

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506380

(P2005-506380A)

(43) 公表日 平成17年3月3日(2005.3.3)

|                            |                     |             |
|----------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | F I                 | テーマコード (参考) |
| <b>C07C 249/16</b>         | C O 7 C 249/16      | 4 H O O 6   |
| <b>C07C 251/86</b>         | C O 7 C 251/86      | 4 H O 3 9   |
| // <b>C07B 61/00</b>       | C O 7 B 61/00 3 0 0 |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2003-538120 (P2003-538120) | (71) 出願人 | 500060825<br>アベシア・リミテッド                            |
| (86) (22) 出願日 | 平成14年10月2日 (2002.10.2)       |          | イギリス国マンチェスター エム9・8ズ<br>イーエス, ブラックリー, ヘクサゴン・ハ<br>ウス |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成16年4月23日 (2004.4.23)       | (74) 代理人 | 100089705<br>弁理士 社本 一夫                             |
| (86) 国際出願番号   | PCT/GB2002/004459            | (74) 代理人 | 100076691<br>弁理士 増井 忠式                             |
| (87) 国際公開番号   | W02003/035604                | (74) 代理人 | 100075270<br>弁理士 小林 泰                              |
| (87) 国際公開日    | 平成15年5月1日 (2003.5.1)         | (74) 代理人 | 100080137<br>弁理士 千葉 昭男                             |
| (31) 優先権主張番号  | 0125442.4                    | (74) 代理人 | 100096013<br>弁理士 富田 博行                             |
| (32) 優先日      | 平成13年10月23日 (2001.10.23)     |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 英国 (GB)                      |          |  |

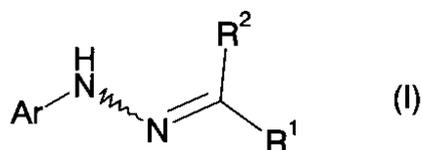
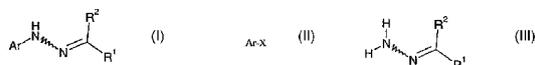
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規プロセス

(57) 【要約】

式 (I) :

【化 1】



(式中、Arは、場合によっては置換されている芳香族炭素環若しくは複素環を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は独立に水素、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル、C(0)C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキル若しくは場合によっては置換されているアリールを示し、但しR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は共に水素ではないことを条件とする)

の化合物の調製方法であって、

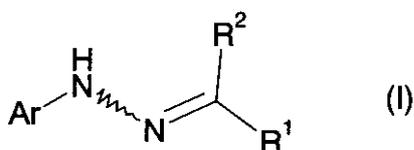
Pd(II)塩、配位子及びI族若しくはII族金属水酸化物塩基の存在下で、7よりも大きなpHにて、水性条件下で、式 (II) :

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

(式中、Arは、場合によっては置換されている芳香族炭素環若しくは複素環を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は独立に水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-10</sub>アルキル若しくは場合によっては置換されているアリールを示し、但しR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は共に水素ではないことを条件とする)

の化合物の調製方法であって、

Pd(II)塩、配位子及びI族若しくはII族金属水酸化物塩基の存在下で、7よりも大きなpHにて、水性条件下で、式(II) :

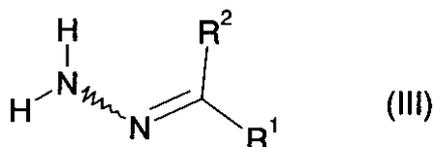
## 【化 2】



20

(式中、Arは、式(I)に関して規定したものと同一であり、Xは残基を示す)の化合物と、式(III) :

## 【化 3】



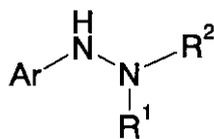
30

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)について規定したものと同一である)の化合物とを一緒に反応させることを含む方法。

## 【請求項 2】

さらに、前記式(I)の化合物を式(IV) :

## 【化 4】



(IV)

40

(式中、Ar、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(I)について規定したものと同一である)の化合物に加水分解することを含む請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記Arは、場合によっては置換されているフェニルである、請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立にC<sub>1-8</sub>アルキル、フェニル又は1種以上のC<sub>1-8</sub>アルキル、ハロゲン

50

、シアノ、ニトロ、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、アクリルアミノ、及び $C_{1-6}$ アルコキシ（それ自身は、場合によっては $C_{1-6}$ アルコキシで置換されている）で置換されているフェニルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記触媒は、塩化パラジウム又は酢酸パラジウムである、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記配位子は、2、2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル又は(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルである請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項7】

前記塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化リチウム又はマグネシウム、カルシウム若しくはセシウムの水酸化物若しくは酸化物である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

pHは、9よりも大きい、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アリールヒドラゾン類の調製プロセス及びアリールヒドラジン類を作るためにアリールヒドラゾン類を用いることに関する。

20

【背景技術】

【0002】

アリールヒドラジン類は、農芸化学及び製薬合成プロセスにおける中間体として、特に複素環を有する化合物の合成における中間体として広範囲に用いられている。

「J. Am. Chem. Soc., (1998) 120, 6621-2」には、非親水性塩基を用いる無水条件下でのヒドラジン類のパラジウム触媒調製が記載されている。このような非水性条件を用いることにより、結果的に、プロセスを高価なものとし、高い化学的酸素要求量(COD)を有する溶出物を創製する。これらの因子により、このプロセスはヒドラジン類の大規模製造には不向きなである。

30

【発明の開示】

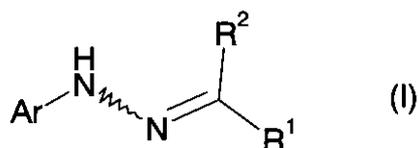
【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明によれば、式(1)：

【0004】

【化1】



40

【0005】

(式中、Arは、場合によっては置換されている芳香族炭素環又は複素環を表し； $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C(=O)C_{1-10}$ アルキルもしくは場合によっては置換されているアリールを表し、但し、 $R^1$ 及び $R^2$ は共に水素ではないことを条件とする)

の化合物の調製プロセスが提供される。本プロセスは、式(II)：

【0006】

【化2】

50

## Ar-X (II)

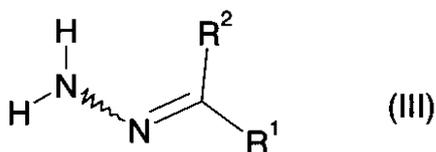
【0007】

(式中、Arは、式(1)に関して定義したものであり、Xは、残基を表す)

の化合物と、式(III)：

【0008】

【化3】



10

【0009】

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(1)に関して定義したものである)

の化合物とを、水性条件下で、Pd(II)塩、配位子及びI族又はII族金属水酸化物塩基の存在下で、7を越えるpHにて、反応させることを含む。

【0010】

「アルキル」なる表現は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する完全に飽和した直鎖もしくは分枝炭化水素鎖を示す。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、t-ブチル及びn-ヘキシルを挙げることができる。「アルコキシ」及び「ハロアルキル」などの表現は、これに準じて解釈されるべきである。

20

【0011】

本明細書において、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

ハロアルキル基は、1個以上の同一若しくは異なるハロゲン原子で置換されたアルキル基であり、例えば、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

30

【0012】

反応は、好ましくは空気の不在下で行われる。

反応は水相で生じるが、場合によっては有機溶剤が添加されていてもよい。適切な有機溶剤としては、例えばメチル置換ベンゼン類など芳香族炭素環などの炭化水素類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、メタノール、エタノール及びオクタノールなどのアルコール類がある。

【0013】

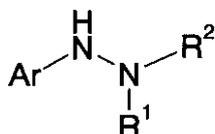
好ましい有機溶剤は、メチル置換ベンゼン類などの芳香族炭素環炭化水素類である。特に有用な有機溶剤は、トルエン又はキシレンである。

式(1)の化合物は、式(IV)：

40

【0014】

【化4】



(IV)

50

## 【0015】

(式中、Ar、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(1)に関して規定したものである)

のアリールヒドラジン化合物に加水分解されてもよい。加水分解は、例えば鉱酸などの酸による加水分解など、多くの方法により行うことができる標準的な有機物変換 (organic transformation) である。適切なプロセス及び条件は、DE Bergbreiter及びM Momongenの "Comprehensive Organic Synthesis" (1991)、2、523-524及びE. Enders、Houben-Weylの "Methoden der Organischen Chemie"、Stickstoff Verbindungen I、10/2 (1967)、p310-312に記載されているようなものである。

## 【0016】

本発明のプロセスは、水性条件下で、単純で高価でない無機塩基を用いて、アリールヒドラゾン類及びアリールヒドラジン類の調製を行うことができ、高価な塩基 (カリウム - t - ブトキシド) 及び無水条件を用いる従来のプロセスに記載されているものに対して比較的低廉である。

## 【0017】

反応は、広範囲の炭素環式アリール基に適用することができる。典型的な芳香族炭素環式基Ar及びアリール基R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、単環、二環若しくは三環であってもよい環系である。このような環の例としては、フェニル、ナフタレニル (naphthalenyl)、アントラセニル (anthracenyl) 又はフェナントレニル (phenanthrenyl) を挙げることができ、好ましくはフェニルである。

## 【0018】

典型的な芳香族複素環式環Arは、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、単環若しくは2個以上の縮合環のいずれかからなる芳香族環系である。好ましくは、単環は3個までのヘテロ原子を含み、二環系は4個までのヘテロ原子を含む。ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されることが好ましい。このような基の例としては、フリル (furyl)、チエニル (thienyl)、ピロリル (pyrrolyl)、ピラゾリル (pyrazolylyl)、イミダゾリル (imidazolylyl)、1,2,3-トリアゾリル (1,2,3-triazolylyl)、1,2,4-トリアゾリル (1,2,4-triazolylyl)、オキサゾリル (oxazolylyl)、イソオキサゾリル (isoxazolylyl)、チアゾリル (thiazolylyl)、イソチアゾリル (isothiazolylyl)、1,2,3-オキサジアゾリル (1,2,3-oxadiazolylyl)、1,2,4-オキサジアゾリル (1,2,4-oxadiazolylyl)、1,3,4-オキサジアゾリル (1,3,4-oxadiazolylyl)、1,2,5-オキサジアゾリル (1,2,5-oxadiazolylyl)、1,2,3-チアジアゾリル (1,2,3-thiadiazolylyl)、1,2,4-チアジアゾリル (1,2,4-thiadiazolylyl)、1,3,4-チアジアゾリル (1,3,4-thiadiazolylyl)、1,2,5-チアジアゾリル (1,2,5-thiadiazolylyl)、ピリジル (pyridyl)、ピリミジニル (pyrimidinyl)、ピリダジニル (pyridazinyl)、ピラジニル (pyrazinyl)、1,2,3-トリアジニル (1,2,3-triazinyl)、1,2,4-トリアジニル (1,2,4-triazinyl)、1,3,5-トリアジニル (1,3,5-triazinyl)、ベンゾフリル (benzofuryl)、ベンズイソフリル (benziso furyl)、ベンゾチエニル (benzothienyl)、ベンズイソチエニル (benziso thienyl)、インドリル (indolyl)、イソインドリル (iso indolyl)、インドゾリル (indazolyl)、ベンゾチアゾリル (benzothiazolylyl)、ベンズイソチアゾリル (benziso thiazolylyl)、ベンズオキサゾリル (benzoxazolylyl)、ベンズイソオキサゾリル (benziso oxazolylyl)、ベンズイミダゾリル (benzimidazolyl)、キノリニル (quinolinyl)、イソキノリニル (isoquinolinyl)、シノリニル (cinnolinyl)、フタラジニル (phthalazinyl)、キナゾリニル (quinazolinyl)、キノキサリニル (quinoxalinylyl)、ナフチリジニル (naphthyridinyl)、ベンゾトリアジニル (benzotriazinyl)、プリニル (purinyl)、プテリジニル (pteridinyl) 及びインドリジニル (indolizinylyl) を挙げる事ができる。ヘテロ芳香族基の好ましい例としては、ピリジル (pyridyl)、ピリミジル (pyrimidyl)、トリアジニル (triazinyl)、チエニル (thienyl)、フリル (furyl)、オキサゾリル (oxazolylyl)、イソキサゾリル (isoxazolylyl)、及びチアゾリル (thiazolylyl) を挙げる事ができる。

## 【0019】

10

20

30

40

50

Arに対する好ましい環は、フェニルである。

基 $R^1$ 、 $R^2$ 及びArが置換されている場合、置換基は、アルキル基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、アミノ基、アクリルアミノ基、 $\text{HO}_2\text{C}$ 基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基(それ自身は場合によっては $\text{C}_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい)、アリーール( $\text{C}_{1-4}$ )アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基、フェニル基、ハロフェニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルフェニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル-フェニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシフェニル基、ヘテロアリーール基、アリーールオキシ基、アリーールカルボニルオキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルオキシ基、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基、 $\text{C}_{5-7}$ シクロアルケニル基及びホスホナート(phosphonato)基から、独立に選択される1種以上の基である。ここで、アリーール及びヘテロアリーールは、Arについて規定された意味を有し、ヘテロシクリル(複素環)は、少なくとも1個のヘテロ原子を有し且つ単環若しくはそれぞれが1個又は2個の独立に選択された( $\text{C}_{1-6}$ )アルキル基で置換されていてもよいピロリジン(pyrrolidine)、ピペリジン(piperidine)、チオモルフォリン(thiomorpholine)及びモルフォリン(morpholine)などの2個以上の縮合環のいずれかからなる非芳香族環系を意味する。基が1個以上の置換基を有する場合、置換基は同一でも異なるものでもよい。

10

【0020】

$R^1$ 、 $R^2$ 及びArに対する好ましい置換基としては、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキル基、アクリルアミノ基、及び $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基(それ自身は場合によっては $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)を挙げることができる。

20

【0021】

$R^1$ 、 $R^2$ 及びArに対するより好ましい置換基としては、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン基、ニトロ基、トリフルオロメチル基及び $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を挙げることができる。

好ましくは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に $\text{C}_{1-8}$ アルキル、フェニル又は1個以上の $\text{C}_{1-8}$ アルキル基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキル基、アクリルアミノ基、及び $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基(それ自身は場合によっては $\text{C}_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい)で置換されたフェニルである。

【0022】

より好ましくは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、独立に、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、フェニル又は1個以上の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン基、ニトロ基、トリフルオロメチル基もしくは $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基で置換されたフェニルである。

30

【0023】

好ましいArは、フェニル又は1種以上の $\text{C}_{1-8}$ アルキル基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、 $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキル基、アクリルアミノ基、及び $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基(それ自身は場合によっては $\text{C}_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい)で置換されたフェニルである。

【0024】

より好ましいArは、フェニル又は1種以上の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン基、ニトロ基、トリフルオロメチル基もしくは $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基で置換されたフェニルである。

好ましい残基Xは、I、Br、Cl、-O-トリフレート(triflate)又はO-トシレート(tosylate)である。

40

【0025】

本発明により調製され得る適切な化合物としては、3-トリフルオロメチル-フェニルヒドラジン、4-メトキシ-フェニルヒドラジン、4-ニトロ-フェニルヒドラジン及び4-クロロ-フェニルヒドラジンを挙げることができる。

【0026】

好ましくは、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水酸化リチウム又はマグネシウム、カルシウム若しくはセシウムの水酸化物もしくは酸化物である。

Pd(II)塩触媒は、好ましくは塩化パラジウム又は酢酸パラジウムである。

【0027】

50

好ましくは、配位子は、ラセミ化合物として若しくは(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル) (S)-(-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) )としてのいずれかである2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) (BINAP)である。配位子の機能は、触媒種を発生させることである。

【0028】

反応は、好ましくは50 ~ 150 の温度で行われる。

より好ましい温度は、70 ~ 130 であり、さらに好ましくは80 ~ 100 である。

【0029】

反応は、周囲圧力又は上昇した圧力にて行われてもよい。

式(II)の化合物と式(III)の化合物との比率は、好ましくは3:1 ~ 1:3であり、より好ましくは1.5:1 ~ 1:1.5であり、さらに好ましくは1:1である。

【0030】

好ましくは、pHは9よりも大きく、より好ましくは10よりも大きい。

以下、実施例により本発明を説明する。特にことわらない限り、すべての部及び%は重量部又はwt%である。

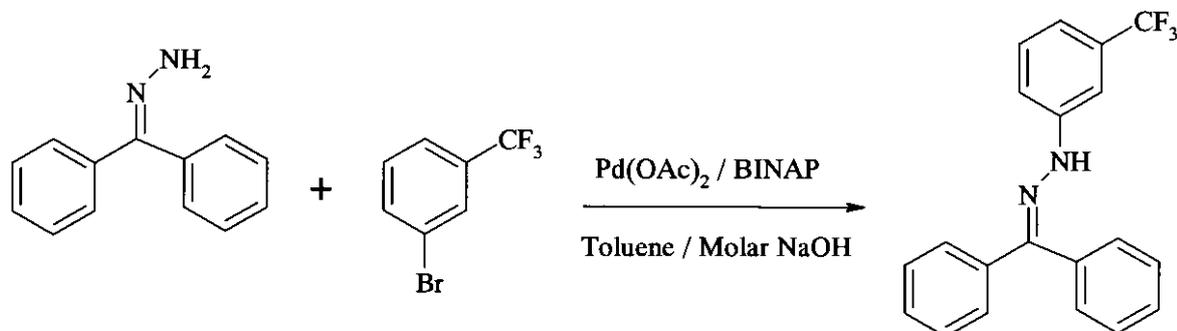
【実施例1】

【0031】

本実施例は、N-(3-ベンゾトリフルオロ)-ベンゾフェノンヒドラゾンの調製を示す。

【0032】

【化5】



【0033】

【表1】

## 物質

| 物質                   | MWt   | 質量<br>Grams | 100% Wt<br>Grams | Gram<br>Mole | モル比   |
|----------------------|-------|-------------|------------------|--------------|-------|
| 3-プロモベンゾトリフルオ<br>ライド | 225   | 2.49        | 2.47             | 0.011        | 1.0   |
| ベンゾフェノンヒドラゾン         | 196   | 2.25        | 2.16             | 0.011        | 1.0   |
| (S)-(-)-BINAP        | 622.7 | 0.128       | 0.124            | 0.0002       | 0.018 |
| 酢酸パラジウム              | 224.5 | 0.034       | 0.034            | 0.00025      | 0.023 |
| トルエン(脱ガス)            | 92    | 15mls       | 13.0             | 0.141        | 12.84 |
| 1.0 Molar NaOH       | 40    | 15 ml       | 0.6              | 0.015        | 1.36  |

10

## 【 0 0 3 4 】

ヘリウムで脱ガスしたトルエン(15ml; 13.0gm)を、窒素バブラー、攪拌機及びサーモメータ付の乾燥窒素パージフラスコに装填し、攪拌を開始した。酢酸パラジウム(0.034gm)及びBINAP(0.124gm)を速やかに添加して、攪拌して、黄色の溶液を得た。次いで、3-プロモベンゾトリフルオライド(2.47gm)を周囲温度にて添加して、5分間攪拌した後、黄色の溶液にベンゾフェノンヒドラゾン(2.16gm)を装填して、暗赤色に変色させた。ヘリウムで脱ガスしたモル濃度(Molar)水酸化ナトリウム溶液(15mls.)を添加して、得られた混合物を加熱して、20分を越えて還流(85-90°C)した。2層混合物を還流しながら合計8時間攪拌したところ、GC分析は反応が完了したことを示した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、分液漏斗に移して下方の水層を分離した。トルエン層を水(10ml)で洗浄し、減圧下でロータリエバポレータで蒸発させて、粗明茶色で粘性の残油として、課題のヒドラゾンを得た。

20

粗生成物の質量 = 3.72gm

強度(GC面積%) = 87.8%

収率(GC面積%強度に基づく) = 87.3%

30

## 【 実施例 2 】

## 【 0 0 3 5 】

本実施例は、N-(3-ベンゾトリフルオロ)-ベンゾフェノンヒドラゾンの調製を示す。

## 【 0 0 3 6 】

## 【 表 2 】

| 物質               | Act. wt. g | Str. %<br>w/w | 100%<br>wt. g | MW    | g moles               | モル比    |
|------------------|------------|---------------|---------------|-------|-----------------------|--------|
| 3-ブロモベンゾトリフルオライド | 2.49       | 99            | 2.47          | 225   | 0.0110                | 1.00   |
| ベンゾフェノンヒドラゾン     | 2.25       | 98            | 2.21          | 196   | 0.0113                | 1.03   |
| 酢酸パラジウム          | 0.0351     | 98            | 0.0344        | 224.5 | $1.53 \times 10^{-4}$ | 0.0140 |
| ラセミ化合物-BINAP     | 0.1307     | 98            | 0.128         | 622   | $2.06 \times 10^{-4}$ | 0.0188 |
| 水酸化ナトリウム溶液       | 15 ml      | 1.01N         |               | 40    | 0.01515               | 1.38   |
| トルエン             | 15 ml      | 99.95         |               |       |                       |        |

10

## 【0037】

酢酸パラジウム、BINAP及びトルエン（予め、ヘリウムで脱ガスした）を窒素雰囲気中反応器に装填して、混合物を10分間攪拌した。3-ブロモベンゾトリフルオライド及びベンゾフェノンヒドラゾンを反応器に装填した。水酸化ナトリウム水溶液（予め、ヘリウムで脱ガスした）を添加して、混合物を90℃まで加熱して、90℃にて7.25時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却して、一晩放置した。翌日、90℃まで加熱して反応を続けさせた。さらに7時間後、混合物を冷却し、水15mlを添加して、沈殿した固体を溶解させ、2層を分離させた。トルエン層を水(15ml)で洗浄し、溶媒を減圧下40℃でロータリエバポレータで除去した。生成物の収率は93%であった。

20

## 【0038】

3-ブロモベンゾトリフルオライドに対するものと同じ手順を用いて、4-ニトロプロモベンゼン、4-メトキシプロモベンゼン及び4-クロロプロモベンゼンについて実験を繰り返した。

## 【0039】

ヒドラゾンの収率を以下に示す。

30

## 【0040】

## 【表3】

| アリアルプロミド          | ヒドラゾンの収率 |
|-------------------|----------|
| 3-ブロモベンゼントリフルオライド | 93       |
| 4-ニトロプロモベンゼン      | 94       |
| 4-メトキシプロモベンゼン     | 2        |
| 4-クロロプロモベンゼン      | 55       |

40

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

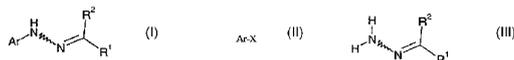
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/035604 A1

- (51) International Patent Classification: C07C 251/86, 251/82, 251/74, 249/16, 241/02, 243/22, 243/20, 243/12
- (21) International Application Number: PCT/GB02/04459
- (22) International Filing Date: 2 October 2002 (02.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0125442.4 23 October 2001 (23.10.2001) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA LIMITED [GB/GB]; European Regional Centre, Priestley Road, Sumey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH (GB).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ATHERTON, John, Heathcote** [GB/GB]; P.O. Box 521, Leeds Road, Huddersfield HD2 1GA (GB). **BLACKER, Andrew, John** [GB/GB]; P.O. Box 521, Leeds Road, Huddersfield HD2 1GA (GB). **FIELDEN, Jan, Michael** [GB/GB]; P.O. Box A38, Leeds Road, Huddersfield HD2 1JF (GB). **JACKSON, David, Anthony** [GB/GB]; P.O. Box A38, Leeds Road, Huddersfield HD2 1FF (GB). **DODMAN, David** [GB/GB]; P.O. Box A38, Leeds Road, Huddersfield HD2 1FF (GB).
- (74) Agents: **WATERMAN, John, Richard** et al.; Intellectual Property Department, Syngenta Limited, Jealott's Hill Research Centre, PO Box 3538, Bracknell RG42 6YA (GB).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:  
with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ARYL HYDRAZONE AND ARYL HYDRAZINE



(57) Abstract: A process for the preparation of a compound of formula (I) wherein Ar represents an optionally substituted aromatic carbocycle or heterocycle, and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C(O)C<sub>1-6</sub>alkyl or optionally substituted aryl provided that R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are not both hydrogen which process comprises reacting together a compound of formula (II): Ar-X, wherein Ar is as defined in relation to formula (I) and X represents a leaving group with a compound of formula (III): wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined in relation to formula (I) under aqueous conditions in the presence of a Pd (II) salt, a ligand and a Group I or Group II metal hydroxide base at a pH greater than 7. Compounds of formula (I) may be hydrolysed to the corresponding hydrazine.

WO 03/035604 A1

WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 1 -

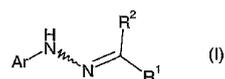
## PROCESS FOR THE PREPARATION OF ARYL HYDRAZONE AND ARYL HYDRAZINE

The present invention relates to a process for the preparation of aryl hydrazones and their use in making aryl hydrazines.

5 Aryl hydrazines are used widely as intermediates in agrochemical and pharmaceutical synthetic processes, particularly in the synthesis of compounds having heterocyclic rings.

In *J. Am. Chem. Soc.*, (1998) 120, 6621-2 there is described the palladium-catalysed preparation of hydrazines under anhydrous conditions using bases that are incompatible with water. The use of such non-aqueous conditions results in a process that is expensive and  
10 makes effluent with a high chemical oxygen demand (COD). These factors make the process undesirable for large-scale manufacture of hydrazines.

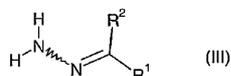
According to the present invention there is provided a process for the preparation of a compound of formula (I):



15 wherein Ar represents an optionally substituted aromatic carbocycle or heterocycle, and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, C<sub>1-10</sub> alkyl, C(O)C<sub>1-10</sub> alkyl or optionally substituted aryl provided that R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are not both hydrogen which process comprises reacting together a compound of formula (II):



20 wherein Ar is as defined in relation to formula (I) and X represents a leaving group with a compound of formula (III)



wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined in relation to formula (I) under aqueous conditions in the presence of a Pd (II) salt, a ligand and a Group I or Group II metal hydroxide base at a pH  
25 greater than 7.

The expression "alkyl" refers to fully saturated straight or branched hydrocarbon

WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 2 -

chains having from one to ten, preferably one to six carbon atoms. Examples include methyl, ethyl, *n*-propyl, iso-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl and *n*-hexyl. Expressions such as "alkoxy" and "haloalkyl" should be construed accordingly.

As used herein, the term "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

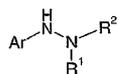
5 Haloalkyl groups are alkyl groups which are substituted with one or more of the same or different halogen atoms and are, for example, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> or CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

The reaction is preferably performed in the absence of air.

10 The reaction occurs in the aqueous phase but optionally an organic solvent may be added. Suitable organic solvents are hydrocarbons such as aromatic carbocycles for example methyl substituted benzenes, ethers such as tetrahydrofuran or alcohols such as methanol, ethanol and octanol.

Preferred organic solvents are aromatic carbocyclic hydrocarbons such as methyl substituted benzenes. A particularly useful organic solvent is toluene or xylene.

15 The compounds of formula (I) may be hydrolysed to aryl hydrazine compounds of formula (IV)



(IV)

wherein Ar, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined in relation to formula (I). The hydrolysis is a standard organic transformation which can be performed by many methods such as hydrolysis with acids for example mineral acids. Suitable processes and conditions are those described in 20 DE Bergbreiter & M Momongon, "Comprehensive Organic Synthesis" (1991), 2, 523-524 and in E. Enders, Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie", Stickstoff Verbindungen I, 10/2 (1967), p310-312.

25 The process of the invention enables preparation of aryl hydrazones and aryl hydrazines using simple, inexpensive inorganic bases, under aqueous conditions, and is a relatively inexpensive process compared with that described in the prior art process which uses an expensive base (potassium *t*-butoxide) and which necessitates anhydrous conditions.

The reaction is applicable to a wide range of carbocyclic aryl groups. Typical aromatic carbocycle groups Ar and aryl groups R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are ring systems that may be

WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 3 -

mono-, bi- or tricyclic. Examples of such rings include phenyl, naphthalenyl, anthracenyl or phenanthrenyl, preferably phenyl.

Typical aromatic heterocycle groups Ar are aromatic ring systems containing at least one heteroatom and consisting either of a single ring or of two or more fused rings.

- 5 Preferably, single rings will contain up to three and bicyclic systems up to four heteroatoms which will preferably be chosen from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of such groups include furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 10 1,2,5-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, benzofuryl, benzisofuryl, benzothienyl, benzisothienyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, benzotriazinyl, purinyl, pteridinyl and indolizinyll.
- 15 Preferred examples of heteroaromatic radicals include pyridyl, pyrimidyl, triazinyl, thienyl, furyl, oxazolyl, isoxazolyl, and thiazolyl.

A preferred ring for Ar is phenyl.

When the groups R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and Ar are substituted, the substituents are one or more groups independently selected from alkyl, halogen, cyano, nitro, haloalkyl, amino,

- 20 acylamino, HO<sub>2</sub>C, C<sub>1-6</sub> alkoxy (itself optionally substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy), aryl(C<sub>1-4</sub>)alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1-6</sub> alkyl)aminocarbonyl, phenyl, halophenyl, C<sub>1-6</sub> alkylphenyl, C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl-phenyl, C<sub>1-6</sub> alkoxyphenyl, heteroaryl, aryloxy, arylcarbonyloxy, heteroaryloxy, heterocyclyl, heterocyclyloxy, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, C<sub>3-7</sub> cycloalkyloxy, C<sub>3-7</sub> cycloalkenyl and phosphonato groups where aryl and 25 heteroaryl have the meanings as defined for Ar and heterocyclyl means a non-aromatic ring system containing at least one heteroatom and consisting either of a single ring or of two or more fused rings such as pyrrolidine, piperidine, thiomorpholine and morpholine each of which may be substituted by one or two independently selected (C<sub>1-6</sub>) alkyl groups. Where a group has more than one substituent the substituents may be the same or different.

- 30 Preferred substituents for R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and Ar include C<sub>1-8</sub> alkyl, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-8</sub> haloalkyl, acylamino, and C<sub>1-6</sub> alkoxy (itself optionally substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy).

WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 4 -

More preferred substituents for R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and Ar include C<sub>1-6</sub> alkyl, halogen, nitro, trifluoromethyl and C<sub>1-6</sub> alkoxy.

Preferably R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are independently C<sub>1-8</sub> alkyl, phenyl or phenyl substituted by one or more of C<sub>1-8</sub> alkyl, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-8</sub> haloalkyl, acylamino, and C<sub>1-6</sub> alkoxy (itself optionally substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy).

More preferably R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are independently C<sub>1-6</sub> alkyl, phenyl or phenyl substituted by one or more of C<sub>1-6</sub> alkyl, halogen, nitro, trifluoromethyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy.

Preferably Ar is phenyl or phenyl substituted by one or more of C<sub>1-8</sub> alkyl, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-8</sub> haloalkyl, acylamino, and C<sub>1-6</sub> alkoxy (itself optionally substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy).

More preferably Ar is phenyl or phenyl substituted by one or more of C<sub>1-6</sub> alkyl, halogen, nitro, trifluoromethyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy.

A preferred leaving group X is I, Br, Cl, -O-triflate or O-tosylate.

Suitable compounds that may be prepared by the invention include 3-trifluoromethyl-phenyl hydrazine, 4-methoxy-phenyl hydrazine, 4-nitro-phenyl hydrazine and 4-chloro-phenyl hydrazine.

Preferably, the base is sodium, potassium or lithium hydroxide or a hydroxide or oxide of magnesium, calcium or caesium.

The Pd (II) salt catalyst is preferably palladium chloride or palladium acetate.

Preferably the ligand is 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) either as a racemate or as (S)-(-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl). The function of the ligand is to generate the catalytic species.

The reaction is preferably performed at a temperature of from 50°C to 150°C.

More preferably the temperature is from 70°C to 130°C, even more preferably 80°C to 100°C.

The reaction may be operated at atmospheric pressure or at elevated pressure.

The ratio of compounds of formula (II) to formula (III) is preferably from 3:1 to 1:3, more preferably 1.5:1 to 1:1.5, more preferably 1:1.

Preferably, the pH is greater than 9, more preferably greater than 10.

The invention will now be illustrated by way of example only. All parts and percentages are by weight unless otherwise stated.

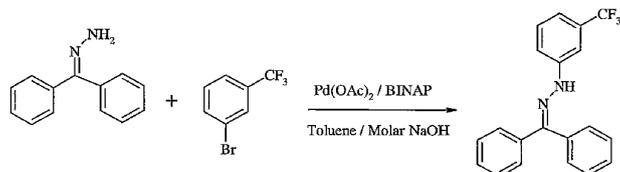
WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 5 -

## EXAMPLE 1

This example illustrates the preparation of N-(3-benzotrifluoro)-benzophenone hydrazone



5

## Materials

| MATERIAL                | MWt   | Weight Grams | 100% Wt Grams | Gram Mole | Molar Ratio |
|-------------------------|-------|--------------|---------------|-----------|-------------|
| 3-bromobenzotrifluoride | 225   | 2.49         | 2.47          | 0.011     | 1.0         |
| Benzophenone hydrazone  | 196   | 2.25         | 2.16          | 0.011     | 1.0         |
| (S)-(-)-BINAP           | 622.7 | 0.128        | 0.124         | 0.0002    | 0.018       |
| Palladium acetate       | 224.5 | 0.034        | 0.034         | 0.00025   | 0.023       |
| Toluene (degassed)      | 92    | 15mls        | 13.0          | 0.141     | 12.84       |
| 1.0 Molar NaOH          | 40    | 15 ml        | 0.6           | 0.015     | 1.36        |

10

Toluene (15 mls; 13.0 gm) degassed with helium was charged to a dry nitrogen purged flask fitted with a nitrogen bubbler, stirrer and thermometer and the stirrer started. Palladium acetate (0.034 gms) and BINAP (0.124 gm) were added rapidly and stirred in to give a yellow solution. 3-Bromobenzotrifluoride (2.47 gm) was then added at ambient temperature and after stirring for 5 minutes benzophenone hydrazone (2.16 gm) was charged to the yellow solution causing it to turn to a dark red colour. Molar sodium hydroxide solution (15 mls.) degassed with helium was added and the resulting mixture heated to reflux (85-90°C) over 20 minutes. The two-phase mixture was stirred at reflux for a total of about 8 hours by which time GC analysis showed that the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, transferred to a separating funnel and the lower aqueous phase separated off. The toluene layer was washed with water (10 mls) and evaporated under reduced pressure on a rotary evaporator to give the required hydrazone as a crude light brown viscous oil residue.

20

WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 6 -

Weight of crude product = 3.72 gm.  
 Strength (GC area %) = 87.8 %  
 Yield (based on GC Area % strength) = 87.3 %

5 EXAMPLE 2  
 This example illustrates the preparation of N-(3-benzotrifluoro)-benzophenone hydrazone

| Material                          | Act. wt.<br>g | Str. %<br>w/w | 100%<br>wt. g | MW    | g moles               | mol<br>ratio |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------|-----------------------|--------------|
| 3-bromobenzotrifluoride           | 2.49          | 99            | 2.47          | 225   | 0.0110                | 1.00         |
| Benzophenone hydrazone            | 2.25          | 98            | 2.21          | 196   | 0.0113                | 1.03         |
| Palladium acetate                 | 0.0351        | 98            | 0.0344        | 224.5 | $1.53 \times 10^{-4}$ | 0.0140       |
| Racemic -BINAP                    | 0.1307        | 98            | 0.128         | 622   | $2.06 \times 10^{-4}$ | 0.0188       |
| Sodium hydroxide sol <sup>a</sup> | 15 ml         | 1.01N         |               | 40    | 0.01515               | 1.38         |
| Toluene                           | 15 ml         | 99.95         |               |       |                       |              |

The palladium acetate, BINAP and toluene (previously degassed with helium) were charged to the reactor in a nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 10 minutes. The 3-bromobenzotrifluoride and benzophenone hydrazone were charged to the reactor. The aqueous sodium hydroxide solution (previously degassed with helium) was added and the mixture was heated to 90°C and stirred at that temperature for 7.25 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and allowed to stand overnight. The reaction was continued the next day by heating to 90°C. After a further 7 hours, the mixture was cooled, 15ml water was added to dissolve precipitated solid and the two phases were separated. The toluene phase was washed with water (15ml) and the solvent was removed at 40°C and reduced pressure on a rotary evaporator. The yield of product was 93%.

20 The experiment was repeated with 4-nitrobromobenzene, 4-methoxybromobenzene and 4-chlorobromobenzene using the same procedure as for 3-bromobenzotrifluoride.

The yield of hydrazone is shown below:

| Arylbromide             | Yield of Hydrazone |
|-------------------------|--------------------|
| 3-bromobenzotrifluoride | 93                 |
| 4-nitrobromobenzene     | 94                 |
| 4-methoxybromobenzene   | 2                  |
| 4-chlorobromobenzene    | 55                 |

25

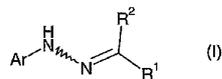
WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 7 -

CLAIMS

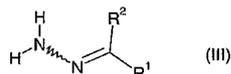
1. A process for the preparation of a compound of formula (I):



- 5 wherein Ar represents an optionally substituted aromatic carbocycle or heterocycle, and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, C<sub>1-10</sub> alkyl, C(O)C<sub>1-10</sub> alkyl or optionally substituted aryl provided that R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are not both hydrogen which process comprises reacting together a compound of formula (II):

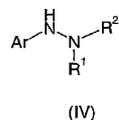


- 10 wherein Ar is as defined in relation to formula (I) and X represents a leaving group with a compound of formula (III)



- 15 wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined in relation to formula (I) under aqueous conditions in the presence of a Pd (II) salt, a ligand and a Group I or Group II metal hydroxide base at a pH greater than 7.

2. A process according to claim 1 which comprises the further step of hydrolysing a compound of formula (I) as defined in claim 1 to a compound of formula IV



- 20 wherein Ar, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined in relation to formula (I).

3. A process according to claim 1 or claim 2 wherein Ar is optionally substituted phenyl.

WO 03/035604

PCT/GB02/04459

- 8 -

4. A process according to any preceding claim wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are independently C<sub>1-8</sub> alkyl, phenyl or phenyl substituted by one or more of C<sub>1-8</sub> alkyl, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-8</sub> haloalkyl, acylamino, and C<sub>1-6</sub> alkoxy (itself optionally substituted by C<sub>1-6</sub> alkoxy).
- 5 5. A process according to any preceding claim wherein the catalyst is palladium chloride or palladium acetate.
6. A process according to any preceding claim wherein the ligand is 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl or (S)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl).
- 10
7. A process according to any preceding claim wherein the base is sodium, potassium or lithium hydroxide or a hydroxide or oxide of magnesium, calcium or caesium.
- 15 8. A process according to any preceding claim wherein the pH is greater than 9.

20



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/04459

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| X  | <p>WAGAW S ET AL: "A PALLADIUM-CATALYZED STRATEGY FOR THE PREPARATION OF INDOLES: A NOVEL ENTRY INTO THE FISCHER INDOLE SYNTHESIS"<br/>           JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US,<br/>           vol. 120, no. 26, 1998, pages 6621-6622, XP000983304<br/>           ISSN: 0002-7863<br/>           *page 6621, right column*</p>   | 1-8                   |
| Y  | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br/>           Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;<br/>           retrieved from XFIRE<br/>           Database accession no. rid 262027<br/>           XP002224949<br/>           abstract<br/>           &amp; BAMBERGER; FREI: CHEM. BER.,<br/>           vol. 35, 1902, page 1092</p>         | 2-8                   |
| Y  | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br/>           Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;<br/>           retrieved from XFIRE<br/>           Database accession no. rid 264550<br/>           XP002224950<br/>           abstract<br/>           &amp; BAMBERGER; CHEM. BER.,<br/>           vol. 31, 1898, page 2632</p>               | 2-8                   |
| A  | <p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online!<br/>           Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;<br/>           retrieved from XFIRE<br/>           Database accession no. rid 332130<br/>           XP002224951<br/>           abstract<br/>           &amp; GOODWIN; BAILEY: J. AMER. CHEM. SOC.,<br/>           vol. 47, 1925, page 173</p> | 2-8                   |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100112634

弁理士 松山 美奈子

(72) 発明者 アサートン, ジョン・ヒースコート

イギリス国ハダースフィールド エイチディー・２・１ジーエイ, リーズ・ロード, ピーオー・ボックス ５２１

(72) 発明者 ブラッカー, アンドリュー・ジョン

イギリス国ハダースフィールド エイチディー・２・１ジーエイ, リーズ・ロード, ピーオー・ボックス ５２１

(72) 発明者 フィールドン, ジャン・マイケル

イギリス国ハダースフィールド エイチディー・２・１エフエフ, リーズ・ロード, ピーオー・ボックス エイ３８

(72) 発明者 ジャクソン, デービッド・アンソニー

イギリス国ハダースフィールド エイチディー・２・１エフエフ, リーズ・ロード, ピーオー・ボックス エイ３８

(72) 発明者 ドッドマン, デービッド

イギリス国ハダースフィールド エイチディー・２・１エフエフ, リーズ・ロード, ピーオー・ボックス エイ３８

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC59 BA25 BA48 BB11 BB31 BB61 BC16 BE10 BE11

4H039 CA99 CL25

## 【要約の続き】

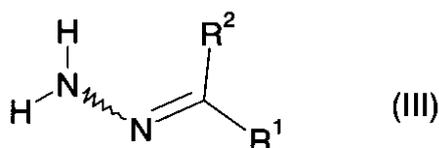
## 【化２】

## Ar-X (II)

(式中、Arは、式(1)に関して規定したものと同一であり、Xは残基を示す)

の化合物と、式(III)：

## 【化３】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は式(1)について規定したものと同一である)

の化合物とを一緒に反応させることを含む方法。式(1)の化合物を対応するヒドラジンに加水分解してもよい。