



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201406708 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：101128069

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07C227/22 (2006.01)

C07C229/08 (2006.01)

(71)申請人：三利製藥科技股份有限公司 (中華民國) SUNNY PHARMTECH INC. (TW)

桃園縣中壢市吉林路 27 之 2 號 6 樓

(72)發明人：田健和 TIEN, JIEN HEH (TW)；龐菊宜 PANG, CHU YI (TW)

(74)代理人：吳家業

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 23 頁

(54)名稱

有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法

METHOD FOR MAKING 6-AMINOCAPROIC ACID AS ACTIVE PHARMACEUTICAL
INGREDIENT

(57)摘要

本發明係提供一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，其包含：進行一水解程序，使己內醯胺與一酸或鹼反應，水解產生一第一反應混合物，其中該第一反應混合物含有 6-胺基己酸；進行一修飾程序，使該第一反應混合物與一溶解度調節劑進行反應，得到一第二反應混合物，其中該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反應，形成一胺基己酸中間產物；進行一分離程序，從該第二反應混合物中分離出該胺基己酸中間產物；以及進行一氫化程序，氫化該胺基己酸中間產物，得到一 6-胺基己酸產物。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101008069 C07C 229/22 (2006.01)
 ※申請日：2012.06.03 ※IPC 分類：C07C 229/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法/Method For Making
 6-Aminocaproic Acid As Active Pharmaceutical Ingredient

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，其包含：進行一水解程序，使己內醯胺與一酸或鹼反應，水解產生一第一反應混合物，其中該第一反應混合物含有 6-胺基己酸；進行一修飾程序，使該第一反應混合物與一溶解度調節劑進行反應，得到一第二反應混合物，其中該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反應，形成一胺基己酸中間產物；進行一分離程序，從該第二反應混合物中分離出該胺基己酸中間產物；以及進行一氫化程序，氫化該胺基己酸中間產物，得到一 6-胺基己酸產物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a method for making 6-aminocaproic acid as an active pharmaceutical ingredient. The method comprises: performing a hydrolysis procedure having ϵ -caprolactam react with acid or base to generate a first reaction mixture, performing a modification procedure having a solubility regulating agent react with 6-aminocaproic acid in the first reaction mixture to form a second reaction mixture including an aminocaproic acid intermediate, performing a separation procedure having the intermediate separated from the second reaction mixture and performing a hydrogenation procedure to have the aminocaproic acid intermediate hydrogenated to form 6-aminocaproic acid as a free acid.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種 6-胺基己酸的製造方法，特別是關於一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法。

【先前技術】

至今已知有各種 6-胺基己酸的製造方法，因為其應用廣闊，在工業上，主要有作為 ϵ -己內醯胺聚合成為尼龍-6 (Nylon-6) 的起始物，及醫藥上，可作為止血劑。然而，在作為有效藥劑成分 (Active Pharmaceutical Ingredient) 的應用時，除要求 6-胺基己酸的純度外，例如尚須要求灰含量 (ash content) 低 (即鹽含量低)、重金屬含量低、水含量低、無臭味，再者製造過程，要求無有毒物質、無重金屬。

傳統製造 6-胺基己酸的方法，例如有機合成期刊文獻中 (Organic Syntheses, Coll, Vol. 4, p. 39 (1963); Vol. 32, p.13 (1952)) 記載利用 ϵ -己內醯胺水解後，藉由離子交換樹脂 (Amberlite resin) 的管柱之管柱層析法精製之方法。但是，該方法使用管柱層析法進行精製，使產物顏色變深，且有臭味，又只能小量製造，難以量產，且製造成本高。

此外，於美國專利 US 3655748 號，揭露由 ϵ -己內醯胺合成 ϵ -胺基己酸的方法，雖然該文獻中提到可得到低灰含量的產物(ϵ -胺基己酸)，但是其製程藉由混合 ϵ -己內醯胺及氫氧化鋇，

水解 ϵ -己內醯胺，產生 ϵ -胺基己酸，再加入二氧化碳氣體，形成碳酸鋇沈澱而得到游離酸 (free acid)，其中碳酸鋇為有毒物質，不適合有效藥劑成分的應用。

其他製造 6-胺基己酸的方法 (例如 US 4950429、US 6452002、US 6372939 等) 主要是應用於尼龍-6 的製造，大多有製程複雜、試劑昂貴、中間產物為有毒物質、灰含量高等的問題，不適用於用在有效藥劑成分合成。

因此，亟需有低成本、安全、符合醫藥要求 (例如 USP 35) 之作為有效藥劑成分之 6-胺基己酸 (6-Aminocaproic acid or ϵ -Aminocaproic acid) 的製造方法。

【發明內容】

鑒於上述之發明背景中，為了符合產業上之要求，本發明提供一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，利用價格低廉的起始物 (ϵ -己內醯胺)，無需使用管柱層析法，步驟簡單，可大量生產符合有效藥劑成分的應用要求的 6-胺基己酸。

本發明之一實施態樣，在於提供一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，其包含：進行一水解程序，使己內醯胺與一酸或鹼反應，水解產生一第一反應混合物，其中該第一反應混合物含有 6-胺基己酸；進行一修飾程序，使該第一反應混合物與一溶解度調節劑進行反應，得到一第二反應混合物，其中該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反

應，形成一胺基己酸中間產物；進行一分離程序，利用其溶解度改變，達到與鹽類等雜質分離的目的，從該第二反應混合物中分離出該胺基己酸中間產物；以及進行一氫化程序，氫化該胺基己酸中間產物，得到一 6-胺基己酸產物。

於一實施例，該酸或鹼，作為鹼，例如鹼金族、鹼土族氫氧化物，具體地例如氫氧化鈉、氫氧化鉀，作為酸，例如鹽酸、硫酸。

於一實施例，該胺基己酸中間產物的水溶解度為 6-胺基己酸的水溶解度的 0.01 倍以下，更理想為 0.005 倍以下。

於一實施例，該溶解度調節劑為選自下列族群之一化合物：溴甲苯（Benzyl bromide）、2-氯-氯化甲酸苯甲酯（2-Chlorobenzyl chloroformate）、4-硝基氯化甲酸苯甲酯（4-Nitrobenzyl chloroformate）、氯化甲酸苯甲酯（Benzyl chloroformate）、碳酸（4-硝基苯基）苯甲酯（Benzyl (4-nitrophenyl) carbonate）及 N-（苯甲氧基羰基氧基）琥珀醯亞胺（N-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimide）。

於一實施例，該胺基己酸中間產物為選自下列族群之一化合物：6-二苯甲基胺基-己酸（6-Dibenzylamino-hexanoic acid）、6-（2-氯-苯甲氧基羰基胺基）-己酸（6-(2-Chloro-benzyloxycarbonylamino)-hexanoic acid）、6-（4-硝基-苯甲氧基羰基胺基）-己酸（6-(4-Nitro-benzyloxycarbonylamino)-hexanoic acid）、6-苯甲氧

· 基羧基氨基-己酸 (6-Benzyloxycarbonylamino-hexanoic acid)
· 及 6-氨基-己酸苯甲酯 (6-Amino-hexanoic acid benzyl ester)。

於一實施例，該水解程序係將 ϵ -己內醯胺(ϵ -Caprolactam)溶解於酸或鹼水溶液，加熱回流 3~5 小時。

於一實施例，該修飾程序係該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-氨基己酸反應，該溶解度調節劑鍵結於 6-氨基己酸的胺基上或羧基上。

於一實施例，該分離程序係於第二反應混合物中，使用有機溶劑進行萃取，該氨基己酸中間產物溶解於該有機溶劑，分離該氨基己酸中間產物。

於一實施例，該氫化程序係將該氨基己酸中間產物與氫化催化劑（例如氫氧化鈀/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)、鈀/碳(Pd/C)）在氫氣環境下進行反應。

於一實施例，該 6-氨基己酸產物的燃燒殘留物，對 6-氨基己酸而言，小於 0.1 重量%。

於一實施例，該 6-氨基己酸產物的重金屬含量，對 6-氨基己酸而言，小於 0.002 重量%。

本發明之另一實施態樣，在於提供一種 6-氨基己酸之有效藥劑成分，其係藉由上述之方法製造而得到。

於一實施例，上述 6-氨基己酸之有效藥劑成分的燃燒殘留物，對 6-氨基己酸而言，小於 0.1 重量%。

於一實施例，上述 6-氨基己酸之有效藥劑成分的重金屬含

量，對 6-胺基己酸而言，小於 0.002 重量%。

綜上所述，根據本發明的有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，提供純度高、灰含量 (ash content) 低 (即鹽含量低)、重金屬含量低、水含量低、無臭味之 6-胺基己酸，再者，製造過程中無有毒物質、無重金屬，又根據本發明的方法，利用價格低廉的起始物 (ϵ -己內醯胺)，無需使用管柱層析法，步驟簡單，可大量生產符合有效藥劑成分的應用要求的 6-胺基己酸。

【實施方式】

本發明在此揭示一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法。為了能徹底地瞭解本發明，將在下列的描述中提出詳盡的步驟及其組成。顯然地，本發明的施行並未限定於該領域之技藝者所熟習的特殊細節。另一方面，眾所周知的組成或步驟並未描述於細節中，以避免造成本發明不必要之限制。本發明的較佳實施例會詳細描述如下，然而除了這些詳細描述之外，本發明還可以廣泛地施行在其他的實施例中，且本發明的範圍不受限定，其以之後的專利範圍為準。

於本發明一實施例，揭露一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，其包含：進行一水解程序，使己內醯胺與一酸或鹼反應，水解產生一第一反應混合物，其中該第一反應混合物含有 6-胺基己酸；進行一修飾程序，使該第一反應混合物與

一溶解度調節劑進行反應，得到一第二反應混合物，其中該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反應，形成一胺基己酸中間產物，利用其溶解度改變，達到與鹽類等雜質分離的目的；進行一分離程序，從該第二反應混合物中分離出該胺基己酸中間產物；以及進行一氫化程序，氫化該胺基己酸中間產物，得到一 6-胺基己酸產物。

具體地，藉由使 6-胺基己酸產物接上溶解度調節劑後，對水溶解度降低，將欲除去的鹽，利用水洗方式洗去，可得到灰含量 (ash content) 低 (即鹽含量低) 的 6-胺基己酸產物。

於本實施例，藉由溶解度調節劑鍵結於 6-胺基己酸的胺基或羧基上，生成一胺基己酸中間產物，由於該胺基己酸中間產物的對水溶解性，與 6-胺基己酸比較，中間產物的對水溶解度降低 100 倍以上。在該階段 (胺基己酸中間產物)，可以容易地將反應中產生的各種鹽類與最終產物分離，得到純度高的胺基己酸中間產物後，再藉由氫化，得到 6-胺基己酸。於一實施例，該胺基己酸中間產物的水溶解度為 6-胺基己酸的水溶解度的 0.01 倍以下，更理想為 0.005 倍以下。

於一實施例，該溶解度調節劑為選自下列族群之一化合物：溴甲苯 (Benzyl bromide)、2-氯-氯化甲酸苯甲酯 (2-Chlorobenzyl chloroformate)、4-硝基氯化甲酸苯甲酯 (4-Nitrobenzyl chloroformate)、氯化甲酸苯甲酯 (Benzyl chloroformate)、碳酸 (4-硝基苯基) 苯甲酯 (Benzyl

(4-nitrophenyl) carbonate) 及 N-(苯甲氧基羰基氧基) 琥珀醯亞胺 (N-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimide)。溶解度調節劑為氯化甲酸苯甲酯更理想。

於一實施例，該胺基己酸中間產物為選自下列族群之一化合物：6-二苯甲基胺基-己酸(6-Dibenzylamino-hexanoic acid)、6-(2- 氯 - 苯 甲 氧 基 羰 基 胺 基) - 己 酸 (6-(2-Chloro-benzyloxycarbonylamino)-hexanoic acid)、6-(4- 硝 基 - 苯 甲 氧 基 羰 基 胺 基) - 己 酸 (6-(4-Nitro-benzyloxycarbonylamino)-hexanoic acid)、6- 苯 甲 氧 基 羰 基 胺 基 - 己 酸 (6-Benzyloxycarbonylamino-hexanoic acid) 及 6-胺基-己酸苯甲酯 (6-Amino-hexanoic acid benzyl ester)。例如 6-胺基己酸的水溶解度大於 500 mg/ml (6-胺基己酸/水)，上述胺基己酸中間產物的水溶解度小於 1.0 mg/ml (胺基己酸中間產物/水)。胺基己酸中間產物為 6-苯甲氧基羰基胺基-己酸更理想。

於一實施例，上述酸或鹼，作為鹼，例如鹼金屬、鹼土族氫氧化物，具體地例如氫氧化鈉、氫氧化鉀，作為酸，例如鹽酸、硫酸。

於一實施例，該水解程序係將 ϵ -己內醯胺(ϵ -Caprolactam) 溶解於酸或鹼水溶液，加熱回流 3~5 小時。

於一實施例，該修飾程序係該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反應，該溶解度調節劑鍵結於 6-胺基

己酸的胺基上或羧基上。

於一實施例，該分離程序係於第二反應混合物中，使用有機溶劑進行萃取，該胺基己酸中間產物溶解於該有機溶劑，進行除水乾燥後，分離該胺基己酸中間產物。

於一實施例，該氫化程序係將該胺基己酸中間產物與氫化催化劑（例如氫氧化鈀/碳（ $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ）、鈀/碳（ Pd/C ））在氫氣環境下進行反應。

於一實施例，該 6-胺基己酸產物的燃燒殘留物，對 6-胺基己酸而言，小於 0.1 重量%。

於一實施例，該 6-胺基己酸產物的重金屬含量，對 6-胺基己酸而言，小於 0.002 重量%。

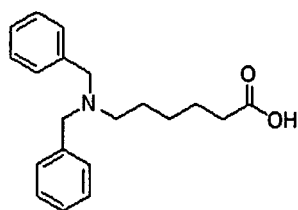
再者，於本發明一實施例，揭露一種 6-胺基己酸之有效藥劑成分，其係藉由上述之方法製造而得到。

於一實施例，上述 6-胺基己酸之有效藥劑成分的燃燒殘留物，對 6-胺基己酸而言，小於 0.1 重量%。

於一實施例，上述 6-胺基己酸之有效藥劑成分的重金屬含量，對 6-胺基己酸而言，小於 0.002 重量%。

範例 1

(a) 6-二苯甲基胺基-己酸的製備



將 ϵ -己內醯胺 (ϵ -Caprolactam) 5 g (44.2 毫莫耳) 溶解於 23 g 的濃度 20 wt% 氫氧化鈉水溶液，加熱回流 3~5 小時。 ϵ -己內醯胺水解結束後，冷卻至約 5~10°C，添加 25 g 的四氫呋喃 (THF)。

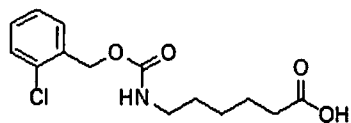
在約 0~5°C 下，將 7.88 毫升的溴甲苯 (Benzyl bromide) 慢慢加入混合物中，自然升溫至室溫後持續攪拌一晚。反應結束後，加入乙酸乙酯 20 g 萃取雜質。水層滴入 16% 鹽酸，調整 pH<2 後加入乙酸乙酯 25 克萃取產物。收集有機層，再將有機層以鹽水洗淨 2 次。有機層以無水硫酸鈉 (Na_2SO_4) 除水，濃縮有機層後，得到 7.8 g 的 6-二苯甲基氨基-己酸。

(b) 6-氨基己酸的製備

將上述濃縮物溶解於 22 g 甲醇及 16 g 水中。將混合物與 0.8 g 的氫氧化鈮/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) 在氫氣壓力為 50~60 Psi、室溫下反應。反應結束後，過濾氫氧化鈮/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)，然後濃縮反應混合物，再將濃縮物溶解於 4 g 水及 16 g 乙醇 (95% Ethanol)。然後，一邊攪拌、冷卻，一邊將 16g 丙酮慢慢滴入，此時，6-氨基己酸結晶化。重複進行結晶步驟，得到純度大於 99.9% 的 6-氨基己酸，產率為 55.3%。

範例 2

(a) 6-(2-氯-苯甲氧基羰基胺基)-己酸的製備



將 ϵ -己內醯胺 (ϵ -Caprolactam) 1 g (8.8 毫莫耳) 溶解於 3.88 g 的濃度 20 wt% 氫氧化鈉水溶液，加熱回流 3~5 小時。 ϵ -己內醯胺水解結束後，冷卻至約 5~10°C，添加 5 g 的水。

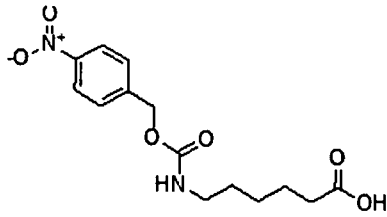
將 1.8 g (8.8 毫莫耳) 的 2-氯-氯化甲酸苯甲酯 (2-Chlorobenzyl chloroformate) 慢慢滴入混合物中，攪拌至少 1 小時。反應結束後，混合物以乙酸乙酯 15 g 洗淨 2 次。添加 16wt% 鹽酸 (HCl)，調整水層的 pH 約為 1。然後，以乙酸乙酯萃取 2 次。收集有機層，再將有機層以鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉 (Na_2SO_4) 除水，濃縮有機層後，得到 6-(2-氯-苯甲氧基羰基胺基)-己酸，純度為 98.9%。

(b) 6-胺基己酸的製備

將上述濃縮物溶解於甲醇及水 (重量比 3/1) 的混合溶劑中。將混合物與 10 wt% 的氫氧化鈀/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) 在氫氣壓力為 50~60 Psi、室溫下反應。反應結束後，過濾氫氧化鈀/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)，然後濃縮反應混合物，再將濃縮物溶解於 3.9 g 乙醇 (95% Ethanol)。然後，一邊攪拌、冷卻，一邊將 13g 丙酮慢慢滴入，此時，6-胺基己酸結晶化。重複進行結晶步驟，得到純度大於 99.9% 的 6-胺基己酸。

範例 3

(a) 6-(4-硝基-苯甲氧基羰基胺基)-己酸的製備



將 ϵ -己內醯胺 (ϵ -Caprolactam) 5 g (44.2 毫莫耳) 溶解於 19.48 g 的濃度 20 wt% 氫氧化鈉水溶液，加熱回流 3~5 小時。 ϵ -己內醯胺水解結束後，冷卻至約 5~10°C。

添加 25 g 的水及 10 g 的 4-硝基氯化甲酸苯甲酯 (4-Nitrobenzyl chloroformate) 於混合物中，在 5~10°C 下攪拌 1 小時。反應結束後，混合物以乙酸乙酯 25 g 洗淨 2 次。添加 16wt% 鹽酸 (HCl)，調整水層的 pH 約為 1。然後，以乙酸乙酯萃取 2 次。收集有機層，再將有機層以鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉 (Na_2SO_4) 除水，濃縮有機層後，得到 6-(4-硝基-苯甲氧基羰基胺基)-己酸，純度為 93.9%。

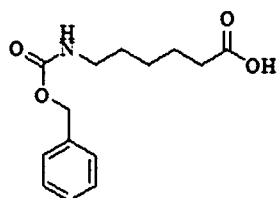
(b) 6-胺基己酸的製備

將上述濃縮物溶解於 140 g 甲醇及 40 g 水中。將混合物與 1.3 g 的氫氧化鈰/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) 在氫氣壓力為 50~60 Psi、室溫下反應。反應結束後，過濾氫氧化鈰/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)，然後濃縮反應混合物，再將濃縮物溶解於 30 g 水，然後使用 30 g 的乙酸乙酯洗淨 2 次。藉由在 45°C 下真空蒸餾，除去水。然後，將濃縮物溶解於 12 g 乙醇 (95% Ethanol)。然後，一邊攪拌、冷卻，一邊將 36g 丙酮慢慢滴入，此時，6-胺基己酸結

晶化。重複進行結晶步驟，得到純度大於 99.9% 的 6-氨基己酸。

範例 4

(a) 6-苯甲氧基羰基氨基-己酸



將 ϵ -己內醯胺 (ϵ -Caprolactam) 5 g (44.2 毫莫耳) 溶解於 19.4 g 的濃度 20 wt% 氫氧化鈉水溶液，加熱回流 3~5 小時。 ϵ -己內醯胺水解結束後，冷卻至約 5~10°C。

添加 25 g 的氯化甲酸苯甲酯 (Benzyl chloroformate)，在 5~10°C 下攪拌 1 小時。混合物以乙酸乙酯 25 g 洗淨 2 次。添加 16wt% 鹽酸 (HCl)，調整水層的 pH 約為 1。然後，以乙酸乙酯萃取 2 次。收集有機層，再將有機層以鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉 (Na_2SO_4) 除水，濃縮有機層後，得到 6-苯甲氧基羰基氨基-己酸，純度為 95.0%。

(b) 6-氨基己酸的製備

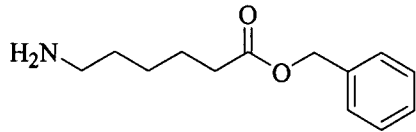
將 12 g 濃縮物溶解於 36 g 甲醇及 24 g 水中。將混合物與 1.2 g 的 10% 鈀/碳 (10%Pd/C) 在氫氣壓力為 90~100 psi、20-45°C 下反應。反應結束後，過濾鈀/碳 (Pd/C)，然後濃縮反應混合物，再將濃縮物溶解於 10 g 水及 20 g 的乙醇 (95% Ethanol)。然後，一邊攪拌、冷卻，一邊將 20 g 丙酮慢慢滴入，此時，

- 6-胺基己酸結晶化。重複進行結晶步驟，得到純度大於 99.9% 的 6-胺基己酸，產率為 70.0%。

上述範例 4 中，可使用氯化甲酸苯甲酯 (Benzyl chloroformate)、碳酸 (4-硝基苯基) 苯甲酯 (Benzyl (4-nitrophenyl) carbonate) 或 N-(苯甲氧基羰基氧基) 琥珀醯亞胺 (N-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimide)，取代氯化甲酸苯甲酯，作為溶解度調節劑以外，其他依照範例 4 的方式進行合成，可製備 6-胺基己酸。

範例 5

(a) 6-胺基-己酸苯甲酯的製備



將 5 g 的 ϵ -己內醯胺(ϵ -Caprolactam)加入 10%鹽酸 20g，加熱回流至反應完全。藉由添加 10wt%氫氧化鈉水溶液，調整反應混合物的 pH 為 7.6。在 55°C 下濃縮，並在甲醇中進行再結晶，得到包含無機鹽之胺基己酸。

將胺基己酸與無機鹽混合物 (3 g) 加入甲苯 (30 g)、苯甲醇 (4.45 g) 及甲烷磺酸 (Methanesulfonic acid)。將混合物加熱，將水蒸餾除去。反應結束後，冷卻至 30°C，添加乙酸乙酯 (30 g)。將有機層以 5 wt%NaHCO₃、鹽水洗淨，有機層以無水硫酸鈉 (Na₂SO₄) 除水。進行過濾濃縮後，得到 6-胺基-己酸苯甲酯。

(b) 6-胺基己酸的製備

將 6.5 g 濃縮物溶解於 20 g 甲醇及 13 g 水中。將混合物與 0.6 g 的氫氧化鈮/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) 在氫氣壓力為 50~60 Psi、室溫下反應。反應結束後，過濾氫氧化鈮/碳 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$)，然後濃縮反應混合物。

再將濃縮物溶解於 30 g 水，然後使用 30 g 的乙酸乙酯洗淨。水層於 45°C 下濃縮。然後，將濃縮物溶解於 10 g 的乙醇 (95% Ethanol)。然後，一邊攪拌、冷卻，一邊將 10 g 丙酮慢慢滴入，此時，6-胺基己酸結晶化。重複進行結晶步驟，得到純度大於 99.9% 的 6-胺基己酸，產率為 53.8%。

綜上所述，根據本發明的有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，提供純度高、灰含量 (ash content) 低 (即鹽含量低)、重金屬含量低、水含量低、無臭味之 6-胺基己酸，再者，製造過程中無有毒物質、無重金屬，又根據本發明的方法，利用價格低廉的起始物 (ϵ -己內醯胺)，無需使用管柱層析法，步驟簡單，可大量生產符合有效藥劑成分的應用要求的 6-胺基己酸。

顯然地，依照上面實施例中的描述，本發明可能有許多的修正與差異。因此需要在其附加的權利要求項之範圍內加以理解，除了上述詳細的描述外，本發明還可以廣泛地在其他的實施例中施行。上述僅為本發明之較佳實施例而已，並非用以限定本發明之申請專利範圍；

- 凡其它未脫離本發明所揭示之精神下所完成的等效改
- 變或修飾，均應包含在下述申請專利範圍內。

【圖式簡單說明】

【主要元件符號說明】

七、申請專利範圍：

1. 一種有效藥劑成分之 6-胺基己酸的製造方法，其包含：

進行一水解程序，使己內醯胺與一酸或鹼反應，水解產生一第一反應混合物，其中該第一反應混合物含有 6-胺基己酸；

進行一修飾程序，使該第一反應混合物與一溶解度調節劑進行反應，得到一第二反應混合物，其中該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反應，形成一胺基己酸中間產物；

進行一分離程序，從該第二反應混合物中分離出該胺基己酸中間產物；以及

進行一氫化程序，氫化該胺基己酸中間產物，得到一 6-胺基己酸產物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該酸或鹼為氫氧化鈉、氫氧化鉀、硫酸、或鹽酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該胺基己酸中間產物的水溶解度為 6-胺基己酸的水溶解度的 0.01 倍以下。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該胺基己酸中間產物的水溶解度為 6-胺基己酸的水溶解度的 0.005 倍以下。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該溶解度調節劑

- 為選自下列族群之一化合物：溴甲苯 (Benzyl bromide)、2-氯-氯化甲酸苯甲酯 (2-Chlorobenzyl chloroformate)、4-硝基氯化甲酸苯甲酯 (4-Nitrobenzyl chloroformate)、氯化甲酸苯甲酯 (Benzyl chloroformate)、碳酸 (4-硝基苯基) 苯甲酯 (Benzyl (4-nitrophenyl) carbonate) 及 N-(苯甲氧基羰基氧基) 琥珀醯亞胺 (N-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimide)。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該胺基己酸中間產物為選自下列族群之一化合物：6-二苯甲基胺基-己酸 (6-Dibenzylamino-hexanoic acid)、6-(2-氯-苯甲氧基羰基胺基)-己酸 (6-(2-Chloro-benzyloxycarbonylamino)-hexanoic acid)、6-(4-硝基-苯甲氧基羰基胺基)-己酸 (6-(4-Nitro-benzyloxycarbonylamino)-hexanoic acid)、6-苯甲氧基羰基胺基-己酸 (6-Benzyloxycarbonylamino-hexanoic acid) 及 6-胺基-己酸苯甲酯 (6-Amino-hexanoic acid benzyl ester)。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該水解程序係將 ϵ -己內醯胺 (ϵ -Caprolactam) 溶解於酸或鹼水溶液，加熱回流 3~5 小時。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該修飾程序係該溶解度調節劑與該第一反應混合物中的 6-胺基己酸反應，該溶

- 解度調節劑鍵結於 6-胺基己酸的胺基上或羧基上。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該分離程序係於第二反應混合物中，使用有機溶劑進行萃取，該胺基己酸中間產物溶解於該有機溶劑，分離該胺基己酸中間產物。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該氫化程序係將該胺基己酸中間產物與氫化反應觸媒在氫氣環境、20~50°C 下進行反應。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該 6-胺基己酸產物的燃燒殘留物，對 6-胺基己酸而言，小於 0.1 重量%。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該 6-胺基己酸產物的重金屬含量，對 6-胺基己酸而言，小於 0.002 重量%。

13. 一種 6-胺基己酸之有效藥劑成分，其係藉由如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項所述之方法製造而得到。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之有效藥劑成分，其中該有效藥劑成分的燃燒殘留物，對 6-胺基己酸而言，小於 0.1 重量%。

- 15. 如申請專利範圍第 13 項所述之有效藥劑成分，其中該有效藥劑成分的重金屬含量，對 6-胺基己酸而言，小於 0.002 重量 %。

201406708

八、圖式：