

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C277/08

C07C279/04

C07C279/14 C07C317/28

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98123750.9

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1071317C

[22] 申请日 1998.11.4

[21] 申请号 98123750.9

[30] 优先权

[32] 1997.11.4 [33] DE [31] 19748696.7

[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

US2820822 1958. 1. 21 _

US3551489 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 12 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

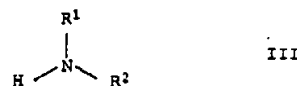
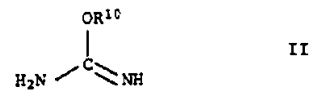
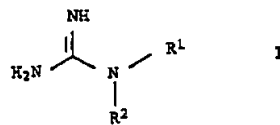
式 I 的取代的胍衍生物，

是通过如下步骤制备的：

a) 将脲转化为式 II 的烷基化异脲，

b) 烷基化的异脲 II 与式 III 的伯或仲胺反应得到式

I 的取代的胍化合物，其中 取代基 R¹、R² 和 R¹⁰ 定义同说明书中。



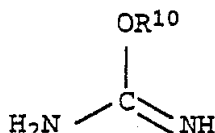
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备肌酸的方法，该方法包括：

a) 将脲与式 $(R^{10})_2-SO_2$ 的二烷基硫酸酯反应，得到式 II 的烷基化异脲，

5



II

10

其中 R^{10} 是 C_1-C_{20} 烷基；和

b) 使所述烷基化的异脲 II 与肌氨酸反应得到肌酸；

其中在步骤 a) 中，将二烷基硫酸酯计量加入所述脲中。

15

2. 权利要求 1 所述的方法，其中步骤 a) 中制备的烷基化的异脲不用分离直接用于步骤 b) 中。

3. 权利要求 1 所述的方法，其中在步骤 a) 中将酸化后的脲溶液或酸化后的脲悬浮液在 -20 至 90°C 与式 $(R^{10})_2-SO_2$ 的二烷基硫酸酯反应。

20

4. 权利要求 1 所述的方法，其中在步骤 a) 中脲与式 $(R^{10})_2-SO_2$ 的二烷基硫酸酯的反应在 -20 至 90°C 和无溶剂的条件下进行。

5. 权利要求 1 所述的方法，其中在步骤 b) 中肌氨酸以其钠盐或钾盐的 5-60% (重量) 的水溶液形式使用。

25

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，该方法通过胍与二烷基硫酸酯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 肌氨酸与或 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，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。

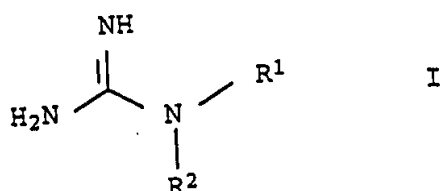
N. Heyboer 等在 *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 81 (1962), 69-72, J. W. Janus 在 *J. Chem. Soc.* (1995) 3551-3552 及 D. J. Brown, E. Hoerger 在 *J. Appl. Chem.* 4(1954), 283-284 中描述了通过脲与二烷基硫酸酯不使用溶剂反应合成 O-烷基胍盐。此情况得到的产率明显
5 低于 50%。

在所有上述情况中，脲和二烷基硫酸酯彻底混合并将其带到特定温度。因为在此反应混合物中脲溶解度低，在反应中它不断溶解，这使混合物的温度不断上升，一般来说，这只有通过通过对反应进行复杂的控制才能得以抑制。

10 上述方法的其它缺点是出现不需要的 N-烷基化作用和多烷基化作用，这导致来自后续反应的得到胍化合物的所需的物质的产率低且纯度不合适。此外，存在相当大的安全问题，特别是对于工业规模的反应，这是由于反应在脱后一段时间后开始并放出大量的热。

15 本发明的目的之一是提供制备取代的胍的方法，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。

我们发现通过制备式 I 的取代的胍衍生物的方法可达到此目的，



20

其中取代基 R^1 和 R^2 彼此独立地具有如下含义：

R^1 H,

C_1-C_{20} 烷基， C_2-C_{10} 链烯基， C_3-C_8 环烷基；

R^2 C_1-C_{20} 烷基， C_2-C_{10} 链烯基， C_3-C_8 环烷基， $-(C_1-C_{20}$ 亚烷基)- COOR^3 ， $-(C_1-C_{20}$ 亚烷基)- CONR^4R^5 ， $-(C_1-C_{20}$ 亚烷基)- CN ， $-(C_1-C_{20}$ 亚烷基)- SO_2R^6 ， $-[(\text{CH}_2)_m-\text{X}]_p-[(\text{CH}_2)_n-\text{Y}]_q-[(\text{CH}_2)_o]_r-\text{Z}$ ；

m, n, o 0 至 10；

p, q, r 0 至 50000；

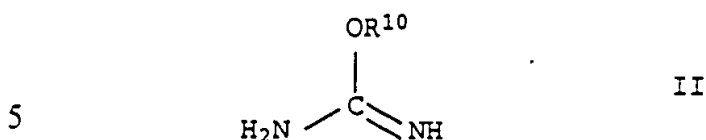
X O, NH；

Y $\text{N}-[(\text{CH}_2)_m-\text{X}]_p-[(\text{CH}_2)_n-\text{Y}]_q-[(\text{CH}_2)_o]_r-\text{Z}$

- Z OH, NH₂;
- R³ H, C₁-C₂₀ 烷基, C₂-C₁₀ 链烯基, C₃-C₈ 环烷基, C₆-C₁₈ 芳基, Na, K, Li, Ca, Mg, N(R⁷)₄;
- R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地是 H, C₁-C₂₀ 烷基, C₂-C₁₀ 链烯基, C₃-C₈ 环烷基, C₆-C₁₈ 芳基;
- R⁶ OR⁸, N(R⁹)₂;
- R⁷ H, C₁-C₂₀ 烷基;
- R⁸ H, C₁-C₂₀ 烷基, C₂-C₁₀ 链烯基, C₃-C₈ 环烷基, C₆-C₁₈ 芳基, Na, K, Li, Ca, Mg, N(R⁷)₄;
- R⁹ H, C₁-C₂₀ 烷基, C₂-C₁₀ 链烯基, C₃-C₈ 环烷基, C₆-C₁₈ 芳基;

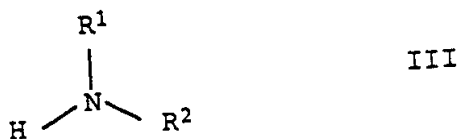
该方法包括:

- a) 将脲转化为式 II 的烷基化异脲,



其中 R¹⁰ 可以是 C₁-C₂₀ 烷基,

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



15

其中取代基 R¹ 和 R² 定义同上。

该新的方法特别满足经济条件限制, 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。

- 20 该新方法显著特点是由低成本的起始物组成。因此, 在第一阶段, 即制备 O-烷基异脲阶段, 例如, 使用成本非常低且来源充足的脲代替成本高的纯氰氨基化钙。在该方法的第二阶段, 使用工业级的、不纯的 O-烷基异脲代替纯 O-甲基异脲硫酸盐或 O-甲基异脲硫酸氢盐或 O-

甲基异脲盐酸盐。

可通过该新方法制备式 II 的烷基化的异脲衍生物，该方法通过脲与文献中的常规烷基化试剂，例如式 C_1-C_{20} 烷基-X (X = Cl、Br、I) 的卤代烷，或优选式 $(R^{10}O)_2-SO_2$ 的二烷基硫酸酯反应。

5 这样可在合成的第一阶段通过将式 $(R^{10}O)_2-SO_2$ 的二烷基硫酸酯加入到 a) 0.01 至 1 当量，优选 0.01 至 0.8 当量，特别优选 0.01 至 0.5 当量(基于脲)的的酸，例如，有机酸如对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、氯代乙酸、三氟乙酸及优选地无机酸如盐酸、硫酸、 HBF_4 和磷酸与 b) 脲的混合物中。

10 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。

适宜的二烷基硫酸酯为 R^{10} 可以如下的那些：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、15 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、20 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。

特别优选的二烷基硫酸酯是其中 R^{10} 为含 1 至 6 个碳原子的直链或支链脂族基团，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基的那些。

25 可使用的溶剂特别是双极性质子惰性溶剂或水及醇，优选甲醇或乙醇。此时，脲的浓度为 10 至 99% (重量)，优选 30 至 99% (重量)，特别优选 50 至 99% (重量)。

但是，也可完全不用溶剂并只加入酸，小量加入或不加入乳化剂如烷基化的聚醚。

30 在用二烷基硫酸酯不加入其它溶剂进行的烷基化反应中，所得 O-烷基异脲以液相存在，因此也作为随后加入的脲的溶剂或稳定剂，于是，如果合适，则此后的烷基化反应可在单一相液体系统中进行。

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向脲中加入二烷基硫酸酯。

脲与二烷基硫酸酯的摩尔比为 1: 0.5 至 1: 1.5, 优选 1: 0.7 至 1: 1.2, 特别优选 1: 0.8 至 1: 1.

5 此反应在 -20 至 90°C, 优选 -10 至 80°C, 特别优选 0 至 75°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。

10 此新方法的第一步中引入的反应因素, 例如加入酸, 在低温下进行烷基化反应, 以及在其中将二烷基硫酸盐计量加入脲中的半批量方法, 可能提高脲的烷基化的产率和选择性。

在步骤 a) 中形成的 O-烷基异脲不用进一步纯化可在该方法的第二阶段与伯或仲胺反应得到取代的脲化合物。

15 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, 以及氨基酸和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。

20 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、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。

30 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、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 元亚烷基可被下列基团取代:

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;

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。

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。

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。

5 可提及的例子为：

甲氧基	乙氧基
异丙氧基	正丙氧基
1-甲基丙氧基	正丁氧基
正戊氧基	2-甲基丙氧基
3-甲基丁氧基	1,1-二甲基丙氧基
2,2-二甲基丙氧基	己氧基
1-甲基-1-乙基丙氧基	庚氧基
辛氧基	2-乙基己氧基

10 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、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。

15 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、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。

20 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。

优选使用的胺为所有伯或仲胺，它们可溶于水或与水混溶的溶剂中。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，牛磺酸和氨基羧酸如甘氨酸、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、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。

5 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。

10 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。

15 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，优选 2 至 40 个氧化烯单元。其可能的例子为聚乙二醇类、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 α, ω -聚醚二胺。聚乙二醇类或乙二醇和丙二醇的嵌段共聚物
20 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-乙基基甲酰胺的均和/或共聚作用并随后进行聚合物的水解制得，以及含有乙基基胺单元的聚合物。此类物质是已知的，参见 EP-B-0071050
25 和 EP-B-0216387。优选的适宜的聚合物为 N-乙基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-乙基基甲酰胺和甲酸乙基基酯或乙酸乙基基酯的部分或完全水解的共聚物。共聚物中此 N-乙基基甲酰胺单元优选 80 至 100% 水解。根据水解条件，单体如聚合物中的甲酸乙基基酯或乙酸乙基基酯可部分或完全水解为乙基基醇单元。其它适宜制备 N-乙基基甲酰胺的水解共聚物的单体为单
30 乙基基类不饱和羧酸如丙烯酸、甲基丙烯酸或马来酸、N-乙基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。

当不存在其它不需要的反应性胺时，特别建议在本新方法中使用工业级产物，这样是特别经济的，因为例如胺的纯化成本高而且复杂。

5 取代的异脲衍生物可在水或与水混溶的溶剂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11.5。

0-烷基异脲与伯或仲胺的摩尔比为0.9至5.0，优选1.0至2.0。

10 在第二阶段中的反应在-20至100℃，优选0至80℃，特别优选10至60℃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。

15 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。

20 优选的酸的例子为二氧化碳、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。

以本领域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℃，可得到所需肌酸的结晶。过滤后，适当的话通过重结晶可改善纯度。但是，也可
25 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0-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0-烷基异脲反应时的产率媲美。当考虑到分别制备纯氨基氰和0-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。
30

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0-烷基异脲时常是不经

济的。分离的钷盐的纯度可与由纯的 O-烷基异脲制得的媲美。这具体归功于本发明得到的异脲衍生物的高纯度。

制备取代的钷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

5 阶段 1:

工业 O-甲基异脲的合成

10 将 66g 脲与 2ml 无水甲醇和 2ml 甲磺酸在装备有机械搅拌器、加热浴、回流冷凝器和干燥管的 250ml 三颈烧瓶中混合，然后加热至 40℃。温度达到后，立即以 126g/小时的速率通过计量泵加入 1mol 二甲基硫酸酯。加入期间，反应混合物开始变热并在冰浴中通过冷却将温度保持在 70℃。加毕，在 70℃ 继续搅拌 2 小时。冷却得到 196g 无色可流动油状物，根据 HPLC，其中含有 92% O-甲基异脲硫酸甲酯，相当于产率为 97%。

15 N-甲基-O-甲基异脲硫酸甲酯的含量为 0.51%，相当于产率为 0.5%，脲含量为 5.2%。

阶段 2:

肌氨酸钠盐溶液与工业 O-甲基异脲在 pH 11 反应

20 在 2 升装备有回流冷凝器、桨式搅拌器、恒温器和控制 pH 的硫酸和氢氧化钠溶液计量器的反应器中，将共 16.2g 50% (重量) 硫酸加入到 138g 40.1% (重量) 肌氨酸钠水溶液和 53g 水的混合物中将 pH 调至 11.0。然后，在 20℃，在 2 小时内，通过平衡控制的计量泵连续加入从阶段 1 得到的 146g 92% O-甲基异脲硫酸甲酯的甲醇溶液。在此过程中通过加入 143g 25% 氢氧化钠水溶液将 pH 保持在 11.0。甚至在加料时就出现肌酸沉淀。加毕，在 20℃，继续搅拌 6 小时。此后检测不出烷基化可能性 (Preubmann 试验)。然后在 0 至 5℃ 将此混合物冷却 2 小时。滤出形成的无色结晶，用 2×50ml 水洗涤并在 60℃ 减压干燥，得到 63.3g 结晶，其中肌酸含量为 88%，残留水含量为 12%，相当于分离后的产率为 85%。

30 在母液中肌酸含量为 1.1%，因此该反应的计算产率为 94%。

实施例 2: 肌酸的制备

阶段 1:

工业 O-甲基异脲的合成

将 66g 脲和 2ml 50% 硫酸水溶液在装备有机械搅拌器、加热浴、回流冷凝器和干燥管的 250ml 三颈烧瓶中混合，然后加热至 40℃。温度达到后，立即以 126g/小时的速率通过计量泵加入 1mol 二甲基硫酸酯。加入期间，反应混合物开始变热并在冰浴中通过冷却将温度保持在最高 70℃。加毕，在 70℃ 继续搅拌 2 小时。冷却得到 194g 无色可流动油状物，根据 HPLC，其中含有 90% O-甲基异脲硫酸甲酯，相当于产率为 94%。

N-甲基-O-甲基异脲硫酸甲酯的含量为 0.47%，相当于产率为 0.5%，尿含量为 5.7%。

10 阶段 2:

肌氨酸钠盐溶液与工业 O-甲基异脲的反应

在 2 升装备有回流冷凝器、桨式搅拌器、恒温器和控制 pH 的硫酸和氢氧化钠溶液计量器的反应器中，将共 17.2g 37% 盐酸加入到 138g 40.1% (重量) 肌氨酸钠水溶液的混合物中将 pH 调至 11.0。然后，在 20℃，在 2 小时内，通过平衡控制的计量泵连续加入从阶段 1 得到的 149g 90% O-甲基异脲硫酸甲酯。在此过程中通过加入 137g 25% 氢氧化钠水溶液将 pH 保持在 11.0。甚至在加料时就出现肌酸沉淀。加毕，在 20℃，继续搅拌 6 小时。此后检测不出任何烷基化可能性 (PreuBmann 试验)。然后在 0 至 5℃ 将此混合物冷却 2 小时。滤出形成的无色结晶，用 2×50ml 冰水洗涤并在 60℃ 减压干燥得到 65.7g 结晶，其中肌酸含量为 87%，残留水含量为 12%，相当于分离的产率为 87%。

在母液中肌酸含量为 0.8%，因此该反应的计算产率为 93%。

实施例 3: 肌酸的制备

25 阶段 1:

工业 O-甲基异脲的合成

将 60g 脲分批加入到存在于装备有机械搅拌器、加热浴、回流冷凝器和干燥管的 250ml 三颈烧瓶中的在 70℃ 的 126g 二甲基硫酸酯和 1g 50% 硫酸水溶液的混合物中，加入时保持温度为恒定。30 分钟后，所有的脲都溶解，然后将此混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。然后，冷却至 60℃，再将 60g 脲溶解于反应混合物中。以 126g/小时的速率通过计量泵加入 1mol 二甲基硫酸酯。加入期间混合物为均相并将温度保持在

60℃。加毕，待其溶解后，再加入 60g 脲，重复计量加入二甲基硫酸酯。然后重复此过程，即按照描述的方法进一步加入脲和二甲基硫酸酯。

5 将清澈的反应混合物冷却，得到 726g 无色可流动油状物，根据 HPLC，其中含有 97% 0-甲基异脲硫酸甲酯，相当于产率为 95%。

N-甲基-0-甲基异脲硫酸甲酯的含量为 0.32%，相当于产率为 0.3%，脲含量为 0.5%。

阶段 2:

肌氨酸钠盐溶液与工业 0-甲基异脲的反应

10 在 2 升装备有回流冷凝器、桨式搅拌器、恒温器和控制 pH 的硫酸和氢氧化钠溶液计量器的反应器中，将共 17.2g 37% 盐酸加入到 138g 40.1% 肌氨酸钠水溶液的混合物中将 pH 调至 11.0。然后，在 40℃，在 2 小时内，通过平衡控制的计量泵连续加入从阶段 1 得到的 120g 97% 0-甲基异脲硫酸甲酯。在此过程中通过加入 134g 25% 氢氧化钠水溶液将 pH 保持在 11.0。甚至在加料期间就出现肌酸沉淀。加毕，

15 在 40℃，继续搅拌 2 小时。此后检测不出任何烷基化可能性 (PreuBmann 试验)。然后在 0 至 5℃ 将此混合物冷却 2 小时。滤出形成的无色结晶，用 2 × 50ml 冰水洗涤并在 60℃ 减压干燥得到 69.3g 结晶，其中肌酸含量为 89%，残留水含量为 11%，相当于分离的产率为 94%。

20 在母液中肌酸含量为 0.4%，因此该反应的计算产率为 97%。