在相對於醃鹵而言稍多之量；及

在迴流下，藉由調整該水溶液之 pH 於 0-4 之範圍而使所得到之醃腓水解成對應之羧醃胺，將該胺自該水溶液中析出而形成。

六、申請專利範圍

第 86119728 號「醃化 α -胺基羧醃胺之製法」專利案

(89 年 2 月修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種製備醃化 α -胺基羧醃胺之方法，包括在 pH9-12，0-30℃之溫度及胺基腓對醃鹵之比例為 1.0-1.5 :1 下於鹼存在下反應 α -胺基腓與醃鹵。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 α -胺基腓係選自二烷基胺基腓類，一烷基胺基腓類及 N-取代胺基腓類。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該 α -胺基腓為環戊酮胺基腓。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該醃鹵為戊醃氯。
5. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該醃鹵為戊醃氯。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該醃鹵係於 pH9-12 添加至 α -胺基腓。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其又包括於醃化反應完成時，降低反應混合物之 pH 至低於約 0.5。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該反應係於水性介質進行。
9. 一種醃化 α -胺基腓之方法，包括：
製備 α -胺基腓水溶液，及
添加醃鹵及足量鹼至水溶液，維持水溶液之 pH 於 9-12 之範圍俾在 0-30℃之溫度及胺基腓對醃鹵之比例為