



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 239/42, 405/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/12138 (43) 国際公開日 1992年7月23日 (23. 07. 1992)</p>
----------------------------------------------	-----------	------------------------------------------------------------------------------

(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01742
(22) 国際出願日 1990年12月28日 (28. 12. 90)

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)
武田薬品工業株式会社
(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]
〒541 大阪府大阪市中央区道修町二丁目3番6号 Osaka, (JP)

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)
清水勝治 (SHIMIZU, Katsuji) [JP/JP]
〒745-05 山口県熊毛郡熊毛町大字八代823番地の3 Yamaguchi, (JP)

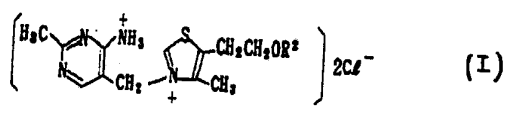
(74) 代理人
弁理士 岩田 弘 (IWATA, Hiroshi)
〒531 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号
武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)

(81) 指定国
AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許),
DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),
GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP,
LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING DISULFIDE DERIVATIVE OF THIAMINE

(54) 発明の名称 ジスルフィド型サイアミン誘導体の製造方法

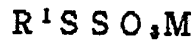


(57) Abstract

An industrially advantageous process for producing a thiamine of disulfide form or its derivative, which comprises mixing a compound of the general formula R¹SSO₃M (wherein R¹ represents an optionally substituted alkyl or aralkyl group, and M represents ammonium, alkali metal or alkaline earth metal) and a compound of general formula (I) (wherein R² represents hydrogen, alkyl, aralkyl or ester residue) with an alkali in an aqueous solvent.

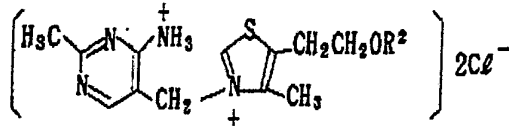
(57) 要約

一般式



[R¹は置換されていてもよいアルキル基またはアラルキル基、Mはアンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す。]

で示される化合物と一般式



[R²は水素、アルキル基、アラルキル基またはエステル残基を示す。]

で示される化合物とを水性溶剤中でアルカリと混合することを特徴とするジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体の工業的に有利な製造方法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SN	セネガル
CI	コートジボワール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルク	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

明 細 書

ジスルフィド型サイアミン誘導体の製造方法技術分野

本発明は医薬等に有用なジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体の新規な製造方法に関する。

背景技術

ジスルフィド型サイアミン誘導体の製造法に関しては、これまで数多くの方法が知られている。

その代表的なものとしてチオール型サイアミン誘導体に有機チオ硫酸塩型メルカプト化剤を作用させる方法が提案（特公昭35-14226, 特公昭42-18633, 特開昭61-225170）されている。

この従来法では、チオール型サイアミンを製造するための工程が必要であること、特に水系溶剤の存在下で反応を行った場合、生成物が鉛状物となって回収が困難であることや例え結晶化して得られたとしてもその収量がかなり悪いなどの問題点を有していた。

有機チオ硫酸塩型メルカプト化剤は、有機ハロゲン化物（例えばブロム体）にチオ硫酸塩を作用させることにより容易に得られる。このため、実験室的にも、工業的にも、専らこの有機ハロゲン化物を原料としたメルカプト化剤が使われることが多い。しかし、この有機チオ硫酸塩型メルカプト化剤を使用したジスルフィド型サイアミン誘導体の製造方法では非常に高い収率で目的物を得ることはできなかった。

また一方では、有機チオ硫酸塩型メルカプト化剤の製造法として、アルコール類のスルホン酸エステルにチオ硫酸塩を作用させる方法も提供されている（特公昭40-23786）。このものは一般に有機チオ基を導入する試剤の一つとして用いられ、例えばチオール型サイアミン等と反応して非対称型のサイアミンジスルフィド誘導体を得られることが記載されている。

しかし、この有機チオ硫酸塩型メルカプト化剤を用いて、ジスルフィド型サイアミン誘導体を製造した報告は見当たらない。

また、従来から汎用されているジスルフィド型サイアミン誘導体の製造方法においては、生成物を安定に分離結晶化するために、反応溶剤としてクロロホルムなどの有機溶剤と水との2相系が用いられている。

しかし、昨今の環境汚染問題から見れば、有機溶剤を使用することは、排水処理問題や作業者の健康問題など工業生産には好ましくないことが多い。また、工業的にも有機溶剤を使用すれば、溶剤回収をするための設備が必要となるなどの問題がある。

発明の開示

前述したとおり、従来技術は生産工程中にチオール型サイアミンを得る工程が必要であったり、特に水系溶剤を用いた場合は工業的レベルでの生産に供することのできるような製造方法とは言えないものであった。

従って、収率も良く、安定なジスルフィド型サイアミンを得ることができる安全な製造方法の開発が望まれている。

前述のような問題点を解決するため、本発明者らは有機チオ硫酸化合物をメルカプト化剤とし、これとサイアミン塩酸塩とアルカリとを少しずつ混合することにより、反応させたところ、極めて安定な、純度の高いサイアミンジスルフィド誘導体が高収率で得られることを見出した。

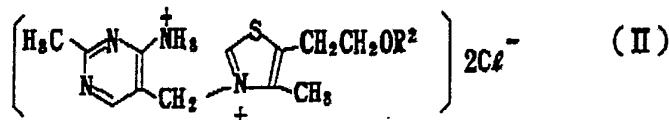
本発明者らは、更にサイアミン塩酸塩と有機チオ硫酸塩型メルカプト化剤とを反応させる場合、反応液に食塩などの無機塩を反応終了時に無機塩が飽和するような量で存在させておくと、反応収率がさらに飛躍的に向上することを見出した。

即ち、本発明は一般式



[R¹は置換されていてもよいアルキル基またはアラルキル基、Mはアンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す。]

で示される化合物と一般式



[R²は水素、アルキル基、アラルキル基またはエステル残基を示す。]

で示される化合物とを水性溶剤中でアルカリと少しずつ混合することを特徴とするジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体の製造方法に関するものである。

本発明で用いる有機チオ硫酸化合物のメルカプト化剤はアルコール類の有機スルホン酸エステルにチオ硫酸塩を反応させることによって得ることができる。

アルコール類の有機スルホン酸エステルは一般式



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキルまたはアラルキルを、R'は置換されていてもよいアルキル、アラルキルまたはアリアルを示す)

で表わすことができる。

R¹で示されるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1~6のものが通常は使用される。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

イソブチル、ペンチル、イソペンチル等のアルキル基が挙げられる。

また、アラルキルとしては、芳香族基（炭素環系または異項環系）が炭素数1～4などの低級アルキル基に置換したものが使用される。例えばベンジル、フェネチル等のアラルキル基を挙げる事ができる。

これらのアルキル基およびアラルキル基は、アミノ、カルボキシ、ハイドロキシ、例えばアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等のアシルアミノ基、例えばメトキシアミノ、エトキシアミノ、プロポキシアミノ、イソプロポキシアミノ、ブトキシアミノ等のアルコキシアミノ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等のアルキルチオ基、例えばアセチルチオ、ベンゾイルチオ、ベンゼンスルホニルチオ等のアシルチオ基、例えばアセチルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等のアシルオキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のアルコキシ基またはこれらのアルコキシ基がカルボキシ基と結合しているアルコキシカルボニル基あるいはフリル基、テトラヒドロフリル基等の異項環状置換分等で置換されていてもよい。

また、R'で示されるアルキル基としては、例えばエチル、プロピル、イソプロピル等の低級アルキル基、好ましくは炭素数1～6、更に好ましくは炭素数2～4のアルキル基が使用される。

アラルキル基としては、芳香族基（炭素環系または異項環系）が炭素数1～4などの低級アルキル基に置換したものが使用される。例えばベンジル、フェネチル等のアラルキル基を挙げる事ができる。

また、アリール基としては、例えばフェニル等のアリール基を挙げる事ができる。

これらの基は適宜の置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば塩素、臭素等のハロゲン、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等のアルキル基等が挙げられる。

このような本発明で使うアルコール類の有機スルホン酸エステルの中でも、R'が低級アルキル、特にメチルで示されるエステルは水溶液中でもチオ硫酸塩との反応が円滑に進行するという利点を有し、このようなものとして、例えばテトラヒドロフルフリルアルコールのメタンスルホン酸エステル、プロピルアルコールのメタンスルホン酸エステルを挙げる事ができる。

アルコール類の有機スルホン酸エステルとチオ硫酸塩（例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、アンモニウム塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩）との反応は、例えば特公昭40-23786号公報に記載の方法を用いて行えばよい。

すなわち、水あるいは水性有機溶媒（有機溶媒としてはアルコール類、アセトン類等）中でチオ硫酸塩を化合物（I'）に対しほぼ1～2倍モル添加し、60～100℃で攪拌下に反応させる。

反応は、通常1～10時間で終了する。

かかる反応により一般式



（R¹は前記と同意義、Mはアルカリ金属、アンモニウムまたはアルカリ土類金属を示す）

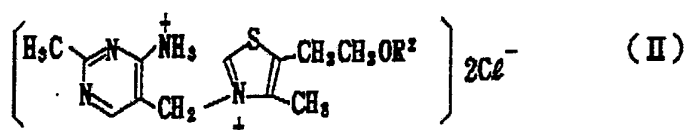
で表わされる有機チオ硫酸化合物が生成する。

また、有機チオ硫酸塩型メルカプト剤（I）は前述した従来法のように有機ハロゲン化物からも得ることができる。

本発明では、この化合物（I）をメルカプト化剤として使用する。

化合物（I）は反応液から一旦単離し、これを水に溶解して次の反応に供することもできるが、通常、反応液をそのまま用いるか、あるいは反応液から有機溶媒を除去したものをを用いることができる。

本発明で用いるもう一方の原料物質は一般式



〔R²は水素、アルキル基、アラルキル基またはエステル残基を示す。〕

で表すことができる。

R²で表されるアルキル基およびアラルキル基は前述のR¹とおなじものを示す。

また、エステル残基としては、例えばアセチル、プロピル、β-アミノプロピオニル、サクシノイル、アラニルなどの置換基を有していてもよい低級脂肪族の有機酸残基、エトキシカルボニルなどの置換オキシカルボニル、窒素に置換基を有していてもよいカルバモイル、またはりん酸、硫酸などの無機酸残基が挙げられる。

本発明の製造方法においては、化合物（I）と化合物（II）とを水性溶剤中で水酸化ナトリウムなどのアルカリ溶液と徐々に混合することによって、目的化合物のジスルフィド型サイアミン又はその誘導体の結晶を得ることができる。

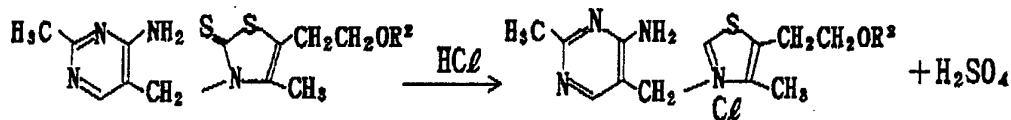
化合物（II）は水溶液あるいは固体状例えば粉粒体をそのまま加えても良い。

化合物（II）を水溶液で用いる場合には、塩酸などの酸を加えてpHを0.5～2.0の範囲にしておく方が好ましい。

化合物（II）として、その結晶を得る際の晶出母液を用いてもよい。化合物（II

）自体は公知のいずれの方法で製造してもよく、いずれの製造法においても、その最終工程として晶出を行なった場合、その目的物分離の際の晶出母液を本発明のジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体の製造方法に利用することができる。使用する晶出母液は前記したようにpHを調整して用いるのが好ましい。

化合物（II）の具体的製造法として例えば下式で示されるような製造法等を挙げることができる。



（各記号は前義の通りである。）

本方法は、例えば特公昭26-3977に記載の方法に準じて実施することができる。

本発明に用いるアルカリとしては通常化学反応に使用するアルカリであれば、なんでもよいが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが用いられる。

本発明は前記した化合物（I）と（II）とをアルカリと混合することによって、反応せしめ目的物であるジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体を得るものである。

この混合操作は徐々に行われるのが好ましい。このように徐々に混合するのは化合物（I）と（II）とをアルカリと少しずつ接触させ、反応を進めることが目的である。

この方法としては例えば次のような方法が挙げられるが、これに限定されるものではない。

①アルカリを混和した水性溶剤へ化合物（I）および（II）の溶液を徐々に混合する。

②化合物（I）および（II）の溶液およびアルカリ溶液の3種の溶液を徐々に混合する。

③化合物（I）および（II）の混合溶液へアルカリ溶液を徐々に混合する。

特に、②の場合は、反応開始時から終了時まで反応液のpHをある程度一定に保つことが可能となり、反応制御上好ましい方法である。従って、アルカリの混合は反応させるpHおよび徐々に混合する化合物（I）および（II）のpHや混合速度によって、適宜決められる。

また、③の場合は、予め化合物（I）および（II）の混合溶液を作成しておけば、アルカリ溶液を混合するだけで目的物が得られるため、反応制御が容易となり、工業的实施に有利である。

本発明に用いる水性溶剤とは水あるいは水と有機溶剤の混合溶媒を示す。この時、使用できる有機溶剤としてはクロロホルム、塩化メチレンなどが挙げられる。

アルカリ／化合物（Ⅱ）の当量比は3以上あれば十分であるが好ましくは3.0～3.5の範囲がよい。

反応温度は5～40℃程度の室温付近でよい。

反応はアルカリ性領域でpH9.0以上で行なうのが好ましい。

通常、原料の混合終了後も一定条件下で攪拌操作を継続することにより（熟成）、高い収率で反応生成物を得ることができる。

反応時間は反応液のpHと温度によって適宜好適な範囲を選択すればよい。上記の熟成時間も含めて、通常、反応を温度20±2℃で行う場合には、反応液がpH9.5で10～30時間、好ましくは20時間、pH10で3～7時間、好ましくは4～6時間、pH11で1.5～3時間、好ましくは1.5～2.5時間、pH1.2～1.3で0.5～1.5時間、好ましくは0.5～1時間の範囲で反応は行われる。但し、反応温度を高くすれば、それに応じて反応時間は短縮できる。

このうちpH10～11の範囲が工業的にも好ましい。

具体的に、反応モデルを反応方法②により示せば、次のようである。

110mlの化合物（Ⅰ）溶液と100mlの化合物（Ⅱ）溶液とアルカリ溶液とを同時に徐々に反応容器内の37mlの水に混合（滴下）する。化合物（Ⅰ）溶液は30分間、化合物（Ⅱ）溶液は20分間で混合を終了する。この時、反応液のpHは10±0.1を、温度は20±2℃を保つようにアルカリの混合を制御する。

混合終了後もアルカリの添加を制御しながら、同pHおよび温度条件で約3時間程攪拌する。その後、反応溶液がpH11±0.1になるようアルカリの添加を制御しながら、同pHおよび温度条件で約2時間程攪拌する。更に、反応溶液がpH11.5±0.1になるようアルカリの添加を制御しながら、同pHおよび温度条件で約0.5時間程攪拌することによって、高収率でジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体を得られる。

化合物（Ⅰ）および（Ⅱ）の混合は、ほぼ当量もしくは若干、化合物（Ⅰ）の方が当量比で多くなる程度で行われる。

好ましくは、化合物（Ⅰ）／（Ⅱ）が1～1.5モル比、更に好ましくは1.1～1.2モル比の範囲で行われる。

混合速度は反応液のpHや温度などから最適な速度で行えば良い。

例えば、反応液のpHが10±0.1、反応温度が20±2℃の場合、0.192当量の（Ⅰ）110mlを3.1ml/minおよび0.167当量の（Ⅱ）100mlを4ml/minの速度で滴下することによって行われる。

少しづつ混合する方法としては、通常用いられている方法であればなんでもよい。例えば、化合物（I）および（II）の溶液を反応容器へ各々別のノズルなどから反応器へ滴下する方法や、（I）および（II）を攪拌装置によって混合攪拌し、直ちに該混合液を反応容器へ導く方法や、攪拌装置の代わりにスパイラルチューブを用いて混合する方法などがある。

また、反応液には予め、種結晶となる目的化合物の結晶を少量加えておくことが、生成物の結晶化を促進するので望ましい。添加量は反応系の大きさによって適宜選択すれば良い。

また、反応時食塩など無機塩（例えば 塩化ナトリウム、塩化カリウムなど）を飽和もしくは過飽和するよう量で存在させておくと反応物の収量が飛躍的に向上し、後処理が容易な生成物が得られる。

尚、無機塩を加えない場合あるいは反応後に無機塩を加えると生成物の取得が困難な結晶となることがある。

反応終了後、生成した結晶体を濾過し、例えば水、エタノール、アセトン等で洗浄し乾燥することによりジスルフィド型サイアミン又はその誘導体を得ることができる。

また、クロロホルムなどを用いた場合は、目的物がクロロホルム層へ溶解するため、塩酸水を加えて目的物を水層へ移行させた後、水層を分取し、アルカリで中和して、析出結晶をろ取する。次いで、水、アセトンなどで洗浄、乾燥を行って目的物を得る。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

【実施例1】

i) プンテ塩溶液の製造

テトラヒドロフルフリルメシレート36gとチオ硫酸ナトリウム5水和物54g、水52mlを加え、これを85~90℃で5時間攪拌しながら反応させた。冷却後水を加えて液量を110mlに調製した（以下、単にプンテ塩という。）。

ii) サイアミン塩酸塩溶液の製造

サイアミン塩酸塩の結晶56.4gを水を加えて110mlに調製した。

iii) ジスルフィド化

次に、30重量%の水酸化ナトリウム水溶液58.7mlに種結晶（目的物のもの）1gを加えた混液を調製する。

該混液を攪拌しながら、上記プンテ塩溶液とサイアミン塩酸塩溶液を15~20℃で30分間で滴下し反応させた。

更に30分間攪拌後、析出結晶を吸引濾過し、次いで、水洗、アセトン洗浄を

行ない、真空乾燥して、サイアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド (TTFD) 51.1gが得られた。

収率76.7% (サイアミン塩酸塩基準の理論収率: 以下同じ)

融点は138~140°C

この物のHPLCによる純度は97.2%であった。

尚、HPLCの測定条件は次のとおりである。

カラム: ヌクレオシルC₁₈ (5μ)

移動層: 0.005M-C₇H₁₅SO₃Na, 1%AcOH: CH₃OH: CH₃CN=
675:195:130

カラム温度: 50°C

検出波長: UV 254nm

[実施例2]

i) サイアミン塩酸塩溶液の製造

サイアミン塩酸塩56.4gに水を加えて110mlに調製する。

ii) ジスルフィド化

30重量%水酸化ナトリウム水溶液58.7mlに塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物のもの)1gを加えた混液を調製する。

該混液を攪拌しながら、実施例1と同じブンテ塩溶液110mlと上記サイアミン塩酸塩溶液を20±2°Cで30分間かけて、同時に滴下混合し、反応させた。

更に30分間攪拌後、実施例1と同様に処理して目的物(TTFD)61.0gを得た。

収率91.6% 融点 138~140°C

この物のHPLC純度は99.0%であった。

[実施例3]

i) サイアミン塩酸塩溶液の製造

サイアミン塩酸塩56.4gに水を加えて100mlとし、更に35重量%の塩酸を加えpH0.6に調製する。

ii) ジスルフィド化

30重量%水酸化ナトリウム水溶液58.7mlに塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物のもの)1gを加えた混液を調製する。

該混液を攪拌しながら、サイアミン塩酸塩溶液と実施例1と同じブンテ塩溶液110mlを同時に滴下混合する。

サイアミン塩酸塩溶液は20分間、ブンテ塩溶液は30分間で滴下終了させた後、更に30分間攪拌後実施例1と同様に処理して目的物(TTFD)61.9gを得た。

収率 92.9% 融点 138~140°C

この物のHPLC純度は98.2%であった。

[実施例4]

塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物のもの)1g、水37mlの水溶液を攪拌しながら、実施例3と同じ方法で製造したサイアミン塩酸塩溶液100mlと実施例1と同じブンテ塩溶液110mlを同時に滴下混合し、それと同時に40重量%水酸化ナトリウム液を反応液がpH11±0.1になるように滴下した。

サイアミン塩酸塩溶液は20分間、ブンテ塩溶液は30分間かけて滴下する。

更に滴下終了後、pH11±0.1を保ちながら90分間攪拌した。この時の温度は20±2°Cに保った。その後、実施例1と同様に処理して目的物(TTFD)62.7gを得た。

収率94.1% 融点 138~140°C

この物のHPLC純度は98.0%であった。

[実施例5]

塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物のもの)1gに水37mlを加え、攪拌しながら、実施例2と同じ方法で製造したサイアミン塩酸塩溶液100mlと実施例1と同じブンテ塩溶液110mlを滴下しながら、40重量%水酸化ナトリウム液を反応液がpH10±0.1になるように加えた。

そのときの反応温度は40±2°C、水酸化ナトリウム液の滴下時間は1時間であった。その後、同温度で30分間攪拌後、実施例1と同様に処理して目的物(TTFD)60.2gを得た。

収率90.4% 融点 138~140°C

この物のHPLC純度は97.3%であった。

[実施例6]

塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物)1gと水37mlとを攪拌しながら、実施例3と同じ方法で製造したサイアミン塩酸塩溶液100mlと実施例1と同じ方法で製造したブンテ塩溶液110mlとを同時に滴下混合し、それと同時に30重量%水酸化ナトリウム水溶液を反応液がpH10±0.1になるように滴下した。サイアミン塩酸塩溶液は20分間、ブンテ塩溶液は30分間かけて滴下した。更に、両者の滴下終了後、pH10±0.1を保ちながら3時間、pH11±0.1で2時間、pH11.5±0.1で0.5時間、水酸化ナトリウム水溶液で調節しながら攪拌した。この時、温度は通じて20±2°Cに保った。

その後、実施例1と同様にして、目的物(TTFD)64.5gを得た。

収率96.8% 融点 138~140°C

この物のHPLC純度は99.0%であった。

【実施例7】

30重量%水酸化ナトリウム水溶液58.7mlに塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物のもの)1gを加えた混液を攪拌しながら、サイアミン塩酸塩の結晶56.4gと実施例1と同じブンテ塩溶液110mlを30分間で同時に滴下した後、さらに30分間攪拌し、その後、実施例1と同様に処理して目的物(TTFD)59.3gを得た。

収率89.0% 融点138~140℃

この物のHPLC純度は97.9%であった。

【実施例8】

塩化ナトリウム50g, 種結晶(目的物)1g, 実施例3と同じ方法で製造したサイアミン塩酸塩溶液100ml, 実施例1と同じ方法で製造したブンテ塩110mlを混合し攪拌する。この混合液に30重量%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH10になるように滴下した。

サイアミン塩酸塩溶液は20分間、ブンテ塩溶液は30分間かけて滴下した。更に、両者の滴下終了後、pH10±0.1を保ちながら3時間、pH11±0.1で2時間、pH11.5±0.1で0.5時間、水酸化ナトリウム水溶液で調節しながら攪拌した。この時、温度は通じて20±2℃に保った。

その後、実施例1と同様にして、目的物(TTFD)61.6gを得た。

収率92.5% 融点138~140℃

この物のHPLC純度は98.5%であった。

【実施例9】

N-(2'-メチル-4'-アミノ-ピリミジル5')-メチル-4-メチル-5-β-オキシエチル-チアゾロン2.8部に水50部と濃塩酸10部とを加えて溶解し、かきまぜながら氷冷下に30%過酸化水素水9部を滴下し、反応終了後塩化バリウムの水溶液を沈殿の出来なくなるまで加え、沈殿をろ去し、ろ液を濃縮し、エタノールを混和すると結晶が析出する。これを稀エタノールから再結晶すると融点250℃のN-(2'-メチル-4'-アミノ-ピリミジル5')-メチル-4-メチル-5-β-オキシエチル-チアゾリウムクロリドの塩酸塩(サイアミン塩酸塩)が10部得られる。(以上、部は重量部を示す。)

このようにしてサイアミン塩酸塩の結晶を得る一方、サイアミン塩酸塩晶出ろ液を下記の工程に用いた。

塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物)1gに水37gを加え攪拌しながらサイアミン塩酸塩晶出ろ液の濃縮液120ml(サイアミン塩酸塩として56.4g)と実施例1と同じ方法で製造したブンテ塩溶液110mlとを同時に滴下混合し、それと同時に30重量%水酸化ナトリウム水溶液を反応液がpH10±0.

1 になるように滴下した。

サイアミン塩酸塩溶液は20分間、ブンテ塩溶液は30分間かけて滴下した。更に、両者の滴下終了後、pH10±0.1を保ちながら3時間、pH11±0.1で2時間、pH11.5±0.1で0.5時間、水酸化ナトリウム水溶液で調節しながら攪拌した。この時、温度は通じて20±2℃に保った。

その後、実施例1と同様にして、目的物(TTFD)62.5gを得た。

収率93.8% 融点138~140℃

この物のHPLC純度は98.1%であった。

[比較例1]

サイアミン塩酸塩の結晶56.4gを含む水溶液140mlに30重量%の水酸化ナトリウム水溶液56mlを15~20℃で攪拌しながら30分間かけて滴下し、さらに同温度で30分間反応を続けてチオール型サイアミンのナトリウム塩溶液を得た。

次に、実施例1に記載したブンテ塩溶液110mlに塩化ナトリウム25gとクロロホルム220mlを加え30分間攪拌した。

この液を15~20℃に保ちながらチオール型サイアミンのナトリウム塩溶液を攪拌下に加え反応させた。

反応終了後、反応液を静置しクロロホルム層を分取し残った水層に新たにクロロホルム120mlを加えて同様に分取する。

クロロホルム層を合わせ稀塩酸120ml及び80mlで2度抽出する。抽出液は15~20℃で攪拌下アンモニア溶液を滴下して中和し、結晶を折出させた。

折出した白色結晶を吸引濾過し水洗した後、50~60℃で真空乾燥するとTTFD55.7gが得られた。

収率83.6% 融点138~140℃

この物のHPLC純度は98.8%であった。

[比較例2]

実施例1と同様に製造したブンテ塩溶液110mlにあらかじめ塩化ナトリウム50gと種結晶(目的物のもの)1gとを加え、これに比較例1と同様にして製造したチオール型サイアミンのナトリウム塩溶液を強力な攪拌下で50分間かけて滴下した。

10℃で反応させ、さらに30分間強力な攪拌下で反応を完結させた。

折出した白色結晶を吸引濾過した後、水洗し真空乾燥するとTTFD48.6gを得た。

収率72.9%

この物のHPLC純度は88.2%であった。

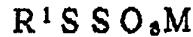
産業上の利用可能性

本発明のジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体の製造方法は、従来法に比べ工程が簡略化されており、生産量の向上および品質などの生産管理が容易であることなど工業的に極めて有利な方法である。

また、有機溶剤を使用しない系でも実施可能であり、その場合溶剤回収などの設備も不必要であり、工業的レベルでの実施に好適である。

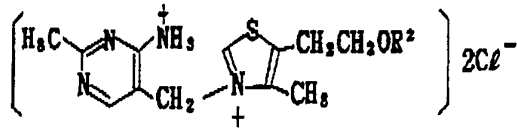
請求の範囲

1) 一般式



[R¹は置換されていてもよいアルキル基またはアラルキル基、Mはアンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す。]

で示される化合物と一般式



[R²は水素、アルキル基、アラルキル基またはエステル残基を示す。]

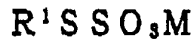
で示される化合物とを水性溶剤中でアルカリと混合することを特徴とするジスルフィド型サイアミンまたはその誘導体の製造方法。

2) 無機塩を飽和状態もしくは過飽和状態に存在せしめた系で反応させることを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

3) 無機塩が塩化ナトリウムである請求項2)記載の製造方法。

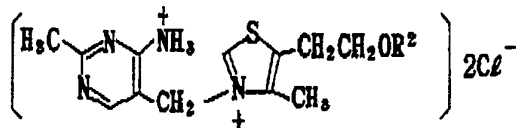
4) アルカリが水酸化ナトリウムである請求項1)記載の製造方法。

5) アルカリを混和した水性溶剤中に一般式



[R¹およびMは前記と同じものを示す。]

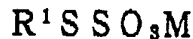
で示される化合物と一般式



[R²は前記と同じものを示す。]

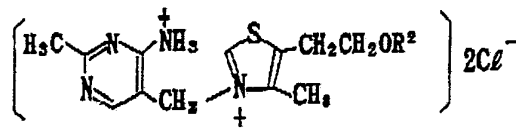
で示される化合物とを混合することを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

6) 一般式



[R¹およびMは前記と同じものを示す。]

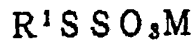
で示される化合物と一般式



[R²は前記と同じものを示す。]

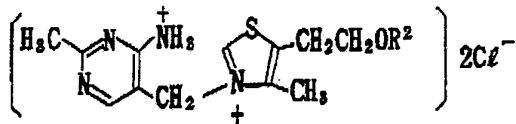
で示される化合物およびアルカリを水性溶剤中に混合することを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

7) 一般式



[R¹およびMは前記と同じものを示す。]

で示される化合物と一般式



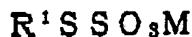
[R²は前記と同じ基を示す。]

で示される化合物とを混和した水性溶剤中にアルカリ溶液を混合することを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

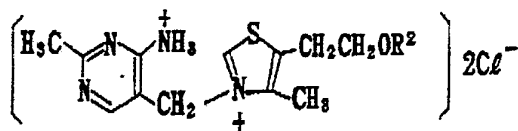
8) 混合操作を徐々に行うことを特徴とする請求項1)ないし7)記載の製造方法。

9) 目的化合物の種結晶を存在せしめた系で反応させることを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

10) 無機塩と目的化合物の種結晶の存在下、一般式

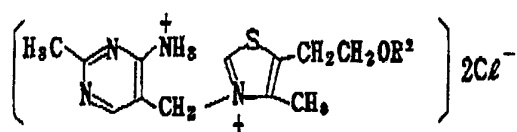


[R¹およびMは前記と同意義。]で示される化合物と一般式



[R²は前記と同じ基を示す。]で示される化合物とを混和した水性溶剤中にアルカリ溶液を混合することを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

11) 一般式



で示される化合物の結晶を得る際の晶出母液を用いることを特徴とする請求項1)記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/01742

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl ⁵ C07D239/42, 405/12				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁷				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07D239/42, 405/12			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹				
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³		
A	JP, B1, 29-2187 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 23, 1954 (23. 04. 54)	1-11		
A	JP, B1, 35-14226 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), September 28, 1960 (28. 09. 60)	1-11		
A	JP, B1, 40-23786 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), October 19, 1965 (19. 10. 65)	1-11		
A	JP, B1, 42-18633 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), September 23, 1967 (23. 09. 67)	1-11		
A	JP, B1, 43-11899 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 20, 1968 (20. 05. 68)	1-11		
A	US, A, 3,544,574 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), December 1, 1970 (01. 12. 70)	1-11		
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
March 25, 1991 (25. 03. 91)	April 8, 1991 (08. 04. 91)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

& JP, B1, 44-9229 & JP, B1, 45-10551
 A JP, A, 61-225170 (Osaka Soda K.K.),
 October 6, 1986 (06. 10. 86),
 (Family: none)

1-11

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. Claim numbers . because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim numbers . because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim numbers . because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest
 No protest accompanied the payment of additional search fees

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 90/ 01742

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. ⁴ C07D239/42, 405/12		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D239/42, 405/12	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, B1, 29-2187 (武田薬品工業株式会社), 23. 4月. 1954 (23. 04. 54)	1-11
A	JP, B1, 35-14226 (武田薬品工業株式会社), 28. 9月. 1960 (28. 09. 60)	1-11
A	JP, B1, 40-23786 (武田薬品工業株式会社), 19. 10月. 1965 (19. 10. 65)	1-11
A	JP, B1, 42-18633 (武田薬品工業株式会社), 23. 9月. 1967 (23. 09. 67)	1-11
A	JP, B1, 43-11899 (武田薬品工業株式会社), 20. 5月. 1968 (20. 05. 68)	1-11
A	US, A, 3544574 (Takeda Chemical Indus-	1-11
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
25. 03. 91	08.04.91	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 4 5 1
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	守 屋 敏 道 ®

第2ページから続く情報

(重欄の続き)

tries, Ltd),
 1. 12月. 1970 (01. 12. 70)
 & JP, B1, 44-9229 & JP, B1, 45-10551
 A JP, A, 61-225170 (大阪曹達株式会社),
 6. 10月. 1986 (06. 10. 86) (ファミリーなし)

1-11

V. 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。