

(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
2011 年 6 月 3 日(03.06.2011)

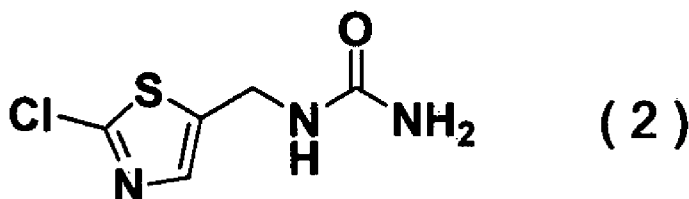


(10) 国際公開番号
WO 2011/065590 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 277/20 (2006.01) *C07D 277/32* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/071766
- (22) 国際出願日: 2010 年 11 月 29 日(29.11.2010)
- (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 2009-271482 2009 年 11 月 30 日(30.11.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社(SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目 2 7 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山形 和之(YAMAGATA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒5650814 大阪府吹田市千里丘西 2 4 - 2 - 5 0 2 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 中山 亨, 外(NAKAYAMA, Tohru et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目 5 番 3 3 号住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (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, CL, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, 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))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 5-(AMINOMETHYL)-2-CHLOROTHIAZOLE

(54) 発明の名称: 5 - (アミノメチル) - 2 - クロロチアゾールの製造方法



(57) Abstract: Disclosed is a method for producing 5-(aminomethyl)-2-chlorothiazole, which comprises a step of mixing a compound represented by formula (2), a mineral acid and a nitrite salt.

(57) 要約: 式 (2) で表される化合物と鉱酸と亜硝酸塩とを混合する工程を含む 5 - (アミノメチル) - 2 - クロロチアゾールの製造方法。

WO 2011/065590 A1

明細書

5 - (アミノメチル) - 2 - クロロチアゾールの製造方法

技術分野

- 5 本発明は、5 - (アミノメチル) - 2 - クロロチアゾールの製造方法に関する。

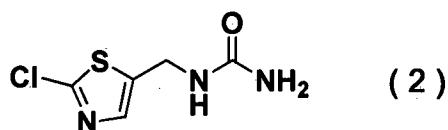
背景技術

- 5 - (アミノメチル) - 2 - クロロチアゾールは、医薬品、農薬品等の合成中間体として用いられている。その製造方法として、イソチオシアン酸アシル誘導体に塩素化剤を反応させた後、液体アンモニア又はヘキサメチレンテトラミンを反応させる方法が、
 10 特開平4-234864号公報に記載されている。

発明の開示

本願は、以下の発明に関する。

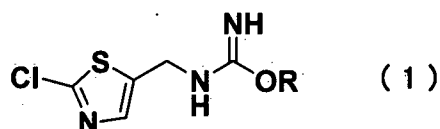
- 15 [1] 式(2)



で表される化合物と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程を含む5 - (アミノメチル) - 2 - クロロチアゾールの製造方法。

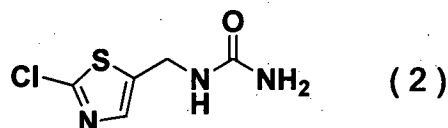
[2] 鉍酸は、塩酸、硫酸及びリン酸からなる群より選択される少なくとも1種である[1]記載の方法。

- 20 [3] 式(1)



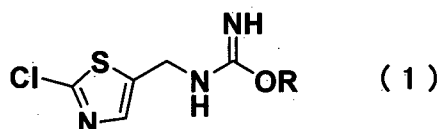
(式中、Rは、1～6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基、または3～6個の炭素原子を有する環状のアルキル基を表す。前記鎖状のアルキル基及び前記環状のアルキル基は、それぞれ置換基を有していてもよい。)

で表される化合物を加水分解する工程を含む式(2)



で表される化合物の製造方法。

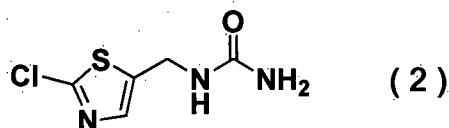
[4] 式 (1)



(式中、Rは、1～6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基、または3～6個の炭素原子を有する環状のアルキル基を表す。前記鎖状のアルキル基及び前記環状のアルキル基は、それぞれ置換基を有していてもよい。)

で表される化合物を加水分解する工程と、

前記工程により得られた式 (2)

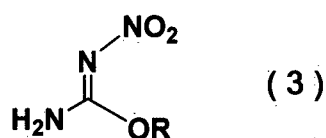


で表される化合物と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程

とを含む5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールの製造方法。

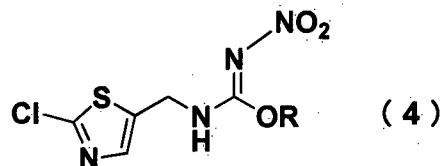
- 10 [5] 鉍酸は、塩酸、硫酸及びピリン酸からなる群より選択される少なくとも1種である [4] 記載の方法。

[6] 式 (1) で表される化合物は、5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと式 (3)



(式中、Rは、[4] 記載の定義と同じ。)

- 15 で表される化合物とを溶媒の存在下で混合して、式 (4)



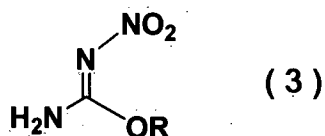
(式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)

で表される化合物及び式 (1) で表される化合物を含む混合物を得、該混合物を固液分離することにより得られる溶液に含まれる化合物である [4] 記載の方法。

[7] 前記溶媒は、水または水と有機溶媒との混合溶媒である [6] 記載の方法。

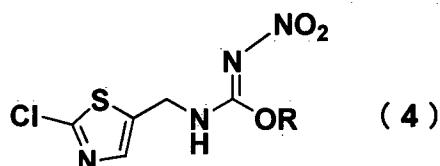
- 20 [8] 前記 [4] 記載の方法により得られる5-(アミノメチル)-2-クロロチア

ゾールと式 (3)



(式中、Rは、前記 [4] 記載の定義と同じ。)

で表される化合物とを混合する工程を含む、式 (4)



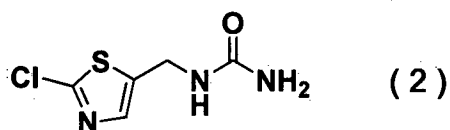
(式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)

5 で表される化合物の製造方法。

発明を実施するための形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールの製造方法は、式 (2)



10 で表される化合物 (以下、この化合物を化合物 (2) と記すことがある。) と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程 (以下、本工程を、脱カルバモイル工程と記すことがある。) を含む。

上記鉍酸としては、塩酸、硫酸、リン酸等を挙げることができ、好ましくは硫酸である。

15 上記鉍酸は、水で希釈して用いてもよい。水で希釈する場合、鉍酸の濃度は、通常5～35重量%の範囲である。

鉍酸の量は、化合物 (2) 1モルに対して、通常2～8モルの範囲、好ましくは4～6モルの範囲である。

20 上記亜硝酸塩としては、例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の亜硝酸のアルカリ金属塩、亜硝酸カルシウム等のアルカリ土類金属塩が挙げられ、好ましくは亜硝酸のアルカリ金属塩、より好ましくは亜硝酸ナトリウムが挙げられる。

上記亜硝酸塩の量は、化合物 (2) 1モルに対して、通常1～3モル、好ましくは1.1～1.5モルの範囲である。

化合物（２）と鉍酸と亜硝酸塩との混合順序は特に限定されず、化合物（２）に鉍酸および亜硝酸塩を混合してもよいし、鉍酸および化合物（２）に亜硝酸塩を混合してもよいし、亜硝酸塩および化合物（２）に鉍酸を混合してもよいが、好ましくは鉍酸および化合物（２）を混合し、得られた混合物に亜硝酸塩を混合する。

- 5 上記混合は溶媒中で行ってもよい。かかる溶媒としては、特に限定されないが水が好ましい。

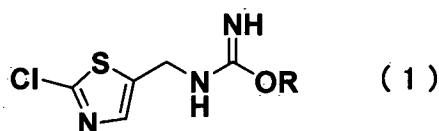
脱カルバモイル工程における温度は、通常 0～100℃、好ましくは 20～60℃の範囲である。

- 10 脱カルバモイル工程の時間は、通常 10分～48時間、好ましくは 30分～6時間の範囲である。

- 脱カルバモイル工程で得られた反応混合物（反応溶液等）において、5－（アミノメチル）－2－クロロチアゾールは、通常、鉍酸塩の形態となっているので、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基で該反応混合物を中和することが好ましい。該中和における塩基の量は、5－（アミノメチル）－2－クロロチアゾールの鉍酸塩 1モルに
15 対し、通常 1モル～5モルである。該中和は、該反応混合物と塩基とを混合することにより行われる。

- 該反応混合物の中和により 5－（アミノメチル）－2－クロロチアゾールを含む混合物（水溶液等）が得られる。該混合物は、さらに、抽出、水洗等の通常の後処理を行ってもよいし、結晶化、抽出、蒸留、活性炭、シリカ、アルミナ等の吸着法、シリカゲル
20 カラムクロマトグラフィー等のクロマトグラフィー法等の精製を行ってもよい。該混合物は、上述の鉍酸を加えることにより、5－（アミノメチル）－2－クロロチアゾールの鉍酸塩として再結晶化してもよい。

化合物（２）は、例えば、式（１）



- （式中、Rは、1～6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基、または3～6個の炭素
25 原子を有する環状のアルキル基を表す。前記鎖状のアルキル基及び前記環状のアルキル基は、それぞれ置換基を有していてもよい。）

で表される化合物（以下、化合物（１）と記すことがある。）を加水分解することにより得ることができる。化合物（１）を加水分解する工程を含む化合物（２）の製造方法もまた、本発明の 1つである。

化合物(1)は、上述のように式(1)で表される化合物である。

式(1)におけるRとしては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、イソプロピル基、t-ブチル基等の1~6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の3~6個の炭素原子を有する環状アルキル基等を挙げることができる。

前記鎖状のアルキル基及び前記環状のアルキル基は、それぞれ置換基を有していてもよい。該置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルコキシ基等が挙げられる。

置換基を有するアルキル基としては、フルオロメチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基等のハロアルキル基；メトキシメチル基、エトキシエチル基等の(C1~C4アルコキシ)C1~C4アルキル基；フルオロシクロペンチル基、クロロシクロペンチル基等のハロアルキル基；メトキシシクロペンチル基、エトキシシクロペンチル基等の(C1~C4アルコキシ)C3~C6シクロアルキル基；等が挙げられる。ここで、C1~C4とは炭素原子数1~4であることを、C3~C6とは炭素原子数3~6であることを表す。

Rとしては、好ましくは1~6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基であり、より好ましくは1~4個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基であり、更に好ましくはメチル基およびエチル基である。

化合物(1)の具体例として、N-[2-クロロチアゾール-5-イルメチル]-O-メチル-イソ尿素、N-[2-クロロチアゾール-5-イルメチル]-O-エチル-イソ尿素、N-[2-クロロチアゾール-5-イルメチル]-O-プロピル-イソ尿素、N-[2-クロロチアゾール-5-イルメチル]-O-ブチル-イソ尿素等が挙げられる。

化合物(1)の加水分解は、通常、酸又は塩基の存在下、好ましくは塩基の存在下で化合物(1)と水とを接触させることにより行われる。

上記酸としては、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。酸の量は、化合物(1)1モルに対し、通常1~10モル、好ましくは2~6モルの範囲である。

上記塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等が挙げられる。塩基の量は、化合物(1)1モルに対し、通常1~10モル、好ましくは2~6モルの範囲である。

水の量は、化合物(1)1重量部に対し、通常5~100重量部、好ましくは10~80重量部である。

化合物(1)と水との接触は、通常、化合物(1)と水とを混合することにより行わ

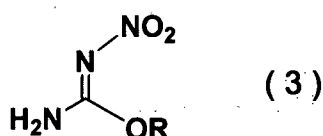
れる。

上記加水分解は、通常5～100℃、好ましくは20～90℃、より好ましくは40～90℃の温度下で行うことができる。上記加水分解の時間は、特に限定されないが、通常1～24時間でよい。

- 5 上記加水分解により得られる化合物(2)は、通常、結晶として回収することができる。化合物(2)の結晶は、上記加水分解により得られる反応液を-10～40℃の温度下にするることにより効率よく析出させることができる。該結晶の回収は、ろ過、乾燥などの公知の方法により行うことができる。

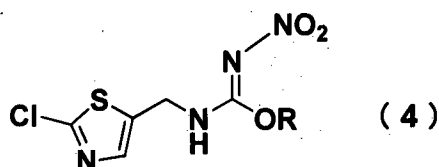
- 10 上記加水分解の後、化合物(2)の結晶を析出させる前に、副生された不溶成分を除去することが好ましい。不溶成分の除去は、ろ過、有機溶媒での抽出等の方法で行うことができる。不溶成分の除去をろ過により行う場合、珪藻土等のろ過助剤を用いることが好ましい。なお、ろ過助剤は、加水分解を行う際に加えていてもよい。

化合物(1)は、5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと式(3)



- 15 (式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)

で表される化合物(以下、化合物(3)と記すことがある)とを混合することにより、殺虫剤の製造用中間体等として有用な式(4)



(式中、Rは前記と同じ意味を表す。)

- 20 で表される化合物(以下、化合物(4)と記すことがある)を得る操作において、副生物として得られうる。

- 25 上記化合物(4)を得る操作において、化合物(1)は、5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと化合物(3)との混合により得られる混合物を固液分離することにより溶液として回収することができる。該操作において、5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールは、本発明の製造方法により得られた5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールであってもよい。

上記化合物(4)を得る操作は、特開平10-120666号公報等に詳細に説明さ

れている。5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと化合物(3)との混合は、通常溶媒の存在下、例えば水または水と有機溶媒との混合溶媒の存在下で行うことができ、好ましくは水中で行う。該有機溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド；N,N'-ジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチルアセトアミド等の酸アミド；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール；等が挙げられる。5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと化合物(3)との混合は、化合物(3)を水で溶解させた後で行うことが好ましい。該操作において、化合物(4)は、通常、結晶として得られる。

効率よく反応が進行するので、該混合は、好ましくはpH5~8、より好ましくはpH6~7.5の条件下で行う。該混合は、好ましくは-10℃~50℃、より好ましくは10℃~35℃程度の温度で行う。

5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと式(3)で表される化合物との混合は、水または水と有機溶媒との混合溶媒中、pH5~8の条件下で行うことがより好ましい。固液分離は、ろ過、沈降分離、デカンテーション等の公知の手法により行うことができ、該手法は特に限定されない。沈降分離は、重力式、遠心式などで行うことができる。ろ過の手法としては重力式、真空式、圧力式、遠心式などが挙げられる。ろ過は、回分式で行ってもよいし、連続式で行ってもよい。

上記固液分離における温度およびpHは、特に限定されず、上記混合と同範囲の条件下、すなわち-10℃~50℃、pH5~8で行ってよい。

ろ過により固液分離を行った場合、ろ液だけでなく、ろ過物として得られた化合物(4)の結晶を洗浄する際に得られる液も、化合物(1)を含む溶液として回収することができる。

化合物(1)は、固液分離により得られた溶液そのものであってもよいし、公知の方法で該溶液の濃縮、精製を行い回収して得られたものであってもよい。

上記化合物(4)を得る操作の一例として、化合物(3)を水に溶解させた後、10℃~35℃程度の温度で5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールを混合して、化合物(4)及び化合物(1)を含む混合物を得、固液分離して、結晶として化合物(4)を取り出す方法等が挙げられる。化合物(4)を取り出した液は、化合物(1)を含む溶液として得ることができる。化合物(1)を含む溶液としては、例えば、ろ液；沈降分離、デカンテーショ

ン等により得られる上澄液；が挙げられる。

本発明者は、化合物（１）を有効に利用する方法として、化合物（１）を加水分解する工程と、前記工程により得られる化合物（２）と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程とを含む５－（アミノメチル）－２－クロロチアゾールの製造方法を見出したのである。

- 5 かかる５－（アミノメチル）－２－クロロチアゾールの製造方法において、化合物（１）が、５－（アミノメチル）－２－クロロチアゾールと化合物（３）とを溶媒の存在下で混合し、化合物（４）及び化合物（１）を含む混合物を得、該混合物を固液分離することにより得られる溶液に含まれる化合物である態様も、好ましい態様として挙げられる。

- 10 なお、化合物（３）は、例えば、炭素数１～６のアルキル基を有するＯ－アルキルイソ尿素をニトロ化することにより得られる。上記ニトロ化は、濃硫酸や発煙硫酸の存在下で上記Ｏ－アルキルイソ尿素と硝酸とを接触させる等の方法により行うことができる。５－（アミノメチル）－２－クロロチアゾールと化合物（３）との混合において、化合物（３）の量は、限定されないが、５－（アミノメチル）－２－クロロチアゾール１モルに対し、通常０．２～５モル、好ましくは０．７～１．５モルである。上記混合は、
15 無溶媒で行ってもよいが、通常は、水、有機溶媒等の溶媒中で行われる。上記混合は、通常０～８０℃、好ましくは５～５０℃の温度下で行うことができる。上記混合は、通常ｐＨ５～９、好ましくはｐＨ６～８で行うことができる。

- 20 化合物（１）は、化合物（４）を脱ニトロアミド化させることにより得ることもできる。脱ニトロアミド化は、化合物（４）とアンモニアとを接触させる等により行うことができる。

脱ニトロアミド化は、有機溶媒中で行うことが好ましい。該有機溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒等が挙げられる。化合物（４）とアンモニアとの接触は、化合物（４）を上記有機溶媒中に溶解させた後、アンモニア水を滴下することにより行うことが好ましい。

- 25 脱ニトロアミド化において、アンモニアは、化合物（４）１モルに対して２～１０モルの量で接触されることが好ましい。脱ニトロアミド化において、好ましい温度は ０～４０℃であり、好ましい圧力は９０ｋＰａ～大気圧である。

実施例

- 30 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。％は特に断りがない限り、重量基準を意味する。

参考例1<化合物(1)の製造例>

N-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-O-メチル-N'-ニトロイソ尿素50gをアセトニトリル400mL中で攪拌しながら28%アンモニウム水58.6gを25~30℃で滴下した。得られた混合液を、該温度で1時間保温した後、減圧下

5 アセトニトリルを留去した。

えられた残渣を酢酸エチル120mLで希釈し、無水硫酸マグネシウム5gで脱水した後、得られた混合物より不溶成分を濾過して、得られた液を減圧濃縮した。得られた油状物質にトルエン50mLおよびn-ヘキサン30mLを加えて溶解し、更にn-ヘキサンを徐々に加えていくことにより結晶を析出させた。

- 10 該結晶を濾取した後、上記と同様にトルエンとn-ヘキサンとを加えることにより再結晶を行い、得られた結晶を濾取し、該結晶を減圧乾燥することにより、N-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-O-メチルイソ尿素の白色結晶18gを得た。

高速液体クロマトグラフィー面積百分率による純度：98.3%

融点：71~72℃

- 15 ¹H-NMR：3.7(s, 3H)、4.4(s, 2H)、4.9(s, 2H)、7.4(s, 1H)

参考例2<化合物(3)の製造例>

- O-メチルイソ尿素1/2硫酸塩65g(含量98%、0.5mol)を発煙硫酸(三酸化イオウ濃度10重量%)100gに溶解し、得られた混合物に10℃で98%硝酸
- 20 82g(1.3mol)を1時間で滴下した。滴下後の混合物を上記温度下で6時間攪拌することにより、O-メチル-N-ニトロイソ尿素を含む溶液236gを得た。

高速液体クロマトグラフィーにて分析した結果、該反応液はO-メチル-N-ニトロイソ尿素を23重量%含有していた。

参考例3<化合物(4)の製造例>

- 25 O-メチル-N-ニトロイソ尿素を含む溶液236gを水170gへ攪拌しながら10℃以下で滴下し、次いで27重量%水酸化ナトリウム水溶液490gを20℃以下で加えてpH7~8まで中和した。

- 中和した混合物に5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾール塩酸塩水溶液(含量34.6重量%)211gを加え、5%水酸化ナトリウム水溶液を加えることにより、
- 30 得られた混合物をpH6.5~7に調整した。得られた溶液を20℃で14時間、攪拌した後、30℃に昇温してさらに12時間攪拌することにより、結晶を含む混合液を得た。上記攪拌の間、5%水酸化ナトリウム水溶液でpH6.5~7に維持させた。

該混合液を濾過し、得られた結晶を温水で洗浄して、濾液および洗液を併せて1500 g 回収した。回収された液は、N-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-O-メチルイソ尿素を1.4重量%の濃度で含んでいた。

- 5 一方、得られた結晶を減圧乾燥することにより、N-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-O-メチル-N'-ニトロイソ尿素を71 g 得た。

実施例1-1

- 10 参考例3と同様の方法で得られたN-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-O-メチルイソ尿素を1.5重量%含む溶液3000 g に、27重量%水酸化ナトリウム水溶液150 g を加え、80℃に加熱して3時間保温した。その後、得られた混合物を室温（約20℃）まで冷却してN-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-尿素を含む結晶を得、該結晶を濾過、水洗、減圧乾燥して36 g の結晶を得た。

該結晶におけるN-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-尿素の含有量は93重量%、N-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-O-メチル-N'-イソ尿素からの収率は75%であった。

15 実施例1-2

実施例1-1と同様にして得られたN-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-O-メチル-N'-イソ尿素150 g（含有量93重量%）を30%硫酸1330 g に40℃で溶解した。

- 20 得られた硫酸溶液に、30重量%亜硝酸ナトリウム水溶液245 g を同温度で2時間かけて滴下した。得られた混合液を同温度でさらに1時間かけて攪拌した後、得られた反応液を室温まで冷却し、27重量%水酸化ナトリウム水溶液1290 g を加えてpH 1.3に調整し、続いてトルエン750 g で2回抽出した。

- 25 合一したトルエン層に水140 g と35重量%濃塩酸67 g を加え、トルエン層を分離すると、5-（アミノメチル）-2-クロロチアゾール塩酸塩の水溶液315 g が得られた。

該水溶液を高速液体クロマトグラフィーにて分析した結果、5-（アミノメチル）-2-クロロチアゾールの含有量は36.5重量%、N-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-尿素からの収率は85%であった。

実施例2

- 30 参考例3と同様の方法により、N-（2-クロロチアゾール-5-イルメチル）-O-メチルイソ尿素を1.5重量%含む溶液を得た。該溶液1000 g に27重量%水酸化ナトリウム水溶液50 g と珪藻土（ラヂオライト#700）とを5 g 加え、得られた

80℃に加熱して3時間保温した後、同温度で不溶成分を濾過した。

濾液を室温まで冷却してN-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-尿素を含む結晶を得、該結晶を濾過、水洗、減圧乾燥して36gの結晶を得た。

- 該結晶におけるN-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-尿素の含有量は9
5 3重量%、N-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-O-メチル-N'-イソ
尿素からの収率は69%であった。

実施例3

- 参考例3と同様の方法により、N-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-O-
メチル-N'-イソ尿素を1.5重量%含む溶液を得た。該溶液800gに、27重量%水
10 酸化ナトリウム水溶液40gを加え、80℃に加熱して3時間保温した。

同温度でトルエン80gを加え攪拌した。次に、トルエン層と水層とに分離し、得ら
れた水層を室温(約20℃)まで冷却してN-(2-クロロチアゾール-5-イルメチ
ル)-尿素を含む結晶を得、該結晶を濾過、水洗、減圧乾燥して9.1gの結晶を得た。

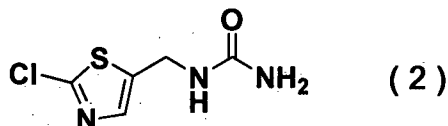
- 該結晶におけるN-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-尿素の含有量は9
15 7重量%、N-(2-クロロチアゾール-5-イルメチル)-O-メチル-N'-イソ
尿素からの収率は72%であった。

産業上の利用可能性

- 本発明は、5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールの製造方法を提供することが可
20 能である。

請求の範囲

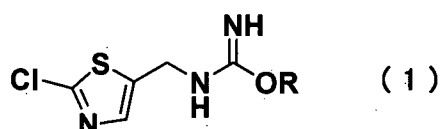
1. 式 (2)



5 で表される化合物と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程を含む5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールの製造方法。

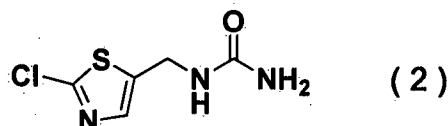
2. 鉍酸は、塩酸、硫酸及びリン酸からなる群より選択される少なくとも1種である請求項1記載の方法。

10 3. 式 (1)



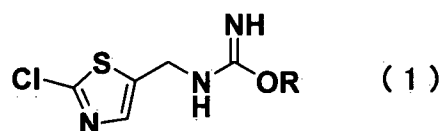
(式中、Rは、1～6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基、または3～6個の炭素原子を有する環状のアルキル基を表す。前記鎖状のアルキル基及び前記環状のアルキル基は、それぞれ置換基を有していてもよい。)

で表される化合物を加水分解する工程を含む式 (2)



15 で表される化合物の製造方法。

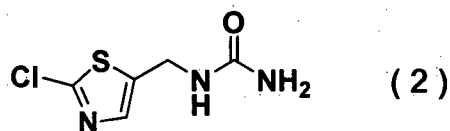
4. 式 (1)



(式中、Rは、1～6個の炭素原子を有する鎖状のアルキル基、または3～6個の炭素原子を有する環状のアルキル基を表す。前記鎖状のアルキル基及び前記環状のアルキル基は、それぞれ置換基を有していてもよい。)

で表される化合物を加水分解する工程と、

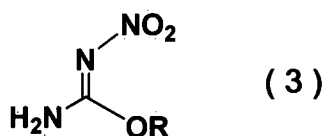
前記工程により得られた式 (2)



で表される N-カルバモイルアミノ化合物と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程とを含む 5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールの製造方法。

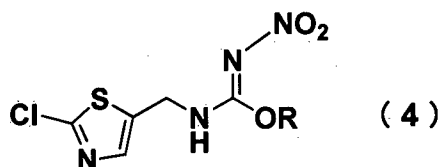
5. 鉍酸は、塩酸、硫酸及びリン酸からなる群より選択される少なくとも 1 種である請求項 4 記載の方法。

6. 式 (1) で表される化合物は、5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと式 (3)



(式中、R は、請求項 4 記載の定義と同じ。)

10. で表される化合物とを溶媒の存在下で混合して、式 (4)

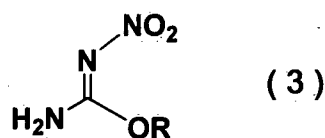


(式中、R は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物及び式 (1) で表される化合物を含む混合物を得、該混合物を固液分離することにより得られる溶液に含まれる化合物である請求項 4 記載の方法。

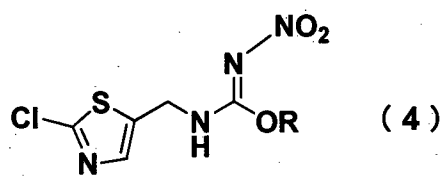
15. 7. 前記溶媒は、水または水と有機溶媒との混合溶媒である請求項 6 記載の方法。

8. 請求項 4 記載の方法により得られる 5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと式 (3)



(式中、R は、請求項 4 記載の定義と同じ。)

20. で表される化合物とを混合する工程を含む、式 (4)



(式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)

で表される化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/071766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D277/20(2006.01)i, C07D277/32(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)

C07D277/20, C07D277/32

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 1996-2011

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-223252 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 02 October 1991 (02.10.1991), entire text; particularly, claims; examples 4 to 6 (Family: none)	1, 2, 4-7
A	JP 4-21674 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 24 January 1992 (24.01.1992), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1, 2, 4-7

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 February, 2011 (07.02.11)Date of mailing of the international search report
22 February, 2011 (22.02.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/071766

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 4-234864 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 August 1992 (24.08.1992), entire text; particularly, claims; paragraphs [0032] to [0042]; examples & US 5180833 A & EP 446913 A1 & IL 97565 A & CA 2038203 A & HU 59675 A & CA 2038203 A1	1, 2, 4-7
A	JP 5-286936 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 November 1993 (02.11.1993), entire text; particularly, claims; examples 4 to 11 (Family: none)	1, 2, 4-7
A	YOKOTA, Tokunori et al., Absorption, Tissue Distribution, Excretion, and Metabolism of Clothianidin in Rats, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, Vol.51, No.24, pp.7066-7072	1, 2, 4-7
A	FORD, Kevin A. et al., Unique and Common Metabolites of Thiamethoxam, Clothianidin, and Dinotefuran in Mice, Chemical Research in Toxicology, 2006, Vol.19, No.11, pp.1549-1556	1, 2, 4-7
A	JP 10-120666 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 May 1998 (12.05.1998), entire text; particularly, claims; examples & US 6008363 A & US 6166215 A & EP 873325 A1 & WO 1997/000867 A1 & PL 324195 A & AU 6137496 A & BR 9608892 A & CA 2220094 A & HU 9900229 A & IL 122421 A & CN 1188475 A	1, 2, 4-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/071766

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:

See 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.: 1, 2 and 4-7

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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/JP2010/071766

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

The invention of claims 1, 2 and 4-7, the invention of claim 3 and the invention of claim 8 relate to methods for producing different compounds by different processes, and thus they do not have a same or corresponding special technical feature. Consequently, the claims of this international application are considered to contain the following three inventions.

(Invention 1) the invention of claims 1, 2 and 4-7

A method for producing 5-(aminomethyl)-2-chlorothiazole, which comprises a step of mixing a compound represented by formula (2), a mineral acid and a nitrite salt

(Invention 2) the invention of claim 3

A method for producing a compound represented by formula (2), which comprises a step of hydrolyzing a compound represented by formula (1)

(Invention 3) the invention of claim 8

A method for producing a compound represented by formula (4), which comprises a step of mixing 5-(aminomethyl)-2-chlorothiazole and a compound represented by formula (3)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07D277/20(2006.01)i, C07D277/32(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（I P C））

Int.Cl. C07D277/20, C07D277/32

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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）

CAplus (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

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
A	JP 3-223252 A（日本曹達株式会社）1991. 10. 02, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例 4-6 （ファミリーなし）	1, 2, 4-7
A	JP 4-21674 A（日本曹達株式会社）1992. 01. 24, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例 （ファミリーなし）	1, 2, 4-7

☒ 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。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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）	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日
0 7 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日
2 2 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）	4 P	2 9 3 9
新留 素子		
電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1	内線	3 4 9 2

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
A	JP 4-234864 A (武田薬品工業株式会社) 1992. 08. 24, 全文、特に、特許請求の範囲、段落[0032]-[0042]、実施例 & US 5180833 A & EP 446913 A1 & IL 97565 A & CA 2038203 A & HU 59675 A & CA 2038203 A1	1, 2, 4-7
A	JP 5-286936 A (武田薬品工業株式会社) 1993. 11. 02, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例 4-11 (ファミリーなし)	1, 2, 4-7
A	YOKOTA, Tokunori et al., Absorption, Tissue Distribution, Excretion, and Metabolism of Clothianidin in Rats, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, Vol.51, No.24, pp. 7066-7072	1, 2, 4-7
A	FORD, Kevin A. et al., Unique and Common Metabolites of Thiamethoxam, Clothianidin, and Dinotefuran in Mice, Chemical Research in Toxicology, 2006, Vol.19, No.11, pp.1549-1556	1, 2, 4-7
A	JP 10-120666 A (武田薬品工業株式会社) 1998. 05. 12, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例 & US 6008363 A & US 6166215 A & EP 873325 A1 & WO 1997/000867 A1 & PL 324195 A & AU 6137496 A & BR 9608892 A & CA 2220094 A & HU 9900229 A & IL 122421 A & CN 1188475 A	1, 2, 4-7

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（P C T 17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P C T 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。
特別ページ参照。

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ので、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ので、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。

請求項 1, 2, 4 - 7

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。

請求項 1, 2, 4-7に係る発明、請求項 3に係る発明、請求項 8に係る発明は、異なる化合物を異なる方法により製造する方法の発明であり、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しない。そして、請求の範囲には以下に示す 3 の発明が含まれる。

〔発明 1〕 請求項 1, 2, 4-7に係る発明

式 (2) で表される化合物と鉍酸と亜硝酸塩とを混合する工程を含む 5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールの製造方法に関するものである。

〔発明 2〕 請求項 3に係る発明

式 (1) で表される化合物を加水分解する工程を含む式 (2) で表される化合物の製造方法である。

〔発明 3〕 請求項 8に係る発明

5-(アミノメチル)-2-クロロチアゾールと式 (3) で表される化合物を混合する工程を含む式 (4) で表される化合物の製造方法である。