

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係關於丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽之結晶改良及其製法。

丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽是作為製藥起始材料上一個重要的中間物。

丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽無法僅藉著將氫氧化鎂加入丙二酸單一對一硝基苄基酯之中而得到。

一個慣用以製造丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽的方法，將丙二酸單一對一硝基苄基酯與乙氧化鎂於四氫呋喃中反應，再進一步地將乙醚加入其內的方法描述於，舉例言之，日本專利特許公開申請案(KOKAI)第57-159761號(1982)及58-208292號(1983)中。但是，此方法有一些生產上所考慮的問題：乙氧化鎂價格昂貴且需要特殊的溶劑，如：四氫呋喃及乙醚。以慣用方法所得到的結晶為丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽(以下以“ α -類型結晶”稱之，見圖1)之結晶改良，其特徵在於此結晶以Cu-K α 線光源的 χ 射線繞射儀所得之 χ -射線繞射型式，在繞射角(2θ) [$^\circ$] 為5.6及16.3處有強峯出現，其內可能有像丙二酸對一硝基苄基酯之類的副產物雜質，因此使得純化有些困難。

如前所述，此慣用的方法有一些困難，如：昂貴材料之使用、特殊溶劑之必需性及得到令人滿意之純度的結晶改良品之困難。

據此，不具上列問題之工業生產方法之發展及結晶之改

五、發明說明(2)

良成為必要。

本發明者著手研究之結果可以消除這些問題，而完成本發明。

發明摘要

本發明提供一個丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽（以下以“ β -類型結晶”稱之）之結晶改良，此鎂鹽之特徵在於此結晶以 $\text{Cu} - \text{K}\alpha$ 線光源的 χ -射線繞射儀所得之 χ -射線繞射型式，在繞射角 $(2\theta) [^\circ]$ 為 4.5，8.9 及 13.3 處有強峯出現，本發明亦提供一個製造丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽之 β -類型結晶改良的方法，其步驟包括：使水溶性的鎂鹽與丙二酸單一對一硝基苄基酯之鹼金屬鹽或銨鹽反應。（一般可容許之 χ 射線繞射儀所指示角度之誤差約 $\pm 0.5^\circ$ ）。

根據本發明方法之丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽的 β -類型結晶改良品，係以簡單的方法製得，此方法不須要有機溶劑或其他昂貴的試藥且減少了含雜質的可能性。

圖形之簡述

圖 1 是已知之丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽之 α -類型結晶改良的 χ -射線繞射型式；而

圖 2 是根據本發明之丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽之 β -類型結晶改良的 χ -射線繞射型式。

發明之詳述

本發明將被更詳盡地解說。丙二酸單一對一硝基苄基酯之鹼金屬鹽或銨鹽作為本發明方法中的起始物。其實例包括：

（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)

丙二酸單一對一硝基苄基酯之鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽及銨鹽。丙二酸單一對一硝基苄基酯可藉對一硝基苄基醇與麥壯式酸(Meldrum's acid)之間的反應而得，此反應，舉例而言，根據描述於日本專利特許公開申請案(KOKAI)第57-159761(1982)號內。

丙二酸單一對一硝基苄基酯亦可藉對一硝基苄基醇在酸(如：對一甲苯磺酸)的存在下，於如甲苯、對二甲苯之類的有機溶劑中，與丙二酸反應而得。

丙二酸單一對一硝基苄基酯之鹼金屬鹽或銨鹽可得自，舉例言之，丙二酸單一對一硝基苄基酯與鹼金屬氫氧化物，如： LiOH 、 NaOH 和 KOH ，弱酸之鹼金屬鹽，如： Li_2CO_3 、 LiHCO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_2CO_3 和 KHCO_3 ，氣或弱酸之銨鹽，如： $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 之反應。此反應最好於水中進行，反應的溫度為 -10 至 90°C ，最好是 0 至 50°C 。此時，所用之鹼金屬氫氧化物、弱酸之鹼金屬鹽、氣或弱酸之銨鹽的量為以1莫耳丙二酸單一對一硝基苄基酯為基準之1.0至1.2當量。此丙二酸單一對一硝基苄基酯之鹼金屬鹽或銨鹽可被分離出來，但通常不將其分離出來而直接用於下一個反應。

本發明之方法中，較佳的反應溶劑為水，但亦可為水與醇、醚、脂族烴、芳族烴或其類似物之混合物。

水溶性鎂鹽中，鹵化鎂，如：氯化鎂、溴化鎂和碘化鎂，硝酸鎂及亞硫酸鎂都可被使用。這些物種最好是以水溶液的形式被使用。在丙二酸單一對一硝基苄基酯之鹼金屬鹽

(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)

或銨鹽與水溶性鎂鹽的反應中，最好是將水溶性鎂鹽的水溶液加入丙二酸單一對一硝基苄基酯之銨金屬鹽或銨鹽的水溶液中。所用之水溶性鎂鹽的量為化學計量的 0.8 至 4.0 倍，最好是 0.9 到 3.0 倍。此反應的溫度通常為 -10 至 90 °C，最好為 0 至 50 °C。反應所需時間通常為 10 分鐘至 10 小時。

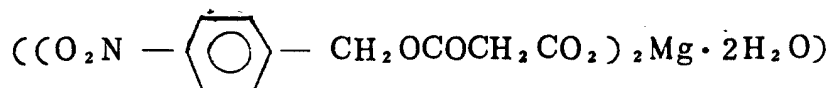
此丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽 (β -類型結晶) 可藉，舉例言之，過濾，而分離出來。此 β -類型結晶之純度可以液相層析法 (L.C.) 輕易地測得。

根據本發明之方法，可能藉水溶性鎂鹽與丙二酸單一對一硝基苄基酯之銨金屬鹽或銨鹽之反應，而製得嶄新的丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽的結晶改良 (β -類型)。此新穎的結晶改良是那種幾乎不可能含雜質的類型。

本發明以更詳盡的方法及下列的參考實例作說明。

實例 1

於 20 至 30 °C，30 分鐘的時間內，在 23.9 克丙二酸單一對一硝基苄基酯及 100 克水的混合物中，逐滴加入 37.4 克 15 % 的 KOH 水溶液，以得到丙二酸單一對一硝基苄基酯之鉀鹽的水溶液。然後，於 20 至 30 °C，1 小時的時間內，逐滴加入 40 克 12 % 的氯化鎂水溶液，然後將此混合物再攪拌 30 分鐘。將此產物濾出，以水沖洗，並乾燥而得到 22.8 克丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽 (二水合) (產率：85 %，純度 99.5 %)。



五、發明說明(5)

分析：Mg 含量（原子吸收光譜），4.5 %（計算值），
4.6 %（實際值）。

水份（K.F. 方法）

6.7 %（計算值），6.8 %（實際值）

如示於圖 2 之此產物的 χ -射線繞射型式清楚地顯示，此
 β -類型結晶改良品於繞射角 2θ [°] 為 4.5、8.9 及
13.3 處有強峯出現。

實例 2

於 20 至 30 °C，30 分鐘的時間內，在 23.9 克丙二酸單一
對一硝基苄基酯及 200 克水的混合物中，逐滴加入 5.0 克
30 % 的氨水水溶液，以得到丙二酸單一對一硝基苄基酯之
銨鹽的水溶液。然後，於 20 至 30 °C，一個小時的時間內
，逐滴加入 46 克 20 % 溴化鎂的水溶液，將此混合物再攪
拌 1 小時。將此產物濾出，以水沖洗並乾燥，而得到 21.3
克丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽（二水合），（產率：
79 %，純度：98.2 %）

此結晶與實例 1 所得者，顯示為相同的 β -類型結晶改
良。

實例 3

於 20 至 30 °C，30 分鐘的時間內，在 23.9 克丙二酸單一
對一硝基苄基酯及 500 克水的混合物中，加入 5.3 克碳酸
鈉，並攪拌此混合物 1 小時，以得到丙二酸單一對一硝基苄
基酯之鈉鹽的水溶液。然後，於 20 至 30 °C，在 1 小時的時間
內，逐滴加入 30 克 2.0 % 硫酸鎂的水溶液。然後，以與

（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)

實例 1 中相同的方法，得到 20.8 克丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽(二水合)，(產率：78%，純度：97.2%)

此結晶與實例 1 所得者，顯示為相同的 β -類型結晶改良。

實例 4

a) 藉丙二酸與對一硝基苄基醇之酯化反應，而製得丙二酸單一對一硝基苄基酯：

27.5 克對一硝基苄醇、28.1 克丙二酸、0.4 克對一甲苯磺酸和 180 毫升甲苯之混合物，於 300 毫升的燒瓶中，被熱至迴餾(100 至 115 °C) 6 小時。此段期間，所形成的水以甲苯共沸物的形式被分離出來。反應混合物冷卻至室溫，以過濾的方法收集因此而形成的沈澱物，以甲苯清洗，並乾燥，而得到 48 克粗製之丙二酸單一對一硝基苄基酯(粗產率：59%，純度：52.9%)

b) 於 20 至 30 °C，在 1 小時的時間內，在攪拌中之 48 克前面得到之粗製的丙二酸單一對一硝基苄基酯於 240 克水中之懸浮液中，逐滴加入 127.2 克 15% K_2CO_3 之水溶液，直至得到中和的懸浮液為止。在攪拌 1 小時後，藉著過濾而將不溶的化合物移出，並以水清洗。此濾液及洗液含 28.8 克丙二酸單一對一硝基苄基酯之鉀鹽。於 20 至 25 °C，在 1 小時的時間內，在此濾液及洗液的合併溶液中，逐滴加入 87.7 克 15% 氯化鎂的水溶液，並持續攪拌 2 小時。藉過濾收集因此而形成的沈澱物，以水清洗並乾燥，得 24.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

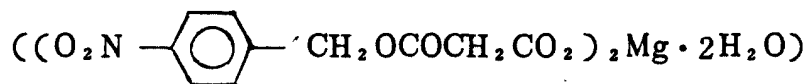
裝

訂

線

五、發明說明(7)

克丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽(二水合)(產率：
89%，純度：99.3%)



此結晶與實例1所得者，顯示為相同的 β -類型結晶改良。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽之結晶改良及其製法)

本發明提供一個丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽(以下以“ β -類型結晶”稱之)之結晶改良，此鎂鹽之特徵為其以Cu-K α 線光源的X-射線繞射儀所得之X-射線繞射型式在繞射角(2 θ) [°] 為4.5, 8.9及13.3處有強峯出現，本發明亦提供一個製造丙二酸單一對一硝基苄基酯鎂鹽的 β -類型晶體改良的方法，其步驟包括使水溶性的鎂鹽與丙二酸單一對一硝基苄基酯之鹼金屬鹽或銨鹽反應。此方法使得製造比已知之 α -類型結晶改良擁有較高純度的 β -類型結晶改良變得較為容易。此 β -類型結晶在作為製藥的起始材料時，是非常有用的中間產物。

英文發明摘要(發明之名稱：CRYSTAL MODIFICATION OF MAGNESIUM SALT OF MONO-P-NITROBENZYL MALONATE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME)

The present invention provides a crystal modification of magnesium salt of mono-p-nitrobenzyl malonate (hereinunder referred to as " β -type crystal") which is characterized by an X-ray diffraction pattern having strong peaks at angles of diffraction of (2 θ) [°] 4.5, 8.9 and 13.3 according to X-ray diffractometry with Cu-K α line, and a process for producing the β type crystal modification of magnesium salt of mono-p-nitrobenzyl malonate comprising the step of reacting a

附註：本案已向 日本國(地區) 申請專利，申請日期：1989.4.26. 案號：104717/89

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：)

water-soluble magnesium salt with an alkali metal salt or ammonium salt of mono-p-nitrobenzyl malonate.

This process facilitates the production of the β -type crystal modification having a higher purity than a known α -type crystal modification.

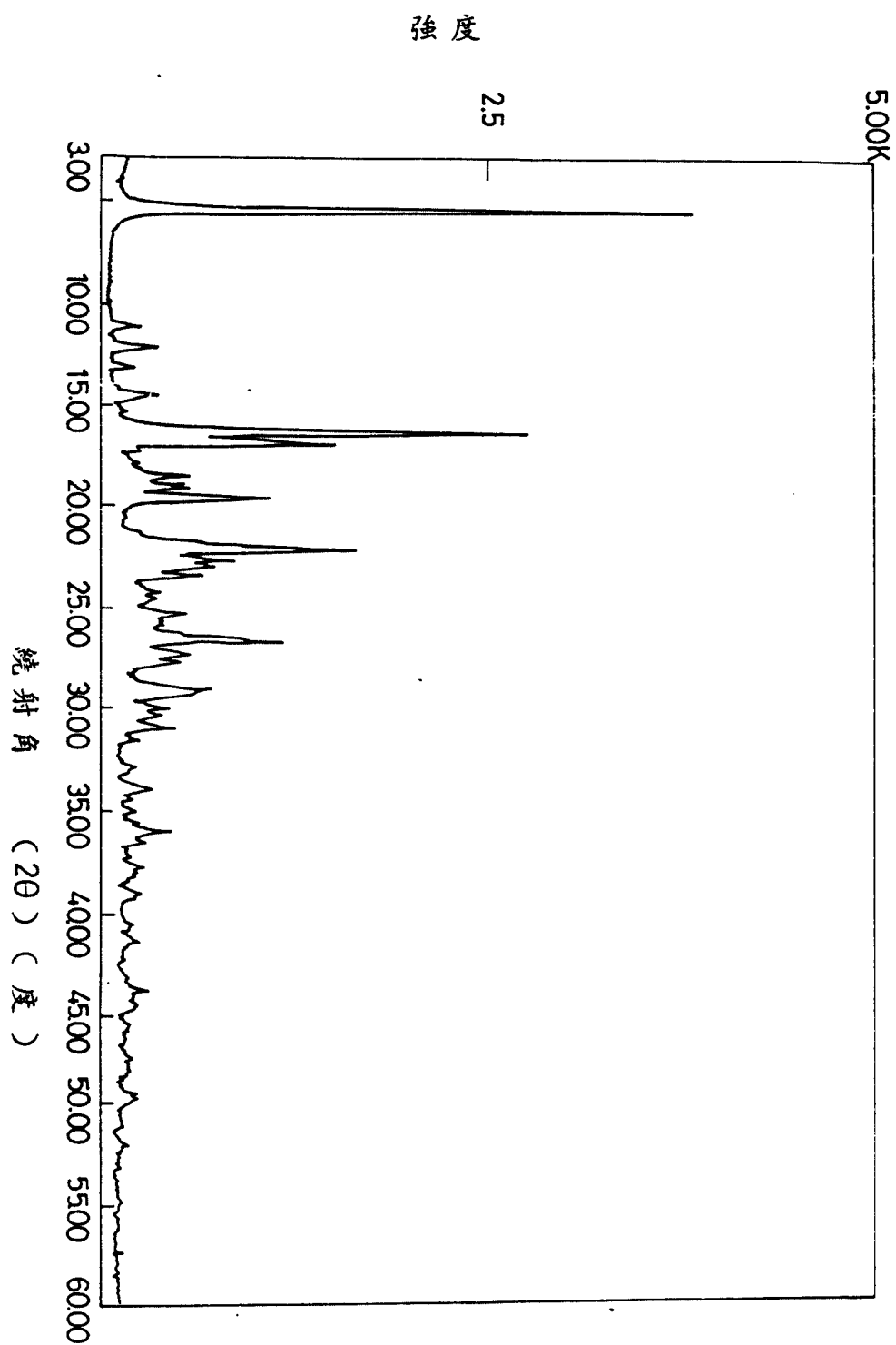
The β -type crystal is a very useful intermediate as a starting material of pharmaceutical.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

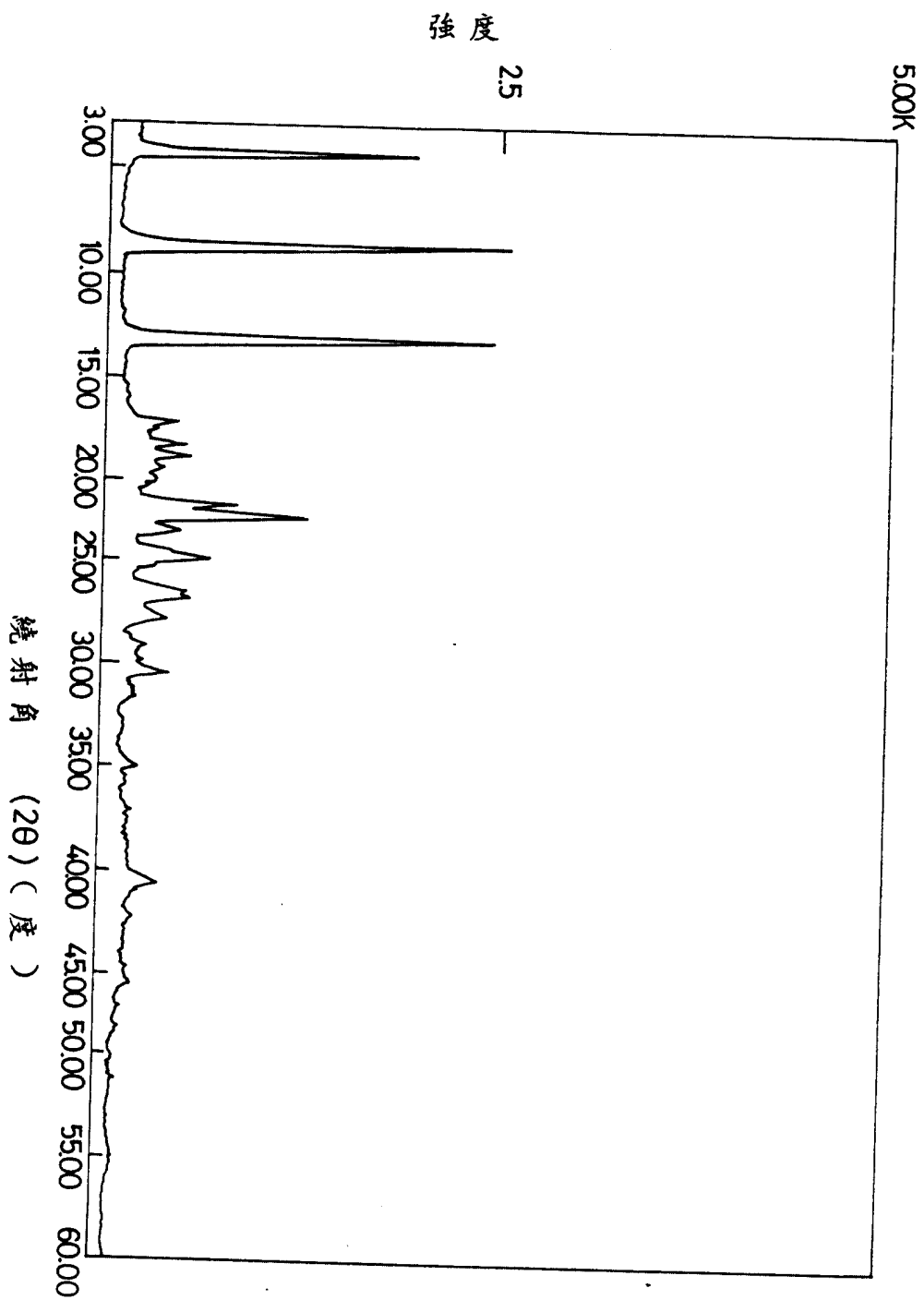
199886



圖

1

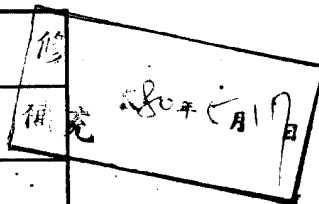
199886



199886

公告本

申請日期	79. 4. 20
案 號	79103202
類 別	C07C 201/6

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書(修正本) 8.5

一、發明名稱	中 文	丙二酸單一對一硝基苄基酯之鎂鹽之結晶改良及其製法
	英 文	CRYSTAL MODIFICATION OF MAGNESIUM SALT OF MONO-P-NITROBENZYL MALONATE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME
二、發明人	姓 名	石倉司 TSUKASA ISHIKURA
	籍 貫 (國籍)	松山繁 SHIGERU MATSUYAMA 日本
	住、居所	日本國廣島縣福山市瀬戸町大字長和 174 明王台 F-13-14 日本國東京都北區志茂 4-31-1
三、申請人	姓 名 (名稱)	日本化藥公司 NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA
	籍 貫 (國籍)	日本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都千代田區富士見一丁目 11 番 2 號
	代表人 姓 名	竹田 和彦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

經濟部中央標準局印製

199885

3202

號專利申請案

81. 7. 29

修正

補

文申請專利範圍修正本(7年7月)

公告本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

1. 一種製造丙二酸單-對-硝基苄基酯之鎂鹽結晶改良體之方法，該結晶改良體之特徵為其具有以Cu-K α 線光源根據X-射線繞射儀所得于繞射角(2 θ)[°]為4.5，8.9及13.3處有強峰出現之X-射線繞射型式，其方法包括將化學計量為0.8至4.0倍的水可溶鎂鹽與丙二酸單-對-硝基苄基酯的鹼金屬鹽或銨鹽，于水中，-10至90℃溫度下反應的步驟。
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該水可溶鎂鹽至少一種選自MgCl₂，MgBr₂，MgI₂，MgSO₄，Mg(NO₃)₂，Mg(ClO₄)₂，Mg(CH₃COO)₂，及Mg(NH₄)₂(SO₄)₂的鹽類。

更正

院

本80年5月19日

199886

第79103203號專利申請案

中文補充說明書(80年5月)

補充實例5到14

實例5到14

重覆實例1之相同步驟，但改變丙二酸單-對-硝基苄基酯與水可溶鎂鹽的用量及反應溫度，如下表1所示。

產率及純度顯示於表1中。

因此而獲得之每一產物顯示如實例1所得結晶之相同 α -射線繞射型式。

表 1

實 例	(A) 丙二酸單- 對-硝基苯基酯 (克)	(B) 水 可 溶 鎂 鹽			反應溫度 (°C)	產 率 (%)	純 度 (%)
		種 類	用 量 (克)	化學計量比例 (B/A)			
5	47.8	MgI ₂	22.2	0.8	-10	83	95
6	47.8	Mg(NO ₃) ₂	17.8	1.2	35	88	99
7	47.8	MgSO ₄	30.1	2.5	25	92	98
8	47.8	MgCl ₂	34.3	3.6	70	75	92
9	47.8	MgCl ₂	38.1	4.0	-5	95	97
10	47.8	MgSO ₄	24.1	2.0	60	80	95
11	47.8	MgSO ₄	36.1	3.0	85	70	90
12	47.8	Mg(ClO ₄) ₂	44.7	2.0	30	86	98
13	47.8	Mg(CH ₃ COO) ₂	21.3	1.5	40	85	98
14	47.8	Mg(NH ₄) ₂ (SO ₄) ₂	37.9	1.5	20	86	97

199886