(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 12 月 30 日(30.12.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/157348 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 333/16 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/060983

(22) 国際出願日: 2009 年 6 月 17 日(17.06.2009)

(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 2008-166940 2008 年 6 月 26 日(26.06.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社(**Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.**) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町２丁目６番８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): 難波　貴志 (**NAMBA, Takashi**) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中３丁目１番９８号　大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部　穣，外(**ISOBE, Yutaka** et al.); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町３３番９４号 大日本住友製薬株式会社　知的財産部 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, 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, PE, 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 2009/157348 A1

(54) **Title**: METHOD FOR STORAGE OF AMMONIUM DITHIOCARBAMATE

(54) 発明の名称: アンモニウムジチオカルバメートの保存方法

(57) **Abstract**: Ammonium dithiocarbamate is a starting material for the synthesis of a precursor or intermediate of a compound useful as an active ingredient for a drug. Thus, disclosed is a method for storing ammonium dithiocarbamate, which is characterized by placing the compound in a packaging material under an inert gas atmosphere and sealing the packaging material hermetically.

(57) 要約: 医薬品原体として有用な化合物の前駆体またはその中間体の合成原料であるアンモニウムジチオカルバメートを、不活性ガス雰囲気下、包装材料中に入れ密封することを特徴とする保存方法。

明　細　書

発明の名称 ： アンモニウムジチオカルバメートの保存方法

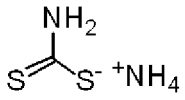
技術分野

[0001] 本発明は、アンモニウムジチオカルバメートの保存方法に関する。

背景技術

[0002] 式（１）で表される化合物は、医薬品原体として有用な化合物の製造中間体として用いられている(特許文献１)。その合成方法としていくつかの方法が知られている(例えば特許文献２、３、４、非特許文献１、２参照)。

[0003] [化1]



(1)

[0004] 式（１）で表される化合物の安定性に関する情報として、下記のような記載が挙げられている。

「この代替方法の利点は、アンモニウムジチオカルバメートの水溶液は乾燥粉末よりも安定であることである。(An advantage of this alternative method is the fact that a water solution of ammonium dithiocarbamate is more stable than the dry powder.)」(特許文献2、3、4)

「この改良において生成物は水溶液として得られ、これは固体のアンモニウムジチオカルバメートが不安定であることから望ましい。(In this modification the product is secured as an aqueous solution, which is desirable, since solid ammonium dithiocarbamate is unstable.)」(特許文献4)

「アンモニウムジチオカルバメートの品質は大幅に改善され、合成に使用する前の精製が不要になった。この品質の改善により、はっきりとより安定な化合物が得られた。(The quality of ammonium dithiocarbamate has been greatly improved making purification unnecessary before use of the compound for synthetic work. By this improvement in quality a distinct

ly more stable compound is obtained.)」(特許文献2、3)

「アンモニウムジチオカルバメートは不安定で淡黄色の結晶性の固体である。(Ammonium dithiocarbamate is an unstable, light yellow, crystalline solid.)」(非特許文献1)

「乾燥した生成物は0℃で数日間ほとんど分解なく保存できる。同じ条件下、水溶液は数週間安定である。(The dry product can be preserved for several days at 0° with little decomposition. Under the same conditions, a water solution is stable for several weeks.)」(非特許文献1)

「結晶は無色で、斜方晶系の板状になりやすく、空気中やX線照射で分解する。(The crystals were colorless, had the habit of orthorhombic tablets, and decompd. in air and under x-irradn.)」(非特許文献３, CA abstract)

「(NH4-[SC(S)(NH2)](アンモニウムジチオカルバメート(I))は、63℃で吸熱性の可逆的なα→β転移を示し、99℃で分解溶融する。(NH4-[SC(S)(NH2)](I) exhibited an endothermic reversible α → β transformation at 63° and decomd. on melting at 99° .)」(非特許文献４, CA abstract)

特許文献1：国際公開第０２／３８５６４号パンフレット

特許文献2：米国特許第２１１７６１９号明細書

特許文献3：米国特許第２１２３３７０号明細書

特許文献4：米国特許第２２０７６２７号明細書

非特許文献1：Inorganic syntheses III (1950), 48-50.

非特許文献2：Synthesis 1985, 948-949.

非特許文献3：Ricerca Scientifica (1967), 37, 993-994.

非特許文献4：Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie (1969), 364, 161-176.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 式（１）で表される化合物の保存方法として、上記のように、非特許文献1

(Inorganic syntheses III (1950), 48-50.)には「乾燥した生成物は0℃で数日間ほとんど分解なく保存できる。同じ条件下、水溶液は数週間安定である。」と挙げられている。

[0006] しかしながらこれらの方法は、0℃に冷却する必要がありかつ数日間しか安定性の記載がない、具体的な包装などの記載がない、水溶液中ではより安定ではあるが水を使用できない合成反応には用いることが出来ない、などの実用面での問題点がある。

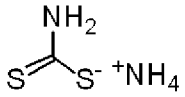
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは種々の検討を行った結果、下記式（１）で表される化合物の保存方法を見出し、本発明を完成した。

即ち本発明は以下のものに関する。

〔１〕 式（１）：

[0008] [化2]



(1)

で表される化合物を、不活性ガス雰囲気下、包装材料中に入れ密封することを特徴とする保存方法。

[0009] 〔２〕 不活性ガスが窒素である〔１〕に記載の保存方法。

[0010] 〔３〕 包装材料がポリエチレン袋とアルミラミネート袋の二重である、〔１〕に記載の保存方法。

[0011] 〔４〕 密封方法がヒートシールする方法である、〔１〕に記載の保存方法。

[0012] 〔５〕 保存温度が４０℃以下である、〔１〕に記載の保存方法。

[0013] 〔６〕 不活性ガスが窒素であり、包装材料がポリエチレン袋とアルミラミネート袋の二重であり、密封方法がアルミラミネートをヒートシールする方法であり、保存温度が４０℃以下である、〔１〕に記載の保存方法。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、医薬品原体として有用な化合物の前駆体またはその中間体の合成原料を長期間安定に保存することができる。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の保存方法について詳細に説明する。

[0016] 使用される不活性ガスとしては、式（１）で表される化合物と反応しなければ特に限定されず、例えば窒素、ヘリウム、アルゴンなどが挙げられ、好ましくは窒素が挙げられる。

[0017] 使用される包装材料としては、内部を密封できるものであれば特に限定されないが、好ましくは、ポリエチレン袋、アルミラミネート袋であり、さらに好ましくはポリエチレン袋(内装)とアルミラミネート袋(外装)の二重が挙げられる。

[0018] 密封方法としては、内部を密封できる方法であれば特に限定されないが、好ましくは包装材料をヒートシールする方法が挙げられる。

[0019] 保存温度としては、通常－２０℃～５０℃、好ましくは０℃～４０℃、さらに好ましくは０～２５℃、が挙げられる。

[0020] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されない。

実施例 1

[0021] 実施例１

アンモニウムジチオカルバメート（乾燥品）（１）10gを窒素置換したポリエチレン袋に充填し、ゴムバンドで結束した。これをさらに窒素置換したアルミラミネート袋に入れてヒートシールを行い、40℃（下表RUN２）および25℃（下表RUN３）で保存した。24日～25日後に、アンモニウムジチオカルバメートの含量分析を行った。

[0022] アンモニウムジチオカルバメートの含量分析結果を下表にまとめた。

窒素雰囲気下、アルミラミネート中にヒートシールし、40℃で24日間（下表RUN２）および25℃で25日間（下表RUN３）保存した場合、含量は低下しなかった。

空気雰囲気、開放した状態でアンモニウムジチオカルバメート（1）を25℃で10日間放置した場合、含量は70%まで低下した（下表RUN４）。アンモニウムジチオカルバメートの含量は液体クロマトグラフで分析した。

[0023] アンモニウムジチオカルバメート分析条件

カラム：SUMIPAX ODS A-212 、5μm、6mmφ×15cm

カラム温度：25℃付近の一定温度

測定波長：254nm

流量：1ml/min

移動相：A液 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液、 B液 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液

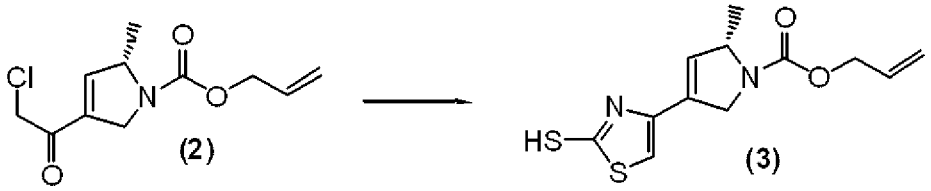
グラジェント条件：A液/B液＝90/10（0分）→10/90（40分）→10/90（50分）

注入量：10μl

[0024] また、(2S)-4-(クロロアセチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラート（２）と反応させ、その収率を比較した。

[0025] 実施例２

[0026] [化3]



[0027] 窒素雰囲気下撹拌下、アンモニウムジチオカルバメート(保存開始0日，40℃24日，25℃25日)5gに2-プロパノール１0gを加え、アリル (2S)-4-(クロロアセチル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラート（２）10.0gを含有する2-プロパノール（10g）/テトラヒドロフラン(23.0g)溶液（43.0g）を0℃で滴下した。2時間後、20℃で20%メタンスルホン酸(0.5g)／2-プロパノール(1.0g)溶液を加えた。2時間後、原料の消失を確認し、水105gを滴下し、0℃に冷却した。析出した固体をろ取し、冷却した2-プロパノール15gで2回洗浄した。減圧下で乾燥し、アリル (2S)-4-(2-メルカプト-1,3-チアゾ

ール-4-イル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラート（３）を得た。

収率などを下表にまとめた。

いずれのアンモニウムジチオカルバメートを用いても、反応は進行し、収率88～93%であった。

また、同様の反応を、含量が70%のアンモニウムジチオカルバメートを用いて実施した場合、反応は全く進行しなかった（RUN４）。

[0028] [表1]

RUN	1	2	3	4
（１）の保存条件	0日	40℃、24日	25℃、25日	25℃、10日
（１）の含量	101.1%	99.7%	101.1%	70.0%
（２）の仕込量	10.0g	10.0g	10.0g	10.0g
（１）仕込量	5.0g	5.0g	5.0g	5.0g
（３）収量	10.8g	10.2g	10.2g	反応は全く進行しなかった。
収率	93%	88%	88%	

・RUN２、３はアンモニウムジチオカルバメート（１）を窒素置換したポリエチレン袋に充填し、ゴムバンドで結束し、これをさらに窒素置換したアルミラミネート袋に入れてヒートシールを行った。

・RUN４は空気雰囲気、開放した状態でアンモニウムジチオカルバメート（1）を放置した。

[0029] 以上より、本発明は、分解しやすいアンモニウムジチオカルバメートを安定に保存することが出来る優れた保存方法であることがわかる。

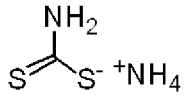
産業上の利用可能性

[0030] 本発明によれば、医薬品原体として有用な化合物の前駆体またはその中間体の合成原料を長期間安定に保存することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



(1)

で表される化合物を、不活性ガス雰囲気下、包装材料中に入れ密封することを特徴とする保存方法。

[請求項2] 不活性ガスが窒素である請求項１記載の保存方法。

[請求項3] 包装材料がポリエチレン袋とアルミラミネート袋の二重である、請求項１記載の保存方法。

[請求項4] 密封方法がヒートシールする方法である、請求項１記載の保存方法。

[請求項5] 保存温度が４０℃以下である、請求項１記載の保存方法。

[請求項6] 不活性ガスが窒素であり、包装材料がポリエチレン袋とアルミラミネート袋の二重であり、密封方法がアルミラミネートをヒートシールする方法であり、保存温度が４０℃以下である、請求項１記載の保存方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/060983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C333/16(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)
C07C333/16

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2207627 A (The B. F. Goodrich Co.), 09 July, 1940 (09.07.40), Page 1, left column, line 34 to right column, line 15 (Family: none)	1-6
Y	Lucia C. et al., La struttura cristallina del ditiocarbammato d'ammonio, Ricerca Scientifica, 1967, 37, p.993-994	1-6
Y	G. Gattow et al., Untersuchungen uber Dithiocarbamidsaure SC(CH) (NH2) 1. Darstellung und Eigenschaften der freien Saure, Z. Anorg. Allg. Chem., 1969, 364, p.161-176	1-6

☒ 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	Date of mailing of the international search report
09 July, 2009 (09.07.09)	21 July, 2009 (21.07.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/060983

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-363192 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 18 December, 2002 (18.12.02), Claims; Par. Nos. [0013] to [0016]; examples (Family: none)	1-6
Y	JP 2001-97987 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 10 April, 2001 (10.04.01), Claims; Par. Nos. [0012] to [0015]; examples (Family: none)	1-6
Y	JP 2003-335380 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 25 November, 2003 (25.11.03), Claims; Par. Nos. [0002], [0024], [0026] to [0031]; examples (Family: none)	1-6
Y	JP 8-282739 A (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 29 October, 1996 (29.10.96), Claims; Par. No. [0019]; examples (Family: none)	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０６０９８３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C333/16(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.　C07C333/16

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）

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	US 2207627 A (The B. F. Goodrich Company) 1940.07.09, 第１頁左欄第３４行～右欄第１５行 (ファミリーなし)	１－６
Y	Lucia C. et al., La struttura cristallina del ditiocarbammato d'ammonio, Ricerca Scientifica, 1967, 37, p.993-994	１－６

☑　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

「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」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

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０９．０７．２００９	２１．０７．２００９

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）　４Ｖ　３４４５
安田　周史

電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４８３

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	G. Gattow et al., Untersuchungen uber Dithiocarbamidsaure SC(CH)(NH2) 1. Darstellung und Eigenschaften der freien Saure, Z. Anorg. Allg. Chem., 1969, 364, p.161-176	１－６
Y	JP 2002-363192 A（日本曹達株式会社）2002.12.18, 特許請求の範囲、【0013】-【0016】、実施例 （ファミリーなし）	１－６
Y	JP 2001-97987 A（日本曹達株式会社）2001.04.10, 特許請求の範囲、【0012】-【0015】、実施例 （ファミリーなし）	１－６
Y	JP 2003-335380 A（株式会社大塚製薬工場）2003.11.25, 特許請求の範囲、【0002】、【0024】、【0026】-【0031】、実施例 （ファミリーなし）	１－６
Y	JP 8-282739 A（三菱瓦斯化学株式会社）1996.10.29, 特許請求の範囲、【0019】、実施例 （ファミリーなし）	１－６