

(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
2010 年 10 月 21 日(21.10.2010)

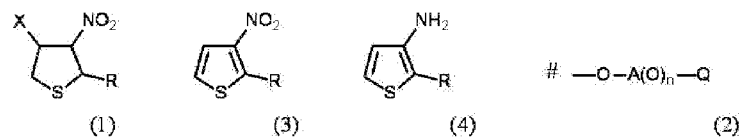
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/119902 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 333/36 (2006.01) C07C 205/15 (2006.01)
C07C 205/03 (2006.01) C07D 333/42 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/056702
- (22) 国際出願日: 2010 年 4 月 14 日(14.04.2010)
- (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 2009-100217 2009 年 4 月 16 日(16.04.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三井化学アグロ株式会社 (Mitsui Chemicals Agro, Inc.) [JP/JP]; 〒1057117 東京都港区東新橋一丁目 5 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 深澤 靖明 (FUKAZAWA, Yasuaki) [JP/JP]; 〒2970017 千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 三井化学アグロ株式会社内 Chiba (JP). 青木 要治 (AOKI, Yoji) [JP/JP]; 〒8368610 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学アグロ株式会社内 Fukuoka (JP). 三田 晴子 (MITA, Haruko) [JP/JP]; 〒8368610 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学アグロ株式会社内 Fukuoka (JP). 小松 弘典 (KOMATSU, Hironori) [JP/JP]; 〒8368610 福岡県大牟田市浅牟田町 3 0 三井化学アグロ株式会社内 Fukuoka (JP).
- (74) 代理人: 中島 淳, 外 (NAKAJIMA, Jun et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿 4 丁目 3 番 1 7 号 H K 新宿ビル 7 階 太陽国際特許事務所 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, 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, 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 (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, 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: PROCESS FOR PRODUCTION OF 2-ALKYL-3-AMINOTHIOPHENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-アルキル-3-アミノチオフェン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A 2-alkyl-3-aminothiophene derivative represented by general formula (4) can be produced by a production process comprising the following steps: oxidizing a compound represented by general formula (1) to produce a compound represented by general formula (3); and reducing the compound represented by general formula (3). Thus, a process for producing a 2-alkyl-3-aminothiophene derivative effectively can be provided. In the formulae, R represents an alkyl group or the like; X represents a hydroxy group, a halogen atom, or a substituent represented by general formula (2); A represents a carbon atom or a sulfur atom; Q represents an alkyl group or the like; n represents 1 or 2; and # represents a binding site.

(57) 要約: 一般式(1)で表される化合物を酸化して、一般式(3)で表される化合物を得る工程と、一般式(3)で表される化合物を還元する工程と、を含む製造方法で、一般式(4)で表される2-アルキル-3-アミノチオフェン誘導体を製造する。これにより、2-アルキル-3-アミノチオフェン誘導体の効率的な製造方法を提供することができる。下記式中、Rはアルキル基等を表し、Xはヒドロキシ基、ハロゲン原子、または一般式(2)で表される置換基を表す。Aは炭素原子または硫黄原子を、Qはアルキル基等を表し、nは1または2を表す。#は結合位置を表す。



WO 2010/119902 A1

明 細 書

発明の名称：

２－アルキル－３－アミノチオフェン誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は２－アルキル－３－アミノチオフェンの製造方法およびその製造中間体に関する。

背景技術

[0002] ２－アルキル－３－アミノチオフェンの製造方法としては、３－アミノチオフェン誘導体と各種カルボニル化合物を反応させ２－アルケニル－３－アミノチオフェン誘導体を製造し、還元工程を経ることによる製造方法が開示されている（例えば、特開２００８－１２０７１０号公報参照）。

また２－アルキル－３－ニトロチオフェンの製造方法として、３－ニトロチオフェンとグリニャール試薬を反応させた後、酸化することによる製造方法が開示されている（例えば、TETRAHEDRON 第４４巻 第２０号（１９８８年）６４３５頁参照）。

さらに３－ニトロチオフェンの製造方法として、チオフェンをニトロ化する製造方法が開示されている（例えば、JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE 第５０１巻（１９３３年）１７４頁参照）。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] しかし、特開２００８－１２０７１０号公報に記載の製造方法では、３－アミノチオフェン誘導体は不安定であり取り扱いが難しいためアミノ基の保護基としてアシル基、カーバメート基等を使用することが必要であり、保護基の着脱工程を要することなど操作性、経済性の観点から改善の余地がある。

一方、ニトロ基は接触水素添加反応に代表される還元反応により、アミノ

基に変換できることが公知であることから、２－アルキル－３－ニトロチオフエン誘導体を還元することにより、３－アミノ－２－アルキルチオフエン誘導体が製造できることが予想される。しかしながら、２－アルキル－３－ニトロチオフエン誘導体が製造困難であることから、これまで２－アルキル－３－ニトロチオフエン誘導体を還元することによる、２－アルキル－３－アミノチオフエン誘導体の製造方法は報告されていない。

[0004] ここで、TETRAHEDRON 第４４巻 第２０号（１９８８年）６４３５頁に記載の２－アルキル－３－ニトロチオフエンの製造方法では、該製造方法における出発原料である３－ニトロチオフエン自体が製造困難であることから改善の余地がある。また、JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE 第５０１巻（１９３３年）１７４頁に記載の製造方法では、生成物が位置異性体混合物として得られるため低収率である。また異性体の分離工程を必要とするなど、経済性および操作性の観点から改善の余地がある。

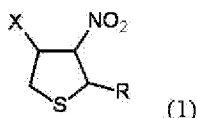
[0005] 本発明は２－アルキル－３－アミノチオフエンを効率的に製造する方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は上記課題を解決するために、鋭意検討を行い、新規な２－アルキル－３－ニトロチオフエン誘導体の製造方法を見出し、該２－アルキル－３－ニトロチオフエン誘導体を還元することによる効率的な２－アルキル－３－アミノチオフエン誘導体の製造方法として、本発明を完成させるに至った。すなわち本発明は以下の通りである。

[0007] < １ > 下記一般式（１）

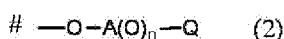
[0008] [化１]



[0009] [一般式（１）中、Rは炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数１から１８のアルキル

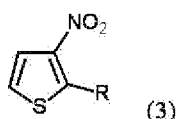
基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。X はヒドロキシ基、ハロゲン原子、または下記一般式 (2)

[0010] [化2]



[0011] (式中、A は炭素原子または硫黄原子を表し、A が炭素原子の場合 n は 1 を表し、A が硫黄原子の場合 n は 1 または 2 を表す。Q は炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 1 から 10 のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数 1 から 6 のアルキル基で置換されてもよいアリール基を表す。# は結合位置を表す。) で表される置換基を表す。)] で表される化合物を酸化して、下記一般式 (3)

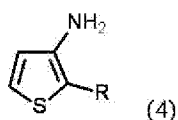
[0012] [化3]



[0013] [一般式 (3) 中、R は前記一般式 (1) における R と同一である] で表される化合物を得る工程 (A) と、

前記一般式 (3) で表される化合物を還元する工程 (B) と、を含む下記一般式 (4)

[0014] [化4]

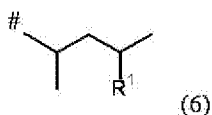


[0015] [一般式 (4) 中、R は前記一般式 (1) における R と同一である] で表される 2-アルキル-3-アミノチオフェン誘導体の製造方法。

< 2 > 前記 R が、下記一般式 (6)

[0016]

[化5]

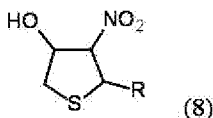


[0017] [一般式（６）中、R¹は水素原子、または、炭素数１から６の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。] で表される置換基である前記＜１＞に記載の製造方法。

＜３＞ 前記Rが、１，３－ジメチルブチル基である前記＜１＞または＜２＞に記載の製造方法。

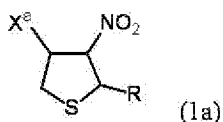
＜４＞ 前記工程（Ａ）が、下記一般式（８）

[0018] [化6]



[0019] [一般式（８）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である。] で表される化合物から、下記一般式（１a）

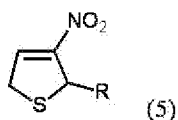
[0020] [化7]



[0021] [一般式（１a）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である。X^aはハロゲン原子または前記一般式（２）で表される置換基を表す。] で表される化合物を得る工程と、前記一般式（１a）で表される化合物から、前記一般式（３）で表される化合物を得る工程と、をさらに含む前記＜１＞～＜３＞のいずれか１項に記載の製造方法。

＜５＞ 前記工程（Ａ）が、前記一般式（１）で表される化合物から、下記一般式（５）

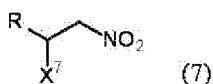
[0022] [化8]



[0023] [一般式（５）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である。] で表される化合物を得る工程（A－１）と、前記一般式（５）で表される化合物から、前記一般式（３）で表される化合物を得る工程（A－２）と、をさらに含む前記＜１＞～＜３＞のいずれか１項に記載の製造方法。

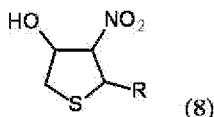
＜６＞ 下記一般式（７）

[0024] [化9]



[0025] [一般式（７）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一であり、X⁷はハロゲン原子または前記一般式（２）で表される置換基を表す。] で表される化合物と、 α -メルカプトアセトアルデヒドまたは１，４-ジチアン-２，５-ジオールとを反応させて、下記一般式（８）

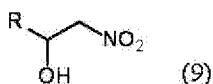
[0026] [化10]



[0027] [一般式（８）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である。] で表される化合物を得る工程をさらに含む、前記＜１＞～＜５＞のいずれか１項に記載の製造方法。

＜７＞ 下記一般式（９）

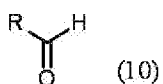
[0028] [化11]



[0029] [一般式（９）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である。] で表される化合物から、前記一般式（７）で表される化合物を得る工程を、更には含む前記＜６＞に記載の製造方法。

＜８＞ 下記一般式（１０）

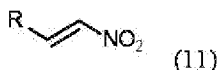
[0030] [化12]



[0031] [一般式(10)中、Rは前記一般式(1)におけるRと同一である。]で表される化合物と、ニトロメタンとを反応させて、前記一般式(9)で表される化合物を得る工程を、さらに含む請求項7に記載の製造方法。

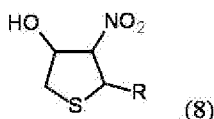
<9> 下記一般式(11)

[0032] [化13]



[0033] [一般式(11)中、Rは前記一般式(1)におけるRと同一である。]で表される化合物と、 α -メルカプトアセトアルデヒドまたは1,4-ジチアン-2,5-ジオールとを反応させて、下記一般式(8)

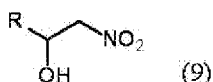
[0034] [化14]



[0035] [一般式(8)中、Rは前記一般式(1)におけるRと同一である。]で表される化合物を得る工程を、さらに含む前記<1>~<5>のいずれか1項に記載の製造方法。

<10> 下記一般式(9)

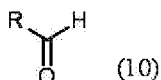
[0036] [化15]



[0037] [一般式(9)中、Rは前記一般式(1)におけるRと同一である。]で表される化合物を脱水反応させて、前記一般式(11)で表される化合物を得る工程を、さらに含む前記<9>に記載の製造方法。

<11> 下記一般式(10)

[0038] [化16]

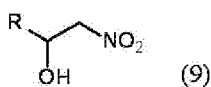


[0039] [一般式(10)中、Rは前記一般式(1)におけるRと同一である。]で表される化合物と、ニトロメタンとを反応させて、前記一般式(9)で表さ

れる化合物を得る工程を、さらに含む前記< 10 >に記載の製造方法。

< 12 > 下記一般式 (9)

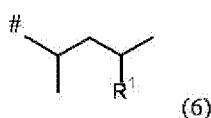
[0040] [化17]



[0041] [一般式 (9) 中、Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数6から12のビスシクロアルキル基を表す。] で表されるヒドロキシニトロアルカン誘導体。

< 13 > 前記一般式 (9) におけるRが、下記一般式 (6)

[0042] [化18]

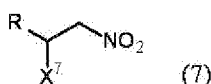


[0043] [一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数1から6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である前記< 12 >に記載のヒドロキシニトロアルカン誘導体。

< 14 > 一般式 (9) におけるRが、1, 3-ジメチルブチル基である前記< 12 >に記載のヒドロキシニトロアルカン誘導体。

< 15 > 下記一般式 (7)

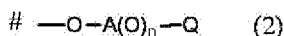
[0044] [化19]



[0045] [一般式 (7) 中、Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、

炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。X⁷は、ハロゲン原子、または、下記一般式 (2)

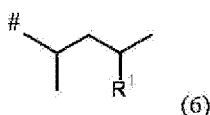
[0046] [化20]



[0047] (一般式 (2) 中、A は炭素原子または硫黄原子を表し、A が炭素原子の場合 n は 1 を表し、A が硫黄原子の場合 n は 1 または 2 を表す。Q は炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 1 から 10 のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数 1 から 6 のアルキル基で置換されてもよいアリール基を表す。# は結合位置を表す。) で表される置換基を表す。] で表されるニトロアルカン誘導体。

< 16 > 前記一般式 (7) における R が、下記一般式 (6)

[0048] [化21]

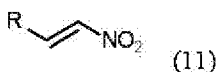


[0049] [一般式 (6) 中、R¹ は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。# は結合位置を表す。] で表される置換基である前記 < 15 > に記載のニトロアルカン誘導体。

< 17 > 前記一般式 (7) における R が、1, 3-ジメチルブチル基である前記 < 15 > に記載のニトロアルカン誘導体。

< 18 > 下記一般式 (11)

[0050] [化22]

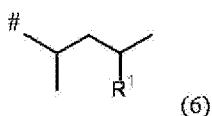


[0051] [一般式 (11) 中、R は炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロア

ルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。] で表されるニトロオレフィン誘導体。

< 19 > 前記一般式 (11) における R が、下記一般式 (6)

[0052] [化23]

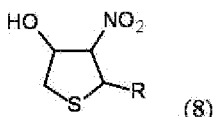


[0053] [一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である前記< 18 >に記載のニトロオレフィン誘導体。

< 20 > 前記一般式 (11) における R が、1, 3-ジメチルブチル基である前記< 18 >に記載のニトロオレフィン誘導体。

< 21 > 下記一般式 (8)

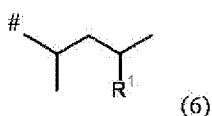
[0054] [化24]



[0055] [一般式 (8) 中、Rは炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。] で表される 3-ヒドロキシー-4-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

< 22 > 前記一般式 (8) における R が、下記一般式 (6)

[化25]

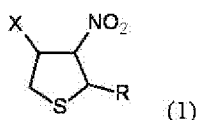


[0056] [一般式 (6) 中、 R^1 は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である前記<21>に記載の 3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

<23> 前記一般式 (8) における R が、1, 3-ジメチルブチル基である前記<21>に記載の 3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

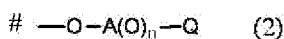
<24> 下記一般式 (1)

[0057] [化26]



[0058] [一般式 (1) 中、Rは炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。Xは、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、または、下記一般式 (2)

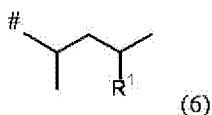
[0059] [化27]



[0060] (一般式 (2) 中、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、Aが炭素原子の場合 n は 1 を表し、Aが硫黄原子の場合 n は 1 または 2 を表す。Qは炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 1 から 10 のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数 1 から 6 のアルキル基で置換されてもよいアリール基を表す。#は結合位置を表す。) で表される置換基を表す。] で表される 3-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

<25> 一般式 (1) における R が、下記一般式 (6)

[化28]

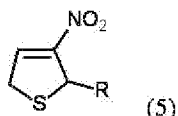


[一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である
 < 24 > に記載の 3-ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体。

< 26 > 一般式 (1) における R が、1, 3-ジメチルブチル基である前記< 24 > に記載の 3-ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体。

< 27 > 下記一般式 (5)

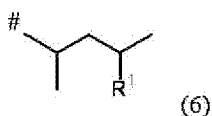
[0061] [化29]



[0062] [一般式 (5) 中、Rは炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。] で表される 3-ニトロ-2, 5-ジヒドロチオフエン誘導体。

< 28 > 一般式 (5) における R が、下記一般式 (6)

[0063] [化30]

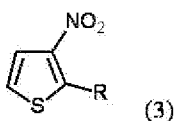


[0064] [一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である前記< 27 > に記載の 3-ニトロ-2, 5-ジヒドロチオフエン誘導体。

< 29 > 一般式 (5) における R が、1, 3-ジメチルブチル基である前記< 27 > に記載の 3-ニトロ-2, 5-ジヒドロチオフエン誘導体。

< 3 0 > 下記一般式 (3)

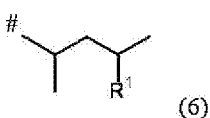
[0065] [化31]



[0066] [一般式 (3) 中、Rは炭素数 1 から 1 0 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 1 0 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 1 8 のアルキル基、炭素数 1 から 1 0 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 1 0 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 1 0 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 1 0 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 1 0 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 1 2 のビスシクロアルキル基を表す。] で表される 2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体。

< 3 1 > 一般式 (3) における R が、下記一般式 (6)

[0067] [化32]



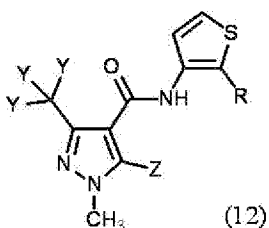
[0068] [一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である前記< 3 0 >に記載の 2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体。

< 3 2 > 一般式 (3) における R が、1, 3-ジメチルブチル基である前記< 3 0 >に記載の 2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体。

< 3 3 > 前記< 1 2 >から< 3 2 >のいずれか 1 項に記載の化合物の、医薬農薬製造中間体としての利用。

< 3 4 > 前記医薬農薬製造中間体が下記一般式 (1 2)

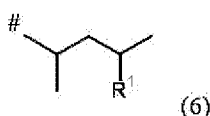
[0069] [化33]



[0070] [一般式 (12) 中、Y および Z は、それぞれ独立にハロゲン原子または水素原子を表す。R は炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。] で表される農園芸用殺菌剤の製造中間体である前記<33>に記載の医薬製造中間体としての利用。

<35> 前記一般式 (12) における R が、下記一般式 (6)

[0071] [化34]



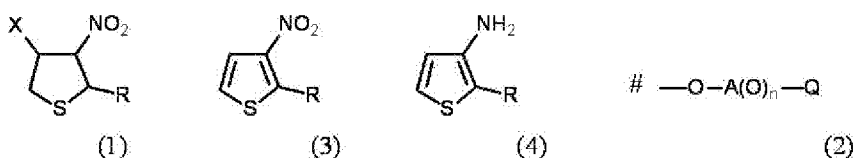
[0072] [一般式 (6) 中、R¹ は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。# は結合位置を表す。] で表される置換基である前記<34>に記載の医薬製造中間体としての利用。

<36> 一般式 (12) における R が 1, 3-ジメチルブチル基、Y がフッ素原子、Z が水素原子である前記<34>に記載の医薬製造中間体としての利用。

発明を実施するための最良の形態

[0073] 本発明の下記一般式 (4) で表される 2-アルキル-3-アミノチオフェン誘導体の製造方法は、下記一般式 (1) で表される化合物を酸化して、下記一般式 (3) で表される化合物を得る工程 (A) と、前記一般式 (3) で表される化合物を還元する工程 (B) と、を含む。

[0074] [化35]

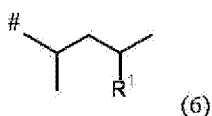


[0075] 一般式（１）、一般式（３）および一般式（４）中、Rは炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数１から１８のアルキル基、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数３から１０のシクロアルキル基、または、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数６から１２のビスシクロアルキル基を表す。Xはヒドロキシ基、ハロゲン原子、または上記一般式（２）で表される置換基を表す。

Aは炭素原子または硫黄原子を表し、Aが炭素原子の場合nは１を表し、Aが硫黄原子の場合nは１または２を表す。Qは炭素数１から１０のアルキル基、炭素数３から１０のシクロアルキル基、炭素数１から１０のハロアルキル基、炭素数１から１０のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数１から６のアルキル基で置換されてもよいアリール基を表す。＃は結合位置を表す。

[0076] 本発明においては前記Rが、下記一般式（６）で表される置換基であることが好ましく、前記Rが、１，３－ジメチルブチル基であることがより好ましい。

[0077] [化36]

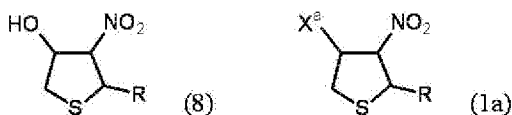


[0078] 一般式（６）中、R¹は水素原子、または、炭素数１から６の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。

[0079] また前記前記工程（Ａ）が、下記一般式（８）で表される化合物から、下記一般式（１a）で表される化合物を得る工程と、前記一般式（１a）で表される化合物から、前記一般式（３）で表される化合物を得る工程と、をさらに含むことが好ましい。

[0080]

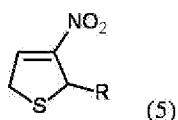
[化37]



[0081] 一般式 (8) および一般式 (1a) 中、Rは前記一般式 (1) におけるRと同一である。X^aはハロゲン原子または前記一般式 (2) で表される置換基を表す。

[0082] また前記工程 (A) が、前記一般式 (1) で表される化合物から、下記一般式 (5) で表される化合物を得る工程 (A-1) と、前記一般式 (5) で表される化合物から、前記一般式 (3) で表される化合物を得る工程 (A-2) と、をさらに含むこともまた好ましい。

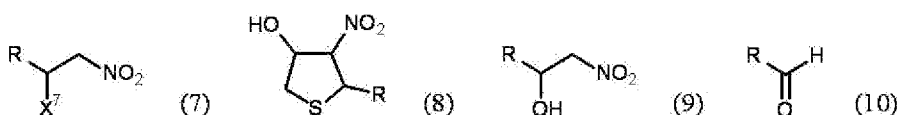
[0083] [化38]



[0084] 一般式 (5) 中、Rは前記一般式 (1) におけるRと同一である。

[0085] また本発明の製造方法は、下記一般式 (7) で表される化合物と、 α -メルカプトアセトアルデヒドまたは1, 4-ジチアン-2, 5-ジオールとを反応させて、下記一般式 (8) で表される化合物を得る工程をさらに含むことが好ましい。さらに前記一般式 (7) で表される化合物を、下記一般式 (9) で表される化合物から得る工程を含むことがより好ましく、前記一般式 (9) で表される化合物を下記一般式 (10) で表される化合物と、ニトロメタンとを反応させて得る工程をさらに含むがより好ましい。

[0086] [化39]

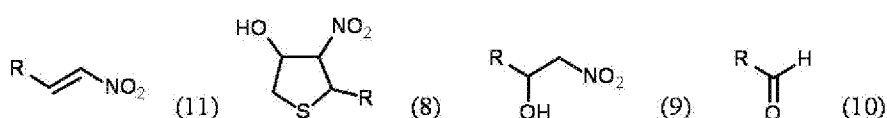


[0087] 一般式 (7) から一般式 (10) 中、Rは前記一般式 (1) におけるRと同一であり、X⁷はハロゲン原子または前記一般式 (2) で表される置換基を表す。

[0088] また本発明の製造方法は、下記一般式 (11) で表される化合物と、 α -

メルカプトアセトアルデヒドまたは 1, 4-ジチアン-2, 5-ジオールとを反応させて、下記一般式 (8) で表される化合物を得る工程を、さらに含むことが好ましい。さらに前記一般式 (11) で表される化合物を、下記一般式 (9) で表される化合物を脱水反応させて得る工程をさらに含むことがより好ましく、前記一般式 (9) で表される化合物を、下記一般式 (10) で表される化合物と、ニトロメタンとを反応させて得る工程を、さらに含むことがより好ましい。

[0089] [化40]



[0090] 一般式 (8) から一般式 (11) 中、Rは前記一般式 (1) におけるRと同一である。

[0091] 以下、本発明をさらに詳細に説明する。

本発明において、一般式 (10) で表されるアルデヒド類、一般式 (9) で表されるヒドロキシニトロアルカン類、一般式 (11) で表されるニトロオレフィン類、一般式 (7) で表されるニトロアルカン類、一般式 (8) で表される 3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン類、一般式 (5) で表される 3-ニトロ-2, 5-ジヒドロチオフェン類、一般式 (1) で表される 3-ニトロテトラヒドロチオフェン類、一般式 (3) で表される 2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体、および一般式 (4) で表される 3-アミノアルキルチオフェン誘導体において、Rで表される炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 4 から 12 のビスシクロアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基

、第二ブチル基、第三ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、シクロヘキシルシクロヘキシル基、ヘキサヒドロインダン-1-イル基、ヘキサヒドロインダン-2-イル基、ヘキサヒドロインダン-4-イル基、ヘキサヒドロインダン-5-イル基、デカヒドロナフタレン-1-イル基、デカヒドロナフタレン-2-イル基などを挙げることができる。

[0092] また、一般式(2)中、Qで表される炭素数1から10のアルキル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基、炭素数1から10のヒドロカルビルオキシ基、炭素数1から6のアルキル基で置換されてもよいアリール基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシ基、エトキシ基、第三ブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ナフチル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4

ーメチルフェニル基などを挙げることができる。

[0093] また、一般式（１０）で表されるアルデヒド類、一般式（９）で表されるヒドロキシニトロアルカン類、一般式（１１）で表されるニトロオレフィン類、一般式（７）で表されるニトロアルカン類、一般式（８）で表される３ーヒドロキシー４ーニトロテトラヒドロチオフェン類、一般式（５）で表される３ーニトロー２，５ージヒドロチオフェン類、一般式（１）で表される３ーニトロテトラヒドロチオフェン類、一般式（３）で表される２ーアルキルー３ーニトロチオフェン誘導体、および一般式（４）で表される２ーアルキルー３ーアミノチオフェン類は、ジアステレオ異性体が存在する場合は、そのいずれか一つの化合物、またはその内２種類以上の任意の割合の混合物でよく、その構造は限定されない。

[0094] また、一般式（１０）で表されるアルデヒド類、一般式（９）で表されるヒドロキシニトロアルカン類、一般式（１１）で表されるニトロオレフィン類、一般式（７）で表されるニトロアルカン類、一般式（８）で表される３ーヒドロキシー４ーニトロテトラヒドロチオフェン類、一般式（５）で表される３ーニトロー２，５ージヒドロチオフェン類、一般式（１）で表される３ーニトロテトラヒドロチオフェン類、一般式（３）で表される２ーアルキルー３ーニトロチオフェン誘導体、および一般式（４）で表される３ーアミノアルキルチオフェン類は、鏡像異性体が存在する場合は、そのいずれか一方の化合物、または両者の任意の割合の混合物でよく、その構造は限定されない。

また、一般式（１１）で表されるニトロオレフィン類は、シス体、トランス体のいずれか一方の化合物、または両者の任意の割合の混合物でよく、その構造は限定されない。

[0095] 本発明で出発化合物として用いられる一般式（１０）で表されるアルデヒドは多くの場合市販されており、容易に入手できる。また、入手困難なものについても種々の製造方法が公知であり、例えば、JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 第75巻 第20号

(1953年) 4995頁に開示されている方法により製造することができる。

[0096] 本発明により開示される新規な製造方法によれば、一般式(9)で表されるヒドロキシニトロアルカン類は、一般式(10)で示されるアルデヒド類とニトロメタンとを塩基の存在下反応させることにより得られる。

一般式(10)で示されるアルデヒド類に対して用いるニトロメタンおよび塩基の当量には特に制限を設けないが、経済的観点から3当量以下とすることが望ましい。

用いる塩基は無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としては、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。塩基として具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、2,6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0097] 本発明の一般式(9)で表されるヒドロキシニトロアルカン類の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒には特に制限はない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニト

リル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0098] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式（１０）で示されるアルデヒド類の重量に対して５０倍量以下とすることが好ましい。

また反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0099] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば一般式（１１）で表されるニトロオレフィン類は、一般式（９）で表されるヒドロキシニトロアルカン類を脱水反応させることで得られる。

本発明のニトロオレフィン類の製造方法においては、反応補助のため酸を用いてもよい。用いる酸は無機の酸、有機の酸のいずれでもよく、またブレンステッド酸、ルイス酸のいずれでもよい。

具体的には例えば、硫酸、発煙硫酸、クロロ硫酸、硝酸、発煙硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩化アルミ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などを挙げることができる。これらの酸は、それぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0100] 本発明のニトロオレフィン類の製造方法においては、反応補助のため塩基を用いてもよい。用いる塩基は無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としてはアルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチ

ルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、2, 6-エチルピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基は、それぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0101] さらに本発明のニトロオレフィン類の製造方法においては、反応補助のため公知の脱水剤を用いてもよい。用いる脱水剤として塩化アセチル、塩化ベンゾイルなどのカルボン酸ハロゲン化物、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などのカルボン酸無水物、塩化トルエンスルホン、塩化メタンスルホン、塩化トリフルオロメタンスルホンなどのスルホン酸ハロゲン化物、塩化チオニル、塩化スルフリル、シュウ酸クロリド、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、五酸化リン、アルカリ金属硫酸塩、アルカリ土類金属硫酸塩、アルカリ土類金属塩酸塩などを挙げることができる。これらの脱水剤は、それぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0102] 本発明のニトロオレフィン類の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒には特に制限はない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式(9)で表されるヒドロキシニトロアルカン類の重量に対して50倍

量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0103] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば、一般式（７）で表されるニトロアルカン類は一般式（９）で表されるヒドロキシニトロアルカン類を公知のエステル化剤またはハロゲン化剤と反応させることにより得られる。

[0104] 本発明の一般式（７）で表されるニトロアルカン類の製造方法においては反応補助のため塩基を用いてもよい。用いる塩基は無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としてはアルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。具体的には水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、２，６－ルチジン、４－ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基は、それぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0105] 本発明の一般式（７）で表されるニトロアルカン類の製造方法に用いるエステル化剤またはハロゲン化剤としては、塩化アセチル、塩化ベンゾイルなどのカルボン酸ハロゲン化物、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などのカルボン酸無水物、塩化トルエンスルホン、塩化メタンスルホン、塩化トリフルオロメタンスルホンなどのスルホン酸ハロゲン化物、塩化チオニル、塩化スルフリル、シュウ酸クロリド、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リンなどを挙げることができる。これらのエステル化剤またはハロゲン化剤はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

。

[0106] 本発明の一般式（７）で表されるニトロアルカン類の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒には特に制限はない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、*N*，*N*－ジメチルホルムアミド、*N*，*N*－ジメチルアセトアミド、*N*－メチルピロリドン等のアミド類、*N*，*N*’－ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げるることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0107] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式（９）で表されるヒドロキシニトロアルカン類の重量に対して５０倍量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0108] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば一般式（８）で表される３－ヒドロキシー４－ニトロテトラヒドロチオフェン類は、一般式（１１）で表されるニトロオレフィン類または一般式（７）で表されるニトロアルカン類と、 α －メルカプトアセトアルデヒドまたは１，４－ジチアン－２，５－ジオールとを反応させることで得られる。

[0109] 反応に際して、一般式（１１）で表されるニトロオレフィン類または一般式（７）で表されるニトロアルカン類に対して用いる α －メルカプトアセトアルデヒドおよび１，４－ジチアン－２，５－ジオールの当量には特に制限を設けないが、経済的観点から（ α －メルカプトアセトアルデヒド換算で）３当量以下とすることが望ましい。 α －メルカプトアセトアルデヒドはそのもの自身を単量体として用いることもできるが、一般に市販されている二量体であ

る 1, 4-ジチアン-2, 5-ジオールがより好適に使用される。

[0110] 本発明の一般式(8)で表される3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン類の製造方法においては、反応補助のため塩基を用いてもよい。用いる塩基は、無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としては、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。塩基として具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0111] 本発明の一般式(8)で表される3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン類の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒には特に制限はない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0112] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式(11)で表されるニトロオレフィン類または一般式(7)で表され

るニトロアルカン類の重量に対して50倍量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0113] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば、一般式(5)で表される3-ニトロ-2,5-ジヒドロチオフェン類は、一般式(8)で表される3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン類を脱水反応させることで得られる。

[0114] 本発明の3-ニトロ-2,5-ジヒドロチオフェン類の製造方法においては、反応補助のため酸を用いてもよい。用いる酸は無機の酸、有機の酸のいずれでもよく、またブレンステッド酸、ルイス酸のいずれでもよい。酸としては、例えば、硫酸、発煙硫酸、クロロ硫酸、硝酸、発煙硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トシル酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩化アルミ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などを挙げることができる。これらの酸はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0115] 本発明の3-ニトロ-2,5-ジヒドロチオフェン類の製造方法においては、反応補助のため塩基を用いてもよい。用いる塩基は無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としてはアルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、2,6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割

合で組み合わせて使用することもできる。

[0116] 本発明の一般式（５）で表される３－ニトロ－２，５－ジヒドロチオフェン類の製造方法においては、反応補助のため公知の脱水剤を用いてもよい。用いる脱水剤として塩化アセチル、塩化ベンゾイルなどのカルボン酸ハロゲン化物、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などのカルボン酸無水物、塩化トルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニルなどのスルホン酸ハロゲン化物、塩化チオニル、塩化スルフリル、シュウ酸クロリド、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、五酸化リン、アルカリ金属硫酸塩、アルカリ土類金属硫酸塩、アルカリ土類金属塩酸塩などを挙げることができる。これらの脱水剤は、それぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0117] 本発明の一般式（５）で表される３－ニトロ－２，５－ジヒドロチオフェン類の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒には特に制限はない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、Ｎ，Ｎ’－ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0118] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式（８）で表される３－ヒドロキシ－４－ニトロテトラヒドロチオフェン類の重量に対して５０倍量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融

点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0119] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば、一般式（１ a）で表される３－ニトロテトラヒドロチオフェン類は、一般式（８）で表される３－ヒドロキシ－４－ニトロテトラヒドロチオフェン類を公知のエステル化剤またはハロゲン化剤と反応させることにより得られる。

[0120] 本発明の一般式（１ a）で表される３－ニトロテトラヒドロチオフェン類の製造方法においては反応補助のため塩基を用いてもよい。用いる塩基は無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としてはアルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。具体的には水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、２，６－ルチジン、４－ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基は、それぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0121] 本発明の一般式（１ a）で表される３－ニトロテトラヒドロチオフェン類の製造方法に用いるエステル化剤またはハロゲン化剤としては、塩化アセチル、塩化ベンゾイルなどのカルボン酸ハロゲン化物、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などのカルボン酸無水物、塩化トルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニルなどのスルホン酸ハロゲン化物、塩化チオニル、塩化スルフリル、シュウ酸クロリド、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リンなどを挙げることができる。これらのエステル化剤またはハロゲン化剤はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0122] 本発明の一般式（１ a）で表される３－ニトロテトラヒドロチオフェン類

の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒には特に制限はない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、2種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0123] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式(8)で表される3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン類の重量に対して50倍量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0124] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば一般式(3)で表される2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体は一般式(5)で表される3-ニトロ-2, 5-ジヒドロチオフェン類もしくは一般式(1a)で表される3-ニトロテトラヒドロチオフェン類を酸化剤を用いて酸化することにより得られる。

[0125] 本発明の一般式(3)で表される2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体の製造方法において、使用される酸化剤としては、マンガン化合物、クロム酸類、四塩化鉛、四塩化オスミウム、四塩化ルテニウム、塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸またはその塩、塩素酸またはその塩、臭素酸またはその塩、酸素、オゾン、過酸化水素、有機過酸化物、有機過酸、塩化スルフリル、塩化チオニル、シュウ酸クロリド、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンなどを挙げることができるが、塩素、塩化スルフリルが好適に使用される。

[0126] 本発明の一般式（３）で表される２－アルキル－３－ニトロチオフェン誘導体の製造方法においては、反応補助のため塩基を用いてもよい。用いる塩基は無機の塩基、有機の塩基のいずれでもよい。無機の塩基としては、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アンモニア類等を用いることができる。有機の塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジン類等を用いることができる。具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、液体アンモニア、アンモニア水溶液、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、２，６－ルチジン、４－ジメチルアミノピリジンなどを挙げることができる。これらの塩基はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0127] 本発明の２－アルキル－３－ニトロチオフェン誘導体の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒に特に制限を設けない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、Ｎ，Ｎ’－ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0128] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式（５）で表される３－ニトロ－２，５－ジヒドロチオフェン類もしくは一般式（１ａ）で表される３－ニトロテトラヒドロチオフェン類の重量に対して５０倍量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融

点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0129] また、本発明により開示される新規な製造方法によれば一般式（４）で表される２－アルキル－３－アミノチオフェン誘導体は一般式（３）で表される２－アルキル－３－ニトロチオフェン誘導体を還元することにより得られる。

[0130] 本発明の２－アルキル－３－アミノチオフェン誘導体の製造方法において使用される還元方法としては接触水素添加法、液体アンモニア中アルカリ金属を用いて還元する方法、鉄、亜鉛、アルミニウム、スズなどの金属による還元法、塩化スズ（ＩＩ）などの金属塩による還元法、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化金属錯体による還元法などを挙げることができるが、接触水素添加法、鉄による還元法および塩化スズ（ＩＩ）による還元法が好適に使用される。

[0131] 本発明の２－アルキル－３－アミノチオフェン誘導体の製造方法においては、適宜溶媒を使用することができるが、用いる溶媒に特に制限を設けない。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、Ｎ，Ｎ’－ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、水などを挙げることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよいが、２種類以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。

[0132] 反応に用いる溶媒の量については特に制限を設けないが、経済的観点から一般式（３）で表される２－アルキル－３－ニトロチオフェン誘導体の重量に対して５０倍量以下とすることが好ましい。

反応温度については特に制限を設けないが、操作効率の観点から溶媒の融点以上沸点以下とすることが好ましい。

[0133] 本発明の２－アルキル－３－アミノチオフェンの製造方法で得られる２－アルキル－３－アミノチオフェンは、農園芸用殺菌剤製造中間体、農園芸用殺虫剤製造中間体、農園芸用除草剤製造中間体、あるいは医薬品製造中間体として利用することができる。例えば、特開平０９－２３５２８２号公報に記載の農園芸用殺菌剤の中間体として有用である。

[0134] 日本出願２００９－１００２１７号の開示はその全体を本明細書に援用する。

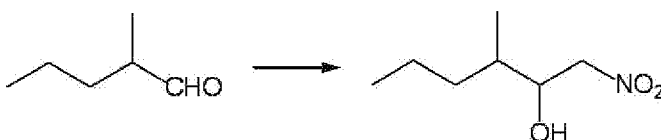
本明細書に記載された全ての文献、特許出願、および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書に参照により取り込まれる。

実施例

[0135] 以下、具体的に説明するために実施例を挙げるが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0136] [実施例 １－１]

[化41]



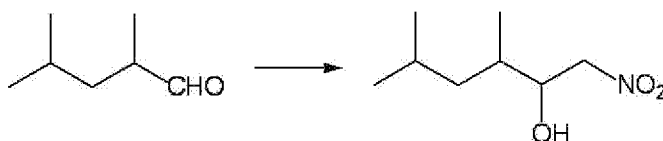
[0137] 水５０ｍｌ、エタノール５０ｍｌ中に４℃で水酸化ナトリウム７．０ｇを溶解させたのち、ニトロメタン１０．７ｇ、２－メチルペンタナール１０．０ｇを加え、室温に戻した後２時間攪拌した。エタノールを減圧下濃縮後、１ｍｏｌ／ｌ塩酸で溶液のｐＨが７付近になるように中和した。酢酸エチルを溶液に加え、飽和食塩水溶液で洗浄して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝８／１）で精製し、３－メチル－１－ニトロ－２－ヘキサノール１３．３ｇ(収率：９４．２％)を得た。

[0138] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 0.90-0.96 (6H, m), 1.18-1.47 (4H, m), 1.62 (1H, m), 4.15 (1H, m)

, 4.39 (2H, m)

[0139] [実施例 1-2]

[化42]



[0140] 水25ml、エタノール25ml中に4℃で水酸化ナトリウム5.0gを溶解させたのち、ニトロメタン7.7g、2,4-ジメチルペンタナール7.2gを加え、室温に戻した後1時間攪拌した。エタノールを減圧下濃縮後、1mol/l塩酸で溶液のpHが7付近になるように中和した。酢酸エチルを溶液に加え、飽和食塩水溶液で洗浄して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、3,5-ジメチル-1-ニトロ-2-ヘキサノール9.0g(収率：81.4%)を得た。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.85-0.95$ (9H, m), $1.12-1.28$ (2H, m), $1.64-1.69$ (2H, m), $4.22-4.24$ (1H, m), $4.44-4.46$ (2H, m)

[0142] [実施例 2-1]

[化43]

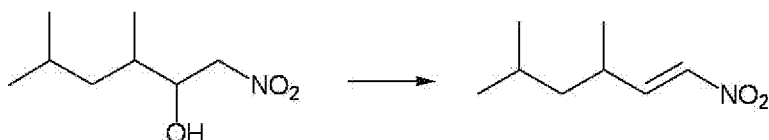


[0143] ジクロロメタン100mlに3-メチル-1-ニトロ-2-ヘキサノール15.0gを溶解させ、続いて4℃でメシルクロライド11.7g、トリエチルアミン18.8gをそれぞれゆっくりと滴下した後、溶液を室温に戻して1時間攪拌した。水で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、3-メチル-1-ニトロヘキサ-1-エン9.0g(収率：81.4%)を得た。

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=0.90-0.93$ (3H, t, 7.2), 1.11-1.13 (3H, d, 6.8), 1.26-1.46 (4H, m), 2.41-4.45 (1H, m), 6.93-6.96 (1H, d, $J=13.2$), 7.16-7.22 (1H, dd, $J=13.8, 5.6$)

[0145] [実施例 2-2]

[化44]

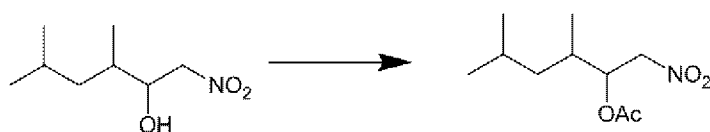


[0146] ジクロロメタン100mlに3, 5-ジメチルー1-ニトロ-2-ヘキサノール9.0gを溶解させ、続いて4℃でメシルクロライド6.5g、トリエチルアミン10.4gをそれぞれゆっくりと滴下した後、溶液を室温に戻して1.5時間攪拌した。水で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、3, 5-ジメチルー1-ニトロヘキサ-1-エン6.8g（収率：83.9%）を得た。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=0.89-0.95$ (6H, m), 1.10-1.12 (3H, d, $J=6.8$), 1.25-1.43 (2H, m), 1.56-1.62 (1H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 6.95-6.99 (1H, d, $J=13.8$), 7.14-7.20 (1H, dd, $J=13.8, 8.3$)

[0148] [実施例 2-3]

[化45]



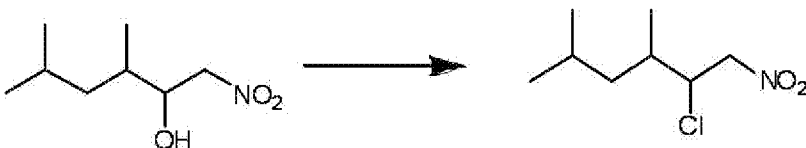
[0149] ピリジン30mlに3, 5-ジメチルー1-ニトロヘキサ-2-オール7

8 gを溶解させ、無水酢酸 10 ml 加えて室温で 2.5 時間攪拌した。酢酸エチルを溶液に加え、1 mol/l の塩酸水溶液および飽和食塩水溶液で洗浄して、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、3, 5-ジメチル-1-ニトロヘキサン-2-イルアセテート 8.4 g (87.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.85-0.95$ (9H, m), $1.12-1.28$ (2H, m), $1.64-1.67$ (2H, m), 2.23 (3H, s), $4.22-4.24$ (2H, m), 4.45 (1H, m)

[0150] [実施例 2-4]

[化46]

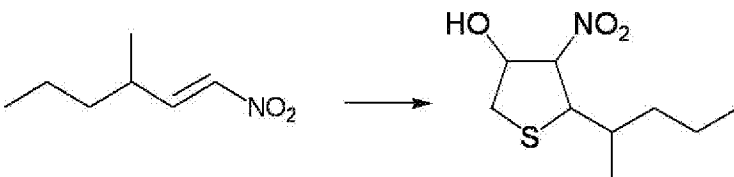


[0151] トルエン 15 ml に 3, 5-ジメチル-1-ニトロ-2-ヘキサノール 2.0 g を溶解させ、塩化チオニル 4.1 g および N, N-ジメチルホルムアミドを 2 滴加えて 80°C で 2.5 時間攪拌した。室温に冷却したのち濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、2-クロロ-3, 5-ジメチル-1-ニトロヘキサン 1.5 g (収率：72.4%) を得た。

[0152] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.86-1.36$ (9H, m), $1.14-1.17$ (2H, m), $1.64-1.68$ (2H, m), $4.40-4.42$ (1H, m), $4.59-4.61$ (2H, m)

[0153] [実施例 3-1]

[化47]



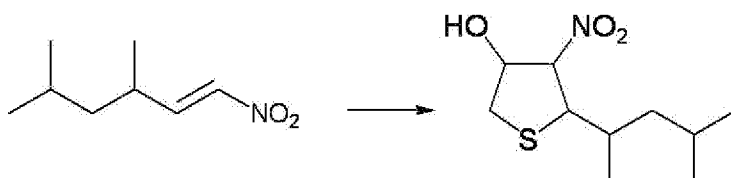
[0154] エタノール 6 ml に 3-メチル-1-ニトロヘキサ-1-エン 0.30 g

を溶解させ、続いてトリエチルアミン 0.32 g、1,4-ジチアン-2,5-ジオール 0.16 g を加えた後、溶液を 50℃ に加熱して 1 時間攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチルで希釈して、1 mol/l の塩酸水溶液、飽和食塩水溶液でそれぞれ洗浄して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、4-ニトロ-5-（ペンタン-2-イル）テトラヒドロチオフェン-3-オール 0.18 g（収率：42.6%）を得た。

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.87-1.03$ (6H, m), $1.22-1.32$ (4H, m), $1.64-1.69$ (1H, m), $2.85-2.91$ (1H, m), $3.08-3.11$ (1H, m), 3.30 (1H, Br s), $3.79-3.85$ (1H, m), $4.70-4.76$ (2H, m)

[0156] [実施例 3-2]

[化48]



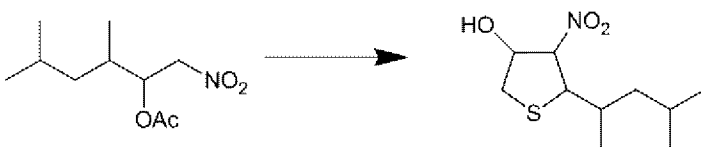
[0157] ジクロロメタン 40 ml に 3,5-ジメチル-1-ニトロヘキサ-1-エン 6.8 g を溶解させ、続いてトリエチルアミン 6.7 g、1,4-ジチアン-2,5-ジオール 3.6 g を加えた後、1.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、1 mol/l の塩酸水溶液、飽和食塩水溶液でそれぞれ洗浄して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラヒドロチオフェン-3-オール 10.9 g（収率：93.5%）を得た。

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.87-1.01$ (6H, m), $1.14-1.28$ (5H, m), $1.64-1.72$ (2H, m), $2.85-3.12$ (3H, m), $4.11-4.31$ (1H, m), $4.70-4.$

8.3 (2H, m)

[0159] [実施例 3-3]

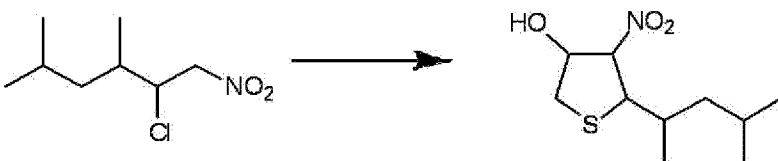
[化49]



[0160] 3, 5-ジメチルー1-ニトロヘキサン-2-イルアセテート 1.20 g をトルエン 7.0 ml に溶解させた後、トリエチルアミン 0.80 g および 1, 4-ジチアン-2, 5-ジオール 0.60 g を加えた。室温で 30 分攪拌したのち、不溶成分をろ過した。ろ液を濃縮したのち、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラヒドロチオフェン-3-オール 1.26 g (99.0%) を得た。

[0161] [実施例 3-4]

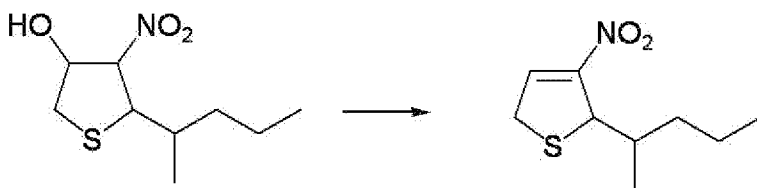
[化50]



[0162] 2-クロロ-3, 5-ジメチルー1-ニトロヘキサン 1.5 g をトルエン 10 ml に溶解させた後、4℃でトリエチルアミン 0.9 g および 1, 4-ジヒドロキシジチアン 0.9 g を加えた。室温で 4.5 時間攪拌したのち、固形物をろ過して、溶液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラチオフェン-3-オール 0.7 g (収率：39.3%) を得た。

[0163] [実施例 4-1]

[化51]

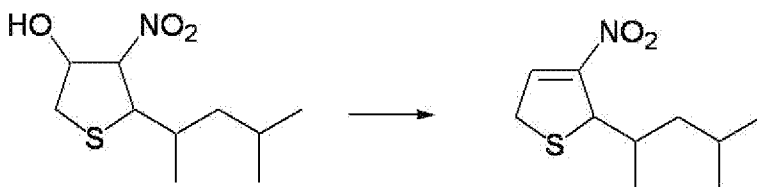


[0164] ジクロロメタン 4 ml に 4-ニトロ-5-(ペンタン-2-イル)テトラヒドロチオフェン-3-オール 150 mg を溶解させ、続いて 4℃ でメシルクロライド 86 mg、トリエチルアミン 138 mg をそれぞれゆっくりと滴下した後、溶液を室温に戻して 3.5 時間攪拌した。水で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、3-ニトロ-2-(ペンタン-2-イル)-2,5-ジヒドロチオフェン 78 mg (収率：57.3%) を得た。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.84-0.98$ (6H, m), 1.17-1.40 (4H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 7.22-7.24 (1H, m)

[0166] [実施例 4-2]

[化52]



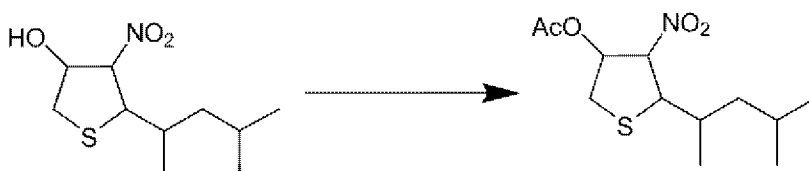
[0167] ジクロロメタン 4 ml に 5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラヒドロチオフェン-3-オール 0.50 g を溶解させ、続いて 4℃ でメシルクロライド 0.27 g、トリエチルアミン 0.33 g をそれぞれゆっくりと滴下した後、溶液を室温に戻して 7.5 時間攪拌した。水で反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、2-(4-メチルペンタン-2-イル)-3-ニトロ-2,5-

ージヒドロチオフェン0.22 g (収率: 47.7%)を得た。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.87-1.00$ (6H, m), $1.15-1.30$ (5H, m), $1.64-1.72$ (2H, m), $3.75-3.79$ (2H, m), $4.60-4.74$ (1H, m), $7.21-7.24$ (1H, m)

[0169] [実施例 4-3]

[化53]

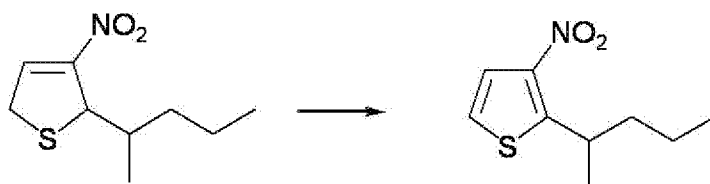


[0170] トルエン10mlに5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラヒドロチオフェン-3-オール1.00 gを溶解させ、ピリジン0.7 gおよび無水酢酸1.4 gをくわえて室温で2時間攪拌した。水で反応を停止させ、1mol/lの塩酸水溶液および飽和食塩水溶液で洗浄して、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=9／1）で精製し、5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラヒドロチオフェン-3-イルアセテート1.10 g (94.8%)を得た。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.87-1.01$ (6H, m), $1.14-1.28$ (5H, m), $1.64-1.72$ (2H, m), 2.41 (3H, s), $2.85-3.12$ (3H, m), $4.11-4.31$ (1H, m), $4.70-4.83$ (2H, m)

[0172] [実施例 5-1]

[化54]

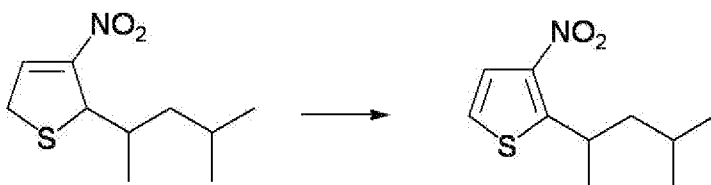


[0173] ジクロロメタン 2 ml に 3-ニトロ-2-(ペンタン-2-イル)-5-ジヒドロチオフェン 78 mg を溶解させ、スルフルクロライド 78 mg のジクロロメタン 2 ml の溶液を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、NH-シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、3-ニトロ-2-(ペンタン-2-イル)チオフェン 69 mg (収率：88.7%) を得た。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.90-0.93$ (3H, m), $1.30-1.42$ (5H, m), $1.60-1.70$ (2H, m), $4.01-4.07$ (1H, m), $7.01-7.10$ (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), $7.53-7.55$ (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$)

[0175] [実施例 5-2]

[化55]



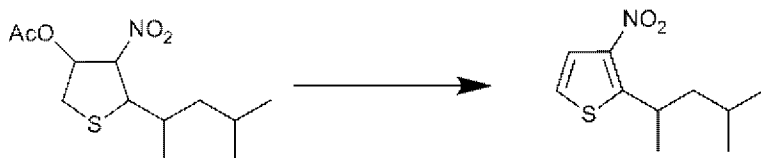
[0176] ジクロロメタン 40 ml に 2-(4-メチルペンタン-2-イル)-3-ニトロ-2,5-ジヒドロチオフェン 2.8 g を溶解させ、スルフルクロライド 2.6 g のジクロロメタン 5 ml の溶液を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、NH-シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、2-(4-メチルペンタン-2-イル)-3-ニトロチオフェン 2.0 g (収率：70.1%) を得た。

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 0.80-0.96$ (6H, m), $1.30-1.34$ (3H, m), $1.44-1.64$ (2H, m), $3.06-3.08$ (1H, m), $4.12-4.14$ (1H, m), $7.09-7.10$

(1 H, d, J = 5.4 Hz), 7.53–7.54 (1 H, d, J = 5.9 Hz)

[0178] [実施例 5–3]

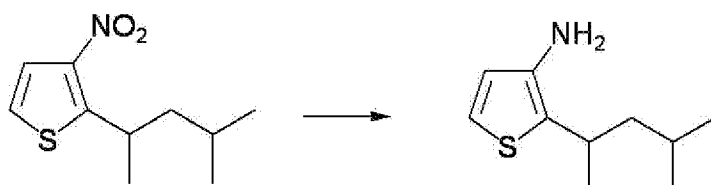
[化56]



[0179] 5-(4-メチルペンタン-2-イル)-4-ニトロテトラヒドロチオフェン-3-イルアセテート 1.10 g を 7 ml のトルエンに溶解させた後、反応溶液を 4℃ に冷却した。その後塩化スルフリル 0.80 g をトルエン 2 ml に溶かしたものをくわえ、室温に戻した後 2 時間攪拌した。水で反応を停止させ、1 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 10／1）で精製し、2-(4-メチルペンタン-2-イル)-3-ニトロチオフェン 0.80 g (85.0%) を得た。

[0180] [実施例 6]

[化57]



[0181] エタノール 6 ml に 2-(4-メチルペンタン-2-イル)-3-ニトロチオフェン 0.33 g を溶解させ、塩化スズ (I) を 0.88 g および濃塩酸を 0.97 g 加えたのち、反応溶液を 70℃ に加熱して 1 時間攪拌した。室温に溶液を冷却した後、1 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液を加えて 5 分間攪拌した。セライト上でろ過し、溶液を酢酸エチルで抽出して、さらに 1 mol/l の水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘ

キサン／酢酸エチル＝8／1）で精製し、2-（4-メチルペンタン-2-イル）-3-アミノチオフェンを0.11 g（収率：39.0％）を得た。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.83–0.98 (6H, m), 1.19–1.60 (5H, m), 2.93–2.95 (1H, m), 3.38 (1H, Br s), 6.41–6.55 (1H, dd, J = 4.9 Hz, 5.4 Hz), 6.93–7.04 (1H, dd, J = 4.9 Hz, 5.4 Hz)

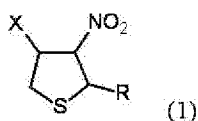
産業上の利用可能性

[0183] 本発明によると、医農薬分野における有効な製造中間体である2-アルキル-3-アミノチオフェン誘導体を効率的に提供することが可能になった。さらに、本発明は工業的にも有利に生産可能であるために産業上の利用価値は高い。

請求の範囲

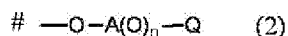
[請求項1] 下記一般式（１）

[化1]



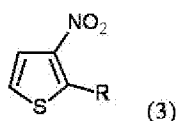
〔一般式（１）中、Rは炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数１から１８のアルキル基、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数３から１０のシクロアルキル基、または、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数６から１２のビスシクロアルキル基を表す。Xはヒドロキシ基、ハロゲン原子、または下記一般式（２）

[化2]



（式中、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、Aが炭素原子の場合 n は 1 を表し、Aが硫黄原子の場合 n は 1 または 2 を表す。Qは炭素数 1 から 10 のアルキル基、炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、炭素数 1 から 10 のハロアルキル基、炭素数 1 から 10 のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数 1 から 6 のアルキル基で置換されてもよいアリール基を表す。＃は結合位置を表す。）で表される置換基を表す。）〕で表される化合物を酸化して、下記一般式（３）

[化3]

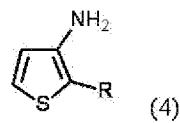


〔一般式（３）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である〕で表される化合物を得る工程（Ａ）と、

前記一般式（３）で表される化合物を還元する工程（Ｂ）と、を含

む下記一般式（４）

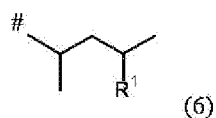
[化4]



[一般式（４）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である]
で表される２－アルキル－３－アミノチオフェン誘導体の製造方法。

[請求項2] 前記Rが、下記一般式（６）

[化5]

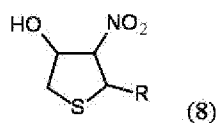


[一般式（６）中、R¹は水素原子、または、炭素数１から６の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。] で表される置換基である請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 前記Rが、１，３－ジメチルブチル基である請求項１または請求項２に記載の製造方法。

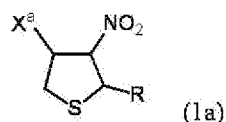
[請求項4] 前記工程（Ａ）が、下記一般式（８）

[化6]



[一般式（８）中、Rは前記一般式（１）におけるRと同一である。
] で表される化合物から、下記一般式（１ a）

[化7]



[一般式（１ a）中、Rは前記一般式（８）におけるRと同一である。
。X^aはハロゲン原子または前記一般式（２）で表される置換基を表す。] で表される化合物を得る工程と、

前記一般式（I a）で表される化合物から、前記一般式（3）で表される化合物を得る工程と、

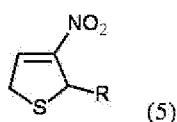
をさらに含む請求項 1 ～請求項 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

[請求項 5]

前記工程（A）が、

前記一般式（1）で表される化合物から、下記一般式（5）

[化 8]



[一般式（5）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。

] で表される化合物を得る工程（A-1）と、

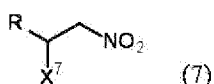
前記一般式（5）で表される化合物から、前記一般式（3）で表される化合物を得る工程（A-2）と、

をさらに含む請求項 1 ～請求項 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

[請求項 6]

下記一般式（7）

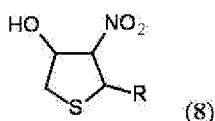
[化 9]



[一般式（7）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一であり、X⁷はハロゲン原子または前記一般式（2）で表される置換基を表す。

] で表される化合物と、 α -メルカプトアセトアルデヒドまたは 1, 4-ジチアン-2, 5-ジオールとを反応させて、下記一般式（8）

[化 10]

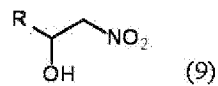


[一般式（8）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。

] で表される化合物を得る工程をさらに含む請求項 1 ～請求項 5 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

[請求項7] 下記一般式（9）

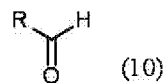
[化11]



[一般式（9）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。
] で表される化合物から、前記一般式（7）で表される化合物を得る工程を、更に含む請求項6に記載の製造方法。

[請求項8] 下記一般式（10）

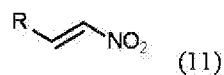
[化12]



[一般式（10）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。
] で表される化合物と、ニトロメタンとを反応させて、前記一般式（9）で表される化合物を得る工程を、さらに含む請求項7に記載の製造方法。

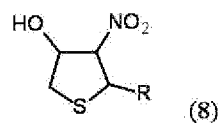
[請求項9] 下記一般式（11）

[化13]



[一般式（11）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。
] で表される化合物と、 α -メルカプトアセトアルデヒドまたは1,4-ジチアン-2,5-ジオールとを反応させて、下記一般式（8）

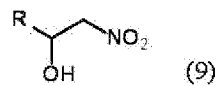
[化14]



[一般式（8）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。
] で表される化合物を得る工程を、さらに含む請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項10] 下記一般式（9）

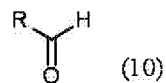
[化15]



[一般式（9）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。
] で表される化合物を脱水反応させて、前記一般式（11）で表される化合物を得る工程を、さらに含む請求項9に記載の製造方法。

[請求項11] 下記一般式（10）

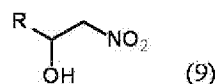
[化16]



[一般式（10）中、Rは前記一般式（1）におけるRと同一である。
] で表される化合物と、ニトロメタンとを反応させて、前記一般式（9）で表される化合物を得る工程を、さらに含む請求項10に記載の製造方法。

[請求項12] 下記一般式（9）

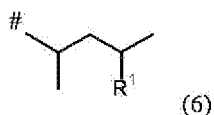
[化17]



[一般式（9）中、Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数6から12のビスシクロアルキル基を表す。] で表されるヒドロキシニトロアルカン誘導体。

[請求項13] 前記一般式（9）におけるRが、下記一般式（6）

[化18]

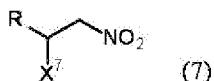


[一般式（６）中、 R^1 は水素原子、または、炭素数１から６の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。]で表される置換基である請求項１２に記載のヒドロキシニトロアルカン誘導体。

[請求項14] 一般式（９）における R が、１，３－ジメチルブチル基である請求項１２に記載のヒドロキシニトロアルカン誘導体。

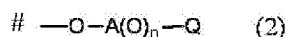
[請求項15] 下記一般式（７）

[化19]



[一般式（７）中、 R は炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数１から１８のアルキル基、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数３から１０のシクロアルキル基、または、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数６から１２のビスシクロアルキル基を表す。 X^7 は、ハロゲン原子、または、下記一般式（２）

[化20]

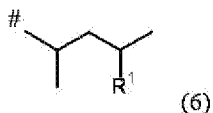


（一般式（２）中、 A は炭素原子または硫黄原子を表し、 A が炭素原子の場合 n は１を表し、 A が硫黄原子の場合 n は１または２を表す。 Q は炭素数１から１０のアルキル基、炭素数３から１０のシクロアルキル基、炭素数１から１０のハロアルキル基、炭素数１から１０のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数１から６のアルキル基で置換

されてもよいアリール基を表す。＃は結合位置を表す。) で表される置換基を表す。] で表されるニトロアルカン誘導体。

[請求項16] 前記一般式(7)におけるRが、下記一般式(6)

[化21]

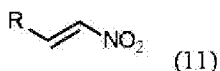


[一般式(6)中、R¹は水素原子、または、炭素数1から6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。] で表される置換基である請求項15に記載のニトロアルカン誘導体。

[請求項17] 前記一般式(7)におけるRが、1, 3-ジメチルブチル基である請求項15に記載のニトロアルカン誘導体。

[請求項18] 下記一般式(11)

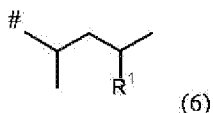
[化22]



[一般式(11)中、Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数6から12のビスシクロアルキル基を表す。] で表されるニトロオレフィン誘導体。

[請求項19] 前記一般式(11)におけるRが、下記一般式(6)

[化23]



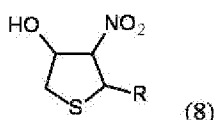
[一般式(6)中、R¹は水素原子、または、炭素数1から6の直鎖

もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。］で表される置換基である請求項 18 に記載のニトロオレフィン誘導体。

[請求項20] 前記一般式（11）における R が、1, 3-ジメチルブチル基である請求項 18 に記載のニトロオレフィン誘導体。

[請求項21] 下記一般式（8）

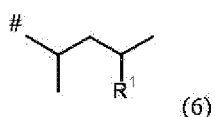
[化24]



[一般式（8）中、R は炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 から 18 のアルキル基、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基、または、炭素数 1 から 10 のアルキル基もしくは炭素数 3 から 10 のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数 6 から 12 のビスシクロアルキル基を表す。］で表される 3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

[請求項22] 前記一般式（8）における R が、下記一般式（6）

[化25]

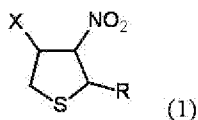


[一般式（6）中、R¹ は水素原子、または、炭素数 1 から 6 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。］で表される置換基である請求項 21 に記載の 3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

[請求項23] 前記一般式（8）における R が、1, 3-ジメチルブチル基である請求項 21 に記載の 3-ヒドロキシ-4-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

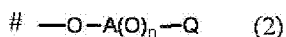
[請求項24] 下記一般式（1）

[化26]



[一般式 (1) 中、Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数6から12のビスシクロアルキル基を表す。Xは、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、または、下記一般式 (2)

[化27]

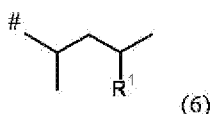


(一般式 (2) 中、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、Aが炭素原子の場合 n は1を表し、Aが硫黄原子の場合 n は1または2を表す。Qは炭素数1から10のアルキル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数1から10のハロアルキル基、炭素数1から10のヒドロカルビルオキシ基、または、炭素数1から6のアルキル基で置換されてもよいアリール基を表す。#は結合位置を表す。) で表される置換基を表す。] で表される3-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体。

[請求項25]

一般式 (1) におけるRが、下記一般式 (6)

[化28]



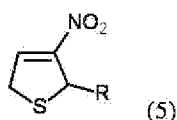
[一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数1から6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である請求項24に記載の3-ニトロテトラヒドロチオフェ

ン誘導体。

[請求項26] 一般式（１）におけるRが、１，３－ジメチルブチル基である請求項２４に記載の３－ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体。

[請求項27] 下記一般式（５）

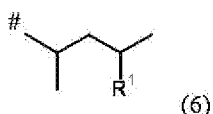
[化29]



[一般式（５）中、Rは炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数１から１８のアルキル基、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数３から１０のシクロアルキル基、または、炭素数１から１０のアルキル基もしくは炭素数３から１０のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数６から１２のビスシクロアルキル基を表す。] で表される３－ニトロ－２，５－ジヒドロチオフエン誘導体。

[請求項28] 一般式（５）におけるRが、下記一般式（６）

[化30]

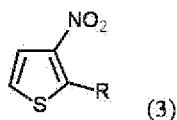


[一般式（６）中、R¹は水素原子、または、炭素数１から６の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。＃は結合位置を表す。] で表される置換基である請求項２７に記載の３－ニトロ－２，５－ジヒドロチオフエン誘導体。

[請求項29] 一般式（５）におけるRが、１，３－ジメチルブチル基である請求項２７に記載の３－ニトロ－２，５－ジヒドロチオフエン誘導体。

[請求項30] 下記一般式（３）

[化31]

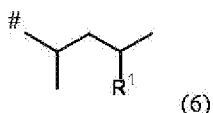


[一般式 (3) 中、Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数6から12のビスシクロアルキル基を表す。] で表される2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体。

[請求項31]

一般式 (3) におけるRが、下記一般式 (6)

[化32]



[一般式 (6) 中、R¹は水素原子、または、炭素数1から6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である請求項30に記載の2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体。

[請求項32]

一般式 (3) におけるRが、1, 3-ジメチルブチル基である請求項30に記載の2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体。

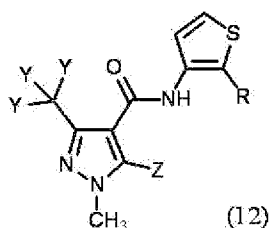
[請求項33]

請求項12から請求項32のいずれか1項に記載の化合物の、医農薬製造中間体としての利用。

[請求項34]

前記医農薬製造中間体が下記一般式 (12)

[化33]

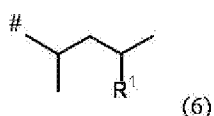


[式中、YおよびZは、それぞれ独立にハロゲン原子または水素原子を表す。Rは炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数1から18のアルキル基、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数3から10のシクロアルキル基、または、炭素数1から10のアルキル基もしくは炭素数3から10のシクロアルキル基で置換されてもよい炭素数6から12のビスシクロアルキル基を表す。] で表される農園芸用殺菌剤の製造中間体である請求項33に記載の医農薬製造中間体としての利用。

[請求項35]

前記一般式(12)におけるRが、下記一般式(6)

[化34]



[一般式(6)中、R¹は水素原子、または、炭素数1から6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。#は結合位置を表す。] で表される置換基である請求項34に記載の医農薬製造中間体としての利用。

[請求項36]

一般式(12)におけるRが1,3-ジメチルブチル基、Yがフッ素原子、Zが水素原子である請求項34に記載の医農薬製造中間体としての利用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D333/36(2006.01)i, C07C205/03(2006.01)i, C07C205/15(2006.01)i,
C07D333/42(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)

C07D333/36, C07C205/03, C07C205/15, C07D333/42

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	O'Connor, C. J. et al., "Facile Synthesis of 3-Nitro-2-substituted Thiophenes", Journal of Organic Chemistry, 2010.04.16, Vol.75, No.8, p.2534-2538, entire text, particularly, abstract, page 2535, fig. 1, scheme 1, page 2536, table 1, THT 26a to 31a, scheme 2, page 2537, table 3, NT 26b to 31b	1-11, 18, 21, 24, 27, 30
X A	US 2545433 A (Haco-Gesellschaft A.G.), 05 December 1949 (05.12.1949), claim 1; example 5 (Family: none)	21, 24 1-20, 22-23, 25-36

☒ 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
02 July, 2010 (02.07.10)

Date of mailing of the international search report
13 July, 2010 (13.07.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 11-228567 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 24 August 1999 (24.08.1999), abstract; claims 1 to 3; paragraphs [0011] to [0012], [0015], [0033] to [0041]; referential examples 5 to 9 (Family: none)	30, 33-34 1-29, 31-32, 35-36
X A	Ballini, R. et al., "Alkylation Orientation Rules in Conjugate Addition of Grignard Reagents to Nitropyrrole and Nitrothiophene Systems", Tetrahedron, 1988, Vol.44, No.20, p.6435-6440, page 6438, scheme 2, compounds 9ba', 9bc' (cited in the paragraphs [0002], [0004] in the specification of the present application)	30 1-29, 31-36
X A	Gronowitz, S. et al., "On the Base-catalyzed Reaction of Some Methyl Nitrothiophenes with Aldehydes. Unexpected Cyclobutane Formation", Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry, 1975, Vol.B29, No.4, p.513-523, compounds II, VIII	30 1-29, 31-36
X A	Kellogg, R. M. et al., "Cyclopropylthiophenes. Syntheses, Reactions, and Ultraviolet Spectra", Journal of Organic Chemistry, 1971, Vol.36, No.16, p.2236-2244, page 2238, scheme I, compound 16	30 1-29, 31-36
A	JP 9-235282 A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 09 September 1997 (09.09.1997), entire text; particularly, abstract; claims 1 to 5, 8 to 12; paragraphs [0012] to [0013], [0016] to [0021], [0025] to [0032], [0035] to [0036] (cited in the paragraph [0133] in the specification of the present application) & US 5747518 A & EP 737682 A1 & CA 2173788 A1 & CN 1146993 A & DE 69618370 T2 & ES 2169773 T3 & KR 100201426 B1	1-36
A	JP 2008-120710 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 29 May 2008 (29.05.2008), entire text; particularly, abstract; claims (cited in the paragraphs [0002], [0003] in the specification of the present application) & WO 2008/056538 A1 & US 2009-326247 A1 & EP 2088145 A1 & CN 101535290 A & AU 2007318713 A1 & MX 2009004928 A	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2009/029844 A1 (The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services), 05 March 2009 (05.03.2009), abstract; page 24, scheme S2; page 25, paragraph [0072], compound S6; paragraph [0073], compound S7 & EP 2188296 A1 & AU 2008292910 A & CA 2698094 A1	12-17, 33 1-11, 18-32, 34-36
X A	Rene, L. et al., "Recherches sur les derives nitres d'interet biologique. XII. Activites contre les microorganismes d'alcoyl-2 nitro-3 2H-chromenes (Studies of nitro-derivatives of biological interest. XII. Activities of 2-alkyl-3-nitro 2H-chromenes against microorganisms)", European Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.12, No.4, p.385-386, abstract, page 386, left column, 5th to 1st lines from the bottom, page 386, right column, lines 1 to 8	12-14, 18-20, 33 1-11, 15-17, 21-32, 34-36
X A	Kitayama, T. et al., "Asymmetric syntheses of nitroalkanols using <i>Pseudomonas</i> sp. lipase: a proposal for the selection of the solvent system of lipase-catalyzed transesterification", Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 1999, Vol.7, No.5-6, p.291-297, abstract, page 292, fig. 1, page 296, 4.3 to 4.6, page 297, 4.8 to 4.11	12, 15 1-11, 13-14, 16-36
X A	WO 2008/082486 A2 (Schering Corp.), 10 July 2008 (10.07.2008), abstract; claim 1; compounds (C), (CC), (D); example 2, compound (C); example 3, compounds (CC), (D) & JP 2010-513492 A & US 2010/0113821 A & EP 2121568 A & CA 2672570 A & CN 101610991 A & MX 2009006720 A	12, 15, 18, 33 1-11, 13-14, 16-17, 19-32, 34-36
X A	JP 49-101393 A (Boehringer, C. H., Sohn), 25 September 1974 (25.09.1974), example 1; page 3, upper right column, lines 12 to 13 & AT 324343 A & CH 581634 A & ES 422248 A	15, 33 1-14, 16-32, 34-36
X A	US 2822252 A (Ethyl Corp.), 04 February 1958 (04.02.1958), example V; column 8, line 47 (Family: none)	15, 33 1-14, 16-32, 34-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Ville, J. et al., "Nitric acid chloride and chloronitroalkanes", Memorial des Poudres, 1959, Vol.41A, No.3295, p.1-90, (abstract) CAPLUS(STN) [online]; [retrieved on 2 July 2010], AN 1962:482601 CAPLUS, DN 57:82601, RN 503-76-4, 3156-75-0, 56889-34-0, 56889-35-1, 57988-25-7, 89211-85-8, 89211-91-6, 89583-29-9	15 1-14,16-36
X A	JP 63-068504 A (Hodogaya Chemical Co., Ltd.), 28 March 1988 (28.03.1988), claims; page 2, table 1, compound nos.1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14 (Family: none)	15,33 1-14,16-32, 34-36
X A	JP 61-115055 A (Hodogaya Chemical Co., Ltd.), 02 June 1986 (02.06.1986), claims; page 2, table 1, compound nos.2, 3 & EP 180854 A2 & DE 3563435 D & AU 4950085 A	15,33 1-14,16-32, 34-36
X A	Concellon, J. et al., "A Convenient Samarium-Promoted Synthesis of Aliphatic (E)-Nitroalkenes under Mild Conditions", Journal of Organic Chemistry, 2007, Vol.72, No.14, p.5421-5423, compounds 3a, 3b, 3c, 3d	18-20 1-17,21-36
X A	Schonhofer, F. et al., "Some new nitro compounds as external antibacterial agents", Arzneimittelforschung, 1948, Vol.8, p.374-376, (abstract) CAPLUS(STN) [online]; [retrieved on 2 July 2010], AN 1959:12389 CAPLUS, DN 53:12389, RN 4550-05-4, 98552-59-1	18-20 1-17,21-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/056702

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.:

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/JP2010/056702

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

The present international application includes the following invention groups 1 to 6.

Invention group 1: The inventions according to claims 1 to 11 relate to a process for producing a 2-alkyl-3-aminothiophene derivative represented by general formula (4) through a 2-alkyl-3-nitrothiophene derivative represented by general formula (3) using a 3-nitrotetrahydrothiophene derivative represented by general formula (1) in the reaction. The inventions according to claims 21 to 23 relate to a 3-hydroxy-4-nitrotetrahydrothiophene derivative represented by general formula (8) itself, which is included in general formula (1) mentioned above. The inventions according to claims 24 to 26 relate to the 3-nitrotetrahydrothiophene derivative represented by general formula (1) itself. Parts of the inventions according to claims 33 to 36 (i.e., parts referring to claims 21 to 26) relate to use of the 3-nitrotetrahydrothiophene derivative represented by general formula (1) as an intermediate for the production of a pharmaceutical or agrichemical agent.

Invention group 2: The inventions according to claims 12 to 14 relate to a hydroxynitroalkane derivative represented by general formula (9) itself. Parts of inventions according to claims 33 to 36 (i.e., parts referring to claims 12 to 14) relate to use of the hydroxynitroalkane derivative represented by general formula (9) as an intermediate for the production of a pharmaceutical or agrichemical agent.

Invention group 3: The inventions according to claims 15 to 17 relate to a nitroalkane derivative represented by general formula (7) itself. Parts of the inventions according to claims 33 to 36 (i.e., parts referring to claims 15 to 17) relate to use of the nitroalkane derivative represented by general formula (7) as an intermediate for the production of a pharmaceutical or agrichemical agent.

Invention group 4: The inventions according to claims 18 to 20 relate to a nitroolefin derivative represented by general formula (11) itself. Parts of the inventions according to claims 33 to 36 (i.e., parts referring to claims 18 to 20) relate to use of the nitroolefin derivative represented by general formula (11) as an intermediate for the production of a pharmaceutical or agrichemical agent.

Invention group 5: The inventions according to claims 27 to 29 relate to a 3-nitro-2,5-dihydrothiophene derivative represented by general formula (5) itself. Parts of the inventions according to claims 33 to 36 (i.e., parts referring to claim 27 to 29) relate to use of the 3-nitro-2,5-dihydrothiophene derivative represented by general formula (5) as an intermediate for the production of a pharmaceutical or agrichemical agent.

Invention group 6: The inventions according to claims 30 to 32 relate to a 2-alkyl-3-nitrothiophene derivative represented by general formula (3) itself. Parts of the inventions according to claims 33 to 36 (i.e., parts referring to claims 30 to 32) relate to use of the 2-alkyl-3-nitrothiophene derivative represented by general formula (3) as an intermediate for the production of a pharmaceutical or agrichemical agent.

(continued to next sheet)

The hydroxynitroalkane derivative represented by general formula (9) in the invention group 2 is a starting compound in the production process of the invention according to claim 7, the nitroalkane derivative represented by general formula (7) in the invention group 3 is a starting compound in the production process of the invention according to claim 6, the nitroolefin derivative represented by general formula (11) in the invention group 4 is a starting compound in the production process of the invention according to claim 9, and the 3-nitro-2,5-dihydrothiophene derivative represented by general formula (5) in the invention group 5 is an intermediate product in the production process of the invention according to claim 5. However, in the production process of the invention according to claim 1 included in the invention group 1, there is found no statement about the use of these compounds.

The 2-alkyl-3-nitrothiophene derivative represented by general formula (3) in the invention group 6 is an intermediate product in the production process of the invention according to claim 1 included in the invention group 1. However, this compound has a different structure from that of the 3-nitrotetrahydrothiophene derivative represented by general formula (1) in the inventions according to claims 21 to 26 included in the invention group 1.

Consequently, it cannot be considered that there is a technical relationship involving one or more of the same or corresponding "special technical features" among these six groups of inventions (PCT Rule 13.2), and these six groups of inventions cannot be regarded as a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept (PCT Rule 13.1).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D333/36(2006.01)i, C07C205/03(2006.01)i, C07C205/15(2006.01)i, C07D333/42(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. C07D333/36, C07C205/03, C07C205/15, C07D333/42

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 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 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/REGISTRY (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
T	O'Connor, C. J. et al., "Facile Synthesis of 3-Nitro-2-substituted Thiophenes", Journal of Organic Chemistry, 2010.04.16, Vol.75, No.8, p.2534-2538, 文献全体, 特に, 要約, p.2535, Figure 1, Scheme 1, p.2536, Table 1, THT 26a~31a, Scheme 2, p.2537, Table 3, NT 26b~31b	1~11, 18, 21, 24, 27, 30

☒ 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

0 2 . 0 7 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 7 . 2 0 1 0

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)

井上 典之

4 P

9 3 6 0

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
X A	US 2545433 A (Haco-Gesellschaft A. G.) 1949. 12. 05, 請求項 1, Example 5 (ファミリーなし)	21, 24 1~20, 22~ 23, 25~36
X A	JP 11-228567 A (三井化学株式会社) 1999. 08. 24, 要約, 請求項 1~3, 【0011】 ~ 【0012】, 【0015】, 【0033】 ~ 【0041】, 参考例 5~9 (ファミリーなし)	30, 33~34 1~29, 31~ 32, 35~36
X A	Ballini, R. et al., "Alkylation Orientation Rules in Conjugate Addition of Grignard Reagents to Nitropyrrole and Nitrothiophene Systems", Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 20, p. 6435-6440 6438 頁, SCHEME 2, 化合物 9ba' 及び 9bc' (本願明細書[0002]及び[0004]で引用)	30 1~29, 31~36
X A	Gronowitz, S. et al., "On the Base-catalyzed Reaction of Some Methyl Nitrothiophenes with Aldehydes. Unexpected Cyclobutane Formation", Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry, 1975, Vol. B29, No. 4, p. 513-523, 化合物 II 及び VIII	30 1~29, 31~36
X A	Kellogg, R. M. et al., "Cyclopropylthiophenes. Syntheses, Reactions, and Ultraviolet Spectra", Journal of Organic Chemistry, 1971, Vol. 36, No. 16, p. 2236-2244, 2238 頁, Scheme I, 化合物 16	30 1~29, 31~36
A	JP 9-235282 A (三井東圧化学株式会社) 1997. 09. 09, 文献全体, 特に、要約, 請求項 1~5, 8~12, 【0012】 ~ 【0013】, 【0016】 ~ 【0021】, 【0025】 ~ 【0032】, 【0035】 ~ 【0036】 (本願明細書[0133]で引用) & US 5747518 A & EP 737682 A1 & CA 2173788 A1 & CN 1146993 A & DE 69618370 T2 & ES 2169773 T3 & KR 100201426 B1	1~36

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 2008-120710 A (三井化学株式会社) 2008.05.29, 文献全体, 特に、要約, クレーム (本願明細書[0002]及び[0003]で引用) & WO 2008/056538 A1 & US 2009-326247 A1 & EP 2088145 A1 & CN 101535290 A & AU 2007318713 A1 & MX 2009004928 A	1～36
X	WO 2009/029844 A1 (The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services) 2009.03.05,	12～17, 33
A	要約, 24 頁, Scheme S2, 25 頁, [0072], 化合物 S6, [0073], 化合 物 S7 & EP 2188296 A1 & AU 2008292910 A & CA 2698094 A1	1～11, 18～ 32, 34～36
X	Rene, L. et al., "Recherches sur les derives nitres d'interet biologique. XII. Activites contre les microorganismes d'alcoyl- 2 nitro-3 2H-chromenes (Studies of nitro-derivatives of	12～14, 18～ 20, 33
A	biological interest. XII. Activities of 2-alkyl-3-nitro 2H-chromenes against microorganisms)", European Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.12, No.4, p.385-386 要約, 386 頁左欄下 5～1 行, 386 頁右欄 1～8 行	1～11, 15～ 17, 21～32, 34～36
X	Kitayama, T. et al., "Asymmetric syntheses of nitroalkanols using <i>Pseudomonas</i> sp. lipase: a proposal for the selection of	12, 15
A	the solvent system of lipase-catalyzed transesterification", Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 1999, Vol.7, No.5-6, p.291-297 要約, 292 頁, Fig.1, 296 頁, 4.3～4.6, 297 頁, 4.8～4.11	1～11, 13～ 14, 16～36
X	WO 2008/082486 A2 (Schering Corporation) 2008.07.10, 要約, 請求項1, 化合物(C), 化合物(CC), 化合物(D), 実施例2, 化	12, 15, 18, 33
A	合物(C), 実施例3, 化合物(CC), 化合物(D) & JP 2010-513492 A & US 2010/0113821 A & EP 2121568 A & CA 2672570 A & CN 101610991 A & MX 2009006720 A	1～11, 13～ 14, 16～17, 19～32, 34～ 36

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
X	JP 49-101393 A (Boehringer, C. H., Sohn) 1974.09.25, 例 1, 3 頁右上欄 12~13 行	15, 33
A	& AT 324343 A & CH 581634 A & ES 422248 A	1~14, 16~ 32, 34~36
X	US 2822252 A (Ethyl Corporation) 1958.02.04, Example V, 8 欄 47 行	15, 33
A	(ファミリーなし)	1~14, 16~ 32, 34~36
X	Ville, J. et al., "Nitric acid chloride and chloronitroalkanes", Memorial des Poudres, 1959, Vol.41A, No.3295, p.1-90, (abstract)	15
A	CAPLUS(STN) [online]; [retrieved on 2 July 2010], AN 1962:482601 CAPLUS, DN 57:82601, RN 503-76-4, 3156-75-0, 56889-34-0, 56889-35-1, 57988-25-7, 89211-85-8, 89211-91-6, 89583-29-9	1~14, 16~36
X	JP 63-068504 A (保土谷化学工業株式会社) 1988.03.28, クレーム, 2 頁, 第 1 表, 化合物 No. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14	15, 33
A	(ファミリーなし)	1~14, 16~ 32, 34~36
X	JP 61-115055 A (保土谷化学工業株式会社) 1986.06.02, クレーム, 2 頁, 第 1 表, 化合物 No. 2, 3	15, 33
A	& EP 180854 A2 & DE 3563435 D & AU 4950085 A	1~14, 16~ 32, 34~36
X	Concellon, J. et al., "A Convenient Samarium-Promoted Synthesis of Aliphatic (E)-Nitroalkenes under Mild Conditions",	18~20
A	Journal of Organic Chemistry, 2007, Vol.72, No.14, p.5421-5423, 化合物 3a, 3b, 3c, 3d	1~17, 21~36
X	Schonhofer, F. et al., "Some new nitro compounds as external antibacterial agents",	18~20
A	Arzneimittel-Forschung, 1948, Vol.8, p.374-376, (abstract) CAPLUS(STN) [online]; [retrieved on 2 July 2010], AN 1959:12389 CAPLUS, DN 53:12389, RN 4550-05-4, 98552-59-1	1~17, 21~36

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。

別紙を参照。

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。

< 第Ⅲ欄の続き >

この国際出願は、以下の発明群 1 ～ 6 を含んでいる。

発明群 1 : 請求項 1 ～ 1 1 に係る発明は、一般式 (1) で表される 3 - ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体を反応に用い、一般式 (3) で表される 2 - アルキル - 3 - ニトロチオフエン誘導体を経て、一般式 (4) で表される 2 - アルキル - 3 - アミノチオフエン誘導体を製造する方法に関するものであり、請求項 2 1 ～ 2 3 に係る発明は、前記一般式 (1) に含まれる一般式 (8) で表される 3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体自体に関するものであり、請求項 2 4 ～ 2 6 に係る発明は、前記一般式 (1) で表される 3 - ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体自体に関するものであり、請求項 3 3 ～ 3 6 に係る発明の一部 (請求項 2 1 ～ 2 6 を引用する部分) は、前記一般式 (1) で表される 3 - ニトロテトラヒドロチオフエン誘導体の医農薬製造中間体としての利用に関するものである。

発明群 2 : 請求項 1 2 ～ 1 4 に係る発明は、一般式 (9) で表されるヒドロキシニトロアルカン誘導体自体に関するものであり、請求項 3 3 ～ 3 6 に係る発明の一部 (請求項 1 2 ～ 1 4 を引用する部分) は、前記一般式 (9) で表されるヒドロキシニトロアルカン誘導体の医農薬製造中間体としての利用に関するものである。

発明群 3 : 請求項 1 5 ～ 1 7 に係る発明は、一般式 (7) で表されるニトロアルカン誘導体自体に関するものであり、請求項 3 3 ～ 3 6 に係る発明の一部 (請求項 1 5 ～ 1 7 を引用する部分) は、前記一般式 (7) で表されるニトロアルカン誘導体の医農薬製造中間体としての利用に関するものである。

発明群 4 : 請求項 1 8 ～ 2 0 に係る発明は、一般式 (1 1) で表されるニトロオレフィン誘導体自体に関するものであり、請求項 3 3 ～ 3 6 に係る発明の一部 (請求項 1 8 ～ 2 0 を引用する部分) は、前記一般式 (1 1) で表されるニトロオレフィン誘導体の医農薬製造中間体としての利用に関するものである。

発明群 5 : 請求項 2 7 ～ 2 9 に係る発明は、一般式 (5) で表される 3 - ニトロ - 2 , 5 - ジヒドロチオフエン誘導体自体に関するものであり、請求項 3 3 ～ 3 6 に係る発明の一部 (請求項 2 7 ～ 2 9 を引用する部分) は、前記一般式 (5) で表される 3 - ニトロ - 2 , 5 - ジヒドロチオフエン誘導体の医農薬製造中間体としての利用に関するものである。

発明群 6 : 請求項 3 0 ～ 3 2 に係る発明は、一般式 (3) で表される 2 - アルキル - 3 - ニトロチオフエン誘導体自体に関するものであり、請求項 3 3 ～ 3 6 に係る発明の一部 (請求項 3 0 ～ 3 2 を引用する部分) は、前記一般式 (3) で表される 2 - アルキル - 3 - ニトロチオフエン誘導体の医農薬製造中間体としての利用に関するものである。

(続きあり)

上記発明群 2 における一般式 (9) で表されるヒドロキシニトロアルカン誘導体は、請求項 7 に係る発明の製造方法における出発化合物であり、上記発明群 3 における一般式 (7) で表されるニトロアルカン誘導体は、請求項 6 に係る発明の製造方法における出発化合物であり、上記発明群 4 における一般式 (11) で表されるニトロオレフィン誘導体は、請求項 9 に係る発明の製造方法における出発化合物であり、上記発明群 5 における一般式 (5) で表される 3-ニトロ-2,5-ジヒドロチオフェン誘導体は、請求項 5 に係る発明の製造方法における中間生成物である。しかしながら、上記発明群 1 の請求項 1 に係る発明の製造方法は、これらの化合物を用いるものとはされていない。

また、上記発明群 6 における一般式 (3) で表される 2-アルキル-3-ニトロチオフェン誘導体は、上記発明群 1 の請求項 1 に係る発明の製造方法における中間生成物であるが、上記発明群 1 の請求項 21 ~ 26 に係る発明における一般式 (1) で表される 3-ニトロテトラヒドロチオフェン誘導体とは、別異の構造の化合物である。

したがって、これら 6 つの発明群は、それらの間に、一又は二以上の同一の又は対応する「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係があるとは認められず (PCT 規則 13.2)、単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとは認められない (PCT 規則 13.1)。