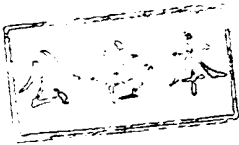


(此處由本局於收
文時黏貼條碼)



發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95104418

※申請日期：95年02月09日

※IPC分類：C07D 277/32 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 噻唑化合物的製造方法

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 住友化學股份有限公司

(英) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

代表人：(中) 1. 米倉弘昌

(英) 1. YONEKURA, HIROMASA

地 址：(中) 日本國東京都中央區新川二丁目二七番一號

(英) 27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 田中一幸

(英) TANAKA, KAZUYUKI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓 名：(中) 高野尙之

(英) TAKANO, NAOYUKI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓 名：(中) 世古信三

(英) SEKO, SHINZO

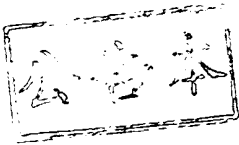
國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)



發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95104418

※申請日期：95年02月09日

※IPC分類：C07D 277/32 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 噻唑化合物的製造方法

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 住友化學股份有限公司

(英) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

代表人：(中) 1. 米倉弘昌

(英) 1. YONEKURA, HIROMASA

地 址：(中) 日本國東京都中央區新川二丁目二七番一號

(英) 27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 田中一幸

(英) TANAKA, KAZUYUKI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓 名：(中) 高野尙之

(英) TAKANO, NAOYUKI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓 名：(中) 世古信三

(英) SEKO, SHINZO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2005/04/07 ; 2005-110702 ☒有主張優先權

(1)

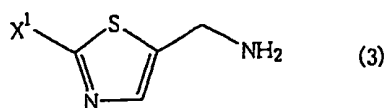
九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於噻唑化合物的製造方法。

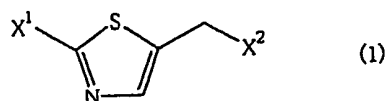
【先前技術】

2-氯-5-(胺基甲基)噻唑所代表之下述式(3)



(式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子。)

所示之噻唑化合物係有效的作為醫藥及農藥之中間體之化合物(例如參考專利文獻1。)。作為該製造方法，已知例如(a)使下述式(1)



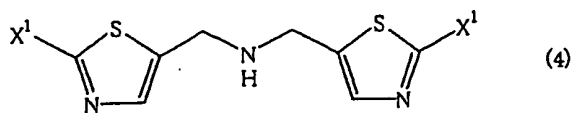
(式中， X^1 係表示與上述相同的意義， X^2 係表示鹵素原子。)

所示之化合物與六亞甲基四胺反應，接著，水解處理之方法(例如參考專利文獻2及3。)，(b)使上述式(1)所示之化合物與鄰苯二甲醯亞胺鉀反應，接著，分解聯胺(Hydrazine)之方法(例如參考專利文獻2。)，(c)使上述式(1)所示之化合物與甲醯胺反應，接著，水解處理之方法(例如參考專利文獻4。)，(d)使上述式

(2)

(1) 所示之化合物與氨反應之方法 (例如參考專利文獻 2 及 5。) 等。

上述 (a) 至 (c) 之方法中之任一種之目的之式 (3) 所示之噻唑化合物之產率低，任一種皆非工業上可充份滿足者。另外，上述 (d) 之方法，就使用廉價的氨之觀點上，雖比 (a) 至 (c) 之方法更有效，但相對於上述式 (1) 所示之化合物，即使使用 20 莫耳倍以上的氨，因為副生成相當量之下述式 (4)



(式中，X¹ 係表示與上述相同的意義。)

所示之化合物，所以目的之式 (3) 所示之噻唑化合物之產率低，要求更進一步之改良。

專利文獻 1：特公平 7-14916 號公報

專利文獻 2：特開平 4-234864 號公報

專利文獻 3：特開平 4-21674 號公報

專利文獻 4：特開平 5-286936 號公報

專利文獻 5：特開 2000-143648 號公報

【發明內容】

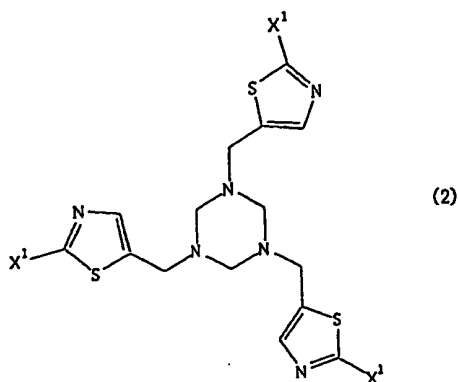
[發明之揭示]

[發明所欲解決之課題]

以如此狀況為基礎，本發明者等開發使用廉價的氨，

(3)

抑制上述式(4)所示之化合物副生成，檢討開發工業上更有效的製造噻唑化合物之方法時，發現使式(1)所示之化合物與氨及廉價且易取得之甲醛反應，得到式(2)

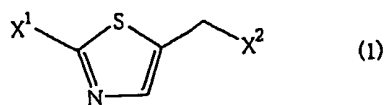


(式中， X^1 係表示與上述相同的意義。)

所示之六氫三嗪化合物，於酸性條件下，使羥胺作用於相關之式(2)所示之六氫三嗪化合物，抑制式(4)所示之化合物副生成，可製造目的之式(3)所示之噻唑化合物，完成本發明。

[課題之解決手段]

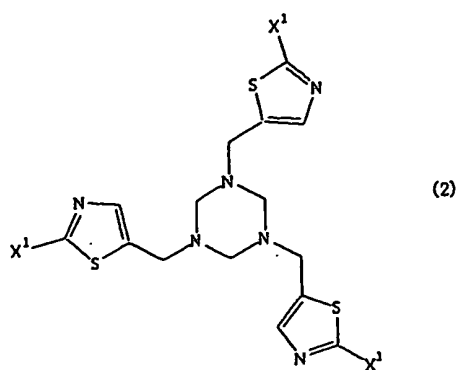
亦即，本發明係提供使式(1)



(式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子， X^2 係表示鹵素原子。)

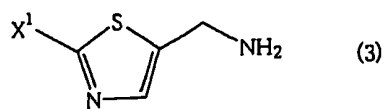
所示之化合物與氨及甲醛反應，得到式(2)

(4)



(式中，X¹係表示與上述相同的意義。)

所示之六氫三嗪化合物，於酸性條件下，使羥胺作用於所得之式(2)所示之六氫三嗪化合物為特徵之如式(3)



(式中，X¹係表示與上述相同的意義。)

所示之噻唑化合物的製造方法者。

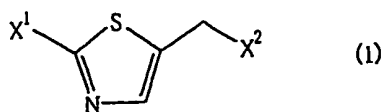
[發明之功效]

由本發明，抑制副產物生成，工業上可更有效的製造有效的作為醫藥及農藥之中間體之噻唑化合物。

[用以實施發明之最佳型態]

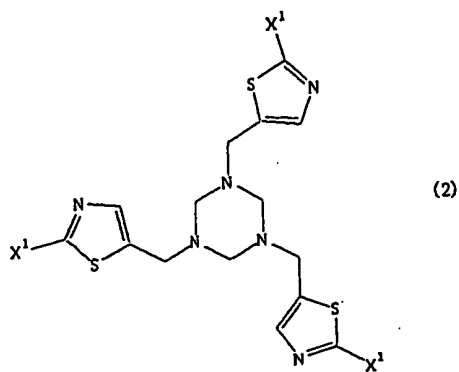
首先，說明關於使式(1)

(5)



(式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子， X^2 係表示鹵素原子。)

所示之化合物（以下簡稱爲化合物（1）。）與氨及甲醛反應，得到式（2）



(式中， X^1 係表示與上述相同的意義。)

所示之六氫三嗪化合物（以下簡稱爲六氫三嗪化合物（2）。）之步驟。

化合物（1）之式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子， X^2 係表示鹵素原子。作爲鹵素原子，可舉例如氯原子、溴原子、碘原子等。

作爲相關之化合物（1），可舉例如 5-（氯甲基）噻唑、2-氯-5-（氯甲基）噻唑、2-氯-5-（溴甲基）噻唑、2-溴-5-（溴甲基）噻唑、2-氯-5-（碘甲基）噻唑、2-溴-5-（碘甲基）噻唑、2-碘-5-（碘甲

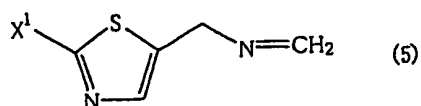
(7)

進行爲宜。作爲相關之溶媒，例如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇等之醇系溶媒，例如甲苯、二甲苯等之芳香族烴系溶媒，例如氯苯、二氯苯等之鹵化烴系溶媒，例如己烷、庚烷、環己烷等之脂肪族烴系溶媒，例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等之醚系溶媒，例如乙腈、丙腈、二甲亞碸、N,N-二甲基乙醯胺等之非質子性極性溶媒、水等之單獨或混合溶媒，以醇系溶媒或水爲宜，以醇系溶媒尤佳，相關溶媒之使用量係相對於化合物(1)，通常爲1至10重量倍。

反應係由混合、接觸化合物(1)與氨及甲醛而實施，其混合順序並無特別的限制。例如可混合化合物(1)與氨及甲醛，於所定溫度反應，亦可先混合化合物(1)與甲醛，再加入氨於其中反應。另外，亦可先混合氨及甲醛，再加入化合物(1)於其中反應。另外，可於甲醛中，同時加入化合物(1)與氨反應，亦可於氨中，同時加入化合物(1)與甲醛反應。

另外，因應需要，例如亦可於三乙基苯甲基氯化銨、三正辛基甲基氯化銨、三甲基癸基氯化銨、四甲基溴化銨、四正丁基溴化銨等之四級銨鹽或例如冠醚等之相轉移觸媒(Phase-transfer Catalyst)共存下，進行反應。

認爲由相關反應，生成暫時不安定之中間體之下述式(5)



(8)

(式中， X^1 係表示與上述相同的意義。)

所示之伸甲基亞胺 (methyleneimine) 化合物，使該式 (5) 所示之伸甲基亞胺化合物三聚化，生成六氫三嗪化合物 (2)。

反應結束後，得到含有六氫三嗪化合物 (2) 之反應液，例如由濃縮處理該反應液，而可取出六氫三嗪化合物 (2)。另外，由直接或部份濃縮處理上述反應液後冷卻，亦可取出作為結晶之六氫三嗪化合物 (2)。另外，由直接或部份濃縮處理該反應液後，加入水及疏水性有機溶媒，萃取處理，濃縮處理所得之有機層，亦可取出六氫三嗪化合物 (2)。另外，亦可取出作為例如鹽酸鹽、硫酸鹽等之酸加成鹽之六氫三嗪化合物 (2)。

作為疏水性有機溶媒，可舉例如氯苯、二氯苯等之鹵化烴系溶媒，例如醋酸乙酯、醋酸丁酯等之酯系溶媒，例如甲基乙基酮、甲基異丁基酮等之酮系溶媒，例如甲苯、二甲苯等之芳香族烴系溶媒等之單獨或混合溶媒，該使用量並無特別的限制。

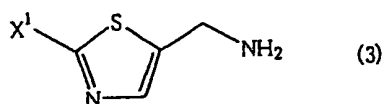
另外，亦可不自上述反應液取出六氫三嗪化合物 (2)，而使用反應液或含有六氫三嗪化合物 (2) 之有機層於後述之水解步驟。

作為如此所得之六氫三嗪化合物 (2)，可舉例如 1,3,5-三{(噻唑-5-基)甲基}-1,3,5-六氫三嗪、1,3,5-三{(2-氯噻唑-5-基)甲基}-1,3,5-六氫

(9)

三 噻 、 1,3,5 - 三 ((2 - 溴 噻 唑 - 5 - 基) 甲 基) - 1,3,5 - 六 氫 三 噻 。

接 著 ， 說 明 關 於 於 酸 性 條 件 下 ， 使 羥 胺 作 用 於 所 得 之 六 氫 三 噻 化 合 物 (2) ， 製 造 式 (3)



(式 中 ， X¹ 係 表 示 與 上 述 相 同 的 意 義)

所 示 之 噻 唑 化 合 物 (以 下 簡 稱 為 噻 唑 化 合 物 (3) 。) 之 步 驟 。

本 步 驟 係 於 酸 性 條 件 下 ， 使 羥 胺 作 用 於 六 氫 三 噻 化 合 物 (2) ， 而 製 造 噻 唑 化 合 物 (3) 之 步 驟 ， 通 常 於 酸 性 條 件 下 ， 由 接 觸 、 混 合 六 氫 三 噻 化 合 物 (2) 及 羥 胺 而 實 施 。

羥 胺 係 可 使 用 自 由 體 ， 亦 可 使 用 例 如 羥 胺 之 鹽 酸 鹽 (NH₂OH · HCl) 、 羥 胺 之 硫 酸 鹽 ((NH₂OH)₂ · H₂SO₄) 等 之 酸 加 成 鹽 。 相 關 之 羥 胺 係 使 用 通 常 之 市 售 物 。 另 外 ， 相 關 之 羥 胺 係 可 直 接 使 用 ， 亦 可 作 為 例 如 水 溶 液 之 溶 液 使 用 。

相 關 之 羥 胺 的 使 用 量 ， 相 對 於 六 氫 三 噻 化 合 物 (2) ， 通 常 為 1 至 30 莫 耳 倍 ， 以 1 至 15 莫 耳 倍 為 宜 ， 以 1 至 10 莫 耳 倍 尤 佳 。

六 氫 三 噻 化 合 物 (2) 及 羥 胺 ， 通 常 係 於 水 溶 媒 中 或 水 與 有 機 溶 媒 之 混 合 溶 媒 中 ， 於 酸 性 條 件 下 接 觸 、 混 合 。

(10)

水或水與有機溶媒之混合溶媒的使用量係相對於六氫三嗪化合物(2)，通常為0.5至20重量倍。使用水與有機溶媒之混合溶媒時，水與有機溶媒之混合比率並無特別的限制。作為相關的有機溶媒，可舉例如甲苯、二甲苯等之芳香族烴系溶媒，例如氯苯、二氯苯等之鹵化烴系溶媒，例如二乙醚、二異丙醚、甲基叔丁醚、四氫呋喃等之醚系溶媒，例如甲醇、乙醇、異丙醇等之醇系溶媒等。

於酸性條件下，作為使羥胺作用時所使用的酸，可舉例如鹽酸、硫酸、磷酸等之無機酸，例如醋酸、丙酸、檸檬酸等之有機羧酸等，以無機酸為宜，以鹽酸或硫酸尤佳。相關酸的使用量係只要羥胺及六氫三嗪化合物(2)，於酸性條件下接觸、混合的量即可，並無特別的限制。

可加羥胺於六氫三嗪化合物(2)，亦可加六氫三嗪化合物(2)於羥胺。使羥胺作用之溫度，通常為0至100℃，以0至50℃為宜。

於酸性條件下，使羥胺作用於六氫三嗪化合物(2)後，因應需要，由保持所定時間，得到含有噻唑化合物(3)之酸加成鹽之溶液，例如由濃縮處理該溶液，可取出噻唑化合物(3)之酸加成鹽。

另外，於酸性條件下，使羥胺作用於六氫三嗪化合物(2)後，因為生成噻唑化合物(3)之酸加成鹽，以及作用之羥胺及甲醛反應之甲醛肟或其三聚物，所以於上述之含有噻唑化合物(3)之酸加成鹽之溶液，加入例如鹼及因應需要之疏水性有機溶媒，於鹼性條件下萃取處理，以

(11)

分離成含有噻唑化合物(3)之有機層與含有甲醛肟或其三聚物之水層為宜，由濃縮處理所得之有機層，可取出純度更高之噻唑化合物(3)。所取出之噻唑化合物(3)係可由與例如鹽酸等之酸反應，轉換成鹽酸鹽等之鹽加成鹽。作為鹼，可舉例如氫氧化鈉等之鹼金屬氫氧化物等，使用量係通常使萃取處理時之水層之 pH 成為 8 至 14，以 10 至 14 之範圍為宜。作為疏水性有機溶媒，可舉例如甲苯、二甲苯等之芳香族烴系溶媒，例如氯苯、二氯苯等之鹵化烴系溶媒，例如醋酸乙酯、醋酸丁酯等之酯系溶媒，例如甲基乙基酮、甲基異丁基酮等之酮系溶媒等之單獨或混合溶媒，該使用量並無特別的制限。

進而，混合上述萃取處理所得之含有噻唑化合物(3)之有機層及酸之水溶液後，由分液處理，可得到含有噻唑化合物(3)之酸加成鹽之水溶液，將該水溶液直接或由部份濃縮處理而可取出噻唑化合物(3)之酸加成鹽。另外，於上述之含有噻唑化合物(3)之酸加成鹽之水溶液，加入難以溶解噻唑化合物(3)之酸加成鹽之不良溶媒，亦可析出噻唑化合物(3)之酸加成鹽之結晶。作為酸之水溶液，可舉例如鹽酸、硫酸、醋酸、甲磺酸等之酸的水溶液，其使用量係使用使萃取處理時的水層 pH，通常為 2.5 至 5.5 之範圍，以 3 至 5 之範圍的量為宜。另外，所得之含有噻唑化合物(3)之酸加成鹽之水溶液著色時，例如可加入活性碳等之脫色劑於上述水溶液，進行脫色處理。

(14)

℃，濾取析出固體。於減壓條件下乾燥所濾取之固體，得到 21.9 重量份之 1,3,5-三{ (2-氯噻唑-5-基) 甲基 }-1,3,5-六氫三嗪。

MS (FD) : 單同位素尖峰 (monoisotopic peak), 荷質比 (m/z) 480 (C1×3 之同位素圖式)

^1H -NMR (CDCl₃, 270MHz, δ / ppm)

3.50 (brs, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.33 (s, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 68MHz, δ / ppm)

48.85, 72.34, 138.73, 139.29, 151.71

實施例 2

於燒瓶中，加入 5 重量份之 1,3,5-三{ (2-氯噻唑-5-基) 甲基 }-1,3,5-六氫三嗪、15 重量份之甲苯及 3.2 重量部之 35 重量%之鹽酸，於內溫 60℃攪拌、保持 30 分鐘。冷卻成內溫 35℃後，加入 18.3 重量份之脛胺之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：14 重量%）。加入 13.2 重量份之 27 重量%之氫氧化鈉水溶液於其中，調整成 pH12.2 後，分液處理，得到含有 2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之甲苯層及水層。以 15 重量份之甲苯萃取處理所得水層 2 次，所得之甲苯層與先前所得之含有 2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之甲苯層合而為一，得到 49.4 重量份之含有 2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之甲苯溶液（含量：8.5 重量%）。2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之產率係 95.1%（1,3,5-三{ (2-氯噻唑-5-基) 甲基 }-1,3,5-

(15)

— 六氫三嗪基準) 。

實施例 3

於燒瓶中，加入 28 重量份之 1,3,5-三((2-氯噻唑-5-基) 甲基)-1,3,5-六氫三嗪、126 重量份之甲苯、30.2 重量份的水及 18.1 重量份之 35 重量 % 之鹽酸，於內溫 25℃ 攪拌、保持 30 分鐘。加入 59.2 重量份之羥胺之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：24 重量 %），於內溫 25℃ 攪拌、保持 30 分鐘。加入 84 重量份之 27 重量 % 之氫氧化鈉水溶液，調整成 pH13 以上後，分液處理，得到含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑之有機層及水層。以甲苯萃取處理所得水層 3 次，所得之甲苯層與先前所得之含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑之有機層合而為一。將合併後之有機層，以 11.6 重量份之 14 重量 % 之氫氧化鈉水溶液洗淨處理後，加入 41.9 重量份的水，再加入 17.9 重量份之 35 重量 % 之鹽酸，調整 pH 成 4.6。之後，分液處理，得到含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之水層。濃縮處理該水層後，加入 0.3 重量份之活性碳，脫色處理。濾去活性碳後，加水而得 84.2 重量份之含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之水溶液（含量：36.2 重量 %）。2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之產率係 94.9% (1,3,5-三((2-氯噻唑-5-基) 甲基)-1,3,5-六氫三嗪基準)。

(16)

實施例 4

於上述之實例 3 中，除了使用 17.1 重量份之 50 重量 % 之硫酸，以取代 18.1 重量份之 35 重量 % 之鹽酸以外，與上述實施例 3 同樣地實施，得到 85.3 重量份之含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之水溶液（含量：35.7 重量 %）。2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之產率係 94.4%（1,3,5-三（（2-氯噻唑-5-基）甲基）-1,3,5-六氫三嗪基準）。

實施例 5

於燒瓶中，加入 28 重量份之 1,3,5-三（（2-氯噻唑-5-基）甲基）-1,3,5-六氫三嗪、126 重量份之甲苯、30.2 重量份的水及 59.2 重量份之脛胺之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：24 重量 %），接著，保持內溫於 20 至 30℃ 下，滴入 18.1 重量份之 35 重量 % 之鹽酸。之後，以內溫 25℃ 攪拌、保持 30 分鐘。之後，加入 84 重量份之 27 重量 % 之氫氧化鈉水溶液，調整成 pH13 以上後，分液處理，得到含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑之有機層及水層。以甲苯萃取處理該水層 3 次，所得之甲苯層與先前所得之有機層合而為一。將合併後之有機層，以 11.5 重量份之 14 重量 % 之氫氧化鈉水溶液洗淨處理。之後，加入 41.8 重量份的水，再加入 17.8 重量份之 35 重量 % 之鹽酸，調整成 pH 4.7。分液處理，濃縮處理該水層後，加入 0.3 重量份之活性碳，脫色處理。濾去活性碳後，加水而

(17)

得 84.8 重量份之含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之水溶液(含量:36.9 重量%)。2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之產率係 96.8%(1,3,5-三((2-氯噻唑-5-基)甲基)-1,3,5-六氫三嗪基準)。

實施例 6

於上述之實例 5 中，除了使用 17.1 重量份之 50 重量%之硫酸，以取代 18.1 重量份之 35 重量%之鹽酸以外，與上述實施例 5 同樣地實施，得到 85.1 重量份之含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之水溶液(含量:36.1 重量%)。2-氯-5-(胺基甲基)噻唑·鹽酸鹽之產率係 95.2%(1,3,5-三((2-氯噻唑-5-基)甲基)-1,3,5-六氫三嗪基準)。

實施例 7

於燒瓶中，加入 5 重量份之 1,3,5-三((2-氯噻唑-5-基)甲基)-1,3,5-六氫三嗪、15 重量份之甲苯、15 重量份的水及 3.3 重量部之 35 重量%之鹽酸，於內溫 60℃ 攪拌、保持 30 分鐘。冷卻內溫成 25℃ 後，加入 2.3 重量份之羥胺之鹽酸鹽之水溶液(含量:97 重量%)。加入 11.6 重量份之 27 重量%之氫氧化鈉水溶液，調整成 pH12.3 後，分液處理，得到 18.3 重量份之含有 2-氯-5-(胺基甲基)噻唑之甲苯溶液(含量:17.5 重量%)。2-氯-5-(胺基甲基)噻唑之產率係 72%(1,3,5-三(

(18)

(2- 氯 嘧 啶 - 5- 基) 甲 基) - 1,3,5- 六 氫 三 嗪 基 準) 。

實施例 8

於燒瓶中，加入 5 重量份之 1,3,5- 三 { (2- 氯 嘧 啶 - 5- 基) 甲 基) - 1,3,5- 六 氫 三 嗪 、 15 重量份之甲苯及 3.3 重量部之 35 重量 % 之鹽酸，於內溫 60℃ 攪拌、保持 30 分鐘。冷卻內溫成 25℃ 後，加入 10.6 重量份之羥胺之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：24 重量 %）。加入 12.4 重量份之 27 重量 % 之氫氧化鈉水溶液，調整成 pH12.3 後，分液處理，得到 18.9 重量份之含有 2- 氯 - 5- (胺基甲基) 嘧啶之甲苯溶液（含量：18.5 重量 %）。2- 氯 - 5- (胺基甲基) 嘧啶之產率係 75.8% (1,3,5- 三 { (2- 氯 嘧 啶 - 5- 基) 甲 基) - 1,3,5- 六 氫 三 嗪 基 準) 。

實施例 9

於上述之實施例 8 中，除了使用 9 重量份之羥胺之鹽酸鹽之水溶液（鹽酸鹽含量：24 重量 %），以取代 10.6 重量份之羥胺之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：24 重量 %）以外，與上述實施例 8 同樣地實施，得到 18.6 重量份之含有 2- 氯 - 5- (胺基甲基) 嘧啶之甲苯溶液（含量：17.5 重量 %）。2- 氯 - 5- (胺基甲基) 嘧啶之產率係 70.2% (1,3,5- 三 { (2- 氯 嘧 啶 - 5- 基) 甲 基) - 1,3,5- 六 氫 三 嗪 基 準) 。

(19)

實施例 10

於燒瓶中，加入 5 重量份之 1,3,5-三{ (2-氯噻唑-5-基) 甲基 }-1,3,5-六氫三嗪、15 重量份之甲苯及 3.2 重量部之 35 重量 % 之鹽酸，於內溫 60℃ 攪拌、保持 30 分鐘。冷卻內溫成 35℃ 後，加入 18.3 重量份之脛胺之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：14 重量 %）。加入 13.2 重量份之 27 重量 % 之氫氧化鈉水溶液，調整成 pH12.2 後，分液處理，得到 18.3 重量份之含有 2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之甲苯溶液（含量：17.3 重量 %）。2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之產率係 71.6%（1,3,5-三{ (2-氯噻唑-5-基) 甲基 }-1,3,5-六氫三嗪基準）。

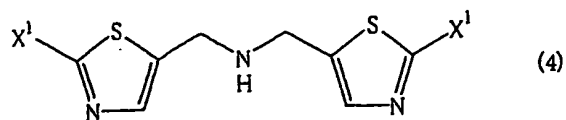
比較例 1

於不銹鋼製高壓釜，加入 15.7 重量份之 2-氯-5-（氯甲基）噻唑（含量：95.7 重量 %）及 25.4 重量份之 24 重量 % 之氨 / 甲醇溶液，於內溫 70℃ 攪拌 3 小時，使其反應。反應中內壓的最大值（表壓）為 0.28MPa。將所得之反應液，以約 15 重量份之甲醇清洗下，移至其他的燒瓶後，以減壓條件下濃縮處理，得到 26.1 重量份之濃縮殘液。加入甲醇於該濃縮殘液，得到 228 重量份之含有 2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之溶液。2-氯-5-（胺基甲基）噻唑之產率係 41.4%（2-氯-5-（氯甲基）噻唑基準）、雙{ (2-氯噻唑-5-基) 甲基 } 胺之產率係 24.5%（2-氯-5-（氯甲基）噻唑基準）。

五、中文發明摘要

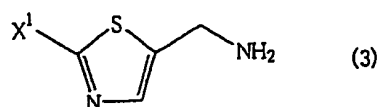
發明之名稱：噻唑化合物的製造方法

本發明係提供使用廉價的氨，抑制副生成式(4)



(式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子。)

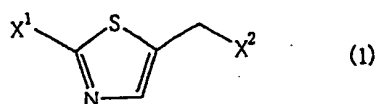
所示之化合物，工業上更有效的製造式(3)



(式中， X^1 係表示與上述相同的意義。)

所示之噻唑化合物的方法。

使式(1)



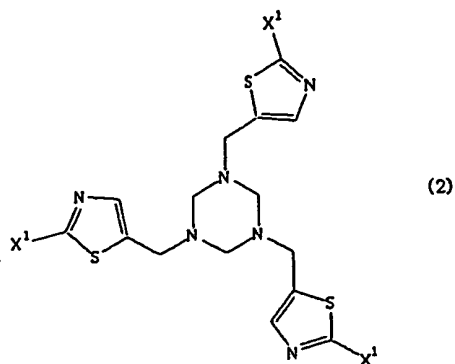
(式中， X^1 係表示與上述相同的意義， X^2 係表示鹵素原子。)

六、英文發明摘要

發明之名稱：

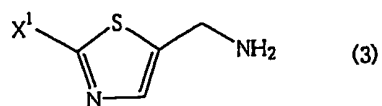
五、中文發明摘要

所示之化合物與氨及甲醛反應，得到式(2)



(式中，X¹係表示與上述相同的意義。)

所示之六氫三嗪化合物，於酸性條件下，使羥胺作用於所得之式(2)所示之六氫三嗪化合物為特徵之式(3)。



(式中，X¹係表示與上述相同的意義。)

所示之噻唑化合物的製造方法。

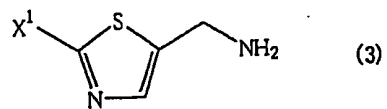
六、英文發明摘要

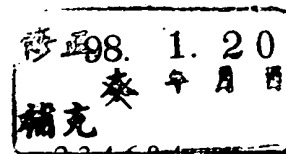
七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 3





基) 噻唑等。

相關之化合物(1)係可依據例如特開平 4-234684 號公報等所記載之已知方法而製造。

化合物(1)係可為自由體，亦可為酸加成鹽。作為酸加成鹽的酸，可舉例如氯化氫、溴化氫、硫酸、高氯酸等之無機酸、例如醋酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸等之有機酸。

作為氨，可使用氨氣，亦可使用液態氨。另外，亦可使用氨水，亦可使用溶解於例如甲醇等之可溶解氨之有機溶媒之氨的有機溶媒溶液。就操作之容易度及產率方面，以使用氨的有機溶媒溶液為宜。

氨的使用量係相對於化合物(1)，通常為 1 至 30 莫耳倍，以 2 至 15 莫耳倍為宜，以 2 至 10 莫耳倍尤佳。作為化合物(1)，使用該酸加成鹽時，考量有關的酸加成鹽中的酸，而決定氨的使用即可。

作為甲醛，雖可使用甲醛氣，但就操作上而言，以使用聚甲醛或甲醛水為宜，以使用聚甲醛尤佳。甲醛的使用量係相對於化合物(1)，通常為 1 至 10 莫耳倍，以 1 至 8 莫耳倍為宜，以 1 至 5 莫耳倍尤佳。另外，相對於化合物(1)，氨的使用量係以比甲醛多為宜。

反應溫度通常為 15 至 100℃，以 20 至 90℃ 為宜，通常於常壓條件下或 0.5MPa(表壓)以下之加壓條件下實施。

反應雖可於無溶媒下進行，但反應係以於惰性溶媒中

(12)

作為如此所得之噻唑化合物 (3)，可舉例如 5- (胺基甲基) 噻唑、2- 氯 - 5- (胺基甲基) 噻唑、2- 溴 - 5- (胺基甲基) 噻唑等。

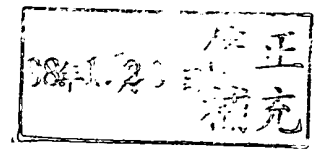
【實施方式】

實施例

以下係由實例而更詳細地說明，但本發明並不侷限於此等實施例。另外，分析係使用高效能液相層析 (LC) 法。

實施例 1

於不銹鋼製高壓釜，加入 3.69 重量份之聚甲醛 (含量：92 重量%)、21.8 重量份之 12.8 重量%之氨 / 甲醇溶液、1.4 重量份之甲醇及 6.96 重量份之 2- 氯 - 5- (氯甲基) 噻唑 (含量：97.6 重量%)，於內溫 40℃ 攪拌 3 小時，接著，於 50℃ 攪拌 3 小時，再於 70℃ 攪拌 1 小時，使其反應。冷卻至內溫 50℃。將所得之含有 1,3,5- 三 { (2- 氯噻唑 - 5- 基) 甲基 } - 1,3,5- 六氫三嗪之反應液，於減壓條件下濃縮處理。加入 24.4 重量份的水於所得之濃縮殘液，於減壓條件下濃縮處理。加入 28.4 重量份之甲苯於所得之濃縮殘液，以內溫 70℃ 萃取處理，得到 36.5 重量份之含有 1,3,5- 三 { (2- 氯噻唑 - 5- 基) 甲基 } - 1,3,5- 六氫三嗪之甲苯層及水層。加入 10.4 重量份的水於該甲苯層，再以 2.5 小時加入 13.9 重量份之羥胺

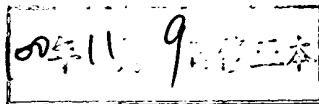
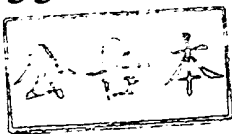


(13)

之硫酸鹽之水溶液（硫酸鹽含量：23.8 重量%）。保持內溫於 20 至 30℃ 下，以 2 小時加入 4.2 重量部之 35 重量%之鹽酸。以同溫度攪拌、維持 30 分鐘，分解處理。加入 20.9 重量份之 27 重量%之氫氧化鈉水溶液於其中，使 pH 成爲 13.6 後，分液處理，得到有機層及水層。以甲苯萃取處理該水層 3 次後，所得之甲苯層與先前所得之有機層合而爲一。將合併後之有機層，以 2.3 重量份之 14 重量%氫氧化鈉水溶液洗淨處理後，加入 9.1 重量份的水，再加入 3.6 重量份之 35 重量%之鹽酸，調整 pH 成 4.6。分液處理，以減壓條件下濃縮處理所得之 18.1 重量份之水層，而得到 14.7 重量份之濃縮殘渣。加水於濃縮殘渣，得到 15.7 重量份之含有 2-氯-5-（胺基甲基）噻唑·鹽酸鹽之水溶液（含量：41.8 重量%）。2-氯-5-（胺基甲基）噻唑·鹽酸鹽之產率係 87.6%（2-氯-5-（氯甲基）噻唑基準）、雙（（2-氯噻唑-5-基）甲基）胺之產率係 0.1%（2-氯-5-（氯甲基）噻唑基準）。

參考例 1

於玻璃製高壓釜，加入 29.3 重量份之 2-氯-5-（氯甲基）噻唑（含量：95.7 重量%），15.8 重量份之聚甲醛（含量：95 重量%）及 87.3 重量份之 13 重量%之氨／甲醇溶液，於內溫 70℃ 攪拌 3 小時，使其反應。反應中內壓的最大值（表壓）爲 0.08MPa。反應結束後，冷卻含有 2-氯-5-（次甲基胺基甲基）噻唑之反應液至內溫成 5

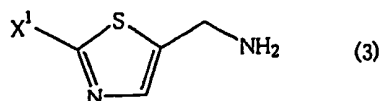


第 095104418 號專利申請案中文申請專利範圍修正本

民國 100 年 11 月 9 日修正

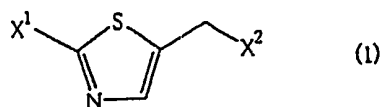
十、申請專利範圍

1. 一種如式 (3)



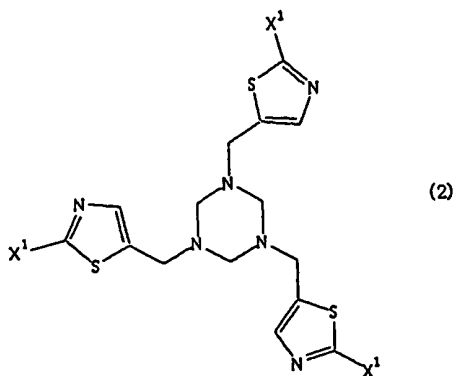
(式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子)

所示之噻唑化合物的製造方法，其特徵為，
使式 (1)



(式中， X^1 係表示與上述相同的意義， X^2 係表示鹵素原子)

所示之化合物與氨及甲醛反應，得到式 (2)



(式中， X^1 係表示與上述相同的意義)

所示之六氫三嗪化合物，於酸性條件下，使脛胺作用於所得之式(2)所示之六氫三嗪化合物。

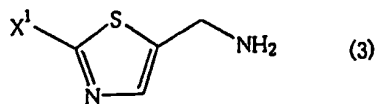
2. 如申請專利範圍第 1 項之噻唑化合物的製造方法，其中脛胺的使用量係相對於式(2)所示之六氫三嗪化合物為 1 至 10 倍莫耳。

3. 如申請專利範圍第 1 項之噻唑化合物的製造方法，其中甲醛係聚甲醛或甲醛水。

4. 如申請專利範圍第 1 項之噻唑化合物的製造方法，其中甲醛的使用量係相對於式(1)所示之化合物之 1 至 10 莫耳倍。

5. 如申請專利範圍第 1 項之噻唑化合物的製造方法，其中氨的使用量係相對於式(1)所示之化合物之 2 至 10 莫耳倍。

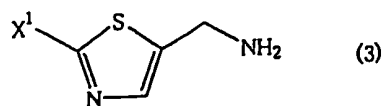
6. 如申請專利範圍第 1 項之噻唑化合物的製造方法，其中使脛胺作用，接著於鹼性條件下，以疏水性有機溶媒進行萃取處理，分離含有式(3)



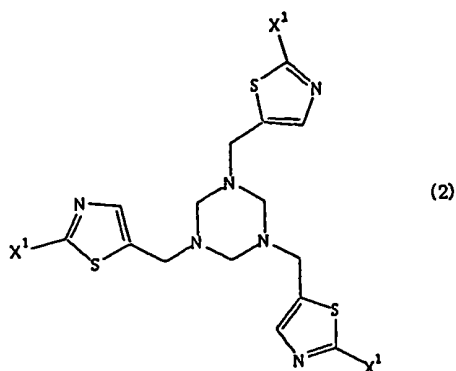
(式中， X^1 係表示與上述相同的意義)

所示之噻唑化合物之有機層。

7. 一種如式(3)



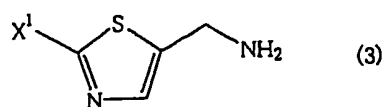
所示之噻唑化合物的製造方法，其特徵為，
於酸性條件下，使羥胺作用於式（2）



（式中， X^1 係表示氫原子或鹵素原子）

所示之六氫三噻化合物。

8. 如申請專利範圍第 7 項之噻唑化合物的製造方法，其中使羥胺作用，接著於鹼性條件下，以疏水性有機溶媒進行萃取處理，分離含有式（3）



（式中， X^1 係表示與上述相同的意義）

所示之噻唑化合物之有機層。