

(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2015-508067

(P2015-508067A)

(43) 公表日 平成27年3月16日 (2015.3.16)

(51) Int.Cl.  
C07D 257/04

(2006.01)

F I  
C O 7 D 257/04

テーマコード (参考)

C

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2014-556033 (P2014-556033)  
 (86) (22) 出願日 平成25年2月6日 (2013.2.6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年10月6日 (2014.10.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/052309  
 (87) 国際公開番号 W02013/117582  
 (87) 国際公開日 平成25年8月15日 (2013.8.15)  
 (31) 優先権主張番号 12356002.1  
 (32) 優先日 平成24年2月9日 (2012.2.9)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 61/607,051  
 (32) 優先日 平成24年3月6日 (2012.3.6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512151078  
 バイエル・インテレクチュアル・プロパテ  
 イー・ゲー・エム・ペー・ハー  
 ドイツ国、40789・モンハイム、アル  
 フレートーノベルーシュトラッセ・10  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明  
 (74) 代理人 100129713  
 弁理士 重森 一輝  
 (74) 代理人 100137213  
 弁理士 安藤 健司

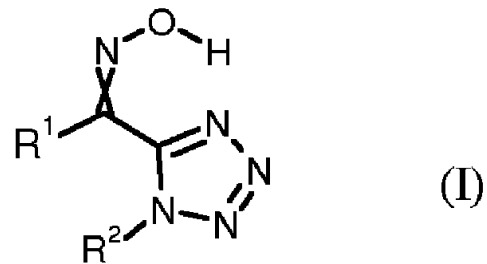
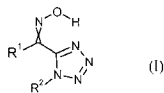
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-ヒドロキシ-1- (1-アルキル-1H-テトラゾール-5-イル) -1-フェニルメタンイミン誘導体を調製する方法

## (57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) で表される N-ヒドロキシ-1- (1-アルキル-1H-テトラゾール-5-イル) -1-フェニルメタンイミン誘導体を調製する方法に関する。

## 【化1】

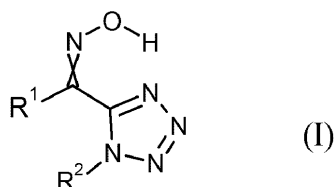


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



10

〔式中、

R<sup>1</sup> は、フェニルであり（ここで、該フェニルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル又はアリールで 1 置換されていてもよい）；

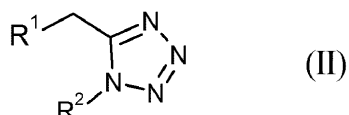
R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> - アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> - ハロアルキルである〕

で表される N - ヒドロキシ - 1 - (1 - アルキル - 1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - フェニルメタンイミン誘導体を調製する方法であって、

(1) 第 1 段階において、一般式 (II)

## 【化 2】

20

〔式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、上記で与えられている意味を有する〕

で表される 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1H - テトラゾールを、pK<sub>a</sub> が 2.0 未満である塩基の存在下で、一般式 (III)

## 【化 3】

30

〔式中、R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> - アルキルである〕

で表される亜硝酸エステル誘導体と反応させることを特徴とする、前記調製方法。

## 【請求項 2】

式 (II) 〔式中、

R<sup>1</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、メチルスルホニル、トリフルオロメチル又はフェニル若しくはナフチルで 1 置換されていてもよいフェニルであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル又は C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルであり；

R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルである〕

で表される 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1H - テトラゾールを使用することを特徴とする、請求項 1 に記載の調製方法。

## 【請求項 3】

R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> - アルキルである場合、段階 (1) を塩基の存在下で実施する、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

## 【請求項 4】

使用する式 (II) で表される化合物に対する塩基のモル比が 0.8 ~ 1.0 である、請

50

求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

【請求項 5】

前記塩基が、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、アルコール、酢酸塩、フッ化物、リン酸塩、炭酸塩及び炭酸水素塩並びに第 3 級アミンからなるリストから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

【請求項 6】

前記塩基が、ナトリウムメタノレート、カリウム - t e r t - ブタノレート、炭酸カリウム、水酸化カリウム及び水酸化ナトリウムからなるリストから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

【請求項 7】

前記塩基が、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなるリストから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

【請求項 8】

段階 ( 1 ) を溶媒中で実施する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N - ヒドロキシ - 1 - ( 1 - アルキル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - フェニルメタンイミン誘導体を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

N - ヒドロキシ - 1 - ( 1 - アルキル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - フェニルメタンイミン誘導体は、活性成分の製造における重要な中間体化合物であるか、又は、既に、殺菌剤として有効な化合物である ( 例えば、以下のものを参照されたい : WO 2010/000841、又は、EP1426371 )。N - ヒドロキシ - 1 - ( 1 - アルキル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - フェニルメタンイミンが、ヒドロキシルアミン誘導体を ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ( フェニル ) メタノンに縮合させることによって調製され得るということは、既に知られている ( c f . EP2407461、EP1426371、及び、WO2010/103783 )。しかしながら、出発物質、即ち、( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ( フェニル ) メタノン誘導体は、多段階手順を経て合成しなければならないか、又は、メチルイソシアニドを用いて合成しなければならない ( c f . WO 2011/110651 )。このメチルイソシアニドは、毒性が高く、悪臭のする試薬であって、工業規模では、衛生的な取扱いの問題を引き起こすであろう。

【0003】

ベンジルヘテロ環誘導体のニトロソ化は、文献の中の 2 つの参考文献にしか記載されていないプロセスである ( c f . 「Chemical Research in Toxicology, 21(2), 295-307; 2008」、及び、「Heterocyclic Communications, 8(6), 613-616; 2002」)。そのプロセスは、亜硝酸ナトリウムを使用して進行し、ここで、亜硝酸ナトリウムは、酸性媒体中で、自発的にニトリニウム種に変換され、その後、ベンジルヘテロ環誘導体上で反応する。残念なことに、この反応は、「Tetrahedron Letters (2010), 51(10), 1404-1406」に記載されているように、5 - ベンジル - 1 - メチル - 1 H - テトラゾール誘導体 (これは、対応する N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド誘導体から良好な収率で容易に得ることができる) に適用された場合には、失敗する。低温で強塩基を使用することによって (例えば、- 78 でリチウムジイソプロピルアミドを使用することによって)、5 - ベンジル - 1 - メチル - 1 H - テトラゾール誘導体の対応するアニオンが生成されることが期待され、及び、続いて、亜硝酸エステルとの反応においてニトロソ化が起こることが期待されるが、そのような条件は、工業的な合成にとって適切ではない。

10

20

30

40

50

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0004】

【特許文献1】国際特許出願公開第2010/000841号

【特許文献2】欧州特許出願公開第1426371号

【特許文献3】欧州特許出願公開第2407461号

【特許文献4】欧州特許出願公開第1426371号

【特許文献5】国際特許出願公開第2010/103783号

【特許文献6】国際特許出願公開第2011/110651号

## 【非特許文献】

10

## 【0005】

【非特許文献1】Chemical Research in Toxicology, 21(2), 295-307; 2008

【非特許文献2】Heterocyclic Communications, 8(6), 613-616; 2002

【非特許文献3】Tetrahedron Letters (2010), 51(10), 1404-1406

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

20

従って、容易に入手可能な5-ベンジル-1-メチル-1H-テトラゾール誘導体から出発してN-ヒドロキシ-1-(1-アルキル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-フェニルメタンイミン類を合成する穏やかで工業的に実施可能な合成方法を見いだすという問題は、未だ解決されないままである。上記5-ベンジル-1-メチル-1H-テトラゾール誘導体のベンジルのプロトンの期待されるpKaは23~25であり、このことは、従って、より工業的な合成に向いているさらに穏やかな塩基を使用することを不可能にしている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

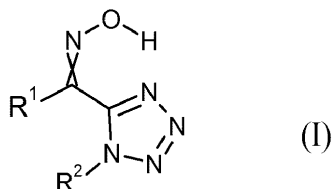
驚くべきことに、上記不利点を克服する、N-ヒドロキシ-1-(1-アルキル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-フェニルメタンイミン誘導体の調製方法が見いだされた。

30

## 【0008】

従って、本発明は、一般式(I)

## 【化1】



40

## 【0009】

〔式中、

R<sup>1</sup>は、フェニルであり(ここで、該フェニルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル又はアリールで1置換されていてもよい)；

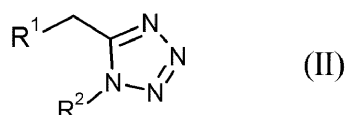
R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-ハロアルキルである]

で表されるN-ヒドロキシ-1-(1-アルキル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-フェニルメタンイミン誘導体を調製する方法を提供し、ここで、該調製方法は、

50

( 1 ) 第 1 段階において、一般式 ( I I )

【化 2】



【 0 0 1 0 】

〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、上記で与えられている意味を有する〕

で表される 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1 H - テトラゾールを、 $pK_a$  が 2.0 未満である塩基の存在下で、一般式 ( I I I )

10

【化 3】



【 0 0 1 1 】

〔式中、 $R^3$  は、 $C_1 - C_{12}$  - アルキルである〕

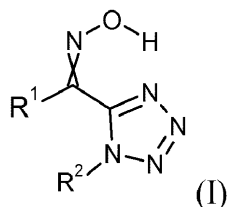
で表される亜硝酸エステル誘導体と反応させることを特徴とする。

20

【 0 0 1 2 】

本発明に関連して、式 ( I )

【化 4】



30

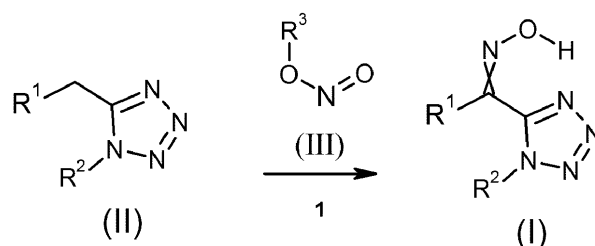
【 0 0 1 3 】

は、式 ( I ) で表される化合物の幾何配置が、( E )、( Z ) 又は ( E ) と ( Z ) の混合物であり得るということを意味している。

【 0 0 1 4 】

本発明による調製方法は、下記スキームによって例証することができる：

【化 5】



40

【 0 0 1 5 】

本発明による調製方法を実施するときに出発物質として使用される 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1 H - テトラゾールは、一般に、式 ( I I ) によって定義される。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

$R^1$  は、好ましくは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$  - ア

50

ルキル、メチルスルホニル、トリフルオロメチル又はフェニル若しくはナフチルで 1 置換されていてもよいフェニルである。

【0017】

$R^1$  は、特に好ましくは、フッ素、塩素、 $C_1 - C_4$  - アルキル又は  $C_1 - C_3$  - アルコキシで 1 置換されていてもよいフェニルである。

【0018】

$R^1$  は、極めて特に好ましくは、フッ素、塩素、メチル、*t*-ブチル、メトキシ又はエトキシで 1 置換されていてもよいフェニルである。

【0019】

$R^1$  は、とりわけ好ましくは、置換されていないフェニルである。

10

【0020】

$R^2$  は、好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキル又は  $C_1 - C_8$  - ハロアルキルである。

【0021】

$R^2$  は、特に好ましくは、 $C_1 - C_4$  - アルキル又は  $C_1 - C_4$  - ハロアルキルである。

【0022】

$R^2$  は、極めて特に好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチルである。

【0023】

$R^2$  は、とりわけ好ましくは、メチルである。

【0024】

$R^3$  は、好ましくは、 $C_1 - C_4$  - アルキルである。

20

【0025】

式 (II) で表される 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1H - テトラゾールは、知られている (例えば、市販されている)、又は、既知調製方法によって調製することができる (cf. Tetrahedron Letters (2010), 51(10), 1404 - 1406)。

【0026】

式 (I) で表される化合物並びにその塩、N - オキシド、金属錯体及び半金属錯体は、種々の可能な異性体形態 (特に、立体異性体、例えば、E 及び Z、トレオ及びエリトロ、並びに、さらに、光学異性体、例えば、R 異性体及び S 異性体、又は、アトロプ異性体、さらに、場合によっては、互変異性体) の純粋な形態で存在し得るか、又は、それらの混合物として存在し得る。E 異性体と Z 異性体の両方、及び、さらに、トレオとエリトロの両方、並びに、光学異性体、それら異性体の任意の所望の混合物、並びに、可能な互変異性体形態が、本出願に包含されている。特に、オキシム基の二重結合における E 異性体又は Z 異性体の可能性について言及することができる。

30

【0027】

上記式の中で与えられている記号の定義においては、概して典型的には以下の置換基を表す集合語が使用されている。

【0028】

ハロゲン、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。

40

【0029】

ヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄であり得る。

【0030】

特に別途示されていない限り、基又は置換されているラジカルは、以下の基又は原子のうちの 1 つ以上で置換されることができ、ここで、複合的な置換の場合、その置換基は、同一であっても又は異なってもよい：ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、スルフェニル、ペンタフルオロ - <sup>6</sup> - スルフェニル、ホルミル、カルバルデヒド - O - ( $C_1 - C_8$  - アルキル) オキシム、ホルミルオキシ、ホルミルアミノ、カルバモイル、N - ヒドロキシカルバモイル、ホルミルアミノ、(ヒドロキシイミノ) -  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキル、トリ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) シリル、トリ ( $C_1$

50

- C<sub>8</sub> - アルキル) シリル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、トリ (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル) シリル - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - ハロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニルオキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルフェニル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルスルフェニル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニルオキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルケニルオキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニルオキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキニルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルバモイル、ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルバモイル、N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルオキシカルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルバモイル、N - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルオキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルアミノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニルアミノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノカルボニルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルオキシカルボニルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルフェニル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルスルフェニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルフィニル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルホニル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノスルファモイル、ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノスルファモイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシイミノ) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニルオキシイミノ) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニルオキシイミノ) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、(ベンジルオキシイミノ) - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコシアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有している C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコシアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ベンジルオキシ、ベンジルスルフェニル、ベンジルアミノ、フェノキシ、フェニルスルフェニル、又は、フェニルアミノ。

#### 【0031】

アリールは、フェニル又はナフチルである。

#### 【0032】

第1の反応段階(1)は、R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> - アルキルである場合には、好ましくは、塩基の存在下で実施する。適切な塩基は、そのような反応において通常使用される有機塩基及び無機塩基である。好ましくは、限定するものではないが、例えば、以下のものからなる群から選択される塩基を使用する：アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、アルコラート、酢酸塩、フッ化物、リン酸塩、炭酸塩及び炭酸水素塩並びに第3級アミン、例えば、限定するものではないが、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジメチルベンジルアミン、ピリジン、アルキルピリジン類、例えば、2 - メチル - 5 - エチルピリジン、N - メチルピペリジン、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロオクタン(DABCO)、ジアザビシクロノネン(DBN)及びジアザビシクロウンデセン(DBU)、又は、それらの混合物。ここで、ナトリウムメタノラート、カリウム - tert - ブタノラート、炭酸カリウム、水酸化カリウム及び水酸化ナトリウムが、特に好ましい。とりわけ好ましいのは、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。

#### 【0033】

使用する式 ( I I ) で表される化合物に対する塩基のモル比は、例えば、0.8 ~ 1.0 であり、好ましくは、0.9 ~ 6 であり、特に好ましくは、1.0 ~ 3 である。さらに多い量の塩基を使用することは原理上は可能であるが、好ましい実施形態は何も得られず、そして、費用の理由で不利である。

#### 【0034】

本発明による反応に関して、好ましくは使用する溶媒は、芳香族及び / 又は脂肪族の炭化水素類、アミド類、ニトリル類、エーテル類、特に、トルエン、アセトニトリル、THF、塩化メチレン又はそれらの混合物である。

#### 【0035】

本発明による調製方法は、一般に、減圧下、又は、大気圧下、又は、大気圧を超える圧力下で実施することができる。

10

#### 【0036】

段階 ( 1 ) における本発明の調製方法は、- 80 ~ + 100 の温度で実施し、好ましくは、- 10 ~ + 25 の温度で実施する。

#### 【0037】

本発明について、下記実施例を参照することによりさらに詳細に例証するが、本発明は、それによって、それら実施例に限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0038】

##### 調製実施例

20

実施例 1 : ナトリウム { [ ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ( フェニル ) メチレン ] アミノ } オキシダニドの調製

1.5 mL のエタノールの中の水酸化ナトリウム ( 115 mg、2.9 mmol ) の懸濁液に、460 mg の 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1 H - テトラゾール ( 2.6 mmol ) を添加した。その混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで、亜硝酸イソアミル ( 353 mg、3 mmol ) を 1 mL のエタノールに溶解させた溶液を滴下して加え、その混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、ジエチルエーテル ( 5 mL ) を添加し、生じた沈澱物を濾過し、冷ジエチルエーテルで洗浄した。その白色の固体を減圧下で乾燥させて、N - ヒドロキシ - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - フェニルメタンイミンのナトリウム塩 ( 175 mg ) を得た。

30

#### 【0039】

$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz, DMSO ) :  $\delta$  = 7.43 ( d, 2 H ), 7.20 ( t, 2 H ), 7.06 ( t, 1 H ), 3.82 ( s, 3 H ) ppm ;  
log P ( pH 2.7 ) : 1.45 ;  
MS ( ESI ) : 204.1 ( [ M + H ]<sup>+</sup> )。

#### 【0040】

実施例 2 : N - ヒドロキシ - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 - フェニルメタンイミンの調製

1.5 mL のエタノールの中の水酸化ナトリウム ( 115 mg、2.9 mmol ) の懸濁液に、500 mg の 5 - ベンジル - 1 - メチル - 1 H - テトラゾール ( 2.9 mmol ) を添加した。その混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで、亜硝酸イソアミル ( 353 mg、3 mmol ) を 1 mL のエタノールに溶解させた溶液を滴下して加え、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、エーテル及び水を添加し、層を分離させた。その水相をエーテルで洗浄し、次いで、HCl ( 0.1 M ) で酸性化させた。得られた中性の溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。その有機層を合し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、272 mg の標題化合物 ( Z : E 混合物 ) を白色の固体として得た。

40

#### 【0041】

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz, DMSO,  $\delta$  = 1.56 に水のシグナル ; 簡単にするために、主要なジアステレオマーのシグナルのみを示した ) :  $\delta$  = 12.88 ( s, 1 H ), 7.52 ( m, 5 H ), 4.06 ( s, 3 H )。

50



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2013/052309

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D257/04  
ADD.

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)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RICHARD N. LOEPPKY ET AL: "A Diazonium Ion Cascade from the Nitrosation of Tolazoline, An Imidazoline-Containing Drug", CHEMICAL RESEARCH IN TOXICOLOGY, vol. 21, no. 2, 1 February 2008 (2008-02-01), pages 295-307, XP55024615, ISSN: 0893-228X, DOI: 10.1021/tx700317g Scheme 3 page 299 -----	1-8
A	EP 1 426 371 A1 (DAINIPPON INK & CHEMICALS [JP] NIPPON SODA CO [JP]) 9 June 2004 (2004-06-09) cited in the application paragraph [0070]; claim 8 ----- -/-	1-8

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2013

Date of mailing of the international search report

11/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/052309

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/110651 A1 (BAYER CROPSOURCE AG [DE]; CAILLON-MORISSEAU STEPHANE [FR]; COQUERON P) 15 September 2011 (2011-09-15) cited in the application claim 1 -----	1-8
A	EP 2 407 461 A1 (NIPPON SODA CO [JP]) 18 January 2012 (2012-01-18) claim 1 -----	1-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/052309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1426371	A1	09-06-2004	AT 416172 T 15-12-2008
			BR 0212034 A 03-08-2004
			CA 2457061 A1 27-02-2003
			CN 1553907 A 08-12-2004
			DK 1426371 T3 26-01-2009
			EP 1426371 A1 09-06-2004
			ES 2315392 T3 01-04-2009
			HU 0401103 A2 28-09-2004
			IL 160439 A 16-06-2010
			MX PA04001507 A 31-05-2004
			NZ 531160 A 23-12-2005
			PL 204568 B1 29-01-2010
			PT 1426371 E 31-12-2008
			TW 577883 B 01-03-2004
			US 2005070439 A1 31-03-2005
			US 2007105926 A1 10-05-2007
			WO 03016303 A1 27-02-2003
			ZA 200401272 A 18-03-2005
-----			
WO 2011110651	A1	15-09-2011	CN 102906075 A 30-01-2013
			EP 2545040 A1 16-01-2013
			TW 201139389 A 16-11-2011
			US 2012330027 A1 27-12-2012
			WO 2011110651 A1 15-09-2011
-----			
EP 2407461	A1	18-01-2012	CN 102341378 A 01-02-2012
			EP 2407461 A1 18-01-2012
			KR 20110108419 A 05-10-2011
			US 2012004420 A1 05-01-2012
			WO 2010103783 A1 16-09-2010
-----			

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 コキユロン, ピエール - イブ

フランス国、エフ - 6 9 0 0 9・リヨン、リユー・マサリク・2 2

(72)発明者 デュボ, クリストフ

フランス国、エフ - 6 9 2 6 0・シヤルボニエール・レ・バン、シュマン・トウラコル・4 4

(72)発明者 フォルト, マルク

ドイツ国、シュミツテン・6 1 3 8 9、フエルトベルクシュトラッセ・9 6 ベー

(72)発明者 レプストック, アン - ソフィー

フランス国、エフ - 6 9 0 0 4・リヨン、アブニユ・ド・バーミンガム・7