

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年9月11日(11.09.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/110475 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/73 (2006.01) C07D 213/82 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/053978
- (22) 国際出願日: 2009年3月3日(03.03.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-053247 2008年3月4日(04.03.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒5500002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15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): 木村 博彦 (KIMURA, Hirohiko) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西洪川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 植木 寿彦 (UEKI, Toshihiko) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西洪川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 東 久美子 (AZUMA, Kumiko) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西洪川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP). 吉田 幸太郎 (YOSHIDA, Kotaro) [JP/JP]; 〒5250025 滋賀県草津市西洪川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央研究所内 Shiga (JP).
- (74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒1010035 東京都千代田区神田紺屋町17番地 S I A 神田スクエア4階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2009/110475 A1

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF 3-AMINO-2-CHLORO-6- TRIFLUOROMETHYLPYRIDINE

(54) 発明の名称: 3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法

(57) Abstract: Disclosed is a process for efficiently producing 3-amino-2-chloro-6-trifluoromethylpyridine. Specifically disclosed are: a process for producing 3-amino-2-chloro-6-trifluoromethylpyridine, which is characterized by reacting 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinamide with a hydrochlorite in the presence of a solvent and a base; and a process for efficiently producing 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinamide (which is a starting material for the production of 3-amino-2-chloro-6-trifluoromethylpyridine) from 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinic acid or 2-hydroxy-6-trifluoromethylnicotinamide.

(57) 要約: 3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの効率的な製造方法を提供する。2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを溶媒及び塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることを特徴とする3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法、並びにその原料である2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸又は2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドから効率的に製造する方法を提供する。

明 細 書

3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、農薬などの中間体として有用な3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンは、医薬、農薬の中間体として公知の化合物であり、その製造方法として特許文献1には2-クロロ-3-ニトロ-6-トリフルオロメチルピリジンの還元による製法が開示されている。

[0003] 特許文献1:特開昭63-48268号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法は特許文献1で開示されているものの収率が低く、工業的製造方法としては不十分であった。

本発明の目的は、工業的に収率良く、3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンを製造する方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記課題を解決するべく種々の検討を行った結果、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを溶媒及び塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることにより高収率で3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンが製造できることを見出すと共に、その原料である2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを効率的に製造する方法を見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを溶媒及び塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることを特徴とする3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法に関する。又、本発明は、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸を塩化チオニル又はオキサリルクロリドと反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリドを製造し、得られた2-クロロ-6-トリフ

ルオロメチルニコチン酸クロリドをアンモニア水と反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを製造する方法;並びに、2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを塩基の存在下でオキシ塩化リンと反応させて、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを製造し、得られた2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを濃硫酸と反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを製造する方法に関する。

発明の効果

[0006] 本発明の製造方法によれば、3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンを工業的に効率良く製造することができる。

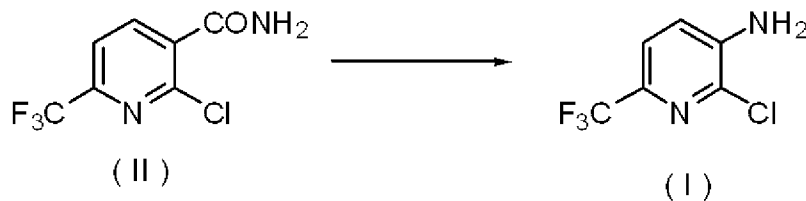
発明を実施するための最良の形態

[0007] 以下に、本発明の製造方法について詳述する。

反応[A]で示したように、式(II)で表される3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンは、式(II)で表される2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを溶媒及び塩基の存在下、次亜塩素酸塩と反応することにより製造することができる。

[0008] [化1]

[A]



[0009] 本反応に使用することができる次亜塩素酸塩としては、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウムのような次亜塩素酸アルカリ金属が好ましく、中でも次亜塩素酸ナトリウムがより好ましい。次亜塩素酸塩の使用量は、式(II)の化合物に対して、0.5~1.5倍モル、望ましくは0.7~1倍モルである。

本反応に使用することができる塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物;水酸化バリウム、水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物が挙げられ、その使用量は式(II)の化合物に対して2~3倍モルである。塩基としては、水酸化ナトリウムが好ましい。

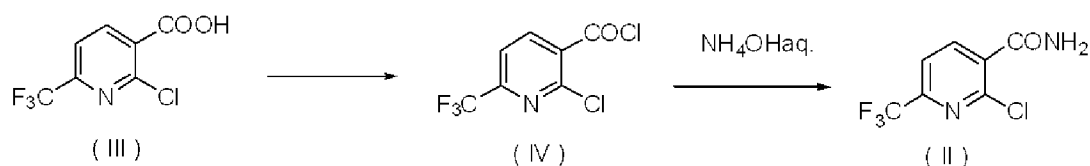
溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、スルホラン、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンのような極性非プロトン性溶媒；水などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。溶媒は、式(II)の化合物に対して5～10倍容量使用することができる。溶媒は、水が好ましい。

反応は、通常60～100℃で行うことができ、その反応時間は、通常0.5～1時間程度である。

[0010] 前記反応[A]の原料である式(II)の化合物は、後記する反応[B]又は[C]により製造することができる。

[0011] [化2]

[B]



[0012] 反応[B]は、通常、式(III)で表される2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸を式(IV)で表される2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリド(酸塩化物)に変換させた後、得られる酸塩化物を溶媒の存在の下でアンモニア水で処理することにより式(II)の化合物を得ることができる。

酸塩化物に変換させる反応は、通常、式(III)の化合物と、等モル以上の塩化チオニル又はオキサリルクロリドとを反応させることにより行なうことができる。

本反応は溶媒を使用してもよく、溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。

反応は、通常60～100℃で行うことができ、その反応時間は、通常0.5～2時間程度である。

本反応で製造される式(IV)の化合物は、精製し、又は精製することなく次反応に使

用される。

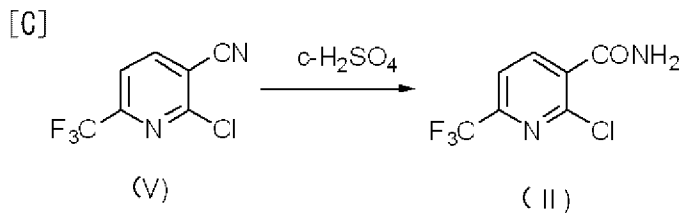
次に、得られる酸塩化物を、通常、溶媒の存在下で好ましくは20～30%のアンモニア水で処理することにより、式(II)の化合物を製造することができる。

アンモニア水は式(IV)の化合物に対して過剰量使用することができ、望ましくは3倍モル～10倍モルである。

溶媒としては、反応に不活性な溶媒であればいずれのものでもよく、例えば、ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、スルホラン、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンのような極性非プロトン性溶媒などから1種又は2種以上を適宜選択することができる。溶媒は式(III)の化合物に対して1～3倍容量使用することができる。

反応は、通常0～40℃で行うことができ、その反応時間は、通常0.5～2時間程度である。

[0013] [化3]

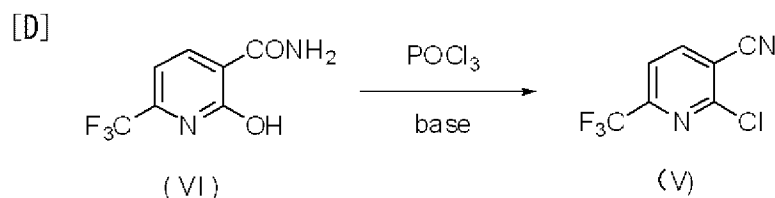


反応[C]は、通常、式(V)で表される2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを1～3倍容量の好ましくは94～98%の濃硫酸で処理することにより行なうことができる。

[0014] 反応は、通常60～80℃で行うことができ、その反応時間は、通常1～3時間程度である。

式(V)の化合物は、反応[D]により製造することができる。

[0015] [化4]



[0016] 反応[D]は、通常、式(VI)で表される2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを塩基の存在下、オキシ塩化リンと反応することにより行なうことができる。

本反応に使用するオキシ塩化リンは、式(VI)の化合物に対して2~3倍モル使用することができる。

本反応に使用することのできる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエチルプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、N-エチル-N-メチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンのような第三級アミン類；キノリン；ピリジン；2,6-ジメチルピリジンなどから1種又は2種以上を適宜選択することができる。塩基は、式(V)の化合物に対して1~3倍モル使用することができる。塩基は、第三級アミン類又はキノリンが好ましい。

[0017] 本反応は、通常100~160℃、望ましくは130~140℃で行うことができ、その反応時間は、通常3~36時間程度である。

本反応は、必要に応じて溶媒存在下で行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば良く、例えばトルエン、キシレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、1,3-ジクロロベンゼン、1,4-ジクロロベンゼンのような芳香族炭化水素類を挙げることができるが、中でも1,2-ジクロロベンゼンが望ましい。

[0018] また、本発明には以下の方法が含まれる。

(1)前記反応[B]により、式(II)の化合物を製造し、式(II)の化合物を塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることにより式(I)の3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンを製造する方法。

(2)前記反応[C]により、式(II)の化合物を製造し、式(II)の化合物を塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることにより式(I)の3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンを製造する方法。

(3)前記反応[D]及び[C]により、式(II)の化合物を製造し、式(II)の化合物を塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることにより式(I)の3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンを製造する方法。

実施例

[0019] 本発明をより詳しく述べるために、以下に実施例を記載するが、本発明の解釈はこれらに限定されるものではない。

実施例1 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルの合成(1)

2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド300gにトリエチルアミン300mLを添加し、オキシ塩化リン300mLを少しずつ滴下した。130°Cで4時間反応後、放冷した反応液を水1Lに徐々に加えた。氷冷下、30分攪拌後、析出した固体をろ取り、水300mLで洗浄した。ろ取した固体を減圧蒸留(120°C/18mmHg)により精製し、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリル(融点:35~36°C)247gを得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ=7.75(1H, d, J=7.8Hz), 8.21(1H, d, J=7.8Hz).

[0020] 実施例2 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルの合成(2)

2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド100g中にキノリン86mL、オキシ塩化リン136mLを順に加え、140°Cで24時間攪拌した。得られた残渣を室温に戻した後水500mL中にゆっくり加え、氷冷下攪拌後、析出した固体を濾取し、減圧蒸留(90°C/4mmHg)により精製し、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリル72gを得た。

[0021] 実施例3 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルの合成(3)

2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド300gの1, 2-ジクロロベンゼン600ml懸濁液にトリエチルアミン300mLを添加し、オキシ塩化リン300mLを少しずつ滴下した。140°Cで4時間反応後、放冷した反応液を水1Lに徐々に加えた。有機層を分離し、減圧蒸留(110~120°C/15mmHg)により精製し、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリル220gを得た。

[0022] 実施例4 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドの合成(1)

2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸49gにオキサリクロリド49mL、DMF(ジメチルホルムアミド)1滴を滴下し、1時間還流した。反応終了後、過剰のオキサリクロリドを減圧下に留去し、粗製の2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリド(油状物質)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ=7.78(1H, d, J=7.6Hz), 8.50(1H, d, J=7.6Hz).

次に、得られた2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリドにTHF(テトラヒドロフラン)50mLを加えた溶液を氷冷下、28wt%アンモニア水250mLに、少しずつ滴下した。30分攪拌した後、水を加えて、ろ取し、水洗、乾燥して、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド40.7g(融点:215~217°C)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ = 7.97(1H, bs), 8.00(1H, d, J= 7.4Hz), 8.18(1H, bs), 8.18(1H, d, J= 7.4 Hz).

[0023] 実施例5 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドの合成(2)

2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンニトリル100g中に96vol%硫酸140mLを加え、75°Cで2時間攪拌した。反応液を冷水500mL中に投入し析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド108gを得た。

[0024] 実施例6 3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの合成

2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミド200g及び水1000mlの混合物に氷冷下で11.6wt%次亜塩素酸ナトリウム水溶液432ml、次いで10規定水酸化ナトリウム水溶液190mlを滴下し、90°Cで30分間攪拌した。反応混合物を10°Cまで冷却し、析出した結晶を濾取、冷水100mlで3回洗浄した後、室温で24時間乾燥して、3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジン(融点:96~97°C)144gを得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ = 4.47(2H, bs, NH₂), 7.09(1H, d, J= 7.8Hz), 7.42(1H, d, J= 7.8Hz).

産業上の利用可能性

[0025] 本発明により製造された3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンなどは、医薬、農薬などの中間体として広く有用である。

なお、2008年3月4日に出願された日本特許出願2008-053247号の明細書、特許請求の範囲、及び要約書の全内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

- [1] 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを溶媒及び塩基の存在下で、次亜塩素酸塩と反応させることを特徴とする3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンの製造方法。
- [2] 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸を塩化チオニル又はオキサリクロリドと反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリドを製造し、得られた2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリドをアンモニア水と反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを製造し、次に、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを次亜塩素酸塩と反応させることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。
- [3] 2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを塩基の存在下でオキシ塩化リンと反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを製造し、得られた2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを濃硫酸と反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを製造し、次に、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを次亜塩素酸塩と反応させることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。
- [4] 2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸を塩化チオニル又はオキサリクロリドと反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリドを製造し、得られた2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸クロリドをアンモニア水と反応させることを特徴とする2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドの製造方法。
- [5] 2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを塩基の存在下でオキシ塩化リンと反応させて2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを製造し、得られた2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチノニトリルを濃硫酸と反応させることを特徴とする2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/053978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/73 (2006.01) i, C07D213/82 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/73, C07D213/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-48268 A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 29 February, 1988 (29.02.88), Page 5, right column (Family: none)	1-3
Y	WO 2005/117883 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.), 15 December, 2005 (15.12.05), Page 31, Par. No. [0103]; example 1 & JP 2008-501031 A & US 2006/0019962 A1 & EP 1753429 A & CA 2568524 A & CN 101005842 A	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 May, 2009 (07.05.09)	Date of mailing of the international search report 19 May, 2009 (19.05.09)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/053978

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/051817 A1 (BAYER AG.), 26 June, 2003 (26.06.03), Patentansprueche & JP 2005-511779 A & US 2005/0113582 A1 & EP 1472212 A & DE 10162684 A & CN 1608047 A	1-3
Y	JP 2002-201179 A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 16 July, 2002 (16.07.02), Claims; page 6, Par. No. [0031] (Family: none)	2,4
Y	WO 2006/082392 A1 (ASTRAZENECA UK LTD.), 10 August, 2006 (10.08.06), Pages 109 to 110; Methods 45 to 47 & JP 2008-528664 A & US 2008/0139561 A1 & EP 1846394 A & CA 2595834 A & NO 20073791 B & AR 56184 A & UY 29360 A & KR 10-2007-0107107 A & CN 101155800 A & IL 184674 D	2,4
Y	WO 2007/088876 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.), 09 August, 2007 (09.08.07), Page 68, Par. No. [0260] to page 70, Par. No. [0264]; page 126, Par. Nos. [0502] to [0504] & EP 1982978 A1	3,5
Y	NANTKA-NAMIRSKI, P. et al, Bipyridyls. IX. Synthesis and reactions of 2-hydroxy-6-pyridylnicotinic acid derivatives, Acta Poloniae Pharmaceutica, 1977, Vol.34, No.2, p.133-8 p.35, schemat 4 and 5	3,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/053978

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

2. Claims Nos.:
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. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

The technical feature of claims 1-3 includes a process for producing 3-amino-2-chloro-6-trifluoromethylpyridine from 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinamide; the technical feature of claim 4 includes a process for producing 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinamide from 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinic acid; and the technical feature of claim 5 includes a process for producing 2-chloro-6-trifluoromethylnicotinamide from 2-hydroxy-6-trifluoromethylnicotinamide. Claims 4 and 5 do not include the technical features of claims 1-3, and share no common technical feature. Therefore, the technical features of claims 1-3, claim 4 and claim 5 are
(continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. 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 claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/053978

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

not the same as one another or do not correspond to one another. Thus, these claims cannot be regarded as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D213/73(2006.01)i, C07D213/82(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D213/73, C07D213/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2009年
 日本国実用新案登録公報 1996-2009年
 日本国登録実用新案公報 1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CPlus/REGISTRY(STN), JSTPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

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	関連する 請求項の番号
Y	JP 63-48268 A (石原産業株式会社) 1988.02.29, 第5ページ右欄 (ファミリーなし)	1-3
Y	WO 2005/117883 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2005.12.15, p.31, [0103], Example 1 & JP 2008-501031 A & US 2006/0019962 A1 & EP 1753429 A & CA 2568524 A & CN 101005842 A	1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、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</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日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文献</p>
---	---

国際調査を完了した日 07.05.2009	国際調査報告の発送日 19.05.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求項の番号
Y	WO 03/051817 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2003.06.26, Patentansprüche & JP 2005-511779 A & US 2005/0113582 A1 & EP 1472212 A & DE 10162684 A & CN 1608047 A	1 - 3
Y	JP 2002-201179 A (石原産業株式会社) 2002.07.16, 【特許請求の範囲】; 第6ページ、【0031】 (ファミリーなし)	2, 4
Y	WO 2006/082392 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 2006.08.10, p.109 - 110, Method 45 - 47 & JP 2008-528664 A & US 2008/0139561 A1 & EP 1846394 A & CA 2595834 A & NO 20073791 B & AR 56184 A & UY 29360 A & KR 10-2007-0107107 A & CN 101155800 A & IL 184674 D	2, 4
Y	WO 2007/088876 A1 (クミアイ化学工業株式会社) 2007.08.09, p.68, [0260] - p.70, [0264]; p.126, [0502] - [0504] & EP 1982978 A1	3, 5
Y	NANTKA-NAMIRSKI,P. et al, Bipyridyls. IX. Synthesis and reactions of 2-hydroxy-6-pyridylnicotinic acid derivatives, Acta Poloniae Pharmaceutica, 1977, Vol.34, No.2, p.133-8 p.35, schemat 4 and 5	3, 5

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度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。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-3の技術的特徴は、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドから3-アミノ-2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジンを製造する方法を含むものであり、請求の範囲4は、2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチン酸から2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを製造する方法を含むものであり、請求の範囲5は、2-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドから2-クロロ-6-トリフルオロメチルニコチンアミドを製造する方法を含むものであり、請求の範囲4及び5は、請求の範囲1-3の技術的特徴を含まないし、互いに共通する技術的特徴を含まない。よって、請求の範囲1-3、請求の範囲4及び請求の範囲5は、技術的特徴が、互いに同一でもなく、対応するものでもないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。