



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



FI000112945B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 112945 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 13.02.2004

(51) Kv.Ik.7 - Int.kl.7

C07D 257/02, C07F 5/02

(21) Patentihakemus - Patentansökning 942282

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 17.05.1994

(24) Alkupaivä - Löpdag 18.11.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 17.05.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/US92/09979

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

18.11.1991 US 793514 P 10.07.1992 US 911812 P

10.07.1992 US 911813 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •E.I. Du Pont de Nemours and Company, 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Merck & Co., Inc., 126 Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0900, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Lo,Young Sek, 516 Stenning Drive, Hockessin, DE 19707, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Rossano, Lucius Thomas, 7 West Ridge Court, Newark, DE 19711, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Larsen, Robert D., 17 Sylvan Drive, Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •King, Anthony O., 8 Elmendorff Circle, Hillsborough, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Tetratsolyylifenyliboorihappovälituotteita All-reseptoriantagonistien synteessä varten
Tetrazolylfenyliborsyramellanprodukter för syntes av All-reseptorantagonister

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia tetratsolyylifenyliboorihappoja, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja menetelmiä bifenyylitetratsolihydrideiden valmistamiseksi, jotka ovat angiotensiini II -reseptoriantagonisteja tai jotka ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa angiotensiini II -reseptoriantagonisteja. Esimerkkinä bifenyylitetratsolihydrideestä on 2-n-butyyli-4-kloori-1-[(2'-(tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli, kaliumsuola.

Uppfinningen avser nya tetrazolylfenyliborsyror, förfaranden för framställningen av desamma och förfaranden för framställning av bifenyyltetrazolföreningar, vilka är angiotensin II-receptorantagonister eller vilka är användbara mellanprodukter för framställande av angiotensin II-receptorantagonister. En belysande bifenyyltetrazolförening är kaliumsaltet av 2-n-butyl-4-klor-1-[2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifenyli-4-yl)metyli]-1H-imidazol-5-metanol.

**Tetratsolyylifenyyliboorihappovälituotteita AII-reseptori-
antagonistien synteesiä varten**

Keksinnön tausta

5

Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee uusia tetrasolyylifenyyliboorihappoja ja niiden johdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä menetelmissä, joilla valmistetaan angiotensiini II -reseptoriantagonisteja, jotka
10 ovat tehokkaita aineita verenpainetaudin ja sydänsairauden, johon liittyy verentungosta, hoidossa.

Tausta ja tekniikan taso

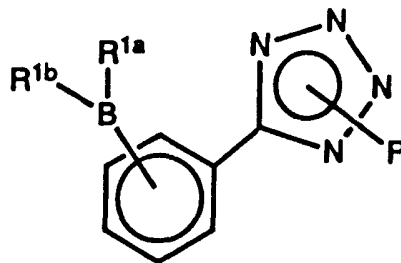
Suun kautta annettavien angiotensiiniä muuttavan entsyymin (ACE) estäjien, esim. kaptopriilin, enalapriilin,
15 jne., menestyksellinen kehitys verenpainetaudin ja sydänsairauden, johon liittyy verentungosta, hoidossa on synnyttänyt suuren kiinnostuksen uusien farmakologisten reniini-angiotensiinijärjestelmää (RAS) salpaavien aineiden suunnitteluun. Koska angiotensiini II (AII) on RAS:n
20 primaarinen efektorimolekyyli (Peach, J.J., Renin-Angiotensin System: Biochemistry and Mechanism of Action, Physiol. Rev., 1977, 57:313 - 370), AII:n reseptoriantagonistin avulla järjestelmä voitaisiin salvata suoraan. Joillakin AII:n peptidianalogeilla on raportoitu olevan AII-
25 reseptoriantagonistiominaisuuksia; niillä on kuitenkin säilynyt myös osittaisia agonistiominaisuuksia, eivätkä ne vaikuta suun kautta annettaessa (Corvol, P., New Therapeutic Prospects of Renin-Angiotensin System Inhibition, Clin. Exp. Hypertens. -Theory & Practice, 1989, AII (Suppl.
30 2), 463 - 470). Viime aikoina uusien ei peptidi-AII-antagonistien esille tulon jälkeen (US-patentti 4 355 040) on E. I. du Pont de Menours and Companyssa syn-

tetisoitu useita AII-antagonistien sarjoja. Monet näistä aineista vaikuttavat suun kautta annettaessa ja vaikutukset ovat tehokkaita (Wong, P. C., et al., Functional Studies of Nonpeptide Angiotensin II Receptor Subtype-Specific Ligands: DuP753 (AII-1) ja DP123177 (AII-2), J. Pharm. and Exp. Ther., 1990, 255 (2), s. 584 - 592 ja siinä olevat viitteet). Nämä uudet yhdisteet tuotiin esille EP-patenttihakemuksessa 0 324 377, joka on julkaistu 19. heinäkuuta 1989.

10 Monissa AII-reseptoriantagonisteissa on bifenyylirakenne osana molekyyliä. Synteettisiä menetelmiä bifenyyliden valmistamiseksi on hiljattain tarkasteltu (Bringmann, G., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 29, 1990 977 - 991). Myös Duncia, et al., (US-patentti 15 4 820 843 ja J. Org. Chem., 1991, 56, 2395 - 2400) kuvasivat vaihtoehtoisia bifenyyliden valmistuksia. Boorihappojen ja niiden johdannaisten valmistus, ominaisuudet ja käyttökohteet esitettiin yhteenvetona julkaisussa Metal-Organic Compounds, Advances in Chemistry Series, #23, American Chemical Society, 1959. 2-substituiotujen 5-fenyylitetratsolien orto-litiointi tuotiin esille US-patentissa 20 5 039 814.

Keksinnön yhteenveto

25 Uudet tetratsolyylifenyyliboorihappojohdannaiset, jotka on valmistettu tämän keksinnön mukaisesti, ovat alla olevan kaavan I mukaisia



I

jossa

P on trifenyylimetyyli, tertiaarinen butyyli, C₁₋₄-alkoksimetyyli, metyyllitiometyyli, fenyyli-C₁₋₄-alkoksime-
 5 tyyli, p-metoksibentsyyli, 2,4,6-trimetyyllibentsyyli, 2-
 (trimetyyllisilyyli)etyyli, tetrahydropyranyyli, piperonyy-
 li tai bentseenisulfonyyli; ja

R^{1a} ja R^{1b} ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloori, bromi, C₁₋₄-alkoksi tai hydroksi; ja

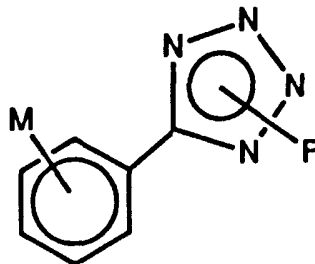
R^{1a} ja R^{1b} voidaan valita yhdessä B:n kanssa, jolloin

10 ne muodostavat rengasrakenteen $\begin{matrix} & O & \\ & \diagdown & \diagup \\ A & & B \\ & \diagup & \diagdown \\ & O & \end{matrix}$, jossa A on fenyyli,

15 tai (CH₂)_n:n, jossa n on 2 - 4.

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että yhdiste, jonka kaava on

20

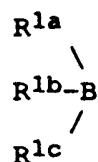


25 jossa

P on kuten edellä määriteltiin kaavalle I; ja

M on metalli, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: litium, natrium, kalium tai magnesium, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen

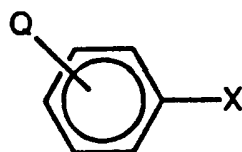
30 kanssa



35 jossa R^{1a} ja R^{1b} ovat kuten edellä määriteltiin kaavalle I ja R^{1c} on kloori, bromi tai C₁₋₄-alkoksi.

Uudet kaavan I mukaiset tetratsolyylifenyyliboori-
 hapot tai niiden johdannaiset voidaan saattaa edelleen
 reagoimaan, jolloin saadaan kehittyneempiä välituotteita,
 jotka ovat prekursoreita AII-reseptoriantagonisteille.
 5 Siten kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään ristiliitos-
 reaktiossa seuraavan kaavan mukaisten substituotujen fe-
 nyylilyhdisteiden kanssa

10

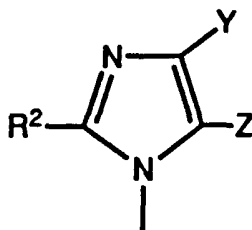


jossa

X on bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi, tolueni-
 sulfonyylioksi, fluorisulfonyylioksi tai trifluorimetaani-
 sulfonyylioksi; ja
 15

Q on vety, metyyli, C₁₋₄-alkyyli, hydroksimetyyli,
 triorganosilyylioksimetyyli, hydroksi-C₁₋₄-alkyyli, formy-
 li, C₁₋₄-asyyli, C₁₋₄-alkoksykarbonyyli tai W-L-, jossa L on
 yksöissidos, -(CH₂)_t, jossa t on 1 - 4, -(CH₂)_rO(CH₂)_r-,
 20 -(CH₂)_rS(O)_r-, jossa r on 0 - 2 ja W on mono-, bi- tai moni-
 syklinen heteroaromaattinen ryhmä, joka voi olla osittain
 tai kokonaan hydrattu, ja jossa mainitun ryhmän kukin ren-
 gasatomi käsittää vähintään yhden hiiliatomin ja 1 - 5
 heteroatomia. Esillä olevan keksinnön tarkoituksia varten
 25 W on edullisesti ryhmä, jonka kaava on seuraava:

30



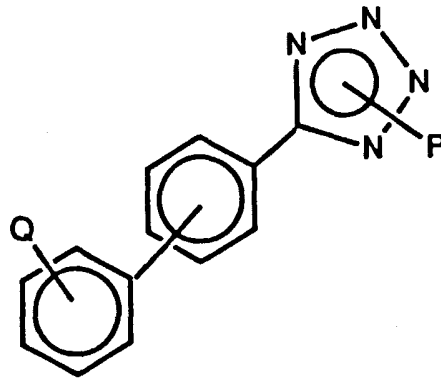
jossa R² on C₁₋₄-alkyyli, Y on C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-per-
 fluorialkyyli, halogeeni, fenyyli, joka on substituomaton
 tai substituoitu yhdestä kahteen substituentilla, jotka on
 35 valittu seuraavista: C₁₋₄-alkyyli, F, Cl, CF₃, C₁₋₄-alkoksy-

li, fenoksyyli, fenyyli; fenyyli-C₁₋₄-alkyyli, ja Z on hydroksimetyyli, formyyli, C₁₋₄-asyyli, C₁₋₄-alkoksyylidikarbonyyli, karboksyyli;

5 ja jossa Y ja Z voidaan valita yhdessä, jolloin muodostuu 5-, 6- tai 7-atominen rengas, jossa on 1 - 2 heteroatomia, jotka on valittu typestä, rikistä tai hapestä.

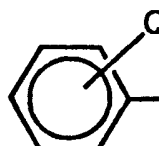
Tämän ristiliitosreaktion tuotteet ovat yhdisteitä, joiden kaava on

10



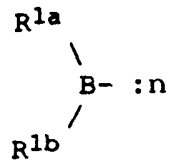
II

20

jossa P ja Q ovat kuten edellä määriteltiin ja  :n

asema tetratsoliin nähden on sama kuin

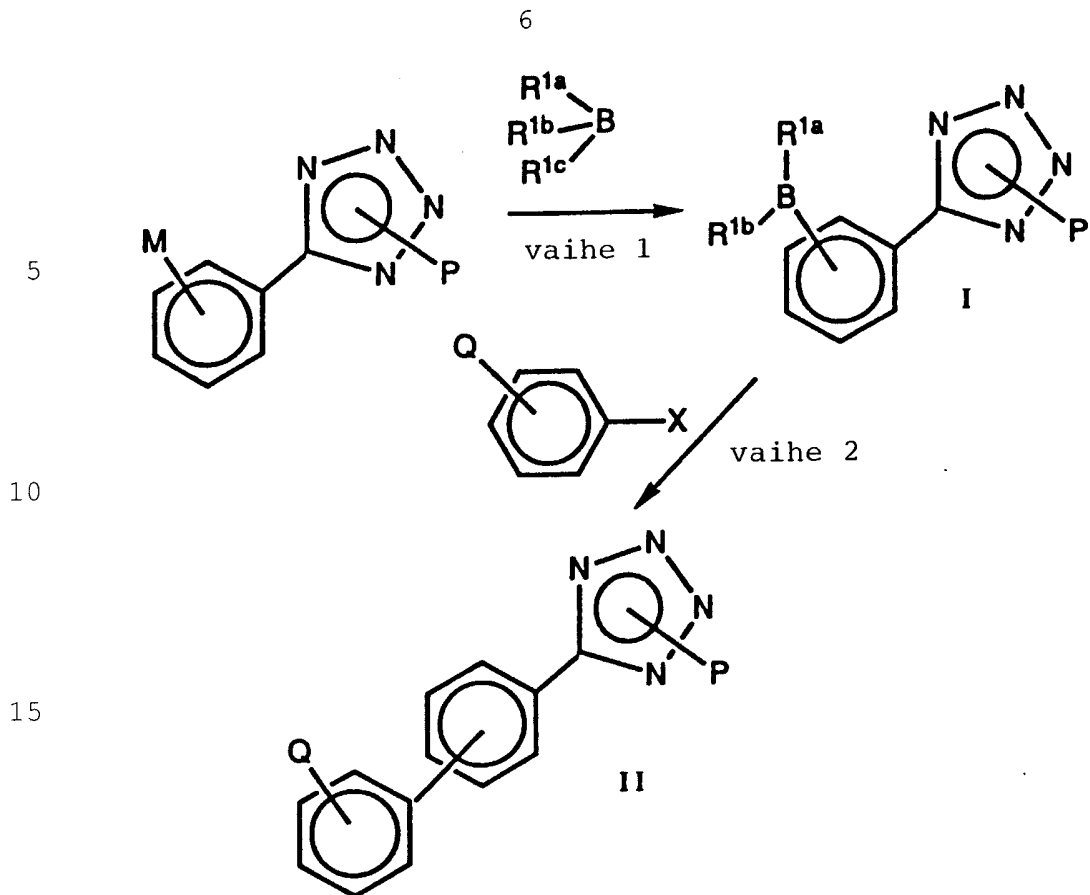
25



30

asema tetratsoliin nähden kaavassa I.

Siten koko reaktionkulkukaavio, jota voidaan pitää osana tätä keksintöä, voidaan esittää seuraavasti:



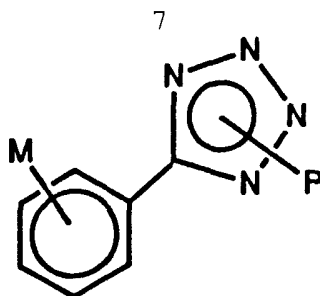
20 jossa M, X, P, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} ja Q ovat kuten edellä määriteltiin.

Siten esillä olevan keksinnön kohteena on saada uusia ja tehokkaita menetelmiä uusien tetratsolyyliboori-
 25 happojen ja niiden johdannaisten valmistamiseksi sekä AII-reseptoriantagonistien kehittyneempien välituotteiden valmistaminen peräkkäisillä reaktioilla.

Esillä olevan keksinnön lisäkohteet ja -edut ovat ilmeisiä alan asiantuntijalle ja käyvät selviksi muillekin seuraavasta kuvauksesta, joka koskee esillä olevan keksinnön suorittamista, sekä mukana olevista patenttivaatimuksista.
 30

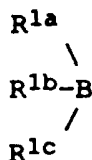
Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Edellä esitetyn kokonaisreaktionkulkukaavion 1-vaiheessa karbanioni, jonka kaava on



5

ja booriyhdiste, jonka kaava on



10

saatetaan reagoimaan keskenään.

Edellä P:lle annetut merkitykset, joka P on suoja-ryhmä tetratsolisubstituentille kaavassa I, ovat arvoja, jotka ovat edullisimmat keksinnön tarkoituksiin. Koska tetratsolit ovat kuitenkin isosteerisiä karboksyyliiryhmien kanssa ja suojaryhmä salpaa typen, monet suojaryhmistä, joita käytetään karboksyyliiryhmälle ja amiiniryhmälle, ovat myös käyttökelpoisia tetratsoliryhmälle. Siten asiantuntija voi katsoa neuvoa kirjasta "Protective Groups in Organic Synthesis" (erityisesti kappaleet 5 ja 7), Theodora W. Green, John Wiley & Sons, 1981, muiden mahdollisten suojaryhmien valitsemiseksi, joita suojaryhmiä voitaisiin käyttää hyväksi esillä olevan keksinnön tarkoituksiin. Patentinhakijat liittävät näin viitteellä tämän tekstin sisällön P-suojaryhmän määrittelyä täydellisemmin.

Reaktio suoritetaan aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä, bentseenissä, jne., lämpötilassa, joka on $-70 - 25$ °C, edullisesti $-30 - 0$ °C. Koska reagoivat aineet ovat kosteudelle herkkiä, reaktio suoritetaan inertissä atmosfäärissä, kuten työssä.

Uusi tetratsolyylifenyyliboorihappo (R^{1a} ja $R^{1b} = OH$) voidaan eristää reaktioseoksesta lisäämällä isopropanolivettä tai vettä ja pitäen pH arvoissa 3 - 10 mineraaliha-

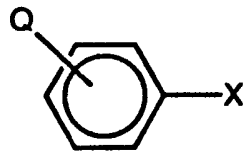
35

poilla, kuten fosforihapolla, karboksyylihapoilla, kuten etikkahapolla, ammoniumsuoloilla, kuten ammoniumkloridilla, tai hiilihapposuoloilla, kuten natriumkarbonaatilla. Uusia tetratsolyylifenyyliboorihappojohdannaisia (R^{1a} ja $R^{1b} =$
 5 C_{1-4} -alkoksi, Cl, Br) voidaan käyttää vaiheessa 2 eristämättä.

Uudet tetratsolyylifenyyliboorihapot (R^{1a} ja $R^{1b} =$ OH) voidaan valmistaa 5-fenyylitetratsolista, jota on hel-
 10 postti saatavissa kaupallisesti, yhden astian menetelmällä esimerkissä 1, osassa B kuvatulla tavalla.

Vaiheessa 2 uusi yhdiste, joka on valmistettu 1-
 vaiheessa, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen elektrofiilin kanssa

15



liuottimessa metallikatalyytin ja emäksen läsnä ollessa,
 1 - 30 tunnin ajan, lämpötilassa, joka on huoneenlämpöti-
 20 lasta $150\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, edullisesti $60 - 90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Liitosliuottimet tätä reaktiota varten voidaan valita erilaisista tun-
 netuista menetelmäliuottimista. Esimerkkeinä liitosliuot-
 timista, joita voidaan käyttää joko yksistään tai yhdis-
 telminä, ovat bentseeni, tolueeni, etyylietteri, tetra-
 25 hydrofuraani, dioksaani, asetonitriili, dimetyyliformamidi,
 dimetyyliasetamidi, etanoli, metanoli, propanoli, vesi, 2-
 metyyli-tetrahydrofuraani tai dietoksimetaani. Edullisesti
 yhdistelmänä veden kanssa.

Metallikatalyytti on nikkeli-, palladium- tai pla-
 30 tinakompleksi, edullisesti palladiumkompleksi, kuten tet-
 rakis(trifenyylifosfiini)palladium, bis(dibentsylideeni-
 asetoni)palladium, tris(dibentsylideeniasetoni)dipalladium,
 fosfinoitu palladium(II)kompleksi, joka on valittu ryhmäs-
 tä, joka koostuu seuraavista: bis(trifenyylifosfiini)pal-
 35 ladiumkloridi, bis(trifenyylifosfiini)palladiumbromidi,

bis(trifenyylifosfiini)palladiumasettaatti, bis(tri-isopropyylifosfiitti)palladiumkloridi, bis(tri-isopropyylifosfiitti)palladiumbromidi, bis(tri-isopropyylifosfiitti)-palladiumasettaatti, [1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]palladiumkloridi, [1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]palladiumbromidi, [1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]palladiumasettaatti, [1,3-bis(difenyylifosfino)propaani]palladiumkloridi, [1,3-bis(difenyylifosfino)propaani]palladiumbromidi, [1,3-bis(difenyylifosfino)propaani]palladiumasettaatti, [1,4-bis(difenyylifosfino)butaani]palladiumkloridi, [1,4-bis(difenyylifosfino)butaani]palladiumbromidi ja [1,4-bis(difenyylifosfino)butaani]palladiumasettaatti.

Aktiivinen katalyytti voidaan valmistaa etukäteen tai johtaa reaktioseoksessa. Esimerkiksi lisäämällä tris(dibentsylideeniasetoni)dipalladiumia reaktioseokseen, jossa on trifenyylifosfiinia katalyytin muodostavassa liuottimessa, saadaan aktiivinen trifenyylifosfiinipalladiumkompleksi.

Aktiivinen katalyytti voidaan myös valmistaa Pd(II)suolasta, kuten palladiumkloridista, palladiumbromidista tai palladiumasetaatista triaryylifosfiinin, tavallisesti trifenyylifosfiinin kanssa, pelkistävien aineiden, kuten dialkyylisinkin, alkyylisinkkihalogenidin, dialkyylimagnesiumin, alkyylimagnesiumhalogenidin, trialkyyli-aluminiumin, dialkyylialuminiumhydridin, natriumboorihydridin, hydratsiinin tai aryyliboorihapon läsnä ollessa katalyytin muodostavassa liuottimessa. Edullinen pelkistin on dietyylisinkki.

Katalyytin muodostavia liuottimia reaktioon voidaan valita erilaisista tunnetuista menetelmäliuottimista. Esimerkkeinä katalyytin muodostavista liuottimista, joita voidaan käyttää hyväksi joko yksistään tai yhdistelmänä, ovat bentseeni, tolueni, etyylietteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, asetonitriili, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, etanoli, metanoli, pro-

panoli, vesi, 2-metyylitetrahydrofuraani tai dietoksimetaani. Edullisesti katalyytin muodostava liuotin on tetrahydrofuraani tai tolueeni.

5 On olemassa erilaisia emäksiä, joita voidaan käyttää reaktion suorittamiseksi. Esimerkkeinä ovat orgaaniset tertiaariset ei-nukleofiiliset emäkset, kuten trietyyliamiini tai di-isopropylietyyliamiini, epäorgaaniset emäkset, kuten kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, kesiumkarbonaatti, talliumkarbonaatti, kaliumhydroksidi, natriumhydroksidi, talliumhydroksidi tai näiden alkalimetallien alkoksidit. Käytettäessä orgaaniseen liuottimeen liu-
10 kenematonta epäorgaanista emästä, liuotus veteen voi olla välttämätöntä; faasinsiirtokatalyytin, kuten tetra-n-butyyliammoniumbromidin tai kruunueetterin käyttö voivat
15 myös helpottaa reaktiota. Orgaaniseen liuottimeen liukenevat emäkset, kuten tetra-n-butyyliammoniumkarbonaatti tai tetra-n-butyyliammoniumhydroksidi, bentsyylitrimetyyliammoniumkarbonaatti, bentsyylitrimetyyliammoniummetoksidi tai bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidi tai muut emäksiset tetra-alkyyliammoniumyhdisteet ovat erityisesti käyttökelpo-
20 sia tietyissä tapauksissa. Orgaaniseen liuottimeen liukeneva emäs voidaan valmistaa etukäteen tai johtaa reaktioseoksessa. Esimerkkinä bentsyylitrimetyyliammoniumkarbonaatin valmistus, jossa bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidiliuos saatetaan reagoimaan ammoniumkarbonaatin kanssa.

Vaiheen 2 tuotteen, kaava II, puhdistusta voidaan helpottaa lisäämällä trialkyylifosfiinia kaavan II mukaisen yhdisteen kiteytysvaiheessa, tai lisäämällä trialkyy-
30 lifosfiinia uudelleenkiteytysvaiheen aikana. Puhdistusta avustaa edullisesti tributyylifosfiinin läsnäolo.

Vaihe 2 on yleinen reaktio, jossa funktionaaliset ryhmät voivat vaihdella, kuten kirjallisuusesimerkeissä on kuvattu (V. Snieckus, Chem. Rev., 1990, 90, 879 - 933 ja
35 siinä olevat viitteet). Siten, kun Q:lla on edellä annettu

merkitys W-L-, W voi olla mikä tahansa erilaisista heterosyklisistä järjestelmistä, joita ovat mm. imidatsolit, triatsolinonit, kinatsolinonit, imidatsolonit, pyratsolit, pyrimidinonit tai pyrrolit. Siten monet viime aikoina esille tuoduista AII-reseptoriantagonisteista voidaan syntetisoida tässä keksinnössä esillä tuodulla menetelmällä. Patentinhakijat liittävät näin viitteellä seuraavissa EP-patenttihakemuksissa esille tuodut asiat heterosyklisten järjestelmien, jotka voivat sisältyä W:hen tämän keksinnön yleisen reaktion 2-vaiheessa, suojapiirin määrittämiseksi täydellisemmin:

EP 419 048, EP 424 317, EP 426 021, EP 420 237, EP 425 921, EP 430 300, EP 429 257, EP 430 709, EP 425 211, EP 427 463, EP 432 737, EP 400 974, EP 411 766, EP 407 342, EP 411 507, EP 412 848, EP 401 030, EP 407 102, EP 409 332, EP 392 317, EP 399 731, EP 399 732, EP 400 835, EP 415 886, EP 412 594, EP 403 158, EP 403 159.

Keksinnöstä annetaan täydellisempiä esimerkkejä ja sitä selostetaan tarkemmin seuraavin esimerkein.

20

Esimerkki 1**2-(2'-trifenyyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappo****Osa A**

22 l:n kolviin, joka oli typpi-atmosfäärissä, laitettiin 8,25 l asetonia, sen jälkeen 1,1 kg 5-fenyylitetratsolia. Trietyyliamiinia (800 g) lisättiin sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi alle 35 °C:ssa, jonkin verran jäädyttäen. Tähän vaalean suspensioon lisättiin kiinteää trityylikloridia viitenä 440 g:n eränä. Lämpötila pidettiin alle 35 °C:ssa. Lisättiin vielä 1,38 l asetonia reaktioon, jonka lämpötila pidettiin tämän jälkeen 25 - 30 °C:ssa, sekoittaen kaksi tuntia. Lisättiin vettä (2,2 l) ja seos jäädytettiin 15 - 20 °C:seen. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, suodoskaku huuhdeltiin 1,65 l:lla 50 % asetoni-vettä, sen jälkeen ylimääräl-

lä vettä. Märkä suodoskaku suspendoitiin uudelleen 8 l:aan
asetonia ja 8 l vettä lisättiin hitaasti. Suspensiota se-
koitettiin yksi tunti ja sitten se suodatettiin. Suodos-
kaku huuhdeltiin 3 - 5 l:lla vettä. Valkoinen kiinteä aine
5 kuivattiin tyhjöuunissa 40 - 45 °C:ssa vakiopainoonsa, joka
oli 3,0 kg, sp. 158 - 160 °C.

Kuivaan 12 l:n kolviin, joka oli typpi-atmosfäärissä,
laitettiin 3,19 l kuivaa tetrahydrofuraania (THF).
Sekoittaen lisättiin 398 g 5-fenyyli-2-trityylitetratsolia,
10 joka oli valmistettu edellä. Systemistä poistettiin kaasut
ja sinne johdettiin typpeä kolme kertaa ja sitten se
jäähdytettiin -20 °C:seen. Liuos, jossa oli butyyllitiumia
heptaanissa (1,6 M, 477 g), lisättiin sitten reaktioseo-
kseen, pitäen lämpötila -15 - -20 °C:ssa. Syntynyttä
15 tummanpunaista liuosta sekoitettiin -5 °C:ssa yksi tunti,
jona aikana litiumsuola kiteytyi. Kiinteä suspensio jääh-
dytettiin uudelleen -25 °C:seen ja lisättiin 333 g tri-
isopropyyliboraattia lämpötilassa, joka oli -20 - -25 °C.
Lisäyksen jälkeen seoksen annettiin lämmetä 20 °C:seen
20 kuumentamatta. Noin 2,5 l liuotinta poistettiin tyhjötis-
laamalla. Astian lämpötila pidettiin alle 40 °C:ssa. Seok-
seen lisättiin sitten 2,66 l 3 % etikkahappoa, joka oli
vedessä, ja syntynyttä suspensiota sekoitettiin yksi tunti.
Valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla.
25 Kiinteää kakkua huuhdeltiin 1,5 l:lla 20 % tetrahydrofu-
raania, joka oli vedessä, sen jälkeen 3 l:lla vettä. Kiin-
teä aine kuivattiin tyhjössä huoneenlämpötilassa vakiopai-
noonsa, joka oli 502,3 g, sp. 142 - 146 °C (hajoaa).

Osa B

30 Edullinen vaihtoehtoinen menetelmä tämän esimerkin 1
otsikon yhdisteen valmistamiseksi on seuraavan menetelmän
suorittaminen.

5-fenyyllitetratsolia (14,6 g, 100 mmol) suspendoi-
tiin kuivaan THF:iin (120 ml) typpi-atmosfäärissä ja tri-
35 etyyliamiinia (14,8 ml, 105 mmol) lisättiin, pitäen lämpö-

tila 15 - 20 °C:ssa. Trifenyylikloorimetaania (29,3 g, 105 mmol), joka oli kuivassa THF:ssa (60 ml), lisättiin sitten hitaasti seokseen ≤ 25 °C:ssa. Kun lisäys oli suoritettu, seosta lämmitettiin 35 °C:seen yksi tunti ja sitten sitä
5 jäähdytettiin 0 °C:ssa yksi tunti. Saostunut trietyyliammoniumkloridi suodatettiin ja suodoksesta poistettiin kaasut tyhjässä/typpihuuhteluilla (3 x). Liuos, josta kaasut oli poistettu, jäähdytettiin -20 °C:seen ja siihen lisättiin butyyllilitiumia (1,6 M heksaaneissa), kunnes vaaleanpunainen väri pysyi 2 minuuttia. Vaaleanpunainen väri
10 osoitti, että liuos oli täydellisen kuivaa. Lisättiin vielä butyyllilitiumia (65,6 ml, 105 mmol) ≤ -15 °C:ssa. Tummanpunaisen heterogeenisen seoksen annettiin ikääntyä -20 - -15 °C:ssa yksi tunti ja siihen lisättiin tri-isopropyyliboraattia (30,6 ml, 130 mmol), pitäen lämpötila ≤
15 -15 °C:ssa.

Tummanpunaisen liuoksen annettiin ikääntyä -15 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten sitä lämmitettiin 10 °C:seen tunnin ajan. Seoksen tilavuus pienennettiin
20 noin 200 ml:ksi tyhjässä ≤ 15 °C:ssa, jona aikana < 5 % heksaaneista (THF:n suhteen) jäi jäljelle. Jäännös laimennettiin THF:lla lopulliseen tilavuuteen, joka oli 160 ml, ja lisättiin isopropanolia (60 ml). Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen ja siihen lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta (40 ml, 200 mmol) 15 minuutin aikana. Seoksen
25 annettiin jälleen ikääntyä 20 - 25 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten lisättiin vettä (100 ml) 30 - 45 minuutin aikana. Kun seos oli seissyt tunnin, kiteinen tuote otettiin talteen suodattamalla ja pestiin kylmällä 80-%:isella isopropanolin vesiliuoksella. Suoduskakku kuivattiin ilmassa
30 suodattimella, jolloin saatiin 69,7 g (86 %:n saanto, korjattu 82 %:n puhtaudelle) tuotetta THF-monosolvaattina.

Esimerkki 2**3-(2'-trifenyyylimetyyli)-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappo**

m-bromibentsonitriiliä (0,102 m) liuotettiin 130
5 ml:aan tolueenia, ja liuosta kuumennettiin kiehuvaksi ja
30 ml liuotinta tislattiin typpi-atmosfäärissä. Kun reaktio
oli jäädytetty huoneenlämpötilaan, siihen lisättiin tri-
n-butyyliitinakloridia (0,102 m) ja natriumatsidia (0,1 m)
ja seosta kuumennettiin palautusjäädytyslämpötilassa 18
10 tuntia. Jäähtyneeseen seokseen lisättiin 60 ml tolueenia
ja liuos, jossa oli natriumhydroksidia (0,12 m) 12 ml:ssa
vettä. Kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 5 minuuttia,
lisättiin trifenyylimetyylikloridia (0,08 m) kiinteänä
aineena ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Lisättiin vielä
15 trifenyylimetyylikloridia (0,02 m) ja sekoittamista jat-
kettiin tunnin ajan. Reaktiota käsiteltiin lisäämällä
50 ml vettä, se tehtiin emäksiseksi pienellä määrällä nat-
riumhydroksidia. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros
uutettiin kerran 50 ml:lla vettä, sen jälkeen 50 ml:lla
20 natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedet-
tömällä natriumsulfaatilla, se suodatettiin seliitin läpi
ja suodos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa. Jäljelle
jäänyt öljy jauhettiin kuivaksi 200 ml:n kanssa n-hep-
taania ja jäädytettiin jäähauteella. Kiinteä aine otet-
tiin talteen suodattamalla ja huuhdeltiin kylmällä n-hep-
taanilla. Suodoskakku kuivattiin tyhjöuunissa 40 -
25 50 °C:ssa vakiopainoonsa.

2-trifenyyylimetyyli-5-(m-bromifenyyli)-2H-tetratsol-
ia, joka saatiin edellä kuvatulla tavalla, käsiteltiin n-
butyyllitiumilla tetrahydrofuraanissa karbanionin litium-
30 suolan, 2-trifenyyylimetyyli-5-(m-litiofenyyli)-2H-tetratsol-
in, johtamiseksi, joka suola saatettiin vuorostaan rea-
goimaan tri-isopropyyliboraatin kanssa, jolloin saatiin
otsikon yhdiste esimerkin 1 osan A menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 3**4-(2'-trifenyyylimetyyli-2H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappo**

Otsikon yhdiste valmistettiin lähtien p-bromibentsonitriilistä ja käyttäen esimerkin 2 menetelmää.

Esimerkki 4**5-(4'-metyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli**

2-(2'-trifenyyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappoa (esimerkki 1, 0,02 m = 9 g), p-bromitolueenia (0,022 m = 3,84 g), natriumkarbonaattia (0,04 m = 4,24 g), tolueenia (70 ml) ja vettä (20 ml) laitettiin reaktiokolviin. Systemistä poistettiin kaasut ja siihen johdettiin typpeä kolme kertaa ja sitten sitä pidettiin typpi-atmosfäärissä. Tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumia (0,6 mm = 0,693 g) laitettiin reaktioastiaan, jota kuumennettiin sitten 80 °C:ssa 10 tuntia. Reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Orgaaninen kerros erotettiin ja uutettiin 50 ml:lla vettä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedetömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös kiteytettiin tolueeni-n-heptaanista, jolloin saatiin 6,76 g (71 %:n saanto) otsikon yhdistettä, sp. 164 - 166 °C (hajoaa).

Esimerkki 5

5-(4'-bromimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli

Seosta, jossa oli 5-(4'-metyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyyli-2H-tetratsolia (0,195 m = 93,5 g), N-bromisukkinimidiä (0,215 m = 38,2 g), VAZO^R 52:ta (2,37 g) ja 563 g metyleenikloridia, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 7 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja pestiin kerran 375 ml:lla vettä, sen jälkeen liuoksella, jossa oli 18,8 g natriumbikarbonaattia 357 ml:ssa vettä. Metyleenikloridiliuos väkevöitiin ja jäännös jauhettiin kuivaksi 591 g:n kanssa hep-

taaneja. Suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen ennen suodatus-
ta. Liuos huuhdeltiin 1:6 metyleenikloridi/heptaaneilla ja
kuivattiin tyhjöuunissa 50 °C:ssa, jolloin saatiin 102,7 g
otsikon yhdistettä.

5 **Esimerkki 6**

2-n-butyylimetyyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyyylimetyyli-
2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli-
1H-imidatsoli-5-karboksialdehydi

Seosta, jossa oli 5-(4'-bromimetyyli-1,1'-bifenyy-
10 li-2-yyli)-2-trifenyyylimetyyli-2H-tetratsolia (0,102 m =
63,1 g), 2-n-butyylimetyyli-4-kloori-1H-imidatsoli-5-karboksial-
dehydiä (0,113 m = 21,1 g) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia
(0,135 m = 18,6 g) 251 g:ssa N,N-dimetyyliasetamidia, se-
koitettiin 0 - 5 °C:ssa 8 tuntia ja reaktion lämpötila
15 nostettiin 25 °C:seen vielä 4 tunniksi. Tavallisesti tämän
vaiheen tuotetta ei eristetty vaan pelkistettiin natrium-
boorihydridillä, jolloin saatiin 2-n-butyylimetyyli-4-kloori-1-
[(2'-(2-trifenyyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bife-
nyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli. Otsikon
20 yhdiste voidaan eristää uuttamalla se tolueeniin N,N-di-
metyyliasetamidin vesiliuoksesta, väkevöimällä tolueeni-
liuos ja uudelleenkiteyttämällä etyyliasetaatista tai eta-
nolista, sp. 145 - 147 °C (hajoaa).

Esimerkki 7

25 2-n-butyylimetyyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyyylimetyyli)-
2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli-
1H-imidatsoli-5-metanoli

Esimerkin 6 reaktioseokseen lisättiin natriumboori-
hydridiä (0,1 m = 3,9 g) sekä jonkin verran vettä
30 (8,7 ml). Kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpöti-
lassa 3 tuntia, se lisättiin hitaasti ylimäärään vettä
(540 ml) sekoittaen. Märkä suodoskakku pestiin 270 ml:lla
vettä, sitten se kiteytettiin 355 g:sta butyylikloridia,
jolloin saatiin käsittelemätön tuote. Uudelleenkiteyttä-
35 mällä 300 g:sta etyyliasetaatia ja kuivaamalla tyhjö-

uunissa, saatiin 49,3 g puhdasta otsikon yhdistettä 72 %:n saannolla kahdessa vaiheessa, sp. 168 - 169 °C.

Esimerkki 8

5 **2-n-butyli-4-kloori-1-[(2'-(tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli, kaliumsuola**

Seosta, jossa oli 2-n-butyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanolia (5,3 kg) 25 l:ssa 10 tetrahydrofuraania (THF), käsiteltiin 8,38 kg:lla 12 % kloorivetyhapon vesiliuosta, joka lisättiin 23 °C:ssa tunnin aikana. Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 12 tuntia. Lisättiin 30 % natriumhydroksidiliuosta 22 °C:ssa kahden 15 tunnin ajan, kunnes pH oli 12,5. THF tislattiin pois kuumentamalla, mutta tilavuus korvattiin lisäämällä vettä. Tislaus lopetettiin, kun putken lämpötila oli 94 °C. Seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja saostunut trifenyylimetanoli poistettiin suodattamalla ja huuhdeltiin vedellä. Suodos ja huuhteluvesi uutettiin kaksi kertaa 4 l:n erillä 20 tolueenia. Vesiliuokseen lisättiin sitten etyyliasetaattia (9,8 l) ja 36 % kloorivetyhapon vesiliuosta lisättiin 21 - 24 °C:ssa, kunnes pH oli 3,8. Seos jäädytettiin 10 °C:seen ja pidettiin tässä lämpötilassa tunti. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin 50 % metanolin 25 vesiliuoksella, sen jälkeen 10 l:lla etyyliasetaattia, sitten se kuivattiin 50 °C:ssa tyhjöuunissa, jolloin saatiin 2,8 kg valkoista kiinteää ainetta, sp. 182 - 183 °C (hajoaa). 1,92 kg:n erää tätä kiinteää ainetta, joka oli 5,8 kg:ssa isopropanolia, käsiteltiin seoksella, jossa oli 30 0,363 kg kaliumhydroksidia 185 ml:ssa vettä ja 3,62 l:ssa isopropanolia, 39 - 40 °C:ssa neljän tunnin ajan, kunnes pH oli 10. Liuos kirkastettiin suodattamalla. Noin 67 % mukana olevasta vedestä poistettiin tislaamalla (seurattiin suorittamalla tisleelle Karl Fischer -titraus). Lisättiin 35 heptaaneja (4,5 l) ja seos jäädytettiin huo-

neenlämpötilaan. Tuote otettiin talteen suodattamalla ja huuhdeltiin heptaaneilla. Se kuivattiin tyhjöuunissa, jolloin saatiin 1,82 kg valkoista kiinteää ainetta, sp. 267 - 269 °C (hajoaa).

5

Esimerkki 9**5-(4'-hydroksimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli**

Seoksesta, jossa oli 2-(2'-trifenyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappoa (0,03 m = 13,5 g),
10 p-bromibentsyylialkoholia (0,034 m = 6,2 g), tetrabutyyliammoniumkarbonaattia (67 % puhdasta, 34 g) ja 120 ml toluenia reaktiokolvissa, poistettiin kaasut ja siihen johdettiin typpeä kolme kertaa ja se pidettiin typpi-atmosfäärissä. Seokseen lisättiin tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumia (0,9 mm = 1,04 g). Reaktiota kuumennettiin 75 -
15 81 °C:ssa 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja uutettiin kolme kertaa 80 ml:n erillä vettä. Orgaaninen kerros kirkastettiin suodattamalla seliit-tikerroksen läpi ja väkevöitiin sitten ruskeaksi öljyksi.
20 Kiteyttämällä noin 30 ml:sta asetonia, saatiin kiinteää ainetta, joka otettiin talteen ja huuhdeltiin 50 % asetonin vesiliuoksella. Kiinteä aine kuivattiin typpivirtauksessa vakio-painoonsa, joka oli 9,08 g (61,5 %:n saanto), sp. 168 - 170 °C.

25

Esimerkki 10**5-(4'-metaanisulfonyylioksimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli**

Seokseen, jossa oli 5-(4'-hydroksimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsolia
30 (0,01 m = 4,90 g) ja kaliumkarbonaattia (0,05 m = 6,90 g) ja jota oli sekoitettu 50 ml:ssa N,N-dimetyyliasetamidissa ja jäähdytetty 1 °C:seen, lisättiin yhteensä 3,34 g (0,024 m) metaanisulfonyylikloridia vähitellen 6 tunnin aikana. Reaktion etenemistä seurattiin ohutkerroskromato-

grafian tai HPLC:n avulla. Otsikon yhdiste muodostui yli 90 % seoksena, joka käytettiin seuraavassa esimerkissä.

Esimerkki 11

5 2-n-butylyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyyylimetyyli-
2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli

Esimerkin 10 reaktioseokseen lisättiin 2-n-butylyli-4-kloori-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydiä (0,01 m = 1,86 g). Reaktiota sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Lisättiin vettä (0,87 ml) tipoittain, sen jälkeen natriumboorihydridipellettejä (0,37 g). Kun oli sekoitettu 10 5 tuntia, reaktioseos lisättiin hitaasti 100 ml:aan vettä, jossa oli 3 ml asetonia. Lämpötila pidettiin noin 25 °C:ssa lisäyksen ajan. Syntynyttä suspensiota sekoitettiin vielä 45 minuuttia, sitten se suodatettiin. Kiinteä aine huuhdeltiin kahdella 50 ml:n erällä vettä. Märkä suodoskakku uudelleenkiteytettiin 30 ml:sta etyyliasetaattia, jolloin saatiin 1,95 g otsikon yhdistettä 28 %:n kokonaisuannolla; sp. 168 - 169 °C.

20 **Esimerkki 12**

5-(4'-formyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyyli-
metyyli)-2H-tetratsoli

22-(2'-trifenyyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappoa (5 mm = 2,16 g), p-bromibentsaldehydiä (6 mm = 1,12 g), kaliumkarbonaattia (10 mm = 1,38 g), tetrabutyyliammoniumbromidia (0,46 mm = 0,15 g), tolueenia (20 ml) ja vettä (1,2 ml) laitettiin reaktiokolviin. Systemistä poistettiin kaasut ja siihen johdettiin typpeä kolme kertaa ja se pidettiin sitten typpi-atmosfäärissä. 30 Tetrakistrifenyyli-1,1'-difosfiinipalladiumia (0,15 mm = 0,18 g) laitettiin reaktioseokseen, jota kuumennettiin sitten 70 - 80 °C:ssa 5,5 tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos suodatettiin kiinteän aineen poistamiseksi, se huuhdeltiin tolueenilla ja vedellä. Suodos ja pesuvedet yhdistettiin. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin 10 ml:lla vettä, sitten se 35

kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös jauhettiin kuivaksi seoksessa, jossa oli 8 ml tolueenia ja 5 ml n-heptaania. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, se huuhdeltiin 1:1 tolueeni/n-heptaanilla ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin 1,18 g (48 %:n saanto), sp. 147 - 149 °C.

Esimerkki 13

5-(4'-hydroksimetyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsoli

5-(4'-formyyli-1,1'-bifenyyli-2-yyli)-2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsolia liuotettiin N,N-dimetyyliasetamiidiin ja pieneen määrään vettä ja pelkistettiin natriumboorihydridillä. Reaktioseos kaadettiin sitten veteen hitaasti otsikon yhdisteen saostamiseksi, ja sakka puhdistettiin edelleen uudelleenkiteyttämällä esimerkissä 11 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 14

2-n-butyli-4-kloori-1-bromibentsyyli-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydi

Seosta, jossa oli 2-n-butyli-4-kloori-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydiä (0,6 m = 111,9 g), p-bromibentsyylibromidia (0,6 m = 153,02 g), vedetöntä kaliumkarbonaattia (0,75 m = 103,5 g) ja kuivaa N,N-dimetyyliasetamidia (900 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Seos laimennettiin 1,2 l:lla tolueenia ja 1,8 l:lla vettä. Kun oli sekoitettu puoli tuntia, kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vielä kaksi kertaa 900 ml:n erillä vettä, sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin. Jäljelle jäänyttä öljyä pumpattiin yön yli painoonsa, joka oli 191,71 g (89,9 %:n saanto).

Esimerkki 15**2-n-butyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli**

5 Seoksesta, jossa oli esimerkissä 14 saatua öljyä (0,05 m = 17,8 g), 2-(2'-trifenyyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappoa (0,065 m = 29,3 g), kaliumkarbonaattia (0,1 m = 13,8 g), vettä (11 ml), tetra-n-butyliammoniumbromidia (0,005 m = 1,61 g), trifenyylifosfiinia
10 (0,006 m = 1,58 g) 200 ml:ssa tolueenia, poistettiin kaasut ja siihen päästettiin typpeä kolme kertaa ja se pidettiin typpi-atmosfäärissä. Lisättiin tris (dibentsylideeni-asetoni)dipalladiumia (1,5 m = 0,64 g) ja reaktiota kuumentettiin 75 - 81 °C:ssa 12 tuntia. Jäähtynyt reaktioseos
15 suodatettiin harmaan kiinteän aineen, jota oli vähän, poistamiseksi. Tolueenikerrosta sekoitettiin natriumboori-hydridin (0,1 m = 3,8 g), tetra-n-butyliammoniumbromidin (0,005 m = 1,6 g) ja 30 ml:n kanssa vettä 6 tuntia. Seos suodatettiin seliittikerroksen läpi mustan tervamaisen
20 saostuman poistamiseksi. Orgaaninen kerros pestiin kerran 100 ml:lla vettä, sitten sitä sekoitettiin liuoksessa, jossa oli tioureaa (7 g) 100 ml:ssa vettä, yksi tunti. Muodostui jonkin verran ruskeaa suspensiota (palladium-kompleksi), joka saostui. Seos suodatettiin ja orgaaninen
25 kerros erotettiin, sitten sitä käsiteltiin tuoreella liuoksella, jossa oli tioureaa (7 g) 100 ml:ssa vettä, yhden tunnin ajan. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kerran 100 ml:lla vettä ja kerran 100 ml:lla kylläistä natriumkloridiliuosta. Orgaanista kerrosta sekoitettiin
30 30 g:n kanssa magnesiumsulfaattia ja 15 g:n kanssa puuhiiltä tunnin ajan. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla seliittisuodattimen läpi. Suodos väkevöitiin öljyksi ja kiteytettiin 35 ml:sta isobutyliasetaatia jäähauteessa. Kiinteä aine otettiin talteen ja kuivattiin typpivirtauksessa vakio-painoonsa, joka oli 17,17 g.
35

Esimerkki 16

2-n-propyyli-4-etyyli-1-[(2'-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyli-4-yyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydi

5 Otsikon yhdiste valmistettiin lähtien 2-n-propyyli-4-etyyli-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydistä ja käyttäen esimerkin 14 menetelmää ja sitten esimerkin 15 menetelmää.

Esimerkki 17

10 **2-n-propyyli-4-pentafluorietyyli-1-[(2'-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-karboksimetoksy-laatti**

15 Otsikon yhdiste valmistettiin lähtien 2-n-propyyli-4-pentafluorietyyli-1H-imidatsoli-5-karboksimetoksylaatista ja käyttäen esimerkin 14 menetelmää, sitten esimerkin 15 menetelmää.

Esimerkki 18

2-n-butyli-4-kloori-5-hydroksimetyyli-1-p-bromibentsyyli-1H-imidatsoli

20 Suspensio, jossa oli 2-n-butyli-4-kloori-1H-imidatsoli-5-karboksialdehydiä (146,9 g, 0,78 mol) ja p-bromibentsyylibromidia (195 g, 0,78 mol) dimetyyliasetamidissa (1,0 l), jäädytettiin 0 °C:seen ja lisättiin kaliumkarbonaattia (138 g, 1,0 mol). Seoksen annettiin seistä kolme tuntia 0 °C:ssa ja sitten 20 - 25 °C:ssa 2 - 4 tuntia. Seos laimennettiin dimetyyliasetamidilla (0,15 l) ja sitten se suodatettiin. Suoduskakku pestiin dimetyyliasetamidilla (50 ml). Yhdisteyt suodokset laimennettiin metanolilla (0,66 l) ja jäädytettiin 0 °C:seen. Lisättiin 30 natriumboorihydridiä (37,8 g, 1,0 mol) kiinteänä aineena ja seoksen annettiin ikääntyä sekoittaen 20 - 25 °C:ssa kaksi tuntia. Lisättiin hitaasti vettä (1,56 l) tuotteen kiteyttämiseksi. Suoduskakku pestiin varovasti vedellä (1,56 l) ja kuivattiin tyhjässä 60 °C:ssa. Saanto oli 255 g 35 (91 % korjattuna 99,5 %:n puhtaudelle).

Esimerkki 19

2-n-butyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli

5 Kaikki tässä esimerkissä kuvatut toimenpiteet suoritettiin typpi-atmosfäärissä.

Katalyytin valmistus

Seokseen, jossa oli palladiumkloridia (10,6 mg) ja trifenyylifosfiinia (31,5 mg), lisättiin vedetöntä tolueenia (4 ml). Heterogeenisestä seoksesta poistettiin kaasut tyhjössä/typpihuuhteluilla (3 x), ja sitten sitä kuumennettiin 60 °C:ssa 30 minuuttia. Lisättiin tri-isopropyylifosfiittia (30,0 µl) ja seosta kuumennettiin uudelleen 60 °C:ssa, kunnes saatiin homogeeninen liuos (1 - 2 tun-
15 tia).

Liitosreaktio

2-(2'-trifenyyylimetyyli-2'H-tetratsol-5-yyli)fenyyliboorihappoa (1,3 g) suspendoitiin tolueeniin (4 ml) ja lisättiin vettä (100 µl). Heterogeenistä seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, ja sitten lisättiin kaliumkarbonaattia (0,7 g), sen jälkeen esimerkin 18 otikon yhdistettä (0,7 g). Seoksesta poistettiin kaasut tyhjössä/typpihuuhteluun (3 x) ja lisättiin edellä oleva katalyyttiliuos. Seoksen lämpötila nostettiin 80 -
25 85 °C:seen ja pidettiin siinä 2 tuntia. Kun seos oli jäädytetty 40 °C:seen, lisättiin vettä (5 ml). Vesikerros poistettiin ja orgaaninen faasi väkevöitiin tyhjössä ≤ 30 °C:ssa tilavuuteen, joka oli noin 3 ml. Lisättiin metyyli-i-butyliketonia (MIBK) (8 ml) ja seos väkevöitiin
30 jälleen noin 3 ml:ksi. Seos laimennettiin MIBK:lla (4 ml) ja vedellä (36 µl), se kuumennettiin 60 °C:seen ja sitten se jäädytettiin ja sen annettiin ikääntyä ensin 0 °C:ssa 30 minuuttia, sitten -10 °C:ssa sekoittaen kaksi tuntia. Kiteytynyt tuote otettiin talteen suodattamalla mono-MIBK-
35 solvaattina (1,44 g, 94 %:n saanto). Käsittelemätön tuote

liuotettiin MIBK:iin (2,1 ml) 80 °C:ssa, liuos suodatettiin kuumana 80 °C:ssa ja lisättiin vettä (33,8 µl). Liuos jäädytettiin hitaasti 0 °C:seen tunnin aikana ja sen annettiin ikääntyä 0 °C:ssa 30 minuuttia, sen jälkeen
5 -10 °C:ssa sekoittaen kaksi tuntia. Suodattamisen jälkeen saatiin 1,38 g mono-MIBK-solvatoitua tuotetta (90 %:n saanto).

Esimerkki 20

10 **2-n-butylyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli**

Kaikki tässä esimerkissä kuvatut toimenpiteet suoritettiin typpi-atmosfäärissä.

Katalyytin valmistus

15 Seuraavaa kahta menetelmää voidaan käyttää samoin lopputuloksin.

Menetelmä A

20 Seokseen, jossa oli palladiumkloridia (354 mg) ja trifenyylifosfiinia (2,1 g), lisättiin vedetöntä tetrahydrofuraania (THF) (75 ml). Heterogeenisestä liuoksesta poistettiin kaasut tyhjöissä/typpihuuhteluun (3 x) ja sitten sitä kuumennettiin palautusjäädytyslämpötilassa 4 tuntia.

25 Suurin osa palladiumkloridista muuttui bis(trifenyyylifosfiini)palladiumkloridiksi palautusjäädytyslämpötilassa kuumentamisen aikana. Tässä vaiheessa oli havaittavissa jonkin verran liukenematonta mustaa ainetta.

30 Heterogeeninen THF-liuos, jossa oli fosfinoitua palladiumkloridia, jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja lisättiin dietyylisinkkiä (4,0 ml, 1 M heksaaneissa). Luokun ottamatta pientä määrää mustaa kiinteää ainetta, liuoksesta tuli homogeenista, kun sitä oli sekoitettu 30 minuuttia. Tämä aktivoitu katalyyttiliuos käytettiin liitosvaiheessa, joka on kuvattu alla.

Menetelmä B

Seokseen, jossa oli palladiumkloridia (354 mg) ja trifenyylifosfiinia (2,1 g), lisättiin vedetöntä THF:a (75 ml). Heterogeenisestä liuoksesta poistettiin kaasut 5 tyhjössä/typpihuuhteluin (3 x) ja sitten lisättiin triisopropyylifosfiittia (0,99 ml). Seos pidettiin huoneenlämpötilassa, kunnes kaikki palladiumkloridi oli liuennut ja saatiin homogeeninen liuos (0,5 - 1 tunti).

Bentsyyli-trimetyyliammoniumkarbonaatin valmistus

10 Bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksiliuokseen (42 g) lisättiin ammoniumkarbonaattia (5,0 g) ja reaktion annettiin ikääntyä, sekoittaen, kunnes kaikki ammoniumkarbonaatti oli liuennut (noin 30 minuuttia). Metanoliliuotin poistettiin tyhjössä ja korvattiin edelleen THF:lla (3 x 15 10 ml). Jäljelle jäänyt karbonaatti liuotettiin THF:iin (90 ml).

Liitosvaihe

Edellä olevaan karbonaattiliuokseen laitettiin esimerkin 1 otsikon yhdiste (24,0 g) ja esimerkin 18 otsikon 20 yhdiste (14,2 g). Seoksesta poistettiin kaasut tyhjössä/typpihuuhteluin (5 x); sen jälkeen lisättiin edellä valmistettu katalyyttiliuos. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, sen annettiin ikääntyä, kunnes se oli valmis (8 - 10 tuntia), se jäähdytettiin huoneen- 25 lämpötilaan ja suodatettiin seliittisuodattimen läpi. Seliittiä pestiin edelleen THF:lla (3 x 10 ml). Saanto oli 89 paino-%:

Esimerkki 21

30 **2-n-butyyli-4-kloori-1-[(2'-(tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli, kaliumsuola**

2-n-butyyli-4-kloori-1-[2-(2-trifenyylimetyyli)-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanolia (5,0 g, 6,54 mmol) liuotettiin THF:iin 35 (60 ml). Lisättiin 4 N rikkihappoa (38 ml, 152 mmol) se-

koittaen 25 - 30 °C:ssa. Liuoksen annettiin ikääntyä yön yli 20 - 25 °C:ssa ja sitten lisättiin isopropyyliaasettia (60 ml). Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi uutettiin takaisin 4 N rikkihapolla (19 ml). Vesikerrokset yhdistettiin ja orgaaniset liuottimet (THF ja isopropyyliaasetti) poistettiin tyhjöissä. Jäljelle jäänyt vesiliuos laimennettiin THF:lla (10 til-% THF:a) ja kaadettiin Ecosorb S 402 -suodattimen läpi (5,0 g). Suodatinta huuhdeltiin 10 % THF:lla, joka oli 4 N rikkihapossa. Suodos ajettiin sitten SP-207-pylvään läpi (60 ml) ja pylvästä pestiin vedellä (180 ml), sen jälkeen 1 M K₂HPO₄:llä (180 ml). Eluentin pH:ta seurattiin täydellisen kaliumsuolan muodostuksen varmistamiseksi. Pestäessä edelleen vedellä (180 ml), poistettiin sulfaatti ja ylimäärä fosfaattia. Kaliumsuolatuote eluoiitiin 20 % THF:n vesiliuoksella. Väkevöimällä vesiliuos ja laimentamalla isopropanolilla, saatiin kiteinen tuote. Vaihtoehtoisesti tuote eristettiin suihkekuivaamalla. Saanto oli 2,56 g (85 %).

Esimerkki 22

20 **1-bromi-4-(2'-n-butyli-4-kloori-5'-hydroksimetyyliimidatsoli-1'H-1'-yyli)metyylibentseeni**

I. Alkylointi

200 ml:aan dimetyyliasetamia, joka on typpi-atmosfäärissä 1 l:n kolmikaulakolvissa, jossa on mekaaninen sekoitin ja lämpöpari, laitetaan 30,8 g (0,163 mol) 2-n-butyli-4-kloori-5-formyyli-1H-imidatsolia 1 ja 43,7 g (0,16 mol) 4-bromibentsyylibromidia 2. Liuos jäädytetään -5 °C:seen, sen jälkeen lisätään vähitellen 27,1 g (0,19 mol) jauhemaista kaliumkarbonaattia 10 minuutin aikana nopeasti sekoittaen ja pitäen reaktiolämpötila -5 - 0 °C:ssa. Suspensiota sekoitetaan -5 °C:ssa 2 tuntia ja huoneenlämpötilassa 2 tuntia tai kunnes alkylointi on päättynyt.

II. Suodatus

Suspensio suodatetaan ja suodoskakku pestään vedet-
tömällä seoksella, jossa on dimetyyliasetamidia (30 ml) ja
metanolia (130 ml). Suodos käytetään suoraan seuraavassa
5 vaiheessa.

III. Pelkistys

Typpi-atmosfäärissä, 1,85 g (48 mmol) jauhemaista
natriumboorihydridiä lisätään vähitellen 0,5 tunnin aikana
suodokseen -15 °C:ssa 5 l:n kolmikaulakolviin, jossa on
10 mekaaninen sekoitin ja lämpöpari, pitäen reaktion lämpöti-
lan -15 - -5 °C:ssa. Seos lämmitetään huoneenlämpötilaan ja
sen annetaan ikääntyä yksi tunti tai kunnes pelkistys on
tapahtunut.

IV. Kiteytys

15 Etikkahappoa (2,74 ml) lisätään tipoittain 10 mi-
nuutin aikana nopeasti sekoittaen ja pitäen seoksen läm-
pötilan 20 - 25 °C:ssa. Tämän seoksen annetaan ikääntyä
huoneenlämpötilassa 0,5 tunnin ajan, sen jälkeen lisätään
vettä (160 ml) tipoittain tunnin aikana. Liuos ympätään
20 imidatsolilla 4 ja sen jälkeen lisätään vettä (160 ml)
tipoittain tunnin aikana. Tuote saostuu 0,5 tunnissa. Sus-
pension annetaan ikääntyä huoneenlämpötilassa 2 tuntia, se
jäähdytetään 10 °C:seen, sen annetaan ikääntyä 0,5 tuntia
ja kiinteä aine suodatetaan. Suodoskakku pestään 320 ml:lla
25 vettä, sitä imukuivataan typpi-atmosfäärissä, hu-
oneenlämpötilassa kaksi tuntia ja uunissa tyhjässä (-24 psi)
< 60 °C:ssa 12 tuntia, jolloin saadaan 54,3 g imidatsolia 4
valkoisena kiinteänä aineena (HPLC-koe: 98,8 A %, 97,2
paino-%, kokonaissaanto: 92,4 %, 0,5 paino-% paik-
30 kaisomeeria).

Esimerkki 23

2-n-butyylimetyyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyylimetyyli)-1H-imidatsoli-5-metanoli]

5

I. Katalyytin valmistus

Trifenyylifosfiinia (262 mg, 1,0 mmol) liuotetaan THF:iin (20 ml) ja liuoksesta poistetaan kaasut tyhjöissä/typpihuuhteluun (3 x). Palladiumasettaattia (56 mg, 0,25 mmol) lisätään ja liuoksesta poistetaan kaasut jälleen 10 (3 x). Syntynyttä liuosta lämmitetään 60 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten se jäähdytetään 25 °C:seen.

II. Liitos

Huomautus: kaikista liuottimista tulee poistaa kaasut.

15

2-(2'-trifenyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyylibooringappoa (15,4 g, 26,7 mmol, 75 paino-% puhdasta) suspendoidaan dietoksimetaaniin (DEM) (80 ml, KF ≤ 500 mg/ml). Lisätään vettä (0,55 ml, 31 mmol) ja suspension annetaan ikääntyä ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia. 20 Ikääntymisen jälkeen lisätään uudelleen vettä (0,55 ml, 31 mmol) booringapposuspensioon sekoittaen. Suspensiota käsitellään sitten jauhemaisella kaliumkarbonaatilla (8,6 g, 62 mmol) ja alkyloidulla imidatsolilla, esimerkin 22 otsikon tuotteella (8,97 g, 25 mmol). Seoksen annetaan ikääntyä 25 20 - 25 °C:ssa 30 minuuttia, sitten siitä poistetaan kaasut perusteellisesti (3 x). (Huomaa: pilottivaiheessa kaasujen poistoon menee huomattavasti pidempi aika ja se voidaan aloittaa välittömästi sen jälkeen kun imidatsoli ja karbonaatti on lisätty). Katalyyttiliuos lisätään sitten ja 30 seosta kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa (76 - 79 °C). Reaktio on päättynyt 2 - 6 tunnissa. Kun imidatsoli on käytetty, lisätään vettä (30 ml) ja THF:a (25 ml) ja seosta sekoitetaan 55 - 60 °C:ssa. Vesikerros erotetaan ja orgaaninen kerros pestään vedellä (30 ml). Orgaaninen kerros 35 väkevöidään tyhjöissä tilavuuteen, joka on 50 ml, suu-

rimman osan THF:sta poistamiseksi. Lisätään vielä DEM:ä (50 ml) ja poistetaan tislaamalla edelleen THF:n määrän vähentämiseksi ≤ 5 til-%:iin. Jäljelle jäänyt orgaaninen liuos laimennetaan lämpimällä (60 °C) DEM:llä (lopulliseksi 5 tilavuudeksi 75 ml) ja vedellä (0,5 ml, 28 mmol). Seos jäädytetään sitten hitaasti -12 °C:seen 2 tunnin aikana. Kun on annettu ikääntyä -12 °C:ssa yksi tunti, tuote otetaan talteen suodattamalla. Suoduskakku pestään kylmällä DEM:llä (25 ml). Kuivaamalla tyhjässä 40 °C:ssa, saatiin 10 15,5g (93 % otsikon tuotetta (ei solvatoitunutta). [Pd = 600 - 1 000 ppm].

Esimerkki 24

2-n-butyyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyl-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli

I. Katalyytin valmistus

Trifenyylifosfiinia (262 mg, 1,0 mmol) liuotetaan THF:iin (20 ml) ja liuoksesta poistetaan kaasut tyhjässä/typpihuuhteluun (3 x). Palladiumasettaattia (56 mg, 0,25 20 mmol) lisätään ja liuoksesta poistetaan kaasut jälleen (3 x). Syntynyttä liuosta lämmitetään 60 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten se jäädytetään 25 °C:seen.

II. Liitos

Huomautus: kaikista liuottimista tulee poistaa kaasut. 25

2-(2'-trifenyylimetyyli-2'H-tetratsol-5-yyli)fenyyliboorihappoa (15,4 g, 26,7 mmol, 75 paino-% puhdasta) suspendoidaan dietoksimetaaniin (DEM) (80 ml, KF \leq 500 mg/ml). Lisätään vettä (0,55 ml, 31 mmol) ja suspension annetaan ikääntyä ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia. 30 Ikääntymisen jälkeen lisätään taas vettä (0,55 ml, 31 mmol) boorihapposuspensioon sekoittaen. Suspensiota käsitellään sitten jauhemaisella kaliumkarbonaatilla (8,6 g, 62 mmol) ja esimerkin 22 otsikon tuotteella, alkyloidulla 35 imidatsolilla (8,97 g, 25 mmol). Seoksen annetaan ikääntyä

20 - 25 °C:ssa 30 minuuttia, sitten siitä poistetaan kaasut perusteellisesti (3 x). (Huomaa: pilottivaiheessa kaasujen poistoon kuuluu huomattavasti pidempi aika ja se voidaan aloittaa välittömästi sen jälkeen kun imidatsoli ja karbonaatti on lisätty). Katalyyttiliuos lisätään sitten ja seosta sekoitetaan palautusjäähdytyslämpötilassa (76 - 79 °C). Reaktio on päättynyt 2 - 6 tunnissa. Kun imidatsoli on käytetty, lisätään vettä (30 ml) ja THF:a (25 ml), ja seosta sekoitetaan 55 - 60 °C:ssa. Vesikerros erotetaan ja orgaaninen kerros pestään vedellä (30 ml). Tributyylifosfiinia (0,62 ml, 10 mol-%) lisätään ja orgaaninen kerros väkevöidään tyhjöissä tilavuuteen, joka on 50 ml, suurimman osan THF:stä poistamiseksi. Lisätään vielä DEM:ä (50 ml) ja poistetaan tislaamalla edelleen THF-määrän vähentämiseksi ≤ 5 tilavuus-%:iin. Jäljelle jäänyt orgaaninen liuos laimennetaan lämpimällä (60 °C) DEM:llä (lopulliseen tilavuuteen 75 ml:aan) ja vedellä (0,5 ml, 28 mmol). Seos jäähdytetään sitten hitaasti -12 °C:seen kahdeksi tunniksi. Kun sen on annettu ikääntyä -12 °C:ssa yksi tunti, tuote otetaan talteen suodattamalla. Suodoskaku pestään kylmällä DEM:llä (25 ml). Tyhjökuivaamalla 40 °C:ssa saatiin 15,5 g (93 %) otsikon tuotetta (ei solvatoituneena). [Pd ≤ 10 ppm].

Esimerkki 25

25 **2-n-butylyli-4-kloori-1-[(2'-(2-trifenyylimetyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenylyli-4-yyli)metyyli-1H-imidatsoli-5-metanoli metyyli-isobutylyliketonisolvaattina**

Suspensiosta, jossa on esimerkin 24 otsikon tuotetta (5 g) metyyli-isobutylyliketonissa (MIBK) (40 ml), poistetaan kaasut (3 x) ja lisätään tributyylifosfiinia (0,12 g, 8 mol-%). Seosta kuumennetaan 85 °C:ssa, jona aikana saadaan homogeeninen liuos. Sitten lisätään vettä, josta on poistettu kaasut, (0,135 g, 100 mol-%) ja liuos jäähdytetään -10 °C:seen kahdeksi tunniksi. Heterogeenisen

liuoksen annetaan ikääntyä -10 °C:ssa kaksi tuntia, kiteytynyt tuote otetaan talteen suodattamalla ja pestään kylmällä MIBK:lla (-10 °C, 15 ml): Saanto oli 5,40 g otsikon tuotetta (93,9 %, MIBK-solvaattina).

5 **Esimerkki 26**

2-n-butyylimetyyli-4-kloori-1-[(2'-(tetratsol-5-yyli)-1,1'-bifenyyli-4-yyli)metyyli]-1H-imidatsoli-5-metanoli, kaliumsuola

I. Suojauksen poisto

10 Liuotetaan 2,50 g esimerkin 25 otsikon tuotetta, metyyli-isobutyryliketonisolvaattia, lisäämällä 10 ml 0,75 M H₂SO₄:a 50:50 MeCN:veteen. Annetaan ikääntyä 2 tuntia 25 minuuttia 23 - 25 °C:ssa. Lisätään 15 ml vettä 2 minuutin aikana (voidaan lisätä 30 min - tuntiin suurem-

15 massa mittakaavassa) ja annetaan ikääntyä 1,75 tuntia 23 - 25 °C:ssa. Suodatetaan ja pestään 5 ml:lla 20:80 MeCN:vedellä. Trityylialkoholisuodostuksessa oli tuskin lainkaan lähtöainetta jäljellä (< 0,05 pinta-ala-%).

II. Vapaan hapon muodostaminen

20 Laimennetaan edellä oleva suodos 13 ml:lla MeCN:a. Liuoksen pH on 1,50. Liuoksen lämpötila oli neutraloinnin ja kiteytyksen jälkeen 22 - 24 °C. Kun on lisätty 1,5 ml 3 N NaOH:a (pH 1,75 - 1,65), reaktio ympätään 20 mg:lla vapaata happoa. Annetaan ikääntyä 15 minuuttia. Lisätään

25 seuraavaksi hitaasti 1 ml 3 M NaOH:a hyvän kidekasvun aikaan saamiseksi (tässä mittakaavassa lisäysaika oli 5 - 10 minuuttia). Annetaan ikääntyä 30 minuuttia. Lisätään jäl-

30 jellä oleva 3 M NaOH (pH 3,60 - 3,50). Annetaan ikääntyä yksi tunti. Valkoinen suspensio suodatetaan ja pestään 5 ml:lla 20:80 MeCN:vettä, sitten 10 ml:lla vettä. Vapaan hapon suodostuksen perusteellinen vesipesu on välttämätön suolojen poistamiseksi. Pesuvedestä voidaan tarkistaa SO₄⁻². Suodostusta kuivataan tyhjiöuunissa 35 °C:ssa 18 tuntia typellä huuhdellen. Vapaan hapon saanto oli 1,28 g

35 (92,5 %) ja emäliuoksissa oli 54 mg (4 %) vapaata happoa.

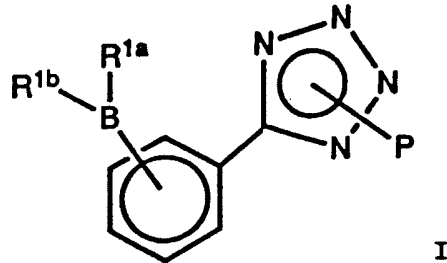
III. Suolan muodostaminen

4,0 g:aan (9,46 mmol) vapaata happoa lisätään 10,9 ml 0,842 N KOH-liuosta kaikki yhdellä kertaa. Suspension annetaan ikääntyä huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, jona aikana suurin osa kiinteästä aineesta liukenee. Samea liuos suodatetaan ja kiinteät aineet otetaan talteen sintterilasisuppiloon. Suodoksen pH mitataan 9,05:ksi. Vesiliuos lisätään hitaasti palautusjäähdytyslämpötilassa kiehuvaan atseotrooppiseen seokseen, jossa on sykloheksaani/isopropanolia (69 °C), minkä jälkeen kolmifaasinen atseotrooppi, sykloheksaani/isopropanoli/vesi (64 °C) alkaa tislautua. Kun liuos on kuiva, yläputken lämpötila nousee 69 °C:seen ja kaliumsuola kiteytyy. Kun astian vesipitoisuus on < 0,05 %, tislaaminen lopetetaan ja valkoinen suspensio jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Valkoinen kiteinen kiinteä aine otetaan talteen sintterilasisuodattimelle ja pestään 10 - 15 ml:lla sykloheksaani/isopropanolia 67/33 ja kuivataan tyhjöuunissa (paino 3,8 g, saanto 95 %).

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jonka kaava on I

5



10

t u n n e t t u siitä, että

P on trifenyylimetyyli, tertiaarinen butyyli, C₁₋₄-alkoksimetyyli, metyyliitiometyyli, fenyyli-C₁₋₄-alkoksimetyyli, p-metoksibentsyyli, 2,4,6-trimetyyllibentsyyli, 2-

15 (trimetyyllisilyyli)etyyli, tetrahydropyranyyli, piperonyyli tai bentseenisulfonyyli; ja

R^{1a} ja R^{1b} ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloori, bromi, C₁₋₄-alkoksi tai hydroksi; ja

20 R^{1a} ja R^{1b} voidaan valita yhdessä B:n kanssa, jolloin

ne muodostavat rengasrakenteen $\begin{matrix} & O & \\ / & & \backslash \\ A & & B- \\ \backslash & & / \\ & O & \end{matrix}$, jossa A on fenyyli,

25 tai (CH₂)_n:n, jossa n on 2 - 4.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että R^{1a} ja R^{1b} ovat hydroksyylejä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että P on trifenyylimetyyli.

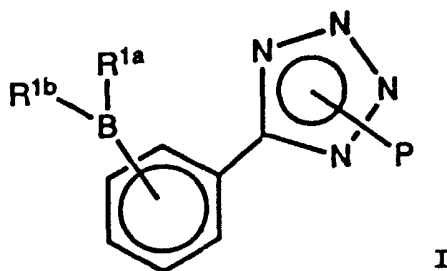
30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että se on 2-(2'-trifenyylimetyyli-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappo.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että se on 3-(2'-trifenyylimetyyli)-2'H-tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappo.

35

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 4-(2'-trifenyyylimetyyli-2'H-
tetratsol-5'-yyli)fenyyliboorihappo.

7. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava
5 on

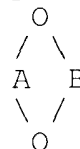


jossa

P on trifenyylimetyyli, tertiaarinen butyyli, C₁₋₄-
alkoksimetyyli, metyyliitiometyyli, fenyyl-C₁₋₄-alkoksime-
15 tyyli, p-metoksibentsyyli, 2,4,6-trimetyyllibentsyyli, 2-
(trimetyyllisilyyli)etyyli, tetrahydropyranyyli, piperonyyli
tai bentseenisulfonyyli; ja

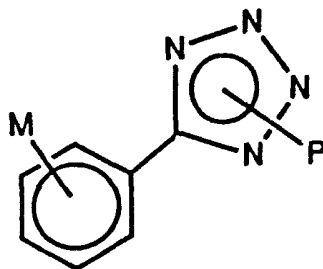
R^{1a} ja R^{1b} ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloo-
ri, bromi, C₁₋₄-alkoksi tai hydroksi; ja

20 R^{1a} ja R^{1b} voidaan valita yhdessä B:n kanssa, jolloin

ne muodostavat rengasrakenteen , jossa A on fenyyl-,
25

tai (CH₂)_n:n, jossa n on 2 - 4,

t u n n e t t u siitä, että saatetaan inertissä atmosfää-
rissä karbanioni, jonka kaava on

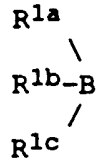


35

jossa

P on kuten edellä määriteltiin ja

M on metalli, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: litium, natrium, kalium tai magnesium, reagoimaan booriyhdisteen kanssa, jonka kaava on



10 jossa

R^{1a} ja R^{1b} ovat kuten edellä määriteltiin ja

R^{1c} on kloori, bromi tai C_{1-4} -alkoksi, aproottisessa liuottimessa, lämpötilassa, joka on $-70 - 25$ °C.

15 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli.

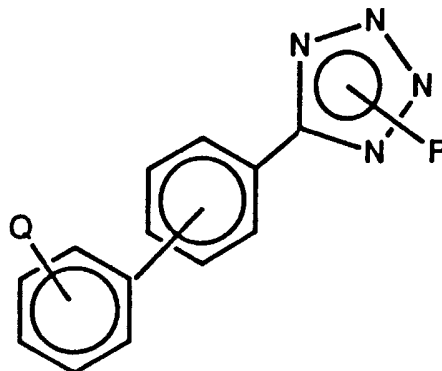
9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^{1a} , R^{1b} ja R^{1c} ovat isopropoksyylejä.

20 10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että B ja M ovat, vastaavassa järjestyksessä, meta-asemassa ja M on litium.

25 11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että B ja M ovat, vastaavassa järjestyksessä, meta-asemassa ja M on litium.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli.

13. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

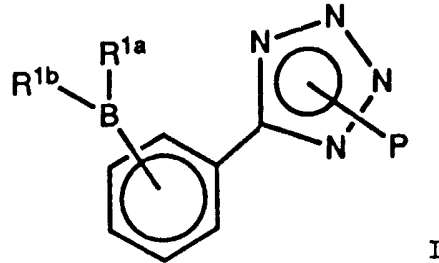


30

35

t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jonka kaava on I

5



I

jossa

10 P on trifenyylimetyyli, tertiaarinen butyyli, C₁₋₄-alkoksimetyyli, metyyliitiometyyli, fenyyli-C₁₋₄-alkoksimetyyli, p-metoksibentsyyli, 2,4,6-trimetyyllibentsyyli, 2-(trimetyyllisilyyli)etyyli, tetrahydropyranyyli, piperonyyli tai bentseenisulfonyyli; ja

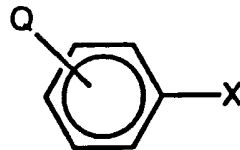
15 R^{1a} ja R^{1b} ovat kumpikin toisistaan riippumatta kloori, bromi, C₁₋₄-alkoksi tai hydroksi; ja

R^{1a} ja R^{1b} voidaan valita yhdessä B:n kanssa, jolloin

20 ne muodostavat rengasrakenteen $\begin{matrix} & O & \\ & \diagdown & \diagup \\ A & & B \\ & \diagup & \diagdown \\ & O & \end{matrix}$, jossa A on fenyyli,

tai (CH₂)_n:n, jossa n on 2 - 4, reagoimaan elektrofiilin kanssa, jonka kaava on

25



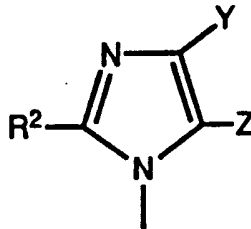
30 jossa

X on bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi, toluenisulfonyylioksi, fluorisulfonyylioksi tai trifluorimeetaanisulfonyylioksi, ja

35 Q on vety, metyyli, C₁₋₄-alkyyli, hydroksimetyyli, triorganosilyylioksimetyyli, hydroksi-C₁₋₄-alkyyli, formyyli, C₁₋₄-asyyli, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli tai W-L-, jossa L on

yksöissidos, $-(\text{CH}_2)_t-$, jossa t on 1 - 4, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r-$,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_r(\text{CH}_2)_r-$, jossa r on 0 - 2 ja W on

5



10 jossa

R^2 on C_{1-4} -alkyyli, Y on C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -perfluori-
 alkyyli, halogeeni, fenyylä, joka on substituoinaton tai
 substituoinu yhdestä kahteen substituentilla, jotka on
 valittu seuraavista: C_{1-4} -alkyyli, F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -alkoksy-
 15 li, fenoksyylä, fenyylä; fenyylä- C_{1-4} -alkyyli, ja Z on hyd-
 roksimetyylä, formyyli, C_{1-4} -asyylä, C_{1-4} -alkoksyyläkarbonyylä,
 karboksyylä;

ja jossa Y ja Z voidaan valita yhdessä, jolloin
 muodostuu 5-, 6- tai 7-atominen rengas, jossa on 1 - 2
 20 heteroatomia, jotka on valittu tyypestä, rikistä tai hapes-
 ta,

metallikatalyyttiin, emäksen ja liitosliuottimen läs-
 nä ollessa, reaktioajan ollessa 1 - 30 tuntia, lämpötilas-
 sa, joka on huoneenlämpötilasta 150 °C:seen.

25 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
 tunnettu siitä, että metallikatalyytti valitaan
 ryhmästä, joka koostuu seuraavista: nikkelikompleksi, pal-
 ladiumkompleksi tai platinakompleksi.

30 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä,
 tunnettu siitä, että metallikatalyytti valitaan
 seuraavista: bis(dibentsylideeniasetoni)palladium(0), tri-
 (dibentsylideeniasetoni)dipalladium(0), tetrakis(trifenyy-
 lifosfiini)palladium(0) tai fosfinoitu palladium(II)komp-
 leksi.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että palladiumkompleksi on fosfinoitu palladium(II)kompleksi, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:

- 5 bis(trifenyylifosfiini)palladiumkloridi,
bis(trifenyylifosfiini)palladiumbromidi,
bis(trifenyylifosfiini)palladiumasettaatti,
bis(tri-isopropyylifosfiitti)palladiumkloridi,
bis(tri-isopropyylifosfiitti)palladiumbromidi,
10 bis(tri-isopropyylifosfiitti)palladiumasettaatti,
[1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]palladiumkloridi,
[1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]palladiumbromidi,
[1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]palladiumasettaatti,
[1,3-bis(difenyylifosfino)propaani]palladiumkloridi,
15 [1,3-bis(difenyylifosfino)propaani]palladiumbromidi,
[1,3-bis(difenyylifosfino)propaani]palladiumasettaatti,
[1,4-bis(difenyylifosfino)butaani]palladiumkloridi,
[1,4-bis(difenyylifosfino)butaani]palladiumbromidi ja
[1,4-bis(difenyylifosfino)butaani]palladiumasettaatti.

20 17. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että palladiumkompleksi johdetaan reaktioseoksessa katalyytin muodostavan liuottimen läsnä ollessa.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että katalyytin muodostava liuotin (liuottimet) valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: bentseeni, tolueeni, etyylietteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, asetonitriili, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, etanoli, metanoli, propa-
30 noli, vesi, 2-metyylitetrahydrofuraani ja dietoksimetaani.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että katalyytin muodostava liuotin on tetrahydrofuraani.

20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että katalyytin muodostava liuotin on tolueni.

5 21. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että palladiumkompleksi on tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0).

10 22. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että tetrakis(trifenyylifosfiini)-palladium(0) johdetaan reaktioseoksessa saattamalla tris-(dibentsylideeniasetoni)dipalladium(0):n kompleksi ja trifenyylifosfiini reagoimaan keskenään.

15 23. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että bis(trifenyylifosfiini)palladiumkloridi johdetaan reaktioseoksessa saattamalla palladiumkloridi ja trifenyylifosfiini reagoimaan keskenään tetrahydrofuraanissa.

20 24. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että tetrakis(trifenyylifosfiini)-palladium(0) johdetaan reaktioseoksessa saattamalla palladiumkloridi, trifenyylifosfiini ja dietyylisinkki reagoimaan keskenään tetrahydrofuraanissa.

25 25. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että bis(trifenyylifosfiini)palladiumasetaatti johdetaan reaktioseoksessa saattamalla palladiumasetaatti ja trifenyylifosfiini reagoimaan keskenään katalyytin muodostavassa liuottimessa, kuumentaen.

30 26. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että emäs valitaan seuraavista: orgaaninen tertiaarinen ei-nukleofiilinen emäs, epäorgaaninen emäs ja orgaaniseen liuottimeen liukeneva emäs.

27. Patenttivaatimuksen 26 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaninen tertiaarinen ei-nukleofiilinen emäs valitaan ryhmästä, joka koostuu trietyyliamiinista ja di-isopropylietyyliamiinista.

28. Patenttivaatimuksen 26 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että epäorgaaninen emäs valitaan seuraavista: kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, ke-siumkarbonaatti, talliumhydroksidi, kaliumalkoksidi ja natriumalkoksidi.

29. Patenttivaatimuksen 26 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaniseen liuottimeen liu-keneva emäs valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: tetra-n-butyylimmoniumkarbonaatti, tetra-n-butyylimmo-niumhydroksidi, bentsyyli-trimetyylimmoniumkarbonaatti, bentsyyli-trimetyylimmoniummetoksidi ja bentsyyli-trimetyylimmo-niumhydroksidi.

30. Patenttivaatimuksen 27 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaninen tertiaarinen ei-nukleofiilinen emäs on trietyyliamiini.

31. Patenttivaatimuksen 28 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että epäorgaaninen emäs on kalium-karbonaatti.

32. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaniseen liuottimeen liu-keneva emäs on tetra-n-butyylimmoniumkarbonaatti, joka johdetaan reaktioseoksessa saattamalla kaliumkarbonaatti reagoimaan tetra-n-butyylimmoniumbromidin kanssa toluee-ni-veden läsnä ollessa.

33. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaniseen liuottimeen liu-keneva emäs on bentsyyli-trimetyylimmoniumkarbonaatti, joka johdetaan reaktioseoksessa saattamalla bentsyyli-tri-metyylimmoniumhydroksidi reagoimaan ammoniumkarbonaatin kanssa metanolin läsnä ollessa.

34. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaniseen liuottimeen liu-keneva emäs on tetra-n-butyylimmoniumkarbonaatti.

35. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että orgaaniseen liuottimeen liukeneva emäs on bentsyyli-trimetyyliammoniumkarbonaatti.

36. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liitosliuotin (-liuottimet) valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: bentseeni, tolueni, etyylietteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, asetonitriili, dimetyyli-formamidi, dimetyyliasetamidi, etanoli, metanoli, propanoli, vesi, 2-metyylitetrahydrofuraani ja dietoksimetaani.

37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liitosliuotin on tetrahydrofuraanin ja dietoksimetaanin seos.

38. Patenttivaatimuksen 36 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liitosliuotin on tolueni.

39. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja elektrofiili on 1-bromi-4-(2'-butyyli-4'-kloori-5'-formyyli-imidatsoli-1'H-1'-yyli)metyyllibentseeni.

40. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja elektrofiili on 1-bromi-4-(2'-butyyli-4'-kloori-5'-hydroksimetyyli-imidatsoli-1'H-1'-yyli)metyyllibentseeni.

41. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja elektrofiili on 1-bromi-4-(2'-propyyli-4'-etyyli-5'-formyyli-imidatsoli-1'H-1'-yyli)metyyllibentseeni.

42. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja elektrofiili on 1-bromi-4-(2'-propyyli-4'-pentafluorietyyli-5'-metoksikarbonyyli-imidatsoli-1'H-1'-yyli)metyyllibentseeni.

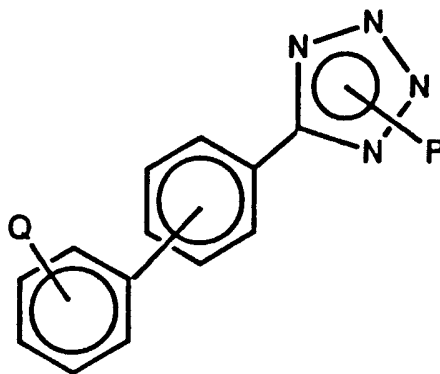
43. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja

elektrofiili on 1-bromi-4-(2'-propyyli-4'-etyyli-5'-etoksylikarbonyyli-imidatsoli-1'H-1'-yyli)metyylibentseeni.

44. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja Q on hydroksimetyyli.

45. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että P on trifenyylimetyyli ja Q on formyyli.

46. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että siinä yhdiste, jonka kaava on II



II

uudelleenkiteytetään uudelleenkiteytysliuottimen kanssa.

47. Patenttivaatimuksen 46 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että uudelleenkiteytysliuotin on metyyli-isobutyryliketoni.

48. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että se käsittää edelleen puhdistusvaiheen.

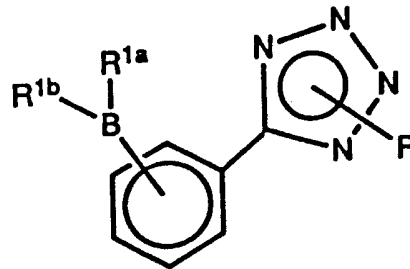
49. Patenttivaatimuksen 48 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että puhdistusvaihe käsittää tri(C₁₋₈-alkyyli)fosfiinin.

50. Patenttivaatimuksen 49 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että puhdistusvaihe käsittää tri-butyylifosfiinin.

Patentkrav

1. Förening med formeln I

5



I

10

k ä n n e t e c k n a d av att

P är trifenylmetyl, tertiär butyl, C₁₋₄-alkoxi-
metyl, metyltiometyl, fenyl-C₁₋₄-alkoximetyl, p-metoxi-
15 bensyl, 2,4,6-trimetylbensyl, 2-(trimetylsilyl)etyl,
tetrahydropyranyl, piperonyl eller bensensulfonyl; och

R^{1a} och R^{1b} är envar självständigt klor, brom, C₁₋₄-
alkoxi eller hydroxi; och

R^{1a} och R^{1b} kan tagas tillsammans med B för bildande

20

av en cyklisk struktur $\begin{array}{c} \text{O} \\ / \quad \backslash \\ \text{A} \quad \text{B-} \\ \backslash \quad / \\ \text{O} \end{array}$, vari A är fenyl,

25 eller (CH₂)_n, vari n är 2 - 4.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d av att R^{1a} och R^{1b} är hydroxyl.

3. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d av att P är trifenylmetyl.

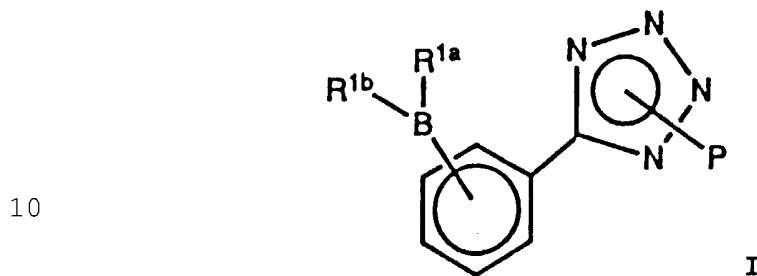
30

4. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d av att den är 2-(2'-trifenylmetyl-2'H-
tetrazol-5'-yl)fenylborsyra.

5. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d av att den är 3-(2'-trifenylmetyl)-2'H-
35 tetrazol-5'-yl)fenylborsyra.

6. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d av att den är 4-(2'-trifenylmetyl-2'H-
tetrazol-5'-yl)fenylborsyra.

7. Förfarande för framställning av en förening med
5 formeln I



vari

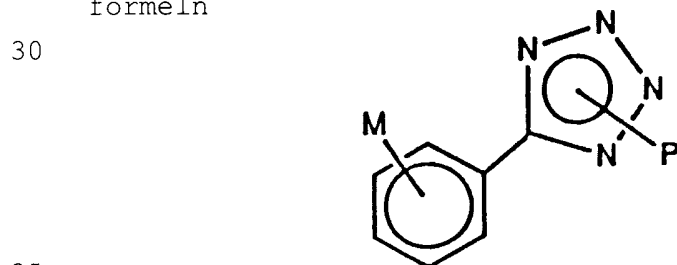
P är trifenylmetyl, tertiär butyl, C₁₋₄-
15 alkoximetyl, metyltiometyl, fenyl-C₁₋₄-alkoximetyl,
p-metoxibensyl, 2,4,6-trimetylbensyl,
2-(trimetylsilyl)etyl, tetrahydropyranyl, piperonyl eller
bensensulfonyl; och

R^{1a} och R^{1b} är envar självständigt klor, brom, C₁₋₄-
20 alkoxi eller hydroxi; och

R^{1a} och R^{1b} kan tagas tillsammans med B för bildande

25 av en cyklisk struktur $\begin{matrix} \text{O} \\ / \quad \backslash \\ \text{A} \quad \text{B} \\ \backslash \quad / \\ \text{O} \end{matrix}$, vari A är fenyl,

eller (CH₂)_n, vari n är 2 - 4, k ä n n e t e c k n a t
av att man i inert atmosfär omsätter en karbanjon med
30 formeln

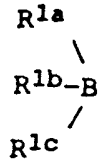


vari

P är såsom ovan definierats; och

M är en metall, vald ur gruppen bestående av litium, natrium, kalium eller magnesium, med en borförening med formeln

5



vari

10

R^{1a} och R^{1b} är såsom ovan definierats, och

R^{1c} är klor, brom eller C_{1-4} -alkoxi,

i ett aprotiskt lösningsmedel vid en temperatur mellan $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ och $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

15

8. Förfarandet enligt patentkrav 7, kännetecknats av att P är trifenylmetyl.

9. Förfarandet enligt patentkrav 7, kännetecknats av att R^{1a} , R^{1b} och R^{1c} är isopropoxyl.

20

10. Förfarandet enligt patentkrav 8, kännetecknats av att B och M, respektive, står i meta-position och M är litium.

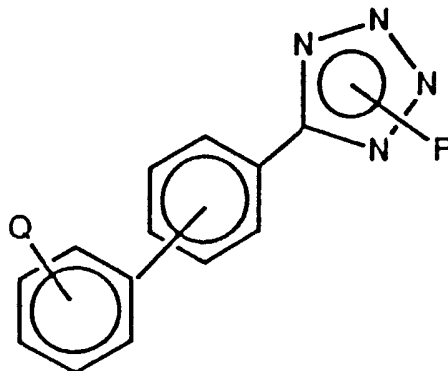
11. Förfarandet enligt patentkrav 9, kännetecknats av att B och M, respektive, står i meta-position och M är litium.

25

12. Förfarandet enligt patentkrav 11, kännetecknats av att P är trifenylmetyl.

13. Förfarande för framställning av en förening med formeln II

30

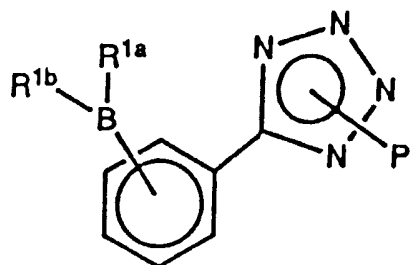


35

II

k ä n n e t e c k n a t av att man omsätter en förening med formeln I

5



10

I

vari

P är trifenylmetyl, tertiär butyl, C₁₋₄-alkoximetyl, metyltiometyl, fenyl-C₁₋₄-alkoximetyl, p-metoxibensyl, 2,4,6-trimetylbensyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, tetrahydropyranyl, piperonyl eller bensensulfonyl; och

R^{1a} och R^{1b} är envar självständigt klor, brom, C₁₋₄-alkoxi eller hydroxi; och

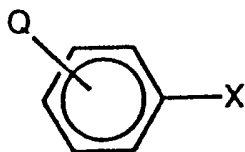
R^{1a} och R^{1b} kan tagas tillsammans med B för bildande

av en cyklisk struktur $\begin{matrix} & O & \\ & / \quad \backslash & \\ A & & B- \\ & \backslash \quad / & \\ & O & \end{matrix}$, vari A är fenyl,

25

eller (CH₂)_n, vari n är 2 - 4, med en elektrofil med formeln

30



vari

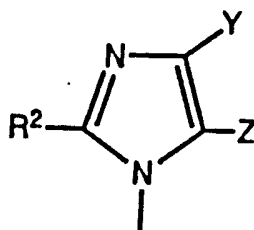
X är brom, jod, metansulfonyloxi, toluensulfonyloxi, fluorsulfonyloxi eller trifluorimetansulfonyloxi, och

35

Q är väte, metyl, C₁₋₄-alkyl, hydroximetyl, tri-

organosilyloximetyl, hydroxi-C₁₋₄-alkyl, formyl, C₁₋₄-asyl, C₁₋₄-alkoxikarbonyl eller W-L-, vari L är enkel bindning -(CH₂)_t-, vari t är 1 - 4, -(CH₂)_rO(CH₂)_r-, -(CH₂)_rS(O)_r(CH₂)_r-, vari r är 0 - 2 och W är

5



10 vari

R² är C₁₋₄-alkyl, Y är C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-perfluoralkyl, halogen, fenyl, osubstituerad eller substituerad med en eller två substituenten, valda bland C₁₋₄-alkyl, F, Cl, CF₃, C₁₋₄-alkoxyl, fenoxyl, fenyl; fenyl-C₁₋₄-alkyl och Z är
15 hydroximetyl, formyl, C₁₋₄-acyl, C₁₋₄-alkoxikarbonyl, karboxyl;

och vari Y och Z kan tagas tillsammans för bildande av en 5-, 6- eller 7-komponentig ring med 1 - 2 heteroatomer, valda bland kväve, svavel eller syre,
20 i närvaro av en metallkatalysator, en bas och ett kopplande lösningsmedel under 1 - 30 timmar vid en temperatur från rumstemperatur till 150 °C.

14. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e - t e c k n a t av att metallkatalysatorn valts ur gruppen
25 bestående av: nickelkomplex, palladiumkomplex eller platinakomplex.

15. Förfarandet enligt patentkrav 14, k ä n n e - t e c k n a t av att metallkatalysatorn är ett palladiumkomplex, valt bland bis(dibensylidenaceton)palladium(O), tri(dibensylidenaseton)dipalladium(O), tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(O) eller ett fosfinerat palladium(II)komplex.
30

16. Förfarandet enligt patentkrav 15, k ä n n e - t e c k n a t av att palladiumkomplexet är ett fosfinerat
35 palladium(II)komplex, valt ur gruppen bestående av:

- bis(trifenylfosfin)palladiumklorid,
bis(trifenylfosfin)palladiumbromid,
bis(trifenylfosfin)palladiumacetat,
bis(triisopropylfosfit)palladiumklorid,
5 bis(triisopropylfosfit)palladiumbromid,
bis(triisopropylfosfit)palladiumacetat,
[1,2-bis(difenylfosfino)etan]palladiumklorid,
[1,2-bis(difenylfosfino)etan]palladiumbromid,
[1,2-bis(difenylfosfino)etan]palladiumacetat,
10 [1,3-bis(difenylfosfino)propan]palladiumklorid,
[1,3-bis(difenylfosfino)propan]palladiumbromid,
[1,3-bis(difenylfosfino)propan]palladiumacetat,
[1,4-bis(difenylfosfino)butan]palladiumklorid,
[1,4-bis(difenylfosfino)butan]palladiumbromid och
15 [1,4-bis(difenylfosfino)butan]palladiumacetat.

17. Förfarandet enligt patentkrav 15, k ä n n e -
t e c k n a t av att palladiumkomplexet alstras i reak-
tionsblandningen i närvaro av ett katalysatorbildande lös-
ningsmedel.

- 20 18. Förfarandet enligt patentkrav 17, k ä n n e -
t e c k n a t av att det (de) katalysatorbildande lös-
ningsmedlet(-medlen) valts ur gruppen bestående av bensen,
toluen, etyleter, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril,
dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoxidi, eta-
25 nol, metanol, propanol, vatten, 2-metyltetrahydrofuran och
dietoximetan.

19. Förfarandet enligt patentkrav 18, k ä n n e -
t e c k n a t av att det katalysatorbildande lösning-
medlet är tetrahydrofuran.

- 30 20. Förfarandet enligt patentkrav 18, k ä n n e -
t e c k n a t av att det katalysatorbildande lösning-
medlet är toluen.

21. Förfarandet enligt patentkrav 15, k ä n n e -
t e c k n a t av att palladiumkomplexet är tetrakis(tri-
35 fenylfosfin)palladium(0).

22. Förfarandet enligt patentkrav 18, k ä n n e -
t e c k n a t av att tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)
alstras i reaktionsblandningen genom kontaktande av ett
komplex av tris(dibensylidenaceton)dipalladium(0) och
5 trifenylfosfin.

23. Förfarandet enligt patentkrav 16, k ä n n e -
t e c k n a t av att bis(trifenylfosfin)palladiumklorid
alstras i reaktionsblandningen genom kontaktande av pal-
ladiumklorid och trifenylfosfin i tetrahydrofuran.

10 24. Förfarandet enligt patentkrav 19, k ä n n e -
t e c k n a t av att tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)
alstras i reaktionsblandningen genom kontaktande av
palladiumklorid, trifenylfosfin och dietylzink i tetra-
hydrofuran.

15 25. Förfarandet enligt patentkrav 19, k ä n n e -
t e c k n a t av att bis(trifenylfosfin)palladiumacetat
alstras i reaktionsblandningen genom kontaktande av pal-
ladiumacetat och trifenylfosfin i det katalysatorbildande
lösningsmedlet med varme.

20 26. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att basen valts bland: en organisk ter-
tiär icke-nukleofilisk bas, en oorganisk bas och en i ett
organiskt lösningsmedel löslig bas.

25 27. Förfarandet enligt patentkrav 26, k ä n n e -
t e c k n a t av att den organiska tertiära icke-nuk-
leofiliska basen valts ur gruppen bestående av
trietylamin eller diisopropyletylamin.

30 28. Förfarandet enligt patentkrav 26, k ä n n e -
t e c k n a t av att den oorganiska basen valts bland
kaliumkarbonat, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, tallium-
hydroxid, kaliumalkoxid och natriumalkoxid.

35 29. Förfarandet enligt patentkrav 26, k ä n n e -
t e c k n a t av att den i ett organiskt lösningsmedel
lösliga basen valts ur gruppen bestående av: tetra-n-bu-
tylammoniumkarbonat, tetra-n-butylammoniumhydroxid, ben-

syltrimetylammoniumkarbonat, bensyltrimetylammoniummetylkarbonat, bensyltrimetylammoniummetoxid och bensyltrimetylammoniumhydroxid.

5 30. Förfarandet enligt patentkrav 27, k ä n n e -
t e c k n a t av att den organiska tertiära icke-nukleofiliska basen är trietylamin.

 31. Förfarandet enligt patentkrav 28, k ä n n e -
t e c k n a t av att den oorganiska basen är kaliumkarbonat.

10 32. Förfarandet enligt patentkrav 29, k ä n n e -
t e c k n a t av att den i ett organiskt lösningsmedel lösliga basen är tetra-n-butylammoniumkarbonat, vilket alstras i reaktionsblandningen genom omsättning av kaliumkarbonat med tetra-n-butylammoniumbromid i närvaro av toluen-vatten.
15

 33. Förfarandet enligt patentkrav 29, k ä n n e -
t e c k n a t av att den i ett organiskt lösningsmedel lösliga basen är bensyltrimetylammoniumkarbonat, vilket alstras i reaktionsblandningen genom omsättning av bensyltrimetylammoniumhydroxid med ammoniumkarbonat i närvaro av metanol.
20

 34. Förfarandet enligt patentkrav 29, k ä n n e -
t e c k n a t av att den i ett organiskt lösningsmedel lösliga basen är tetra-n-butylammoniumkarbonat.

25 35. Förfarandet enligt patentkrav 29, k ä n n e -
t e c k n a t av att den i ett organiskt lösningsmedel lösliga basen är bensyltrimetylammoniumkarbonat.

 36. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att det (de) kopplande lösningsmedlet(-medlen) valts ur gruppen bestående av: bensen, toluen, etyleter, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, dimetylformamid, dimetylacetamid, etanol, metanol, propanol, vatten, 2-metyltetrahydrofuran och dietoximetan.
30

 37. Förfarandet enligt patentkrav 36, k ä n n e -
35 t e c k n a t av att det kopplande lösningsmedlet är en

blandning av tetrahydrofuran och dietoximetan.

38. Förfarandet enligt patentkrav 36, k ä n n e -
t e c k n a t av att det kopplande lösningsmedlet är
toluen.

5 39. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och elektrofilen
är 1-brom-4-(2'-butyl-4'-klor-5'-formyl-imidazol-1'H-1'-
yl)metylbensen.

10 40. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och elektrofilen
är 1-brom-4-(2'-butyl-4'-klor-5'-hydroximetylimidatsol-
1'H-1'-yl)metylbensen.

15 41. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och elektrofilen
är 1-brom-4-(2'-propyl-4'-etyl-5'-formyl-imidazol-1'H-1'-
yl)metylbensen.

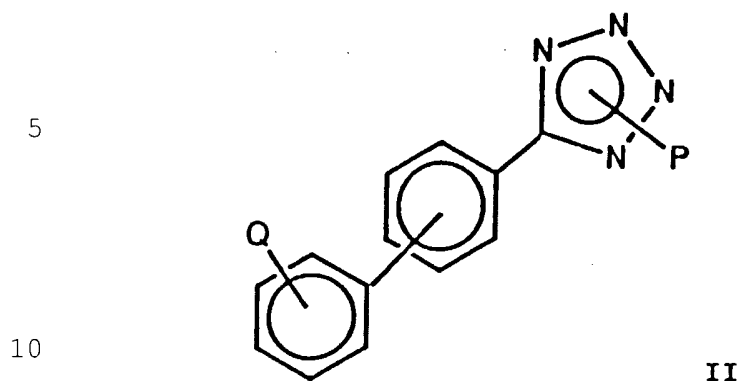
20 42. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och elektrofilen
är 1-brom-4-(2'-propyl-4'-pentafluoretyl-5'-metoxikar-
bonyl-imidazol-1'H-1'-yl)metylbensen.

43. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och elektrofilen
är 1-brom-4-(2'-propyl-4'-etyl-5'-etoxykarbonylimidatsol-
1'H-1'-yl)metylbensen.

25 44. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och Q är hydr-
oximetyl.

45. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att P är trifenylmetyl och Q är formyl.

30 46. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att man omkristalliserar föreningen med
formeln II



med ett omkristalliserande lösningsmedel.

15 47. Förfarandet enligt patentkrav 46, k ä n n e -
t e c k n a t av att det omkristalliserande lösningsmed-
let är metylisobutylketon.

48. Förfarandet enligt patentkrav 13, k ä n n e -
t e c k n a t av att det ytterligare omfattar ett re-
ningssteg.

20 49. Förfarandet enligt patentkrav 48, k ä n n e -
t e c k n a t av att reningssteget inkluderar tri[(C₁₋₈)-
alkyl]fosfin.

50. Förfarandet enligt patentkrav 49, k ä n n e -
t e c k n a t av att reningssteget inkluderar tributyl-
25 fosfin.