(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월03일
(11) 등록번호 10-1249199
(24) 등록일자 2013년03월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/61 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7028642
(22) 출원일자(국제) 2006년06월07일
심사청구일자 2011년06월07일
(85) 번역문제출일자 2007년12월07일
(65) 공개번호 10-2008-0014010
(43) 공개일자 2008년02월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/022154
(87) 국제공개번호 WO 2006/135640
국제공개일자 2006년12월21일
(30) 우선권주장
60/688,976 2005년06월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004005281 A1*
WO2003099771 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
아벨, 스테판
독일 79576 바일 암 라인 알레만넨베크 12
아체모글루, 무라트
스위스 체하-4052 바젤 그렐링거스트라쎄 53
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

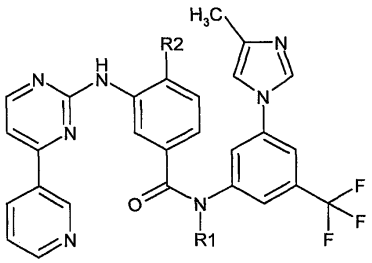
전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 정현아

발명의 국문명칭 **유기 화합물의 합성을 위한 공정**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 II의 치환 피리미디닐아미노벤즈아미드의 제조를 위한 주요 중간체인 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민의 제조를 위한 효과적이며, 안전하고, 비용 효율적인 방법을 제공한다:

<화학식 II>



- 1 -

(72) 발명자

에르브, 베른하르트

스위스 체하-5073 기프-오버프리크 겐사커베크 20

크렐, 크리스토프

스위스 체하-4057 바젤 브라이자커스트라쎄 71/2

스클라파니, 조셉

미국 07852 뉴저지주 릿지우드 라자루스 드라이브 3

마이젠바흐, 마르크

프랑스 에프-68480 듀르멩아치 뤼 드 셰밍 드 페르 11

프라샤드, 마하비르

미국 07045 뉴저지주 몬트빌 데이븐포트 로드 27

시에, 웬-충

미국 07922 뉴저지주 버클리 하이츠 팀버 드라이브 295

쉬에, 송

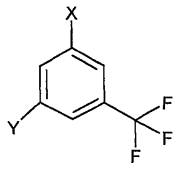
미국 07054 뉴저지주 파시파니 고든 써클 11

- 2 -

특허청구의 범위

청구항 1

N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 1-메틸-2-피롤리디논으로부터 선택되는 용매 중에서, 칼륨 알콕시드, 나트륨 알콕시드, 리튬 알콕시드, 칼륨 히드리드, 나트륨 히드리드, 및 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트로부터 선택되는 염기 또는 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물인 전이 금속 촉매 또는 이들의 조합의 존재 하에, 4-메틸-1H-이미다졸 또는 그의 염과 하기 화학식의 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)의 제조 방법:

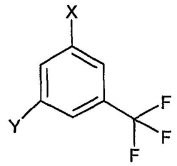


(식 중, X는 할로겐, 술포네이트 또는 NO_2이며; Y는 NH_2, NO_2 또는 할로겐임).

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 NO_2이며; X가 할로겐, 술포네이트 또는 NO_2이고,

a) N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 1-메틸-2-피롤리디논으로부터 선택되는 용매 중에서 칼륨 알콕시드, 나트륨 알콕시드, 리튬 알콕시드, 칼륨 히드리드, 나트륨 히드리드, 및 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트로부터 선택되는 염기를 사용하여, 하기 화학식의 화합물과 4-메틸-1H-이미다졸 또는 그의 염을 반응시켜, 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸을 제조하고;



b) 메탄올 또는 에탄올인 극성 용매 중에서 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물인 전이 금속 촉매를 사용하여, 생성된 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸을 환원시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, Y가 NO_2이며; X가 Br 또는 I이며,

단계 a)가 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 1-메틸-2-피롤리디논으로부터 선택되는 용매 중에서 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물인 전이 금속 촉매 및 칼륨 알콕시드, 나트륨 알콕시드, 리튬 알콕시드, 칼륨 히드리드, 나트륨 히드리드, 및 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트로부터 선택되는 염기의 사용을 포함하고,

단계 b)가 메탄올 또는 에탄올인 극성 용매 중에서 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물인 전이 금속 촉매를 사용하는 환원 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, Y가 NO_2이며; X가 F이며,

단계 a)가 상승된 온도에서 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 1-메틸-2-피롤리디논으로부터 선택되는 용매 중에서 칼륨 알콕시드, 나트륨 알콕시드, 리튬 알콕시드, 칼륨 히드리드, 나트륨 히드리드, 및 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트로부터 선택되는 염기의 사용을 포함하고,

단계 b)가 메탄올 또는 에탄올인 극성 용매 중에서 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물인 전이 금속 촉매를 사용하는 환원 단계를 포함하는 것인 방법.

- 3 -

청구항 5

제2항에 있어서, 단계 a)가 70℃ 내지 130℃에서 행해지는 것인 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제2항에 있어서, 단계 b)에 사용된 극성 용매가 에탄올인 방법.

청구항 9

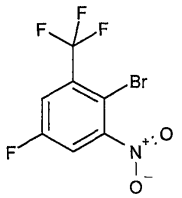
a) 2-브로모-5-플루오로-벤조트리플루오라이드를 칼륨 니트레이트 및 황산으로 니트레이트화하여 2-브로모-5-플루오로-1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠 (XVIII)을 제조하고;

b) 팔라듐/목탄 상에서 촉매적 수소화에 의해 2-브로모-5-플루오로-1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠을 환원시켜, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민을 제조하고;

c) 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민과 4-메틸-이미다졸의 나트륨 염을 반응시켜 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 화합물 (I)을 제조하는 단계를 포함하는, 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)의 제조 방법.

청구항 10

하기 화학식의 화합물:



청구항 11

칼륨 알콕시드, 나트륨 알콕시드, 리튬 알콕시드, 칼륨 히드리드, 나트륨 히드리드, 및 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트로부터 선택되는 염기 및 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 1-메틸-2-피롤리디논으로부터 선택되는 용매 중에서, 4-메틸-1H-이미다졸과 3-브로모-5-트리플루오로메틸-페닐아민을 반응시키는 것을 포함하는, 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)의 제조 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

- 4 -

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

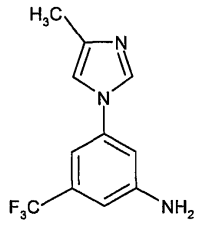
삭제

명 세 서

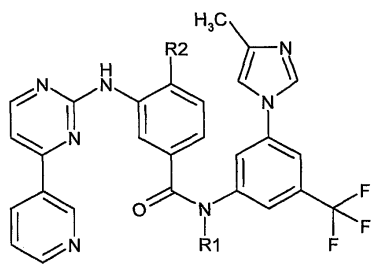
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 II의 치환된 피리미디닐아미노벤즈아미드의 제조를 위한 중간체인, 하기 화학식 I의 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠아민을 제조하기 위한 효과적이며, 안전하고, 비용 효율적인 방법을 제공한다:

화학식 I

[0002] 

화학식 II

[0003] 

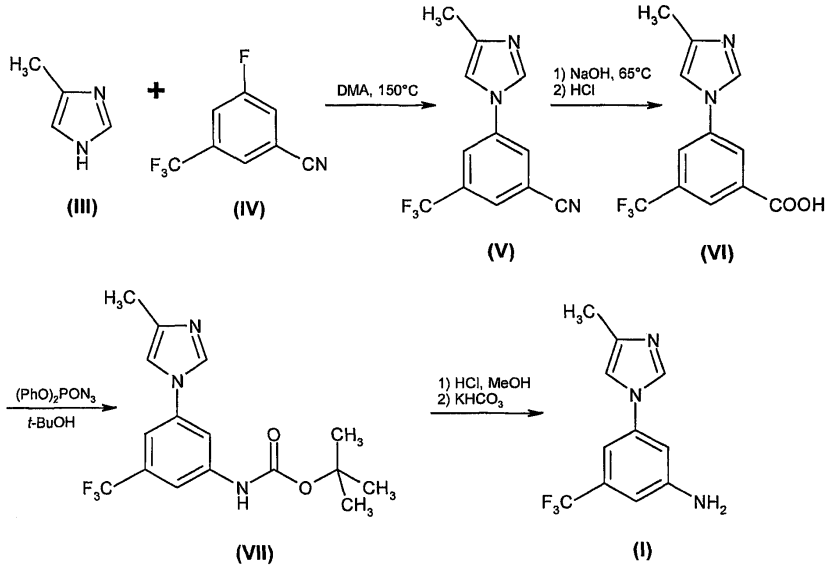
- 5 -

배 경 기 술

[0004] 화학식 II의 화합물은 본원에 참고로 인용된 WO 제04/005281호 A1 (W. Breitenstein et al.)에 개시되어 있다. 이들 화합물은 하나 이상의 티로신 키나제, 예컨대 c-Abl, Bcr-Abl, 수용체 티로신 키나제 PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R 및 c-Kit를 억제하는 것으로 나타났다. 이와 같이, 화학식 II의 화합물은 특정 신생물질 질병, 예컨대 백혈병의 치료에 사용될 수 있다.

[0005] 화합물 (I)의 이전 합성은 높은 에너지 (150℃)를 요구하는, 화합물 (III)과 화합물 (IV)의 방향족 치환 반응으로 출발하는 4단계 합성 경로를 포함한다 (반응식 1).

반응식 1



[0006]

[0007] 또한, 커티어스 재배열을 통한 화합물 (VI)에서 화합물 (VII)로의 변형은 위험한 시약 디페닐포스포릴아지드를 이용한다. 이 반응은 일관성없는 제조 수율 및 품질을 생성하며, 부산물로 생성된 디페닐인산의 제거가 어렵다. 카르바메이트 생성물 (VII)은 상업적 조작의 경우 고가이며 시간 소모적인 크로마토그래피에 의해 정제될 필요가 있다.

[0008] 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물을 효율적이며 고수율로 제조하는 대안적인 공정을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 추가 목적은 더 저가의 출발 물질 및 시약으로부터 화합물 (I)을 제조하는 것이다.

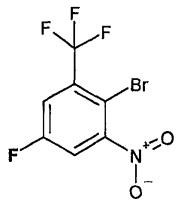
[0010] 본 발명의 추가 목적은 더 안전한 시약을 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조하는 공정을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 추가 목적은 예컨대, 전자파 장 (microwave field)을 사용하여, 또는 뱃치 용기 중에서 추가의 열 교환기 용량에 의해, 또는 연속적인 반응 장치를 사용하여, 더 빠른 가열 및 냉각 주기 또는 더 짧은 반응 시간 간격을 사용하는 것이며, 이는 적은 분해 및 더 깨끗한 반응을 일으킬 것이다.

[0012] 본 발명은 상기 반응식 1에 도시된 반응의 문제를 극복한다.

[0013] 본 발명은 또한 신규 중간체 화합물 (XVIII) 및 그의 제조를 포함한다.

화학식 XVIII

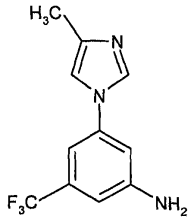
[0014] 

- 6 -

[0015] 발명의 요약

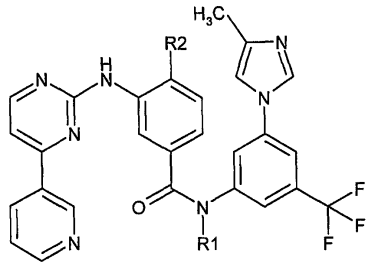
[0016] 본 발명은 화학식 I의 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민의 제조를 위한 신규 합성 방법을 제공한다:

[0017] <화학식 I>

[0018] 

[0019] 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 치환 피리미디닐아미노-벤즈아미드의 제조를 위한 중간체이다:

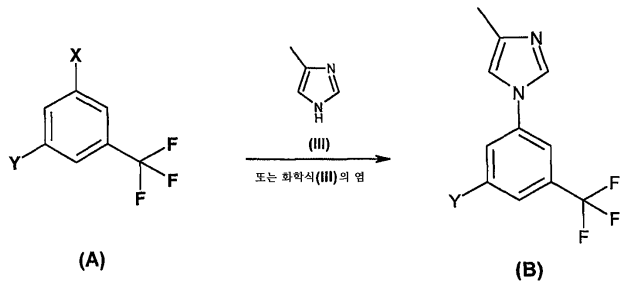
[0020] <화학식 II>

[0021] 

[0022] 화학식 II의 화합물은 그 개시가 본원에 참고로 인용된 WO 제04/005281호 (W. Breitenstein et al., 2004년 1월 15일 공개)에 개시되어 있다. 화학식 II의 바람직한 화합물은 4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드이다. 화학식 II의 화합물은 백혈병과 같은 특정 신생물질 질병의 치료에 사용될 수 있다.

[0023] 더욱 구체적으로, 본 발명은 하기와 같은 화합물 I의 일반적인 제조 방법을 제공한다:

반응식 2

[0024] 

[0025] 식 중, X는 할로겐, 술포네이트 또는 NO_2이며; Y는 NH_2, NO_2, 할로겐 또는 CN이다.

[0026] 일반적인 반응식은 화합물 (B)를 제조하기에 적절한 반응 조건 하에, 화합물 (A) 및 화합물 (III)을 반응시키는 것이다. Y가 NH_2이면, 화합물 (B)는 화학식 I의 화합물이다. Y가 NO_2 또는 CN이거나, X 및 Y가 모두 할로겐이면, 하기 설명된 바와 같이 추가 공정 단계가 요구된다.

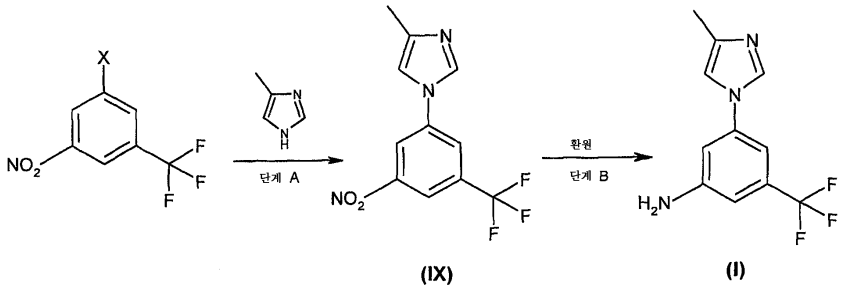
발명의 상세한 설명

[0027] 본 발명의 일반적인 반응식은 하기 실시양태에 예시될 수 있다.

[0028] 제1 실시양태는 반응식 3으로 나타낸다:

- 7 -

반응식 3



(IX) (I)

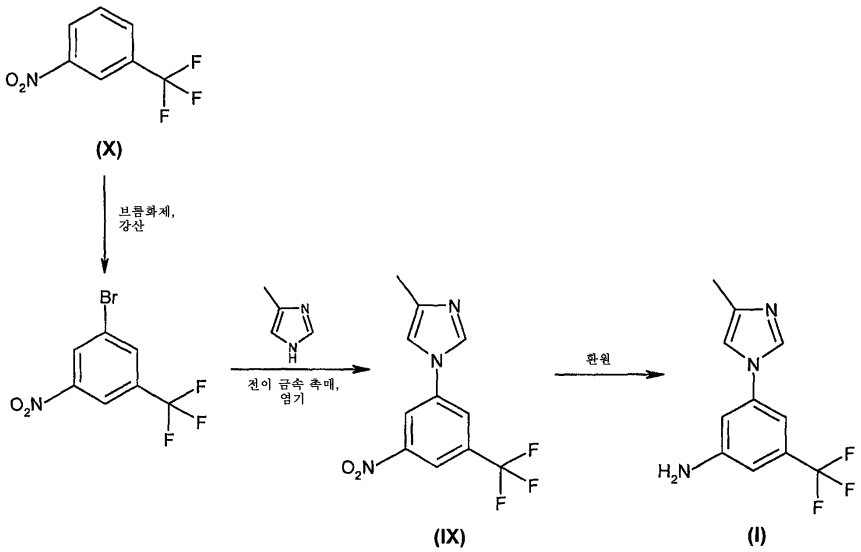
[0029]

[0030] 식 중, 화합물 A의 Y는 NO_2이며; X는 할로겐, 술포네이트 또는 NO_2일 수 있다.

[0031] X가 Br이면, 단계 A는 전이 금속 촉매, 및 중간 내지 강 염기의 사용을 포함하며, 단계 B는 적절한 극성 용매 중 전이 금속 촉매를 사용하는 환원 단계를 포함한다.

[0032] X가 수소이면, 반응은 반응식 4로 변형된다:

반응식 4



(IX) (I)

[0033]

[0034] 이 공정은 (i) 강산, 바람직하게는 진한 황산의 존재 하에, 비활성 용매, 바람직하게는 디클로로메탄 중에서, 25 내지 40℃의 온도, 바람직하게는 35℃에서 1-니트로-3-트리플루오로-메틸-벤젠 (X)을 브롬화제, 바람직하게는 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (즉, 1,3-디브로모-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온)으로 처리하여, 주요 생성물로서 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로-메틸-벤젠 (XI)을 수득하고,

[0035] (ii) 전이 금속 촉매, 예컨대 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물, 바람직하게는 구리 (I) 염, 및 중간 강 내지 중간 염기, 바람직하게는 카르보네이트, 알카노에이트 또는 탄산수소염, 및 임의로 배위 첨가제, 예컨대 1,2-디아민, 바람직하게는 에틸렌-디아민의 존재 하에, 2극성 비양성자성 용매, 바람직하게는, N,N-디메틸포름아미드 또는 1-메틸-2-피롤리디논 중에서, 상승된 온도, 바람직하게는 100 내지 120℃에서, 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠 (XI) 및 4-메틸-1H-이미다졸의 혼합물을 반응시켜, 주요 생성물로서 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐-1H-이미다졸 (IX)를 수득하고,

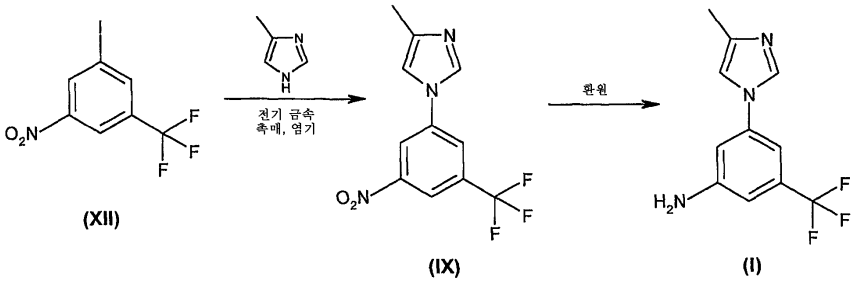
[0036] (iii) 극성 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올 중에서, 바람직하게는 상승된 온도에서, 전이 금속 촉매의 존재 하에, 바람직하게는 수소를 사용하여, 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (IX)를 환원하여, 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)을 수득하는 것을 포함한다. 출발 물질 1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠 (X) 및 4-메틸-1H-이미다졸은 상업적으로 이용가능하다.

[0037] X가 요오드이면, 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이 상기 반응식 3의 단계 A는 전이 금속 촉매 및 중간 내지 강

- 8 -

염기의 사용을 포함하며, 단계 B는 적절한 극성 용매 중에서 전이 금속 촉매를 사용하는 환원 단계를 포함한다:

반응식 5

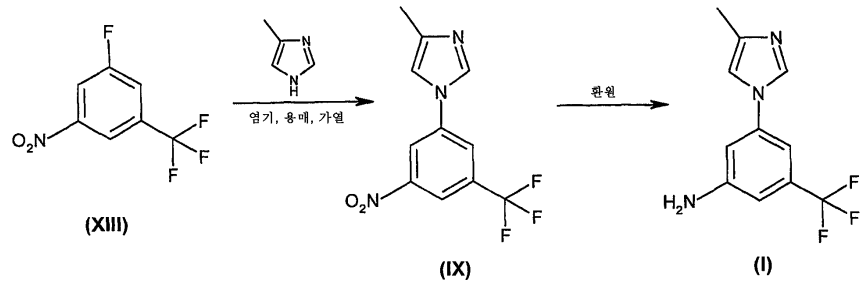


[0038]

[0039] 화합물 (I)은 상기 기재된 단계 (ii) 및 (iii)의 방법학을 사용하여, 1-요오도-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠 (XII)로부터 출발하여 제조될 수 있다. 1-요오도-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠 (XII)의 제조는 문헌 [J Med Chem, Vol.44, p.4641 (2001)]에 기재되어 있다.

[0040] 상기 반응식 3에서 X가 F이면, 하기 반응식에 나타낸 것과 같이, 단계 A는 상승된 온도 (70 내지 130℃)에서 용매 중에서, 강 내지 중간 염기의 사용을 포함하며, 단계 B는 적절한 극성 용매 중에서 전이 금속 촉매를 사용하는 환원 단계를 포함한다:

반응식 6



[0041]

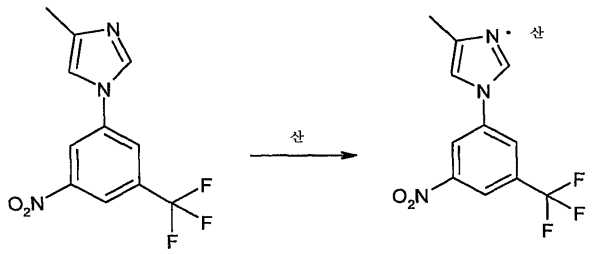
[0042] 이 공정은 (i) 중간 강 내지 중간 염기, 바람직하게는 카르보네이트 또는 탄산수소염의 존재 하에, 적절한 용매, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 또는 1-메틸-2-피롤리디논 중에서, 70 내지 130℃, 바람직하게는 75 내지 100℃에서, 1-플루오로-3-니트로-5-트리플루오로-메틸-벤젠 (XIII) 및 4-메틸-1H-이미다졸의 혼합물을 반응시켜, 주요 생성물로서 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (IX)를 수득하고;

[0043] (ii) 전이 금속 촉매의 존재 하에, 적절한 극성 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올 중에서, 바람직하게는 상승된 온도에서, 바람직하게는 수소를 사용하여, 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (IX)를 환원하여, 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)을 수득하는 것을 포함한다. 이 실시양태는 또한 커플링 반응일 수 있다.

[0044] 또한, 상기 기재된 각각의 공정은 하기 반응식으로 예시된 바와 같이, 예를 들어, 정제를 이유로 화합물 (IX)의 화학식 (XV)의 염으로의 변형을 임의로 포함할 수 있다:

- 9 -

반응식 7



(IX) (XV)

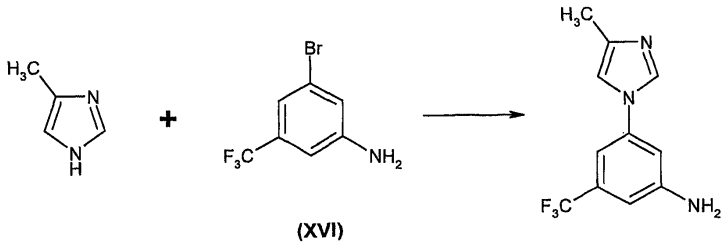
[0045]

[0046] 여기서, 화합물 (IX)의 용액은 산, 또는 그의 물 또는 유기 용매 중의 용액으로 처리된 다음, 예를 들어, 여과에 의해 염 (XV)가 분리된다. 이어서, 화합물 (IX)가 염기, 바람직하게는 수산화나트륨 수용액으로 염 (XV)를 처리하고, 추출 또는 결정화에 의해 유리 염기 (IX)를 분리함으로써 수득될 수 있다.

[0047] 제1 실시양태의 경우, 강 내지 중간 염기는 바람직하게는, 카르보네이트, 알카노네이트 또는 탄산수소염, 더욱 바람직하게는 칼륨 알콕시드, 나트륨 알콕시드, 리튬 알콕시드, 칼륨 히드리드, 나트륨 히드리드, 또는 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트이다.

[0048] 반응식 2의 제2 실시양태는 Y가 NH_2일 때이다. 여기서, 제1 하위 실시양태는 X가 할로겐일 때이다. X가 Br이면, 반응은 반응식 8로 나타낸다:

반응식 8



(XVI) (I)

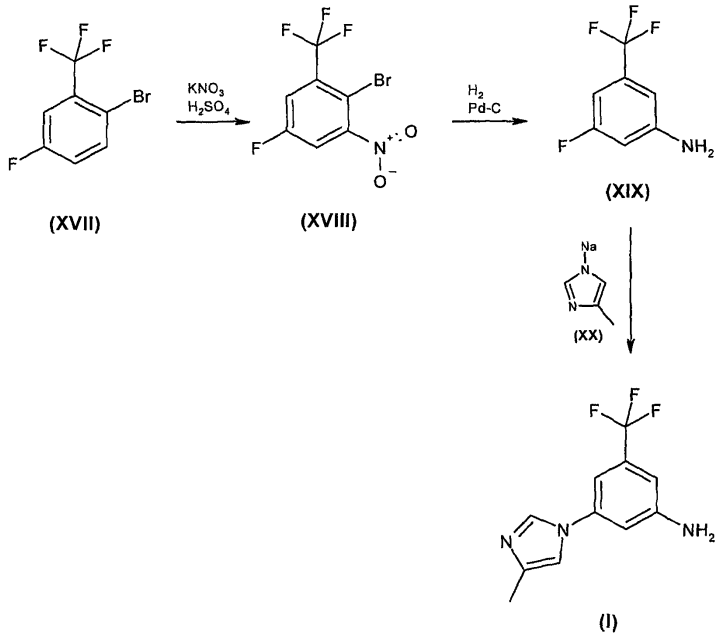
[0049]

[0050] 이 반응은 2극성 비양성자성 용매, 바람직하게는 디글라임, N,N-디메틸포름아미드 또는 1-메틸-2-피롤리디논 중에서, 상승된 온도, 바람직하게는 100 내지 150℃에서, 전이 금속 촉매, 예컨대 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물, 바람직하게는 구리 (I) 염, 및 강 내지 중간 염기, 바람직하게는 카르보네이트, 알카노에이트 또는 탄산수소염, 및 임의로 배위 첨가제, 예컨대 1,2-디아민의 존재 하에, 3-브로모-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (XVI) 및 4-메틸-1H-이미다졸의 혼합물을 반응시켜, 주요 생성물로서 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)을 수득하는 것을 포함한다.

[0051] X가 F일 때, 화합물 (XIX) 및 (I)의 대안적인 합성이 저가의 출발 물질 2-브로모-5-플루오로-벤조트리플루오라이드 (XVII)을 이용하여 제공된다. 따라서, 화학식 I의 화합물이 하기 반응식에 의해 합성될 수 있다:

- 10 -

반응식 9



[0052]

[0053] 상업적으로 쉽게 구입가능한 2-브로모-5-플루오로-벤조트리플루오라이드 (XVII)을 칼륨 니트레이트 및 황산으로 니트레이트화하는 것은 신규 화합물 2-브로모-5-플루오로-1-니트로-3-트리플루오로-메틸-벤젠 (XVIII)을 제공한다. 팔라듐/목탄 상에서 촉매적 수소화에 의한 화합물 (XVIII)의 환원은 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민 [화합물 (XIX)]을 제공하며, 이는 4-메틸-이미다졸의 나트륨 염과 반응하여 화합물 (I)을 생성한다. 조화합물 (I)은 주생성물로서 목적 생성물 및 부생성물로서 하나 이상의 위치이성질체를 포함한다. 조화합물 (I)은 톨루엔으로부터 재결정화될 수 있으며, HPLC를 사용하여 99.8면적% 초과의 순도로 순수한 화합물 (I)이 되게 한다.

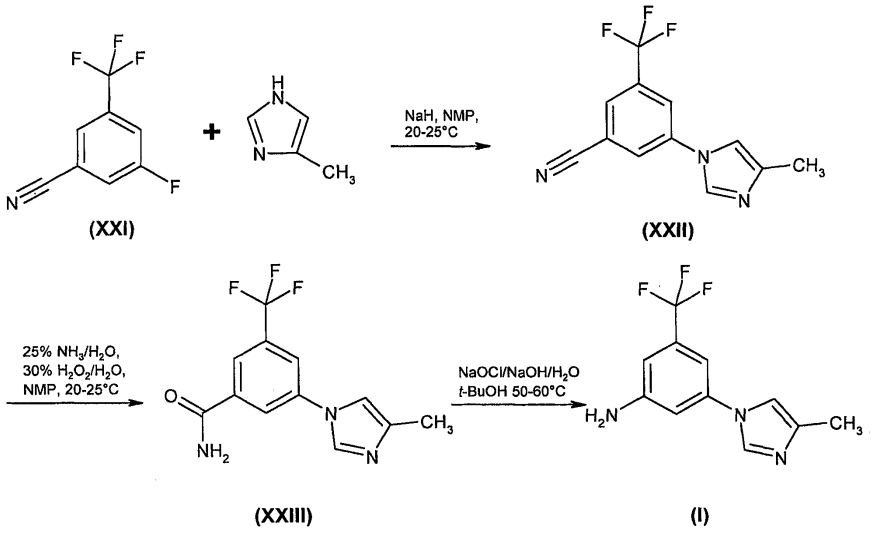
[0054] 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (XIX)가 또한 소량으로 예를 들어 ABCR로부터 상업적으로 구입가능함이 주목할 만하다. 여기에 기재된 합성 경로는 신규 다용도 화합물 (XVIII)로부터 화합물 (XIX)를 제조하는 새로운 합성 경로를 제공한다. 이 경로에 의해 제조된 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (XIX)는 ABCR로부터 상업적으로 구입한 샘플 (ABCR F01075)과 동일한 것으로 증명되었다.

[0055] 여기에 개시된 신규 화합물 (XVIII)은 다용도 화합물이며, 항-백혈병 활성을 갖는 것으로 나타난 화학식 II의 치환된 피리미디닐아미노벤즈아미드의 제조를 위한 중간체인, 목적 트리플루오로메틸-벤젠 유도체의 다양한 합성을 위한 출발 물질로서 사용될 수 있다. WO 제04/005281호를 참조한다.

[0056] 반응식 2의 제3 실시양태는 X가 F이고 Y가 CN일 때이다. 호프만 분해에 의한 반응이 하기 반응식 10으로 나타난다:

- 11 -

반응식 10

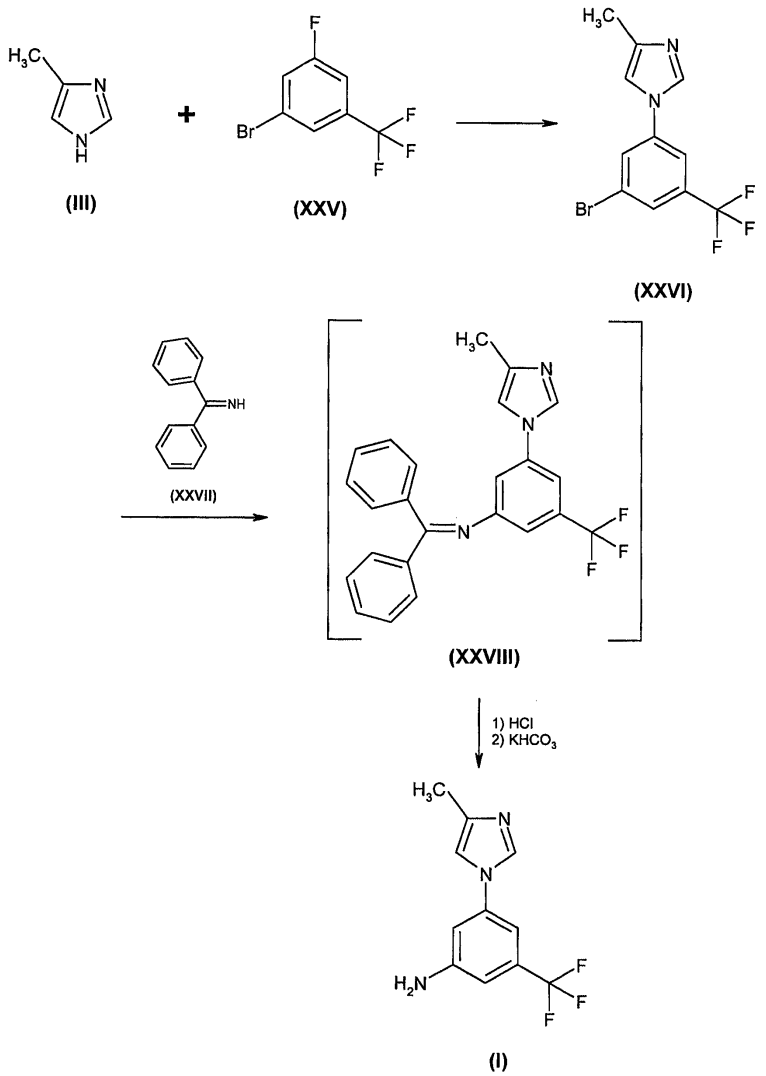


(XXI) (XXII) (XXIII) (I)

[0057]

[0058] 반응식 2의 제4 실시양태에서, X 및 Y 모두가 할로겐이다. 이 반응은 하기 반응식으로 나타난다:

반응식 11



(III) (XXV) (XXVI) (XXVIII) (I)

[0059]

[0060] 본 발명에 따라, 상업적으로 구입가능한 3-브로모-5-플루오로-벤조트리플루오라이드 (XXV)는 강 염기, 예컨대

- 12 -

NaH의 존재 하에 25℃에서 4-메틸이미다졸 (III)과 반응하여, 조 화합물 (XXVI) (16% 위치이성질체 함유)을 발생시킨다. 조화합물 (XXVI)은 헵탄으로부터 재결정화될 수 있으며, 위치이성질체의 검출가능한 양 없이 순수한 브로모아렌 (XXVI)이 되게 한다. 팔라듐 촉매, 포스핀 리간드 및 염기, 예컨대 $Pd(OAc)_2$/잔트포스 (Xantphos)/NaO^tBu 또는 $Pd(OAc)_2$/BINAP/NaO^tBu의 조합의 존재 하에 화합물 (XXVI) 및 디페닐이민 (XXVII)의 아릴아민화는 이민 (XXVIII)을 생성한다. 화합물 (XXVIII) 중 잔여 팔라듐 함량은 PICA 목탄 처리 후 3.4ppm으로 감소될 수 있다. 화합물 (XXVIII)의 염산 수용액으로의 가수분해는 HCl 염 형태의 화합물 (I)을 생성한다. 염은 중탄산칼륨으로 유리 염기 [화합물 (I)]로 전환되어, 고품질의 순수한 화합물 (I)을 수득할 수 있다: HPLC 순도 >99%; 팔라듐 함량 0.5ppm. 본 발명의 공정은 이전에 이용된 합성 경로 (반응식 1)보다 더욱 안전하며, 더욱 실용적이며, 상업적으로 허용가능하다. 상기 반응에 유용한 기타 팔라듐 촉매는 테트라키스(트리페닐)포스핀 팔라듐 (0); 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (0) 또는 팔라듐 클로라이드, 및 당업자에게 공지된 기타 촉매를 포함한다. 상기 반응에 유용한 기타 리간드는 트리페닐포스핀 또는 트리알킬 포스핀을 포함한다.

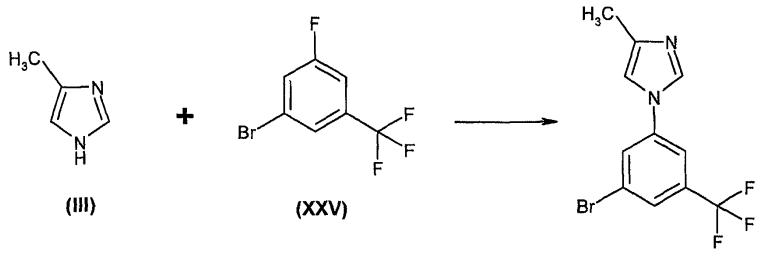
실 시 예

[0061] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명을 어떠한 방법으로든 제한하는 것은 아니다.

[0062] **실시예 1**

[0063] **1-[3-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메틸-1H-이미다졸 (XXVI)의 합성**

반응식 12



[0064]

[0065] 기계적 교반기, 디지털 온도계, 가열/냉각 용량, 부가 깔때기 및 질소 입구/출구가 장착된 2ℓ, 4-목 둥근바닥 플라스크에, 질소 퍼징 하에, 1-메틸-2-피롤리디논 (113g) 및 수소화나트륨 (8.0g, 오일 중 60%)을 공급하였다. 혼합물을 15분 동안 20 내지 25℃에서 교반하였다. 뱃치 온도를 20 내지 25℃로 유지하면서, 4-메틸이미다졸 (17.6g) 및 1-메틸-2-피롤리디논 (181g)의 용액을 30분에 걸쳐 서서히 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 뱃치 온도를 20 내지 25℃로 유지하면서, 3-브로모-5-플루오로벤조트리플루오라이드 (XXV) (40g) 및 1-메틸-2-피롤리디논 (76g)을 10분에 걸쳐 혼합물에 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다.

[0066] 뱃치 온도를 20 내지 25℃로 유지하면서, 물 (720g)을 3시간에 걸쳐 혼합물에 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 20 내지 25℃에서 교반하였다. 임의의 고체를 여과에 의해 분리하고, 1-메틸-2-피롤리디논 (41g) 및 물 (100g)의 용액으로 헹군 다음, 물 (100g)로 헹구었다. 고체를 1시간 동안 깔때기에서 공기 건조하였다.

[0067] 질소 퍼징 하에, 2ℓ 4-목 둥근바닥 플라스크에 고체 (약 50g) 및 에틸 아세테이트 (361g)을 공급하였다. 혼합물을 용액이 수득될 때까지 20 내지 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 용액을 물 (2×100g)로 세척하였다. 유기층을 100mℓ의 잔여 부피에 도달할 때까지 40℃에서 100㎜Hg에서 증류하였다. 헵탄 (342g)을 첨가하고, 혼합물을 잔여 부피 300mℓ에 도달할 때까지 60℃에서 400㎜Hg에서 증류하였다. 이 조작을 1회 더 반복하였다. 잔여물을 55℃에서 20℃로 5시간에 걸쳐 냉각시키고, 20℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 5℃로 냉각시키고, 5℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 임의의 고체를 여과에 의해 분리하고, 냉각 (5℃)된 헵탄 (68g)으로 헹구었다. 케이크를 5㎜Hg/20 내지 25℃에서 4시간 동안 건조시켜, 백색 고체로서 화합물 (XXVI) (24.3g, 48% 수율)을 수득하였다:

- 13 -

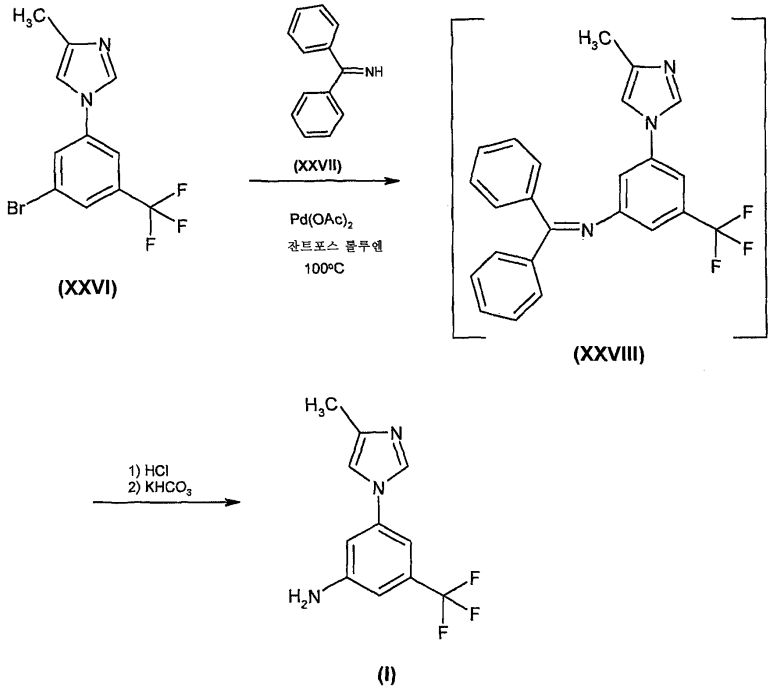
^{1}H NMR 300 MHz, DMSO-d_6), δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 2.10 (s, 3H).

[0068]

[0069] 실시예 2

[0070] 5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠아민 (I)

반응식 13



[0071]

[0072] 질소 퍼징 하에, 기계적 교반기, 디지털 온도계, 가열/냉각 용량, 응축기, 부가 깔때기 및 질소 입구/출구가 장착된 1ℓ 4-목 둥근바닥 플라스크에 톨루엔 (400㎖)를 공급하였다. 톨루엔을 113℃로 가열하고, 추가 1시간 동안 이 온도에서 교반하고, 20 내지 25℃로 냉각하였다. 기계적 교반기, 디지털 온도계, 가열/냉각 용량, 응축기, 부가 깔때기 및 질소 입구/출구가 장착된 별개의 1ℓ 플라스크에 화합물 (XXVI) (40g) 및 상기 탈기된 톨루엔 (240㎖)을 공급하였다. 현탁액을 20 내지 25℃에서 5분 동안 교반하여, 맑은 용액을 수득하였다. 나트륨 t-부톡시드 (17.6g)을 혼합물에 첨가하고, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (1.5g), 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.3g) 및 탈기 톨루엔 (120㎖)의 혼합물을 첨가하였다. 벤조페논 이민 (XXVII) (26.4g) 및 탈기 톨루엔 (40㎖)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 97 내지 103℃로 가열하고, 이 온도에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 60℃로 냉각하였다. 온도를 20 내지 40℃로 유지하면서, 물 (200㎖)을 첨가하였다. 유기층을 분리하였다.

[0073] 톨루엔 (80㎖) 중 PICA P1400 활성탄 (8g)의 슬러리를 유기층에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 80 내지 85℃로 가열하고, 추가 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 내지 25℃로 냉각하고, 20 내지 25℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 하이플로 슈퍼 셀라이트(Hyflo Super Celite)의 패드 (4g)을 통해 여과하고, 톨루엔 (160㎖)으로 헹구었다. 상기 단락의 동일한 조작을 1회 더 반복하였다. 유기 용액을 200㎖의 부피에 도달할 때까지 진공 농축하였다. 아세톤 (600㎖)을 첨가하고, 혼합물을 35±3℃로 가열하였다. 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서, 진한 (37%) 염산 (14.2g)을 첨가하였다. 혼합물을 35 내지 40℃에서 2시간 동안 교반하고, 20 내지 25℃로 냉각시키고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 임의의 고체를 여과에 의해 회수하고, 아세톤 (40㎖)으로 헹구고, 60℃/5㎜Hg에서 8시간 동안 건조하여, 백색 고체로서 화합물 (I) HCl 염 (31.2g)을 수득하였다. 고체를 40℃에서 메탄올 (312㎖)에 용해하였다. 뱃치 온도를 30℃로 유지하면서, 탄산수소칼륨 (15.7g) 및 물 (936㎖)의 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 20℃로 냉각하고, 추가 1시간 동안 20℃에서 교반하였다. 임의의 고체를 여과에 의해 회수하고, 물 (80g)로 헹구고, 60 내지 75℃/5㎜Hg에서 16시간 동안 건조시켜, 백색 고체로서 화합물 (I) (23.5g, 74% 수율)을 수득하였다:

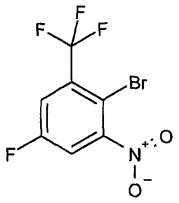
- 14 -

[0074] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, δ 8.05 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

[0075] **실시예 3**

[0076] **2-브로모-5-플루오로-1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠 (화학식 XVIII의 화합물)의 제조**

[0077] <화학식 XVIII>

[0078] 

[0079] 2-브로모-5-플루오로-벤조트리플루오라이드 (XVII) (50g, ABCR로부터 구입, F01421)을 디클로로메탄 750㎖에 용해하였다. 칼륨-니트레이트 (60.54g)을 교반 하에 첨가한 다음, 황산 (587.3g, 20% SO_3, 라이델 드 하엔 30736)을 서서히 첨가하였다. 황산의 첨가 동안 부드럽게 냉각함으로써 반응 혼합물의 온도를 25 내지 30℃로 유지하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 25시간 동안 교반한 후, IPC가 97% 초과의 전환율을 지시하였다. 마무리를 위해, 층을 분리하고, 디클로로메탄 (2×300㎖)과 함께 교반함으로써 산 층을 추출하였다. 디클로로메탄 상을 합하고, 연속해서 포화 $NaHCO_3$ 수용액 1,000㎖, 술팜산 수용액 (5% m/m) 1,000㎖, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 1,000㎖ 및 물 1,000㎖로 세척하였다. 디클로로메탄 용액을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜, 황색 액체로서 2-브로모-5-플루오로-1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠 (XVIII)을 수득하였다. GC-MS: m/z: 287, 268, 257, 241, 229. 이들 질량 피크는 브롬 함유 화합물에 대한 상응하는 동위원소 피크 특성을 동반하였다. IR (필름): 3101, 1618, 1591, 1554, 1454, 1423, 1365, 1319, 1232, 1186, 1153, 1113, 883cm^{-1}.

[0080] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (dd, J = 8.5 및 J = 2.5 Hz), 8.42 (dd, J = 7.6 및 J = 3.0 Hz).

[0081] **실시예 4**

[0082] **3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (화학식 XIX의 화합물)**

화학식 XIX

[0083]

[0084] 2-브로모-5-플루오로-1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠 (XVIII) (55.5g)을 에탄올 500㎖에 용해하였다. 트리에틸아민 (19.63g) 및 목탄 상 팔라듐 (6g, Pd/C 10%, 엥겔하르트 4505)을 첨가하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 수소화하였다. 20시간의 반응 시간 후, 수소의 소비를 중지시켰다. 수소 압력을 방출하고, 용액을 셀플록 (Cellflock) 상에서 여과에 의해 촉매로부터 분리하였다. 촉매를 함유하는 여과 잔여물을 에탄올 (2×100㎖)로 세척하였다. 여액 및 세척 분획을 합하고, 이와 같이 수득한 용액을 감압 하에 45℃에서 약 400㎖의 최종 부피로 농축하였다. 톨루엔 (400㎖)을 첨가하고, 생성 용액을 약 250㎖의 최종 부피로 농축하여 현탁액을 수득하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과 케이크를 톨루엔 (2×100㎖)으로 세척하였다. 용액을 다시 최종 부피 200㎖로 농축하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 다시 제거하였다. 여과 케이크를 톨루엔 (3×50㎖)으로 세척하였다. 톨루엔으로의 희석, 농축 및 여과 공정을, 어떠한 실질적인 침전도 톨루엔 용액 중에 발생하지 않을 때까지 반복하였다. 최종적으로, 용매를 감압 하에 45 내지 50℃에서 증발시키고, 잔여물을 45℃에서 진공 건조시켜, 황색 오일로서 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민을 수득하였다. GC-MS: m/z: 179, 160, 151, 140, 132. 생성물은 ABCR로부터 구입한 3-아미노-5-플루오로-벤조트리플루오라이드의 샘플 (ABCR F01075)과 GC

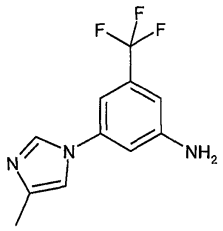
- 15 -

및 HPLC에서 동일하였다. 또한, NMR 스펙트럼이 ABCR로부터 구입한 샘플과 동일하였다.

[0085] **실시예 5**

[0086] **3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (I)**

[0087] <화학식 I>

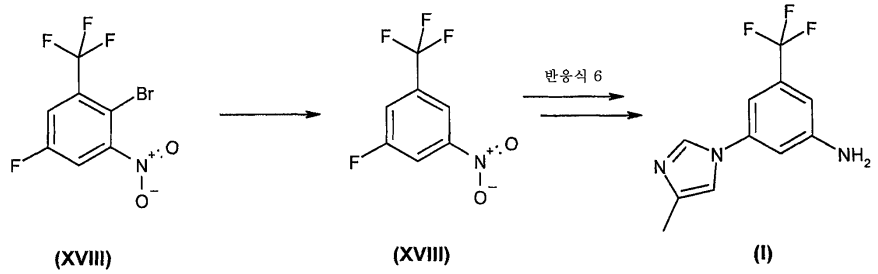
[0088] 

[0089] 나트륨 히드리드 (12.18g, 55-65% m/m, 플루카 71620)를 테트라히드로푸란 (60㎖)에 현탁시키고, 테트라히드로푸란 (65㎖) 중의 4-메틸이미다졸 (24.5g)의 용액을 20 내지 25℃에서 교반된 현탁액에 서서히 첨가하였다. 첨가 동안, 20 내지 25℃에서 온도를 유지하기 위해, 부드러운 냉각이 필수적이다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을, 기체 방출이 중단될 때까지, 20 내지 25℃에서 추가 15분 동안 교반하였다. 1-메틸-2-피롤리디논 (125㎖) 중의 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (XIX) (25g)의 용액을 반응 혼합물에 서서히 첨가하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 추가 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃의 오일 중탕 온도에서 가열하여, 휘발성 용매 (테트라히드로푸란)를 증류 제거하였다. 최종적으로, 온도를 165℃ (오일 중탕)로 증가시키고, 반응 혼합물을 이 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 마무리를 위해, 반응 혼합물을 물 (500㎖)에 붓고, 수상을 t-부틸 메틸 에테르 (2×500㎖)로 추출하였다. t-부틸 메틸 에테르 상을 합하고, 물 (2×500㎖)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘 (19g) 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하 45℃에서 증발시켜, 황색을 띠는 고체로서 조 3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐아민을 수득하였다. 조생성물은 1개 이상의 위치이성질체로 오염되었다. 조생성물을 80 내지 90℃에서 톨루엔 (93.4g)에 용해하고, 용액을 실온으로 냉각하도록 방치하였다. 결정화가 약 35 내지 40℃에서 발생하였다. 현탁액을 실온에서 추가 2시간 동안 교반하고, 생성물을 여과에 의해 분리하였다. 여과 케이크를 빙냉된 톨루엔 (25㎖)으로 세척하고, 50℃에서 진공 건조하여 순수한 5-(4-메틸-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (I)을 수득하였다. GC-MS: m/z 241, 222, 213, 200, 186, 172, 160.

[0090] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.15 (3H), 5.85 (2H), 6.79 (1H), 6.91 (1H), 6.95 (1H), 7.34 (1H), 8.04 (1H).

[0091] 특히, 상기 기재된 바와 같이, 브롬 치환체를 환원에 의해 선택적으로 제거하여, 3-플루오로-5-니트로-벤조트리플루오라이드 (XIII)을 수득하였다. 화합물 (XIII)으로부터 화합물 (I)의 합성은 상기 반응식 6에 기재되어 있다.

반응식 15

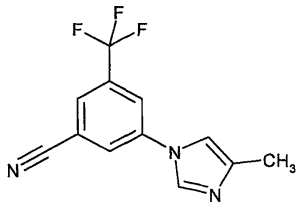
[0092] 

[0093] **실시예 6**

[0094] **5-(4-메틸-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-벤조니트릴 (XXII)**

- 16 -

화학식 XXII



[0095]

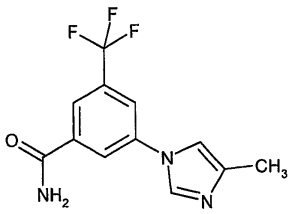
[0096] N-메틸 피롤리디논 (NMP) (18㎖) 중의 4-메틸-1H-이미다졸 (1.98g, 24.11mmol)의 용액을 질소 대기 하에 20 내지 25℃에서, NMP (18㎖) 중 수소화나트륨 용액 (0.82g, 60%, 20.5mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, NMP (8㎖) 중의 3-플루오로-5-트리플루오로메틸 벤조니트릴 (XXI) (3.2g, 16.4mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (120㎖)을 20분 내에 첨가하고, 생성 현탁액을 16시간 동안 교반하였다.

[0097] 침전물을 여과하고, 물 (20㎖)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (70㎖)에 용해하고, 유기층을 물 (50㎖)로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (2×40㎖)로 추출하고, 합해진 유기층을 진공 하에 50㎖ 부피로 감소시켰다. 헵탄 (68㎖)의 첨가 후, 생성물의 결정화가 발생하였다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 2시간 동안 교반한 후 여과하였다. 여과 케이크를 냉각된 헵탄 (2×15㎖)으로 세척하고, 진공 건조시켜 백색 결정으로서 표제 화합물 3.1g (75.3%) (HPLC에 의해 73.7% 면적)을 수득하였다.

[0098] **실시예 7**

[0099] **3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (XXIII)**

화학식 XXIII



[0100]

[0101] NMP (28㎖) 중 5-(4-메틸-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-벤조니트릴 (3.5g, 13.93mmol)의 용액을 수성 암모니아 (9.8㎖, 25%) 및 수성 과산화수소 (3.5㎖, 30%)로 처리하였다. 생성 혼합물을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 냉수 (420㎖)에 부었다. 생성 현탁액을 여과하고, 여과 케이크를 물 (50㎖)로 세척하고, 50℃에서 진공 건조하여, 백색 결정으로서 표제 화합물 (XXIII) 3.2g (85.4%)을 수득하였다 (HPLC에 의한 98% 면적).

[0102] **실시예 8**

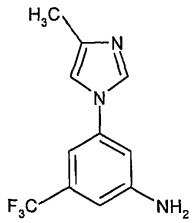
[0103] **5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸 페닐아민 (I)**

[0104] t-부탄올 (10㎖) 및 물 (3.8㎖) 중의 3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (XXIII) (1g, 3.71mmol)의 용액을 나트륨 하이포클로라이트 (3.7㎖, 9%) 및 수산화나트륨 (1.5㎖, 30%)의 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하고, 나트륨 히드로겐술피트 (2㎖, 10%)의 용액을 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 톨루엔 (5㎖) 및 물 (2.5㎖)로 처리한 다음, 수성 HCl (2M, 5㎖)을 첨가하였다. 생성 현탁액을 1.5시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고 여과하였다. 여과 케이크를 톨루엔 (3㎖)으로 세척하고, 진공 건조하여 주황색 결정으로서 표제 화합물 (43.2%)의 히드로클로라이드 0.39g (HPLC에 의해 99.7% 면적)을 수득하였다. 아닐린의 유리를 위해, 생성물을 0.5시간 동안 45℃에서 에탄올 (1㎖) 중의 칼륨 탄산수소염의 수용액 (2.2㎖, 5%)으로 처리하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1시간 내에 0℃로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 분리하고, 에탄올 (2×0.75㎖)로 세척하고, 50℃에서 진공 건조하여, 백색을 띤 결정으로서 표제 화합물 (I) 0.27g (32.8%) (HPLC에 의해 99.9% 초과의 면적)을 수득하였다.

[0105] **실시예 9**

[0106] **5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (I)**

[0107] <화학식 I>

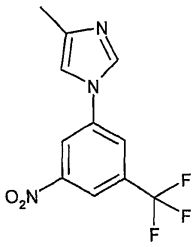
[0108] 

[0109] 응축기가 장착된 단일 목 플라스크에, CuI (89.5mg, 0.47mmol), 시클로헥산디아민 (107.3mg, 0.94mmol) 및 디글라임 (10㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. 보라색 균질 혼합물에, 3-브로모-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (XVI) (1.13g, 4.7mmol), 4-메틸-1H-이미다졸 (0.77g, 9.4mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.53g, 4.7mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 가열하고, 추가 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔; EtOAc/MeOH 95:5)에 의해 정제하여, 주요 생성물로서 화합물 (I) (840mg)을 수득하였다.

[0110] **실시예 10**

[0111] **4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (IX) (촉매화된 커플링에 의함)**

화학식 IX

[0112] 

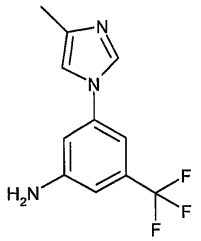
[0113] N,N-디메틸포름아미드 (10㎖) 중의 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠 (4.05g, 15mmol), 4-메틸-1H-이미다졸 (2.01g, 24mmol, 98%) 및 탄산칼륨 (3.73g, 27mmol)의 교반된 현탁액에 에틸렌디아민 (0.141㎖, 2.1mmol) 및 구리 (I) 요오다이드 (0.204g, 1.05mmol)을 첨가하였다. 격렬하게 교반된 혼합물을 110℃로 23시간 동안 가열하였다. 이후, 대부분의 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠이 전환되었으며, 현탁액을 방치하여 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르 (30㎖) 및 5% NaCl 수용액 (30㎖)으로 희석하고, 이소프로필 아세테이트 (15㎖)를 첨가하였다. 수성층을 분리하고, tert-부틸 메틸 에테르 (10㎖) 및 이소프로필 아세테이트 (5㎖)의 혼합물로 추출하였다. 유기층을 합하고 여과하였다. 여액을 물 (10㎖)로 세척하고, 에틸렌디아민 (0.303㎖)로 5분 동안 처리하고, 물 (10㎖), 5% 나트륨 메타비술피트 수용액 (10㎖) 및 물 (10㎖)로 세척한 후, 실온에서 1시간 동안 활성탄 (1.2g)으로 처리하였다. 현탁액을 여과 보조제를 사용하여 여과하고, 여액을 감압 하에 건조할 때까지 증발시켜, 실온에서 방치시 고형화되는 맑은 적갈색 오일을 수득하였다. 수득한 고체를 (트리에틸아민 0.5부피%의 존재 하에) 에틸 아세테이트 및 헥산의 4:5 혼합물로 용출하는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 담황색 고체로서 주로 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸을 수득하였다. 수율: 21.1% (HPLC 순도: 96.7면적%), 용융점: 118-119℃.

[0114] **실시예 11**

[0115] **3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (I)**

- 18 -

[0116] <화학식 I>



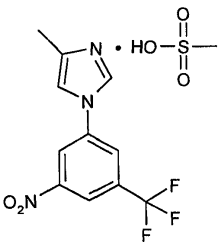
[0117]

[0118] 오토클레이브 중에서, 94% 수성 에탄올 (200㎖) 중 활성탄 (0.6g) 상의 5% 팔라듐의 현탁액을 예비수소화하였다. 이후, 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (6.0g, 22.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃ 및 4bar 압력에서 3시간 동안 수소화하였다. 이후, 대부분의 출발 물질이 전환되었다. 현탁액을 여과 보조제 상에서 여과하였다. 수득한 여액을 0 내지 5℃의 물 (250㎖)에 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 270g 중량으로 농축시키고, 교반하고, 0℃로 냉각하고, 거의 3시간 동안 추가로 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 물 (20㎖)로 세척하고, 감압 하에 50℃에서 건조시켜, 백색을 띤 고체로서 3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐아민을 수득하였다. 수율: 85.8% (HPLC 순도: 94면적%), 용융 범위: 123-124℃.

[0119] **실시예 12**

[0120] **4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐-1H-이미다졸 메탄술폰산 염 (XXIX)**

화학식 XXIX



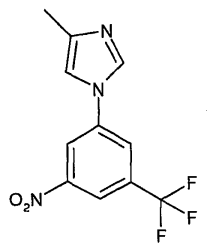
[0121]

[0122] 조 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (IX) (1.85g, 6mmol, HPLC 중 88면적% 순도)를 약 50℃에서 에틸 아세테이트 (6㎖)에 용해하였다. 교반된 생성 흑색 용액에, 약 50℃에서 메탄술폰산 (0.397㎖, 6mmol)을 서서히 첨가하였다. 첨가 말기에 밝은 고체가 침전하기 시작하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 냉각시키고, 75분 동안 약 5℃에서 추가로 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 (4㎖)로 세척하고, 실온 및 감압에서 건조시켰다. 2-프로판올 (5㎖) 중 수득된 물질의 현탁액을 90분 동안 50℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 1시간, 및 또다른 1시간 동안 0 내지 5℃에서 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 냉각 2-프로판올 (5㎖)로 세척하고, 실온 및 감압 하에 건조시켜, 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 메탄술폰산 염을 베이지색 고체로서 수득하였다. 수율: 54.1% (HPLC 순도: 99.5면적%), 용융점: 208-213℃.

[0123] **실시예 13**

[0124] **4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐-1H-이미다졸 (IX) (방향족 치환에 의함)**

[0125] <화학식 IX>



[0126]

[0127] 4-메틸이미다졸 (10.5g, 125.5mmol) 및 탄산칼륨 (12.0g, 119.6mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (80㎖)에 현탁시

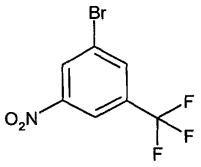
- 19 -

키고, 1시간 동안 100℃에서 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (20㎖) 중의 1-플루오로-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠 (12.5g, 59.8mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 108℃ 내부 온도에서 교반하였다. HPLC 분석은 플루오라이드 출발 물질의 완전한 소비를 나타냈다. 혼합물을 약 20℃로 냉각시키고, 물 (200㎖)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성 현탁액을 여과하여, 젖은 고체 (HPLC: 88.8면적% 목적 이성질체, 8.9면적% 원치않는 이성질체/부산물) 17.5g을 수득하였다. 수 (100㎖) 중 이 물질의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물 (100㎖)로 세척하고, 감압 하에 50℃에서 건조시켜, 조생성물을 수득하였다. HPLC 분석은 목적 생성물 90면적% 초과를 나타냈다. 재결정화: 에틸 아세테이트 (50㎖) 중 상기 조생성물 (9.5g)의 용액을 활성탄 (1g) 및 여과 보조제 (1g)로 70℃에서 2시간 동안 처리한 후, 여과하고, 여액을 건조할 때까지 증발시켜 잔여물 11.1g을 수득하였다. 이 물질을 환류 하에 에틸 아세테이트 (3.25g) 및 헵탄 (50㎖)에 용해하였다. 용액을 65℃에서, 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸로 접종하고, 밤새 방치하여 실온으로 냉각시킨 후, 3시간 동안 0℃에서 교반하였다. 형성된 고체를 여과하고, 헵탄 (20㎖)으로 세척하고, 감압 하에 50℃에서 건조시켜, 고체로서 4-메틸-1-(3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸을 수득하였다. 전체 수율: 53.3% (HPLC 순도: 98.2면적%), 용융점: 117-118℃

[0128] **실시예 14**

[0129] **1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠 (XI)**

화학식 XI

[0130] 

[0131] 디클로로메탄 (240㎖) 중 1-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠 (41.1㎖, 300mmol, 97%, 알드리히로부터 구입)의 용액에, 98% 황산 (45.7㎖, 840mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 격렬히 교반된 생성 2상 혼합물을 35℃로 가온하고, 1,3-디브로모-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온 (전체 53.1g, 180mmol)을 5시간에 걸쳐 6개의 동일한 분액으로 첨가하였다. 혼합물을 추가 19시간 동안 35℃에서 교반하였다. 이후, 출발 물질의 97% 초과가 HPLC 분석에 따라 전환되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물 중탕으로 냉각시키면서, 0 내지 5℃의 교반된 2M NaOH 수용액 (210㎖)에 20분에 걸쳐 첨가하였다. 내부 온도를 일시적으로 약 35℃로 승온시켰다. 2개의 층을 분리하였다. 수성층을 헥산 (3×200㎖)으로 추출하였다. 합해진 유기층을 물 (200㎖), 5% 나트륨 메타비술피트 수용액 (2×200㎖), 8% $NaHCO_3$ 수용액 (200㎖) 및 10% NaCl 수용액 (200㎖)으로 세척한 후, 용매를 감압 및 45℃에서 증발하였다. 수득한 액체를 0.71mbar 및 70 내지 80℃의 중탕 온도에서 증류하여, 담황색 액체로서, 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠을 수득하였다. 수율: 89.6% (^{1}H-NMR 순도: 약 95%).

[0132] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.11ppm (m, 1H), 8.45ppm (m, 1H), 8.58-8.59ppm (m, 1H). 비등점: 0.71mbar에서 대략 68℃.

- 20 -