

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 257/02	(45) 공고일자 1999년08월02일
	(11) 등록번호 10-0212257
	(24) 등록일자 1999년05월08일
(21) 출원번호 10-1994-0701677	(65) 공개번호 특1994-0703361
(22) 출원일자 1994년05월17일	(43) 공개일자 1994년10월24일
번역문제출일자 1994년05월17일	
(86) 국제출원번호 PCT/US 92/09979	(87) 국제공개번호 WO 93/10106
(86) 국제출원일자 1992년11월18일	(87) 국제공개일자 1993년05월27일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 핀란드 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 노르웨이 폴란드	
(30) 우선권주장 7/793.514 1991년11월18일 미국(US) 7/911.812 1992년07월10일 미국(US) 7/911.813 1992년07월10일 미국(US)	
(73) 특허권자	이.아이, 듀우판 드 네모아 앤드 캄파니 미리암 디. 메코나헤이 미합중국 19898 델라웨어주 월링톤 마켓스트리트 1007메르크 앤드 컴퍼니, 인크. 로버트 피버라다 미합중국 뉴저지 화이트하우스 스테이션 피.오.박스 100 원 메르크 드라이 브
(72) 발명자	영 색 로 미합중국 델라웨어 19707 흑케션 스테닝 드라이브 516 루시우스 토마스 로사노 미합중국 델라웨어 19711 뉴아크 웨스트 릿쥐 코트 7 로버트 디. 라센 미합중국 뉴저지 08807 브릿취워터 실반 드라이브 17 안토니 오.킹 미합중국 뉴저지 08876 힐스보로우 엘멘도르프 씨클 8
(74) 대리인	김영, 장수길

심사관 : 이미정

(54) AII 수용체 길항물질을 합성하기 위한 테트라졸릴페닐보론산 중간체의 제조 방법

요약

신규한 테트라졸릴페닐보론산, 이들의 제조방법 및 양기오펜신(II) 수용체 길항물질 또는 양기오펜신(II) 수용체 길항물질을 제조하는데 유용한 중간체인 비페닐테트라졸 화합물의 제조방법, 비페닐 테트라졸 화합물은 예를들면 2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올, 칼륨염이다.

명세서

[발명의 명칭]

AII 수용체 길항물질을 합성하기 위한 테트라졸릴페닐보론산 중간체의 제조방법

[기술분야]

본 발명은 신규한 테트라졸릴페닐보론산 및 이들의 유도체, 이들의 제조 방법 및 고혈압 및 울혈성 심부전증을 치료하는데 효과적인 제제인 양기오펜신 II 수용체 길항물질의 제조방법에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[배경기술]

고혈압 및 울혈성 심부전증을 치료하기 위한 경구 활성 양기오펜신 전환 효소(ACE) 억제제 예를들면, 캡토프릴(captopril), 에날라프릴(enalapril)등의 성공적인 개발은 레닌-양기오펜신 시스템(RAS)의 새로운 약리학적 차단제를 디자인하는데 대단한 관심을 발생시켰다. 양기오펜신 II(AII)는 RAS의 주요 작용 분자이기 때문에(Peach, J. J., Renin-Angiotensin System : Biochemistry and Mechanism of Action, Physiol. Rev., 1997, 57:313-370), AII의 수용체 길항물질은 시스템을 차단하는 직접적인 접근 방법을 제공할 것이다. AII의 다수의 펩티드 동족체들은 AII 수용체 길항물질로서의 특성을 갖는 것으로 보고되었으나, 이들은 또한 부분적으로 작용물질로서의 특성을 보유하며, 경구 활성이 결핍되어 있다.(Corvol, P., New Therapeutic Prospects of Renin-Angiotensin System Inhibition, Clin. Exp. Hypertens.-TheoryPractice, 1989, AII(Supp. 2), 463-470). 최근에는, 몇가지 비펩티드 AII 길항물질 선도물의 개시(미합중국 특허 제 4,355,040호) 후에, 여러 AII 길항물질들이 이.아이. 듀우판 드 네모아 앤드 캄파니에

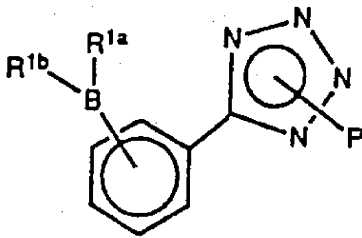
서 합성되었다. 상기 화합물의 대부분은 강력한 활성과 함께 경구 활성이 있다(Wong, P. C., et al., Functional Studies of Nonpeptide Angiotensin II Receptor Subtype-Specific Ligands : Dup753(AII-1) and DP123177(AII-2), J. Pharm. and Exp. Ther., 1990, 255(2), pp 584 to 592 및 이 문헌내의 참고문헌). 이 신규 화합물은 1989년 7월 19일에 공개된 유럽 특허 출원 제0,324,377호에 개시되었다.

AII 수용체 길항물질의 대부분은 분자의 일부로서 비페닐 구조를 갖는다. 비페닐을 제조하기 위한 합성 방법은 최근에 고찰되었다(Bringmann, G., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 29, 1990, 977 to 991). 또한, 던시아 등(Duncia, et al.)의 미합중국 특허 제4,820,843호 및 문헌(J. Org. Chem., 1991, 56, 2395-2400)에는 비페닐의 다른 제조방법을 개시하고 있다. 보론산 및 유도체의 제조, 성질 및 용도는 문헌(Metal-Organic Compounds, Advances in Chemistry Series, #23, American Chemical Society, 1959)에 요약되어 있다. 2-치환된 5-페닐-테트라졸의 오르토-리튬화는 미합중국 특허 제5,039,814호에 개시되었다.

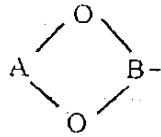
[발명의 개요]

본 발명에 따라 제조된 신규한 테트라졸릴페닐보론산 유도체는 하기 화학식(1)로 나타낸다.

화학식 1



상기 식에서, P는 트리페닐메틸, 3급-부틸, C₁-C₄ 알콕시메틸, 메틸티오메틸, 페닐 C₁-C₄ 알콕시메틸, p-메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 2-(트리메틸실릴)에틸, 테트라하이드로피라닐, 피페로닐, 또는 벤젠술포닐이고; R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 염소, 브롬, C₁-C₄ 알콕시 또는 하이드록시이거나, 또는 R^{1a} 및

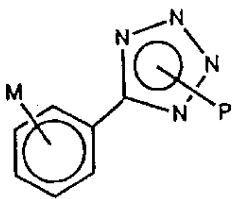


R^{1b}가 B와 함께 환형 구조 수 있다.

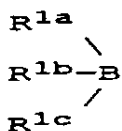
(여기서, A는 페닐 또는 (CH₂)_n이고, n은 2 내지 4임)를 형성할

화학식 (1)의 신규한 화합물은 하기 화학식(2)의 화합물과 하기 화학식(3)의 붕소 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 2



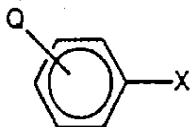
화학식 3



상기 식에서, P는 상기 화학식(1)에서 정의한 바와 같고, M은 리튬, 나트륨, 칼륨, 또는 마그네슘으로 이루어진 그룹중에서 선택된 금속이고, R^{1a} 및 R^{1b}는 상기 화학식 (1)에서 정의한 바와 같고, R^{1c}는 염소, 브롬 또는 C₁-C₄ 알콕시이다.

화학식 (1)로 나타낸 신규한 테트라졸릴페닐보론산 또는 유도체를 더욱 반응시켜 AII 수용체 길항물질에 대한 전구체인, 더욱 개선된 중간체를 제공할 수 있다. 따라서, 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (4)의 치환된 페닐 화합물과의 가교 반응에 사용된다.

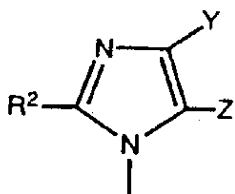
화학식 4



상기 식에서, X는 브롬, 요오드, 메탄술포닐옥시, 톨루엔술포닐옥시, 플루오로술포닐옥시, 또는 트리플루오로메탄술포닐옥시이고, Q는 수소, 메틸, C₁-C₄ 알킬, 하이드록시메틸, 트리오가노실릴옥시메틸, 하이드록시 C₁-C₄ 알킬, 포르말, C₁-C₄ 아실, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 또는 W-L-[여기서, L은 단일 결합, -(CH₂)_t- (이때, t는 1 내지 4임), -(CH₂)_rO(CH₂)_r-, 또는 -(CH₂)_rS(O)_r- (이때, r은 0 내지 2임) 이고, W는 부분적으로 또는 완전히 수소화된, 일환식, 이환식 또는 다환식 헤테로 방향족 그룹(여기서, 상기 그룹의 각 고리 구성원은 1개 이상의 탄소원자와 1 내지 5개의 헤테로 원자를 포함함)이다.]이다.

본 발명에 있어서, W는 하기 화학식의 그룹인것이 바람직하다.

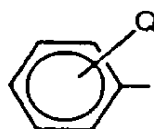
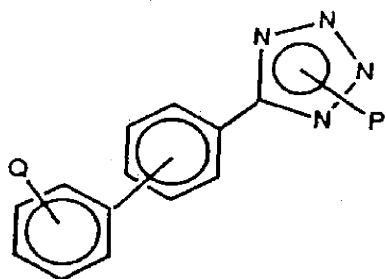
화학식 5



상기 식에서, R²는 C₁ 내지 C₄ 알킬이고, Y는 C₁ 내지 C₄ 알킬, C₁ 내지 C₄ 퍼플루오로알킬, 할로겐, 비치환된 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬, F, Cl, CF₃, C₁ 내지 C₄ 알콕실, 페녹실 및 페닐중에서 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 치환된 페닐; 또는 페닐 C₁ 내지 C₄ 알킬이고, Z는 하이드록시메틸, 포르말, C₁ 내지 C₄ 아실, C₁ 내지 C₄ 알콕시카보닐, 또는 카복실이고, Y 및 Z는 함께 질소, 황, 또는 산소중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

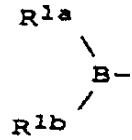
상기 가교 반응의 생성물은 하기 화학식 (6)의 화합물이다.

화학식 6



상기 식에서, P 및 Q는 상기에 나타낸 의미를 갖고, 테트라졸에 대한

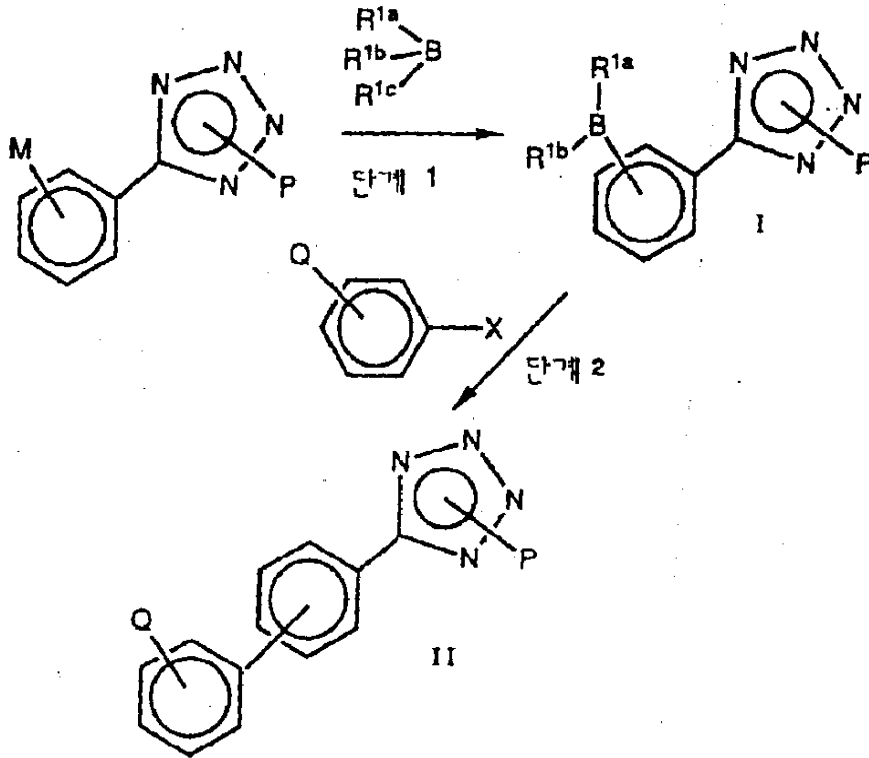
의 위치는 화학식



(1)에서 테트라졸에 대한 의 위치와 같다.

본 발명의 일부분인 전체 반응 도식은 하기와 같이 나타낼 수 있다.

반응식 1



상기 식에서, M, X, P, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 Q는 상기 정의한 바와 같다.

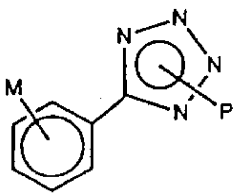
그러므로, 본 발명의 목적은 신규한 테트라졸릴페닐보론산 및 유도체의 제조 방법, 및 후속 반응에서 AII 수용체 길항물질에 대한 전구체인, 더욱 개선된 중간체의 신규하고 효율적인 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가의 목적 및 잇점은 당분야의 숙련된 자에게는 분명하고, 그 밖의 다른 목적 및 잇점은 본 발명을 수행하기 위한 하기 설명 및 첨부된 특허청구범위로부터 분명해질 것이다.

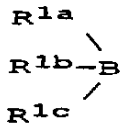
[발명의 상세한 설명]

상기에 나타난 총 반응 도식의 단계 1에서, 하기 화학식(7)의 카바니온을 화학식(8)의 붕소 화합물과 함께 반응시킨다.

화학식 7



화학식 8



화학식 (1)에서 테트라졸 치환체에 대한 보호그룹인 P에 대해 나타낸 정의는 본 발명의 목적에 가장 바람직하다고 생각되는 것들이다. 그러나, 테트라졸이 카복실 그룹과 등전자 배열이고, 보호 그룹은 질소를 차폐하기 때문에, 카복실 그룹 및 아민 그룹에 대해 사용된 보호 그룹의 대부분이 또한 테트라졸 그룹에도 유용하다. 그러므로, 당분야에 숙련된자는 본 발명에 사용할 수 있는 다른 가능한 보호 그룹을 선택하기 위해서 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis (특히, Chapters 5 and 7), Theodora W. Green, John WileySons, 1981]을 참고할 수 있다. 본 출원인은 보호그룹 P의 더욱 완전한 정의를 위해 상기 문헌의 개시내용을 본원에 참고로 인용한다.

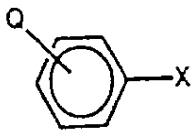
반응은 예를 들면, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 벤젠등과 같은 비양성자성 용매중에서, -70°C 내지 25°C 범위의 온도, 바람직하게는 -30°C 내지 0°C 하에 수행한다. 반응물이 수분에 민감하기 때문에 질소와 같은 불활성 대기중에서 반응을 수행한다.

인산과 같은 무기산, 아세트산과 같은 카복실산, 암모늄 클로라이드와 같은 암모늄 염, 또는 탄산 나트륨과 같은 탄산을 사용하여 pH를 3 내지 10의 범위로 유지하면서, 반응 혼합물에 이소프로판올-물 또는 물을 첨가함으로써 반응 혼합물로 부터 신규한 테트라졸릴페닐보론산(R^{1a} 및 R^{1b} 는 아임)을 단리 할 수 있다. 신규한 테트라졸릴페닐보론산 유도체(R^{1a} 및 R^{1b} 는 C_1 내지 C_4 알콕시, Cl 또는 Br임)는 단리시키지 않고 단계 2에서 사용할 수 있다.

신규한 테트라졸릴페닐보론산(R^{1a} 및 R^{1b} 는 아임)은 실시예 1의 B 부분에 예시한 바와 같이 한 반응기 공정으로, 상업적으로 쉽게 입수할 수 있는 5-페닐테트라졸로부터 제조할 수 있다.

단계 2에서는, 단계 1에서 제조한 신규한 화합물을 실온 내지 150°C , 바람직하게는 60°C 내지 90°C 범위의 온도에서 1 내지 30 시간 동안 금속 촉매 및 염기의 존재하에 용매중의 하기 화학식을 갖는 친전자체와 반응시킨다.

화학식 9



반응에 사용하는 커플링 용매는 공지된 다양한 공정 용매중에서 선택할 수 있다. 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있는 결합용 용매의 예를들면 벤젠, 톨루엔, 에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 물, 2-메틸테트라하이드로푸란 또는 디에톡시메탄이 있다. 물과 혼합하여 사용하는 것이 바람직하다.

금속 촉매는 니켈, 팔라듐, 또는 백금의 착체로서, 바람직하게는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐과 같은 팔라듐 착제; 비스(트리질리덴아세톤)팔라듐 클로라이드, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 브로마이드, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 아세테이트, 비스(트리이소프로필포스파이트)팔라듐 클로라이드, 비스(트리이소프로필포스파이트)팔라듐 브로마이드, 비스(트리이소프로필포스파이트)팔라듐 아세테이트, [1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 클로라이드, [1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 브로마이드, [1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 아세테이트, [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]팔라듐 클로라이드, [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]팔라듐 브로마이드, [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]팔라듐 아세테이트, [1,4-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐 클로라이드, [1,4-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐 브로마이드, 및 [1,4-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐 아세테이트로 이루어진 그룹중에서 선택된 포스핀화 팔라듐 II 착체이다.

활성 촉매는 미리 제조하거나 또는 반응 혼합물중에서 생성할 수 있다. 예를 들면, 촉매 형성 용매중에 트리페닐포스핀을 함유하는 반응 혼합물에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐을 첨가하여 활성 트리페닐포스핀 팔라듐 착체를 생성한다.

활성 촉매는 또한 촉매 형성 용매중에서 디알킬아연, 알킬아연 할로겐화물, 디알킬마그네슘, 알킬마그네슘 할로겐화물, 트리알킬알루미늄, 디알킬알루미늄 수소화물, 수소화붕소 나트륨, 하이드라진, 또는 아릴보론산과 같은 환원제의 작용하에 트리아릴포스핀, 전형적으로 트리페닐포스핀과 팔라듐 클로라이드, 팔라듐 브로마이드 또는 팔라듐 아세테이트와 같은 팔라듐(II)염으로 부터 제조할 수 있다. 바람직한 환원제는 디에틸아연이다.

반응에 사용하기 위한 촉매 형성 용매는 다양한 공지된 공정 용매로 부터 선택할 수 있다. 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있는 촉매형성 용매의 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰사이드, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 물, 2-메틸테트라하이드로푸란 또는 디에톡시메탄이 있다. 바람직한 촉매 형성 용매는 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔이다.

반응을 수행하기 위해 사용할 수 있는 다양한 염기가 있다. 예를 들면 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 비-친핵성 염기, 칼륨 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 세슘 카보네이트, 탈륨 카보네이트, 칼륨 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드, 탈륨 하이드록사이드 또는 상기 알칼리 금속의 알콕사이드와 같은 무기 염기가 있다. 유기 용매중에 용해되지 않는 무기염기를 사용한다면, 수중에 용해시키는 것이 필수적일 수 있다; 또한 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 또는 크라운 에테르와 같은 상전이 촉매를 사용하여 반응을 용이하게 한다. 테트라-n-부틸암모늄 카보네이트 또는 테트라-n-부틸암모늄 하이드록사이드, 벤질트리메틸암모늄 카보네이트, 벤질 트리메틸암모늄 메틸 카보네이트, 벤질 트리메틸암모늄 메톡사이드 또는 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드 또는 기타 염기성 테트라 알킬암모늄 화합물과 같은 유기 용매 가용성 염기가 특정 경우에 특히 유용하다. 유기 용매 가용성 염기는 미리 제조하거나 또는 반응 혼합물에서 생성할 수 있다. 예를 들면, 벤질트리메틸암모늄 카보네이트는 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드 용액을 암모늄 카보네이트와 반응시켜 제조한다.

단계 2의 생성물, 즉 화학식(2)의 정제는 화학식 (2) 화합물의 결정화시에 트리알킬포스핀의 첨가 또는 재결정화 공정시에 트리알킬포스핀을 첨가하여 보조될 수 있다. 바람직하게 트리부틸포스핀의 존재는 정제과정을 보조한다.

단계 2는 예시 문헌에 의해 설명된 바와 같은 다양한 관능기를 허용하는 일반적인 반응이다(참조 : V.-Snieckus의 문헌 [Chem. Rev., 1990, 90,879-933] 및 그 문헌의 참고문헌). 그러므로, Q가 상기에 나타낸 W-L-이라면, W는 그중에서도, 이미다졸, 트리아졸리논, 퀴나졸리논, 이미다졸론, 피라졸, 피리미디논, 또는 피롤을 포함하는 여러 헤테로사이클릭계 중 하나일 수 있다. 따라서, 최근에 개시된 SI1 수용체 길항물질의 대부분은 본 발명에 개시된 방법에 의해 합성할 수 있다.

본 출원인은 본 발명의 일반적인 반응의 단계 2에서 W로 포함될 수 있는 헤테로사이클릭계의 범위를 더욱 완전히 정의하기 위해 하기 유럽 특허 출원의 개시내용을 참고로 인용한다 :

EP 419048, EP 424317, EP 426021, EP 420237, EP 425921, EP 430300, EP

429257, EP 430709, EP 425211, EP 427463, EP 432737, EP 400974, EP 411766, EP

407342, EP 411507, EP 412848, EP 401030, EP 407102, EP 409332, EP 392317, EP

399731, EP 399732, EP 400835, EP 415886, EP 412594, EP 403158 및 EP 403159.

본 발명은 하기 실시예에 의해 더욱 더 충분히 예시되고 교지된다.

[실시예]

[실시예 1]

[2-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산]

[A 방법]

질소 퍼지하에서 22 l 플라스크에 아세톤 8.25 l, 5-페닐테트라졸 1.1kg을 첨가했다. 트리에틸아민(800 g)을 약간 냉각시키면서 온도가 35°C 미만으로 유지되는 속도로 첨가했다. 트리틸 클로라이드 고형물을 440g 씩 5번 밝은색 현탁액에 첨가했다. 온도를 35°C로 유지시켰다. 아세톤 1.38 l를 더 반응물에 첨가한 후 2시간 동안 교반하면서 25°C 내지 30°C로 유지시켰다. 물(2.2 l)을 첨가하고 혼합물을 15°C 내지 20°C로 냉각시켰다. 고형물을 여과시켜 수집하고 여과 케익을 1.65 l의 50% 아세톤-물로 세정하고 과량의 물로 세정했다. 습윤 케익을 8 l 아세톤에서 다시 슬러리하고 물 8 l를 서서히 첨가했다. 현탁액을 1시간 동안 교반한 후 여과했다. 여과 케익을 3 내지 5 l의 물로 세정했다. 흰색 고형물을 40°C 내지 45°C의 진공 오븐에서 3.0kg의 일정 중량으로 건조시켰다(응점 158 내지 160°C).

질소 퍼지하에서 건조한 12 l 플라스크에 무수 테트라하이드로푸란(THF) 3.19 l를 첨가했다. 교반하면서 상기에서 제조한 5-페닐-2-트리틸-테트라졸 398g을 첨가했다. 시스템을 배기시키고, 3회 질소로 방출시킨 후 -20°C로 냉각시켰다. 헵탄(1.6M, 477g) 중의 부틸 리튬 용액을 이어서 반응 혼합물에 첨가하면서 동시에 온도를 -15°C 내지 -20°C로 유지시켰다. 생성된 진한 적색 용액을 -5°C에서 1시간 동안 교반시키고 이때 리튬염이 결정되어 나왔다. 고형물 현탁액을 -25°C로 다시 냉각시키고 트리이소프로필보레이트 333g을 -20°C 내지 -25°C 범위의 온도에서 첨가했다. 첨가한 후, 혼합물을 가열하지 않고 20°C로 가온시켰다. 진공 증류에 의해 용매 2.5 l를 제거했다. 포트 온도를 40°C 미만으로 유지시켰다. 이어서 혼합물에 수중의 3% 아세트산 2.66 l를 첨가하고, 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반시켰다. 흰색 고형물을 여과시켜 수집했다. 고형물 케익을 수중의 20% 테트라하이드로푸란 1.5 l로 세정한 후 물로 3 l로 세정했다. 실온에서 진공하에 고형물을 502.3g의 일정 중량(응점 142°C 내지 146°C(분해))으로 건조시켰다.

[B 방법]

실시예 1의 표제 화합물을 제조하기 위한 바람직한 또 다른 방법은 하기 방법을 사용하는 것이다.

질소하에서 5-페닐테트라졸(14.6g, 100 mmol)을 무수 THF(120ml) 중에 현탁시키고, 트리에틸아민(14.8ml, 105 mmol)을 온도를 15°C 내지 20°C로 유지시키면서 첨가했다. 무수 THF(60 ml)중의 트리페닐클로로메탄(29.3g, 105 mmol)을 이어서 25°C 이하의 혼합물에 서서히 첨가했다. 첨가를 완료한 후 혼합물을 1시간 동안 35°C로 가온시키고, 이어서 0°C에서 1시간 동안 냉각시켰다. 침전된 트리에틸암모늄 클로라이드를

여과하고, 여액을 진공/질소 퍼지(3회)에 의해 탈기시켰다. 탈기된 용액을 -20°C 로 냉각시키고 부틸리튬(핵산중 1.6M)을 분홍색이 2분간 지속될 때까지 첨가했다. 분홍색은 용액이 완전히 무수 상태라고 나타났다. 더 많은 양의 부틸리튬(65.6mL, 105mmol)을 -15°C 이하에서 첨가했다. 진한 적색 불균질 혼합물을 -20°C 내지 -15°C 에서 1시간 동안 에이징시키고, 트리이소프로필보레이트(30.6mL, 130 mmol)를 온도를 -15°C 이하로 유지하면서 첨가했다.

-15°C 에서 30분간 진한 적색 용액을 에이징시키고, 이어서 1시간 동안 10°C 로 가온시켰다. 혼합물의 부피를 15°C 이하에서 진공하에 약 200mL로 감소시키고, 이때 핵산은(THF와 비교하여) 5% 미만으로 잔류하였다. 잔류물을 THF로 총 부피 160mL로 희석시키고 이소프로판올(60mL)을 첨가했다. 용액을 0°C 로 냉각시키고 포화 수성 암모늄 클로라이드(40mL, 200mmol)를 15분내에 첨가했다. 혼합물을 30분간 20 내지 25°C 에서 에이징시키고 물(100mL)을 30 내지 45분간 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 에이징시킨후, 결정화 생성물을 여과시켜 수집하고, 냉각 80% 수성 이소프로판올로 세척했다. 여과 케익을 여과기상에서 공기건조시켜, THF 1 용매화물로서 생성물 69.7g(수율 86%, 순도 82%로 보정됨)을 수득했다.

[실시예 2]

[3-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산]

m-브로모벤조니트릴(0.102 m)을 톨루엔 130mL에 용해시키고 용액을 가열 비등시키고 용매 30mL을 질소 퍼지하에서 증류시켰다. 실온으로 냉각시킨후, 트리-n-부틸 주석 클로라이드(0.102m) 및 나트륨 아지드(0.1m)를 반응물에 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 환류 가열했다. 냉각된 혼합물에 톨루엔 60mL 및 물 12mL 중의 수산화 나트륨(0.12 m) 용액을 첨가했다. 실온에서 5분간 교반한 후, 트리페닐메틸 클로라이드(0.08 m)를 고형물로 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반했다.

이어서 트리페닐메틸 클로라이드(0.02m)를 더 첨가하고 1시간 동안 더 계속 교반했다. 물 50mL을 첨가하여 후처리하고, 소량의 나트륨 하이드록사이드로 염기화했다. 총들을 분리하고, 유기층을 물 50mL로 1회 추출한후, 나트륨 클로라이드 포화 용액 50mL로 추출했다. 유기층을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 셀라이트를 통해 여과시키고 여액을 회전 증발기상에서 농축시켰다. 잔류 오일을 n-헵탄 200mL로 연마하고 얼음 욕에서 냉각시켰다. 고형물을 여과시켜 수집하고 차가운 n-헵탄으로 세정했다. 여과 케익을 40°C 내지 50°C 의 진공 오븐에서 일정한 중량일 때까지 건조시켰다.

전술한 바와같이 수득한 2-트리페닐메틸-5-(m-브로모페닐)-2H-테트라졸은 테트라히드로푸란의 n-부틸리튬으로 처리하여 카바니온의 리튬염, 즉 2-트리페닐메틸-5-(m-리티오-페닐)-2H-테트라졸을 생성한 후 실시예 1의 부분 A의 과정에 따라 트리이소프로필보레이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조했다.

[실시예 3]

[4-(2'-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5'-일)페닐보론산]

p-브로모벤조니트릴을 출발물질로 사용하고 실시예 2의 과정을 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다.

[실시예 4]

[5-(4'-메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸]

2-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(실시예 1, 0.02m=9g), p-브로모톨루엔(0.022m=3.94g), 나트륨 카보네이트(0.04m=4.24g), 톨루엔(70m), 및 물(20mL)을 반응 플라스크에 첨가했다. 시스템을 배기시키고 질소로 3회 방출시킨 후 질소 대기하에서 유지시킨다. 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0.6mm=0.693g)을 반응 혼합물에 첨가한 후 80°C 에서 10시간 동안 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 유기층을 분리시키고 물 50mL로 추출했다. 유기층을 무수황산 나트륨상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔-n-헵탄으로부터 결정화시켜 표제 화합물 6.76g(수율 71%, 융점 164 내지 166°C (분해))을 수득했다.

[실시예 5]

[5-(4'-브로모메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸]

5-(4'-메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐-2H-테트라졸(0.195m=93.5g), N-브로모숙신이미드(0.215m=382g), VAZOR(등록상표) 52(2.37g), 및 메틸렌 클로라이드 563g의 혼합물을 교반시키고 7시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 375mL, 이어서 물 357mL중의 나트륨 비카보네이트 18.8g 용액으로 세척했다. 메틸렌 클로라이드 용액을 농축시키고 잔류물을 헵탄 591g으로 연마했다. 슬러리를 여과시키기전에 0°C 로 냉각시켰다. 용액을 메틸렌 클로라이드/헵탄 1:6으로 세정한 후 50°C 의 진공 오븐중에서 건조시켜 표제 화합물 102.7g을 수득했다.

[실시예 6]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-카복살데하이드]

N,N-디메틸아세트아미드 251g 중의 5-(4'-브로모메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸(0.102m=63.1g), 2-n-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-카복살데하이드(0.113m=21.1g), 및 무수 칼륨 카보네이트(0.135m=18.6g)의 혼합물을 0 내지 5°C 에서 8시간 동안 교반시키고, 반응 온도를 4시간 동안 25°C 로 상승시켰다. 통상적으로 상기 단계의 생성물을 단리시키지 않고, 수소화붕소 나트륨으로 환원시켜, 2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올을 수득했다. 수성 N,N-디메틸아세트아미드로부터 톨루엔에서 추출하고, 톨루엔 용액을 농축하고, 에틸아세테이트 또는 에탄올로부터 결정화시켜 표제 화합물(융점 145 내지 147°C (분해))을 단리시킬 수 있다.

[실시예 7]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-

5-메탄올]

실시에 6의 반응 혼합물에 약간의 물(8.7mℓ)과 함께 수소화붕소 나트륨(0.1M=3.9g)을 첨가했다. 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 과량의 물(540mℓ)에 교반하면서 서서히 첨가했다. 습윤 여과 케익을 물 270mℓ로 세척하고, 이어서 부틸 클로라이드 355g으로 결정화시켜 조생성물을 수득했다. 에틸 아세테이트 300g으로부터 재결정화시키고 진공 오븐에서 건조시켜 2단계 동안 72% 수율로 순수한 표제 화합물 49.3g(용점 168 내지 169℃)을 수득했다.

[실시에 8]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올, 칼륨 염]

테트라하이드로푸란(THF) 25ℓ 중의 2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올(5.3kg) 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 첨가된 12% 수성 염산 8.38kg으로 처리했다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반했다. 30% 나트륨 하이드록사이드 용액을 22℃에서 2시간 동안 pH가 12.5가 될 때까지 첨가했다. THF를 가열시켜 증류하지만 물을 첨가하므로써 용량을 재보충했다. 헤드 온도가 94℃에 도달할때 증류를 중결시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 트리페닐메탄올을 여과시켜 제거하고 물로 세정했다. 여액 및 세정액을 톨루엔 4ℓ로 2회 추출했다. 에틸 아세테이트(9.8ℓ)를 이어서 수용액에 첨가하고, 36% 수성 염산을 pH가 3.8이 될때까지 21 내지 24℃에서 첨가했다. 혼합물을 10℃로 냉각하고 1시간 동안 방치시켰다. 고형물을 여과시켜 수집하고 50℃ 수성 메탄올로 세척한 후 에틸 아세테이트 10ℓ로 세척하고, 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켜 흰색 고형물(182 내지 183℃(분해)) 2.8kg을 수득했다. 이소프로판올 5.8kg중의 상기 고형물 1.92kg 분량에 pH가 10이 될때까지 4시간 동안 39 내지 40℃에서 물 185mℓ 및 이소프로판올 3.62ℓ 중의 칼륨 하이드록사이드 0.363kg의 혼합물로 처리했다. 용액을 여과에 의해 정화했다. 존재하는 물 약 67%를 증류에 의해 제거했다(증류물을 칼 피서 적정하여 모니터링함). 헵탄(4.5ℓ)을 첨가하고 혼합물을 실온으로 냉각했다. 생성물을 여과시켜 수집하고 헵탄으로 세정했다. 진공 오븐에서 50℃에서 건조시켜 흰색 고형물(용점 267 내지 269℃(분해)) 1.82kg을 수득했다.

[실시에 9]

[5-(4'-하이드록시메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸]

2-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(0.30m=13.5g), p-브로모벤질 알콜(0.034 M=6.2g), 테트라부틸암모늄 카보네이트(순도 67%, 34g) 및 톨루엔 120mℓ의 혼합물을 반응 플라스크에서 배기시키고, 질소로 3회 방출시키고 질소 대기하에서 유지시켰다. 혼합물에 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0.9mm=1.04g)을 첨가했다. 반응 혼합물을 75℃ 내지 81℃에서 5시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 80mℓ 분량으로 3회 추출했다. 유기층을 셀라이트 케익을 통해 여과시킴으로써 정화시킨 후 갈색 오일로 농축시켰다. 아세톤 약 30mℓ로부터 결정화시켜 고형물을 수득하고 50% 수성 아세톤으로 세정했다. 고형물을 질소 스트림하에서 9.08g(61.5% 수율, 용점 168 내지 170℃)의 일정 중량으로 건조시켜 수득했다.

[실시에 10]

[5-(4'-메탄술포닐옥시메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸]

1℃에서 냉각시킨 50mℓ의 N,N-디메틸아세트아미드중에서 교반시킨 5-(4'-하이드록시메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸(0.01m=4.90g) 및 칼륨 카보네이트(0.05m=6.90g)의 혼합물에 6시간 동안 메탄술포닐클로라이드 총 3.34g(0.024m)을 일부분씩 첨가했다. 반응의 진행과정을 박층 크로마토그래피 또는 HPLC에 의해 모니터링했다. 표제 화합물은 혼합물에서 90%를 초과하여 생성되었고, 다음 실시예에 사용하였다.

[실시에 11]

[2-n-부틸-4-클로로-1[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]1H-이미다졸-5-메탄올]

실시에 10의 반응 혼합물에 2-n-4-클로로-1H-이미다졸-5-카복살데하이드(0.01m=1.86g)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 물(0.87mℓ)을 적가한후 수소화붕소 나트륨 펠릿(0.37g)을 적가했다. 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 아세톤 3mℓ를 함유하는 물 100mℓ에 서서히 적가했다. 첨가하는 동안 온도를 약 25℃에서 유지시켰다. 생성된 슬러리를 45분간 더 교반한 후, 여과 했다. 고형물을 물 50mℓ 2분량으로 세정했다. 습윤 케익을 n-부틸 클로라이드 50mℓ로 부터 먼저 재결정화한후, 에틸 아세테이트 30mℓ로 재결정화하여 표제 화합물 1.95g을 총수율 28%로 수득했다(용점 168 내지 169℃).

[실시에 12]

[5-(4'-포르밀-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸]

2-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(5mm=2.16g), p-브로모벤즈알데하이드(6mm=1.12g), 칼륨 카보네이트(10mm=1.38g), 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.46mm=0.15g), 톨루엔(20mℓ), 및 무(1.2mℓ)을 반응 플라스크에 첨가했다. 시스템을 배기시키고 질소로 3회 방출시킨후 질소 대기하에서 유지시켰다. 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0.15mm=0.18g)을 반응 혼합물에 첨가한 후 70 내지 80℃에서 5시간 30분 동안 가열했다. 차가운 반응 혼합물을 여과시켜 약간의 고형물을 제거하고, 톨루엔 및 물로 세정했다. 여액 및 세정액을 혼합했다. 유기층을 분리하고 물 10mℓ로 세척한 후, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 여과하고 농축했다. 잔류물을 톨루엔 8mℓ 및 n-헵탄 5mℓ의 혼합물로 연마했다. 고형물을 여과시켜 수집하고 톨루엔/n-헵탄(1:1)로 세정하고, 진공하에서 건조시켜 표제 화합물 1.18g(수율 48%)을 수득했다(용점 147 내지 149℃).

[실시에 13]

[5-(4'-하이드록시메틸-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸]

5-(4'-포르밀-1,1'-비페닐-2-일)-2-트리페닐메틸-2H-테트라졸을 N,N-디메틸 아세트아미드 및 약간의 물에 용해시키고, 수소화붕소 나트륨으로 환원시켰다. 이어서 반응 혼합물을 물에 서서히 부어 표제화합물을 침전시키고 실시예 11에 기술한 바와 같이 재결정시켜 더욱 정제했다.

[실시예 14]

[2-n-부틸-4-클로로-1-p-브로모벤질-1H-이미다졸-5-카복스알데하이드]

2-n-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-카복스알데하이드 (0.6m=111.9g), p-브로모벤질브로마이드 (0.6m=153.02g), 무수 칼륨 카보네이트(0.75m=103.5g), 및 무수 N,N-디메틸아세트아미드(900ml)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 톨루엔 1.2ℓ 및 물 1.8ℓ 로 희석했다. 30분동안 혼합한 후, 층들을 분리했다. 유기층을 물 900ml 분량으로 2회 이상 세척한 후, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 건조제를 여과시켜 제거하고 여액을 농축시켰다. 잔류 오일을 하룻밤 펌프하여 191.71g(수율 89.9%)의 표제화합물을 수득했다.

[실시예 15]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]

톨루엔 200ml중의 실시예 14에서 수득한 오일(0.05m=17.8g), 2-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(0.065m=29.3g), 칼륨 카보네이트(0.1m=13.8g), 물(11ml), 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 (0.005m=1.61g), 및 트리페닐포스핀(0.006m=1.58g)의 혼합물을 배기시키고 질소로 3회 방출시키고 질소 대기하에서 유지시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(1.5mm=0.64g)을 첨가하고, 반응물을 75℃ 내지 81℃에서 12시간 동안 가열했다. 냉각된 반응 혼합물을 여과시켜 약간의 회색 고형물을 제거했다. 톨루엔 층을 수소화붕소 나트륨(0.1m=3.8g), 테트라-n-부틸 암모늄 브로마이드(0.005m=1.6g) 및 물 30ml와 함께 6시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트 케익을 통해 여과시켜 검은색 다른 침전물을 제거했다. 유기층을 물 100ml로 1회 세척한 후 물 100ml 중의 티오우레아(7g) 용액과 함께 1시간 동안 교반했다. 약간의 갈색 슬러시(팔라듐 착체)가 형성되어 침전되었다. 혼합물을 여과시키고 유기층을 분리한 후 물 100ml 중의 티오우레아(7g)의 새로운 용액으로 1시간 동안 처리했다. 유기층을 분리시키고, 물 100ml로 1회 세척하고 포화 나트륨 클로라이드 용액 100ml로 1회 세척했다. 유기층을 황산 마그네슘 30g 및 차콜 15g과 함께 1시간 동안 교반했다. 고형물을 셀라이트 케익을 통해 여과시키므로써 제거했다. 여액을 오일로 농축시키고 얼음 욕중에서 이소부틸 아세테이트 35ml로부터 결정화시켰다. 고형물을 수거하여 질소 스트림 하에서 17.17g의 일정 중량으로 건조시켰다.

[실시예 16]

2-n-프로필-4-에틸-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]1H-이미다졸-5-카복스알데하이드

2-n-프로필-3-에틸-1H-이미다졸-5-카복스알데하이드를 출발물질로 사용하고 실시예 14, 그리고 실시예 15의 과정을 사용하여, 표제 화합물을 제조한다.

[실시예 17]

[2-n-프로필-4-펜타플루오로에틸-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-카보메톡실레이트]

2-n-프로필-4-펜타플루오로에틸-1H-이미다졸-5-카보메톡실레이트를 출발물질로 사용하고, 실시예 14, 그리고 실시예 15의 과정을 사용하여, 표제 화합물을 제조한다.

[실시예 18]

[2-n-부틸-4-클로로-5-하이드록시메틸-1-p-브로모벤질-1H-이미다졸]

디메틸아세트아미드(1.0ℓ)중의 2-n-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-카복스알데하이드(146.9g, 0.78mol) 및 p-브로모벤질 브로마이드(195g, 0.78mol) 현탁액을 0℃로 냉각시키고 칼륨 카보네이트(138g, 1.0mol)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 에이징시킨 후, 20 내지 25℃에서 2 내지 4시간 동안 에이징시켰다. 혼합물을 디메틸아세트아미드(0.151ℓ)로 희석시킨후 여과시켰다. 여과 케익을 디메틸아세트아미드 (50ml)로 세척했다. 여액을 합하여 메탄올(0.66ℓ)로 희석하고 0℃로 냉각했다. 수소화붕소 나트륨 (37.8g, 1.0mol)을 고형물로 첨가하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반하면서 에이징시켰다. 물(1.56ℓ)을 서서히 첨가하여 생성물을 결정화시켰다. 여과 케익을 물(1.56ℓ)로 주의해서 세척하고 60℃에서 진공하에 건조시켰다. 수율은 255g(91%, 순도 99.5%로 보정됨)이었다.

[실시예 19]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]

본 실시예에 대한 모든 작업들은 질소 대기하에서 수행했다.

[촉매 제조]

팔라듐 클로라이드(10.6mg) 및 트리페닐포스핀(31.5mg)의 혼합물에 무수 톨루엔(4ml)을 첨가했다. 불균질 용액을 진공 질소 퍼지로 3회 탈기시킨 후 30분간 60℃로 가열했다. 트리아소프로필포스파이트(30.0μl)을 첨가하고 혼합물을 균질 용액이 수득될때까지 (1 내지 2시간) 60℃에서 더욱 가열했다.

[커플링]

2-(2'-트리페닐메틸-2'H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(1.3g)을 톨루엔(4ml) 중에 현탁시키고 물(100 μ l)을 첨가했다. 불균질 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고, 칼륨 카보네이트(0.7g)을 이어서 첨가한 후 실시예 18의 표제 생성물 0.7g을 첨가했다. 혼합물을 진공/질소 퍼지에 의해 3회 탈기시키고 상기 촉매 용액을 첨가했다. 혼합물의 온도를 80 내지 85 $^{\circ}$ C로 상승시키고, 상기 온도에서 2시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 물(5ml)을 첨가했다. 수성층을 제거하고 유기상을 진공에서 30 $^{\circ}$ C 이하에서 약 3ml의 용량으로 농축시켰다. 메틸 i-부틸 케톤(MIBK)(8ml)을 첨가하고 혼합물을 다시 약 3ml로 감소시켰다. 혼합물을 MIBK(4ml) 및 물(36 μ l)로 희석하고, 60 $^{\circ}$ C로 가열한 후 냉각시키고, 0 $^{\circ}$ C에서 30분간 먼저 에이징시킨후 2시간 동안 교반하면서 -10 $^{\circ}$ C에서 에이징시켰다. 결정화된 생성물을 MIBK 1 용매화물(1.44g, 수율 94%)로 여과시키므로써 수집했다. 조생성물을 80 $^{\circ}$ C에서 MIBK(2.1ml)중에 용해시키고, 용액을 80 $^{\circ}$ C에서 고온 여과시켜, 물(33.8 μ l)을 첨가했다. 용액을 1시간 동안 0 $^{\circ}$ C로 서서히 냉각시키고 0 $^{\circ}$ C에서 30분간 에이징시킨후 2시간 동안 교반하면서 -10 $^{\circ}$ C에서 에이징시켰다. 여과시킨후, MIBK 1 용매화된 생성물 1.38g을 회수했다(수율 90%).

[실시예 20]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]

본 실시예에 대한 모든 작업들은 질소 대기하에서 수행했다.

[촉매 제조]

하기 2개의 과정들을 사용하여 유사한 결과를 수득했다.

[A 방법]

팔라듐 클로라이드(354 mg) 및 트리페닐포스핀(2.1g)의 혼합물에 무수 테트라하이드로푸란(THF)(75ml)을 첨가했다. 불균질 용액을 진공/질소 퍼지로 3회 탈기시킨 후 4시간 동안 환류시켰다.

팔라듐 클로라이드의 대부분은 환류하는동안 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드로 전환되었다. 이때 약간의 불용성 검은색 고형물은 여전히 발견되었다.

포스핀하 팔라듐 클로라이드를 함유하는 불균질 THF 용액을 실온으로 냉각시키고 디에틸아연(4.0ml, 헥산 중 1M)을 첨가했다. 소량의 검은색 고형물을 제외하고는, 용액은 교반한 후 사실상 30분간 균질해졌다. 상기 활성화된 촉매 용액을 후술하는 커플링 단계에 사용했다.

[B 방법]

팔라듐 클로라이드(354mg) 및 트리페닐포스핀(2.1g)의 혼합물에 무수 THF(75ml)을 첨가했다. 진공/질소 퍼리로 3회 불균질 용액을 탈기시킨후 트리아소프로필포스파이트(0.99ml)를 첨가했다. 혼합물을 모든 팔라듐 클로라이드가 용해되고, 균질 용액이 수득될때까지(0.5 내지 1시간)실온에서 유지시켰다.

[벤질트리메틸암모늄 카보네이트 제조]

벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드 용액(42g)에 암모늄 카보네이트(5.0g)를 첨가하고 반응물을 모든 암모늄 카보네이트가 용해될때까지(약 30분) 교반하면서 에이징시켰다. 진공하에서 메탄올 용매를 제거한후 THF(3 \times 10ml)로 대체했다. 잔류 카보네이트를 THF(90ml) 중에 용해시켰다.

[커플링]

상기 카보네이트 용액에 실시예 1의 표제 생성물(24.0g) 및 실시예 18의 표제 생성물(14.2g)을 첨가했다. 혼합물을 진공/질소 퍼지로 5회 탈기시키고, 상기에서 제조한 촉매 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 환류 가열하고, 완결될 때까지(8 내지 10시간) 에이징시키고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 셀라이트를 더욱 THF(3 \times 10ml)로 세척했다. 수율은 89% 였다.

[실시예 21]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올, 칼륨염]

2-n-부틸-4-클로로-1-[2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올(5.0g, 6.54mmol)을 THF(60ml) 중에 용해시켰다. 4N 황산(38ml, 152mmol)을 25 내지 30 $^{\circ}$ C에서 교반하면서 첨가했다. 용액을 20 내지 25 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 에이징시키고 이소프로필 아세테이트(60ml)를 이어서 첨가했다. 층들을 분리하고 유기상을 4N 황산(19ml)으로 역 추출했다. 수성층들을 합하여 유기 용매들(THF 및 이소프로필 아세테이트)을 진공하에서 제거했다. 잔류 수용액을 THF(THF 10용량%)로 희석하고 에코솔브(Ecosorb) S 402(5.0g)의 패드를 통해 통과시켰다. 패드를 4N 황산중의 10% THF로 세정했다. 이어서, 여액을 SP-207(60ml)의 컬럼을 통해 통과시키고, 컬럼을 물(180ml)로 이어서 1M K₂HPO₄ (180ml)로 세척했다. 용출액의 pH는 칼륨염의 형성이 완결되었는지를 확인하기 위해 모니터링했다. 물(180ml)로 추가 세척하여 술페이트 및 과량의 포스페이트를 제거했다. 칼륨염 생성물을 20% 수성 THF로 용출했다. 수용액의 농도 및 이소프로판올로의 희석에 의해 결정성 생성물을 수득했다. 또한, 생성물을 분무 건조에 의해 단리시켰다. 수율은 2.56g(85%)이었다.

[실시예 22]

[1-브로모-4-(2'-n-부틸-4'-클로로-5'-하이드로시메틸이미다졸-1'H-1'-일) 메틸벤젠]

[1. 알킬화]

기계적 교반기 및 온도계가 장착된 1l 용량의 3구 플라스크에서 질소 대기하에 디메틸 아세트아미드 200 ml에 2-n-부틸-4-클로로-5-포르밀-1H-이미다졸(1) 30.8g(0.163mol) 및 4-브로모벤질 브로마이드(2)

43.7g(0.16mmol)을 첨가했다. 용액을 -5℃로 냉각시킨후 반응 온도를 -5 내지 0℃로 유지하면서 고속으로 교반하면서 10분간 분말 칼륨 카보네이트 27.1g(0.19mmol)을 부분씩 첨가했다. 슬러리를 -5℃에서 2시간 동안 그리고 실온에서 2시간 동안 또는 알킬화가 완료될때까지 교반한다.

[11. 여과]

슬러리를 여과하고 케익을 디메틸 아세트아미드(30ml) 및 메탄올(130ml)의 무수 혼합물로 세척했다. 여액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[111. 환원]

질소 대기하에서, 분말 수소화붕소 나트륨 1.85g(48mmol)을 기계적 교반기 및 온도계가 장착된 5ℓ 용량의 3구 플라스크에서 -15℃ 하에 여액에 30분동안 부분 첨가하고, 반응 온도를 -15℃ 내지 -5℃에서 유지시켰다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 및 환원이 완료될때까지 에이징시켰다.

[1V. 결정화]

혼합물의 온도를 20 내지 25℃에서 유지하면서 아세트산(2.74ml)을 고속 교반하면서 10분간 적가한다. 상기 혼합물을 실온에서 30분간 에이징시킨후, 물(160ml)을 1시간 동안 적가했다. 용액에 이미다졸(4)로 씨드한 후 물(160ml)을 1시간 동안 적가했다. 30분 이내에 생성물이 침전되었다. 슬러리를 실온에서 2시간 동안 에이징시키고, 10℃로 냉각시키고, 30분간 에이징시키고 고형물을 여과한다. 케익을 물 320ml로 세척하고, 실온에서 2시간 동안 질소하에 감압 건조하고, 60℃ 미만의 온도에서 12시간 동안 하우스 진공(-24psi)하에 오븐 건조시켜 이미다졸(4) 54.3g을 흰색 고형물로 수득했다(IPLC 분석 : 98.8 A%, 97.2W%, 총수율 : 92.4%, 위치이성질체 0.5W%).

[실시에 23]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]

[1. 촉매 제조]

트리페닐포스핀(262mg, 1.0mmol)을 THF(20ml) 중에 용해시키고 용액을 진공/질소 퍼지로 3회 탈기시켰다. 팔라듐 아세테이트(56mg, 0.25mmol)을 첨가하고 용액을 3회 다시 탈기시킨다. 생성된 용액을 30분간 60℃로 가온시킨 후, 25℃로 냉각시켰다.

[11. 커플링]

주의 : 모든 용매는 탈기시켜야 한다.

2-(2'-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(15.4g, 26.7mmol, 순도 75 중량%)을 디에톡시메탄(DEM)(80ml, KF≤mg/ml) 중에 현탁시킨다. 물(0.55ml, 31mmol)을 첨가하고 슬러리를 주위온도에서 30분간 에이징시켰다. 에이징한 후, 추가량의 물(0.55ml, 31mmol)을 교반하면서 보론산 현탁액에 첨가했다. 이어서 슬러리를 분말 칼륨 카보네이트(8.6g, 62mmol) 및 실시예 22의 표제 생성물인 알킬화 이미다졸(8.97g, 25mmol)로 처리한다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 30분간 에이징시킨 후, 잘 탈기시킨다(3회). (주의 : 파일롯트 플랜트에서, 탈기과정은 훨씬 더 오래 걸리고, 이미다졸 및 카보네이트를 첨가한 직후 개시할 수 있다). 이어서 촉매 용액을 첨가하여 혼합물을 가열 환류시킨다(76 내지 79℃). 반응을 2 내지 6 시간에 완료시킨다. 이미다졸이 소모되고 난 후, 물(30ml) 및 THF(25ml)을 첨가하고, 혼합물을 55 내지 60℃에서 교반한다. 수층을 분리하고 유기층을 물(30ml)로 세척한다. 유기층을 진공하에서 용량 50ml 농축시켜 THF의 대부분을 제거한다. 더 많은 양의 DEM(50ml)을 첨가하고 증류에 의해 제거하여 THF를 5용량 % 이하로 더욱 감소시킨다. 잔류 유기 용액을 따뜻한(60℃) DEM(최종 용량 75ml)으로 및 물(0.5ml, 28mmol)로 희석한다. 이어서 혼합물을 서서히 -12℃로 2시간 동안 냉각시킨다. -12℃에서 1시간 동안 에이징시킨 후 생성물을 여과시켜 수집한다. 케익을 차가운 DEM(25ml)으로 세척한다. 40℃에서 진공 건조하여 표제 생성물 15.5g(93%, (비용매화됨))을 수득한다[Pd=600 내지 1000ppm].

[실시에 24]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]

[1. 촉매 제조]

트리페닐포스핀(262mg, 1.0mmol)을 THF(20ml)중에 용해시키고, 용액을 진공/질소 퍼지로 3회 탈기시켰다. 팔라듐 아세테이트(56mg, 0.25mmol)을 첨가하고 용액을 3회 다시 탈기시킨다. 생성된 용액을 30분간 60℃로 가온시킨 후 25℃로 냉각시켰다.

[11. 커플링]

주의 : 모든 용매는 탈기시켜야 한다.

2-(2'-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5'-일)페닐보론산(15.4g, 26.7mmol, 순도 75 중량%)을 디에톡시메탄(DEM)(80ml, KF≤mg/ml)중에 현탁시킨다. 물(0.55ml, 31mmol)을 첨가하고 슬러리를 주위온도에서 30분간 에이징시켰다. 에이징한 후, 추가량의 물(0.55ml, 31mmol)을 교반하면서 보론산 현탁액에 첨가한다. 이어서 슬러리를 분말 칼륨 카보네이트(8.6g, 62mmol) 및 실시예 22의 표제 생성물인 알킬화 이미다졸(8.97g, 25mmol)로 처리한다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 30분간 에이징시킨 후, 잘 탈기시킨다(3회). (주의 : 파일롯트 플랜트에서, 탈기과정은 훨씬 더 오래 걸리고, 이미다졸 및 카보네이트를 첨가한 직후 개시할 수 있다). 이어서 촉매 용액을 첨가하여 혼합물을 가열 환류시킨다(76 내지 79℃). 반응을 2 내지 6시간에 완료시킨다. 이미다졸이 소모되고 난 후, 물(30ml) 및 THF(25ml)을 첨가하고 혼합물을 55 내지 60℃에서 교반한다. 수층을 분리하고 유기층을 물(30ml)로 세척한다. 트리부틸포스핀(0.62ml, 10mmol)을 첨가하고 유기층을 진공하에서 용량 50ml로 농축시켜 THF의 대부분을 제거한다. 더 많은 양의 DEM(50ml)을 첨가하

고 증류에 의해 제거하여 THF를 5용량% 이하로 더욱 감소시킨다. 잔류 유기 용액을 따뜻한(60℃) DEM(최종 용량 75ml)으로 및 물(0.5ml, 28mmol)로 희석한다. 이어서 혼합물을 서서히 -12℃로 2시간 동안 냉각시킨다. -12℃에서 1시간 동안 에이징시킨 후 생성물을 여과시켜 수집한다. 케익을 차가운 DEM(25ml)으로 세척한다.

40℃에서 진공 건조하여 표제 생성물 15.5g(93%(비용매화됨))을 수득한다[Pd≤10ppm].

[실시에 25]

[메틸 이소부틸 케톤 용매화물로서의 2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-트리페닐메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]

메틸 이소부틸 케톤(MIBK)(40ml) 중의 실시예 24(5g)의 표제 생성물의 현탁액을 3회 탈기시키고, 트리부틸포스핀(0.12g, 8mol%)을 첨가한다. 혼합물을 85℃로 가열하고 이때 균질 용액을 수득했다. 탈기된 물(0.135g, 100ml)을 이어서 첨가하고 용액을 -10℃로 2시간 동안 냉각시킨다. 불균질 용액을 -10℃에서 2시간 동안 에이징시키고, 결정화된 생성물을 여과시켜 수집하고 차가운 MIBK(-10℃, 15ml)로 세척한다. 수율은 표제 생성물 5.40g(MIBK 용매화물로 93.9%)이었다.

[실시에 26]

[2-n-부틸-4-클로로-1-[(2'-(2-테트라졸-5-일)-1,1'-비페닐-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올, 칼륨염]

[I. 탈보호]

MeCN : 물(50:50)중의 0.75 M H₂SO₄ 10ml을 첨가하므로써 실시예 25의 표제 생성물인 메틸 이소부틸 케톤 용매화물 2.50g을 용해시킨다. 2시간 25분 동안 23 내지 25℃에서 에이징시킨다. 2분간 물 15ml을 가하고(더 넓은 범위로는 30분내지 1시간 내에 첨가할 수 있음), 1.75시간 동안 23 내지 25℃에서 에이징시킨다. 여과시키고, MeCN : 물(20:80) 5ml로 세척한다. 트리틸 알콜 여과 케익에는 거의 출발물질이 남아 있지 않았다(0.05미만의 영역% 미만임).

[II. 유리산 제조]

상기 여액을 MeCN 13ml로 희석한다. 용액의 pH는 1.50이다. 중화시키고 결정화시킨후 용액의 온도는 22 내지 24℃였다. 3N NaOH(pH 1.75-1.65) 1.5ml를 첨가한 후, 반응물에 유리산 20mg을 씨드한다. 15분간 에이징시킨다. 3M NaOH 1ml를 서서히 첨가하여 우수한 결정 성장을 허용한다(상기를 기준으로 첨가시간은 5 내지 10분이다). 30분간 에이징시킨다. 남은 3M NaOH(pH 3.60-3.50)을 첨가한다. 1시간 동안 에이징시킨다. 흰색 슬러리를 여과시키고 MeCN : anf(20:80) 5ml, 이어서 물 10ml로 세척한다. 유리산 여과 케익의 충분한 수체적은 모든 염들을 제거하는데 필수적이다. 세척물을 SO₄²⁻에 대해 검사할 수 있다. 여과 케익을 35℃의 진공 오븐에서 질소 퍼지하면서 18시간 동안 건조시킨다. 유리산의 수율은 1.28g(92.5%)이며, 모액에 유리산 54mg(4%)이 존재하였다.

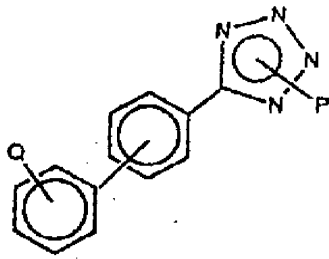
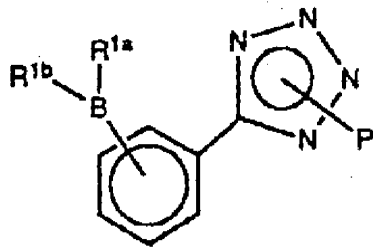
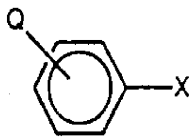
[III. 염 제조]

유리산 4.0g(9.46mmol)에 0.842N KOH 용액 10.9ml을 한꺼번에 첨가한다. 슬러리를 실온에서 30분간 에이징시키고, 그 동안 고형물의 대부분은 용해되었다. 흐린 용액을 여과하고 고형물을 소결된 유리 깔때기상에서 수집한다. 여액의 pH는 9.05이다. 수용액을 사이클로헥산/이소프로판올(69℃)의 환류 공비 혼합물에 서서히 첨가하고, 사이클로헥산/이소프로판올/물(64℃)의 상원 공비혼합물을 증류시키기 시작한다. 용액이 건조되었을 때 오버헤드의 온도를 69℃로 상승시키며 칼륨염이 결정화 되었다. 포트의 수분 함량이 0.05% 미만일때 증류를 중단하고 흰색 슬러리를 실온으로 냉각한다. 흰색 결정성 고형물을 소결된 유리 깔때기 상에서 수집하여 67/33의 사이클로헥산/이소프로판올 10-15ml로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시킨다(중량 3.8g, 수율 95%).

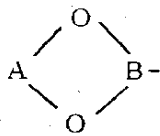
(57) 청구의 범위

청구항 1

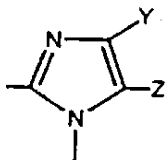
금속 촉매, 염기 및 커플링 용매의 존재하에 실온 내지 150℃ 범위의 온도에서 1 내지 30 시간 동안 하기 화학식(I)의 화합물을 하기 화학식(C)의 친전자체와 반응시킴을 포함하는 하기 화학식(II) 화합물의 제조 방법.

<화학식 II><화학식 I><화학식 C>

상기 식에서, P는 트리페닐메틸, 3급-부틸, C₁-C₄알콕시메틸, 메틸티오메틸, 페닐 C₁-C₄알콕시메틸, p-메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 2-(트리메틸실릴)에틸, 테트라하이드로피라닐, 피페로닐, 또는 벤젠술포닐이고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 염소, 브롬, C₁-C₄ 알콕시 또는 하이드록시이거나, 또는 R^{1a} 및 R^{1b}가 B



와 함께 환형구조 (여기서, A는 페닐 또는 (CH₂)_n이고, n은 2 내지 4임)를 형성할 수 있고, X는 브롬, 요오드, 메탄술포닐옥시, 톨루엔술포닐옥시, 플루오로술포닐옥시, 또는 트리플루오로메탄술포닐옥시이고, Q는 수소, 메틸, C₁-C₄알킬, 하이드록시메틸, 트리오가노실릴옥시메틸, 하이드록시 C₁-C₄알킬, 포르밀, C₁-C₄ 아실, C₁-C₄ 알콕시카보닐, 또는 W-L- [여기서, L은 단일 결합, -(CH₂)_t- (이때, t는 1 내지 4임), -(CH₂)_r, O(CH₂)_r, 또는 -(CH₂)_rS(O)_r(CH₂)_r- (이때, r은 0 내지 2임)이고, W는



(상기 식 중, R₂는 C₁ 내지 C₄ 알킬이고, Y는 C₁ 내지 C₄ 알킬, C₁ 내지 C₄ 퍼플루오로알킬, 할로겐, 비치환된 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬, F, Cl, CF₃, C₁ 내지 C₄ 알콕실, 알콕실, 페녹실 및 페닐로부터 선택된 치환체 1개 또는 2개로 치환된 페닐 ; 또는 페닐 C₁ 내지 C₄ 알킬이고, Z는 하이드록시메틸, 포르밀, C₁ 내지 C₄ 아실, C₁ 내지 C₄ 알콕시카보닐, 또는 카복실인데, 여기서, Y 및 Z는 함께 질소, 황, 및 산소중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5-, 6-, 또는 7원 고리를 형성할 수 있다)임이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 금속 촉매가 니켈 착체, 팔라듐 착체 및 백금 착체로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 금속 촉매가 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 및 포스핀화팔라듐(II) 착체중에서 선택된 팔라듐 착체인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 팔라듐 착체가 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 브로마이드, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 아세테이트, 비스(트리아소프로필포스파이트)팔라듐 클로라이드, 비스(트리아소프로필포스파이트)팔라듐 브로마이드, 비스(트리아소프로필포스파이트)팔라듐 아세테이트, [1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 클로라이드, [1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 브로마이드, [1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐 아세테이트, [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]팔라듐 클로라이드, [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]팔라듐 아세테이트, [1,4-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐 클로라이드, [1,4-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐 브로마이드, 및 [1,4-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐 아세테이트로 이루어진 그룹중에서 선택된 포스핀화 팔라듐 II 착체인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 팔라듐착체가 촉매 형성 용매의 존재하에 반응 혼합물중에서 생성되는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 촉매 형성 용매가 벤젠, 톨루엔, 에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸 술폰사이드, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 물, 2-메틸테트라하이드로푸란 및 디에톡시메탄 중에서 선택되는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 촉매 형성 용매가 테트라하이드로푸란인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 촉매 형성 용매가 톨루엔인 방법.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 팔라듐 착체가 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)인 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)의 착체와 트리페닐포스핀을 접촉시키므로써 반응 혼합물중에서 생성되는 방법.

청구항 11

제4항에 있어서, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드가 테트라하이드로 푸란 중에서 팔라듐 클로라이드를 트리페닐포스핀과 접촉시키므로써 반응 혼합물중에서 생성되는 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이 팔라듐클로라이드, 트리페닐포스핀 및 디에틸아연을 테트라하이드로푸란중에서 접촉시키므로써 반응 혼합물중에서 생성되는 방법.

청구항 13

제7항에 있어서, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 아세테이트가 촉매 형성 용매 중에서 팔라듐 아세테이트와 트리페닐포스핀을 가열하면서 접촉시키므로써 반응 혼합물중에서 생성되는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 염기가 유기 3급 비-친핵성 유기, 무기 염기 및 유기 용매 가용성 염기 중에서 선택되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 유기 3급 비-친핵성 염기가 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 무기 염기가 칼륨 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 세슘 카보네이트, 탈륨 하이드록사이드, 칼륨 알콕사이드 및 나트륨 알콕사이드중에서 선택되는 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 유기 용매 가용성 염기가 테트라-n-부틸암모늄 카보네이트, 테트라-n-부틸암모늄 하이드록사이드, 벤질트리메틸암모늄 카보네이트, 벤질트리메틸암모늄 메틸 카보네이트, 벤질트리메틸암모늄 메톡사이드 및 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드 중에서 선택되는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 유기 3급 비-친핵성 염기가 트리에틸아민인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 무기 염기가 칼륨 카보네이트인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 유기 용매 가용성 염기가 톨루엔-물의 존재하에 칼륨 카보네이트를 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드와 반응시킴으로써 반응 혼합물에서 생성되는 테트라-n-부틸암모늄 카보네이트인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 유기 용매 가용성 염기가 메탄올의 존재하에 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드를 암모늄 카보네이트와 반응시킴으로써 반응 혼합물에서 생성되는 벤질트리메틸암모늄 카보네이트인 방법.

청구항 22

제17항에 있어서, 유기 용매 가용성 염기가 테트라-n-부틸암모늄 카보네이트인 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 유기 용매 가용성 염기가 벤질트리메틸암모늄 카보네이트인 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 커플링 용매가 벤젠, 톨루엔, 에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 물, 2-메틸-테트라하이드로푸란 및 디에톡시메탄으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 커플링 용매가 테트라하이드로푸란과 디에톡시메탄의 혼합물인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 커플링 용매가 톨루엔인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, 친전자체가 1-브로모-4-(2'-부틸-4'-클로로-5'-포르밀-이미다졸-1'-H-1'-일)메틸벤젠인 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, 친전자체가 1-브로모-4-(2'-부틸-4'-클로로-5'-하이드록시 메틸 이미다졸-1'-H-1'-일)메틸벤젠인 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, 친전자체가 1-브로모-4-(2'-프로필-4'-에틸-5'-포르밀-이미다졸-1'-H-1'-일)메틸벤젠인 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, 친전자체가 1-브로모-4-(2'-프로필-4'-펜타플루오로에틸-5'-메톡시 카보닐이미다졸-1'-H-1'-일)메틸벤젠인 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, 친전자체가 1-브로모-4-(2'-프로필-4'-에틸-5'-에톡실-카보닐 이미다졸-1'-H-1'-일)메틸벤젠인 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, Q가 하이드록시메틸인 방법.

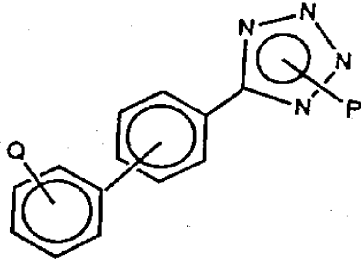
청구항 33

제1항에 있어서, P가 트리페닐메틸이고, Q가 포르밀인 방법.

청구항 34

제1항에 있어서, 하기 화학식(II)의 화합물을 재결정화 용매로 재결정화시킴을 포함하는 방법.

<화학식 II>



청구항 35

제34항에 있어서, 상기 재결정화 용매가 메틸 이소부틸 케톤인 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 정제 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 정제 단계가 트리[(C₁-C₈)알킬]포스핀을 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 정제 단계가 트리부틸포스핀을 포함하는 방법.