



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0018826
 (43) 공개일자 2012년03월05일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 257/04</i> (2006.01) <i>C07D 403/10</i> (2006.01)
 <i>C07F 5/02</i> (2006.01) <i>C07F 5/06</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7002953(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2004년07월15일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2006-7000855
 원출원일자(국제) 2004년07월15일
 심사청구일자 2009년06월25일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년02월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/007980</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/014602
 국제공개일자 2005년02월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 0316546.1 2003년07월15일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35</p> <p>(72) 발명자
 제멜마이어, 고트프리트
 독일 79227 샬스탁트 에를렌베크 11</p> <p>(74) 대리인
 김영, 장수길</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **유기 붕소 및 유기 알루미늄 아지드로부터 테트라졸 유도체의 제조 방법**

(57) 요약

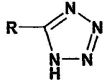
본 발명은 치환된 테트라졸의 제조 방법, 상기 방법에 따라 수득된 화합물, 신규 반응물 및 신규 테트라졸 유도체에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 하기 화학식 IIa의 화합물과 하기 화학식 IIb의 아지드를 반응시키는 단계, 및 (ii) 생성된 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 테트라졸, 또는 그의 호변이성질체 또는 염의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 IIa>

R-CN

<화학식 IIb>

(R₁)(R₂)M-N₃

상기 식에서, R은 유기 잔기를 나타내고, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 유기 잔기, 예컨대 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기; 지환족-지방족 잔기; 헤테로지환족-지방족 잔기; 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 잔기; 방향지방족 잔기 또는 헤테로방향지방족 잔기를 나타내고, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나 치환되고, M은 붕소 또는 알루미늄을 나타낸다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 치환된 테트라졸의 제조 방법, 상기 방법에 따라 수득된 화합물, 신규 반응물 및 신규 테트라졸 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 테트라졸은 예를 들어 제약 조성물, 농업용 조성물, 발포제, 자동차 인플레이터 등의 구조 요소이다. 특히, 예를 들어 고혈압 및 울혈성 심부전증의 치료에 사용될 수 있는 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB)로도 최근 지칭되는 소위 안지오텐신 II 수용체 길항제가 있다. 상기 ARB의 대부분은 구조 요소로서 5-테트라졸기를 포함한다.

[0003] 테트라졸 유도체를 다양한 니트릴과 유기 아지드의 반응에 의해 비교적 양호한 수율로 제조할 수 있다는 것이 당업계에 공지되어 있다. 대표적인 상응하는 아지드로는 예를 들어 다소 독성이 있는 유기-주석 아지드가 있다. 이는 제조 과정에서 특별히 주의해서 취급해야 하고, 생태학적 문제점을 야기하며, 이를 폐수로부터 재순환시키기 위해 상당한 추가의 공정 작업이 요구되어, 제조 비용이 더욱 증가된다. 트리알킬암모늄 아지드 또는 테트라알킬암모늄 아지드를 사용하는 테트라졸 형성 방법은 고온의 반응기에서 폭발 위험이 있는 휘발성 승화물을 형성할 수 있으며, 따라서 대규모 제조에서는 취급이 용이하지 않다.

[0004] 상기 언급한 단점을 피하는 제조 변형법, 신규 반응물 및 중간체가 강력히 요구되고 있다. 특히, 상응하는 유기-주석 아지드를 충분히 높은 수율로 테트라졸을 제조하기 위한 대안이 될 수 있는 다른 제제로 교체하기 위한 수많은 노력이 있었다.

발명의 내용

[0005] 놀랍게도, 유기 붕소 아지드 및 유기 알루미늄 아지드가 상응하는 유기-주석 화합물에 대한 대체물로 사용될 수 있다는 것이 발견되었다. 상기 붕소 및 알루미늄 화합물은 상당히 대규모로 이용할 수 있고, 비교적 저렴하며, 특히 중합체 산업 (예를 들어, 지글러-나타(Ziegler-Natta) 촉매반응)에서 제조되는 상응하는 알루미늄 화합물이다. 놀랍게도, 본 발명에 따라 이들 유기 아지드를 사용할 때 테트라졸을 고수율로 수득할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 상응하는 붕소 및 알루미늄 아지드가 독성이 아닌 것으로 공지되어 있기 때문에, 폐수의 재순환시 이들의 사용에 특별한 주의가 요구되지 않으며, 더욱이 디알킬금속 아지드는 낮은 비용 및 온화한 조건하

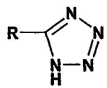
에 대규모로 제조될 수 있다. 상응하는 디알킬 붕소 및 디알킬 알루미늄 아지드가 이러한 이점을 가짐에도 불구하고, 종래 문헌에는 이들을 니트릴과의 [2+3] 환형부가 반응에 사용하여 테트라졸을 형성하는 것에 대해 기재된 적이 없다. 종래 문헌에서 공지된 것은 예를 들어 디-오르가닐 알루미늄 아지드가 에폭시드를 개환시키고, 또한 에스테르로부터 아실-아지드를 형성하는데 사용될 수 있다는 것이다. 그러나, 디-오르가닐 붕소 또는 디-오르가닐 알루미늄 아지드를 사용하여 니트릴을 갖는 테트라졸을 형성한다는 것은 충분히 놀라운 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 본 발명은 테트라졸 유도체의 제조를 위해 특히 하기 정의된 유기 붕소 및 유기 알루미늄 아지드를 사용하는 것에 관한 것이다.

[0007] 본 발명은 (i) 하기 화학식 IIa의 화합물과 하기 화학식 IIb의 아지드를 반응시키는 단계, 및 (ii) 생성된 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 테트라졸, 또는 그의 호변이성질체 또는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] [화학식 IIa]

[0011] R-CN

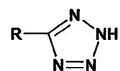
[0012] [화학식 IIb]

[0013] (R₁)(R₂)M-N₃

[0014] 상기 식에서, R은 유기 잔기를 나타내고, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 유기 잔기, 예컨대 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기; 지환족-지방족 잔기; 헤테로지환족-지방족 잔기; 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 잔기; 방향지방족 잔기 또는 헤테로방향지방족 잔기를 나타내고, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나 치환되고, M은 붕소 또는 알루미늄을 나타낸다.

[0015] 화학식 I의 화합물의 호변이성질체는 하기 화학식 I'의 화합물이다.

[0016] [화학식 I']



[0017]

[0018] 화학식 I 또는 I'의 화합물이 예를 들어 하나 이상의 염기성 중심을 갖는 경우, 화학식 I 또는 I'의 화합물의 염은 산 부가 염일 수 있다. 이는 예를 들어 강한 무기 산, 강한 유기 카르복실산, 또는 유기 술폰산과 함께 형성된다. 상응하는 산 부가 염은 또한 필요에 따라 추가로 존재하는 염의 염기성 중심과 함께 형성될 수 있다. 화학식 I 또는 I'의 화합물이 하나 이상의 산 기 (예를 들어, COOH 또는 5-테트라졸릴)를 갖는 경우, 염기와의 염이 형성될 수 있다. 적합한 염기와의 염은 예를 들어 금속염, 또는 암모니아 또는 유기 아민과의 염이다. 상응하는 내부 염 또한 형성될 수 있다.

[0019] 상응하는 잔기의 상기 및 하기 사용된 일반적인 정의는 이후 달리 정의하지 않는 한, 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0020] 유기 잔기는 예를 들어 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기, 지환족-지방족 잔기, 헤테로지환족-지방족 잔기, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 잔기, 방향지방족 잔기 또는 헤테로방향지방족 잔기이고, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나 치환된다.

[0021] 지방족 잔기는 예를 들어 알킬, 알케닐 또는 이차 알킬닐이고, 이들 각각은 NH, 치환된 NH, O 또는 S로 개재될 수 있고, 이들 각각은 비치환되거나 치환될 수 있고, 예를 들어 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있다.

- [0022] 알킬은 예를 들어 C₁-C₂₀-알킬이고, 특히 C₁-C₁₀-알킬이다. C₁-C₈-알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸이 바람직하다.
- [0023] 알케닐은 예를 들어 C₃-C₂₀-알케닐, 특히 C₃-C₁₀-알케닐이다. C₃-C₅-알케닐, 예를 들어 2-프로페닐 또는 2- 또는 3-부테닐이 바람직하다. 알케닐은 또한 C₂-C₂₀-알케닐, 특히 C₂-C₁₀-알케닐이다. C₂-C₅-알케닐이 바람직하다.
- [0024] 알킬닐은 예를 들어 C₃-C₂₀ 알킬닐, 특히 C₃-C₁₀ 알킬닐이다. C₃-C₅ 알킬닐, 예컨대 프로파일이 바람직하다. 알킬닐은 또한 C₂-C₂₀ 알킬닐, 특히 C₂-C₁₀ 알킬닐이다. C₂-C₅ 알킬닐이 바람직하다.
- [0025] NH, 치환된 NH, O 또는 S로 대체될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알킬닐은 특히 C₁-C₂₀-알콕시-C₁-C₂₀-알킬, -C₃-C₂₀-알케닐 또는 -C₃-C₂₀-알킬닐, 또는 C₃-C₂₀-알케닐옥시-C₁-C₂₀-알킬, -C₃-C₂₀-알케닐 또는 -C₃-C₂₀-알킬닐, 예를 들어 C₁-C₁₀-알콕시-C₁-C₁₀-알킬, -C₃-C₁₀-알케닐 또는 -C₃-C₁₀-알킬닐, 또는 C₃-C₁₀-알케닐옥시-C₁-C₁₀-알킬, -C₃-C₁₀-알케닐 또는 -C₃-C₁₀-알킬닐이다. C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬, -C₃-C₇-알케닐 또는 -C₃-C₇-알킬닐, 또는 C₃-C₇-알케닐옥시-C₁-C₇-알킬, -C₃-C₇-알케닐 또는 -C₃-C₇-알킬닐이 바람직하다.
- [0026] 치환된 NH는 예를 들어 C₁-C₈-알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필, 페닐-C₁-C₈-알킬, 예컨대 벤질 또는 2-펜에틸, 또는 아실, 예컨대 C₂-C₈-알킬-알칸노일, 페닐-C₂-C₅-알카노일, 벤조일, C₁-C₈-알칸술폰닐 또는 벤젠술폰닐에 의해 치환된 NH이다.
- [0027] 지환족 잔기는 예를 들어 모노-, 비- 또는 폴리시클릭이다. 시클로알킬 및 이차 시클로알케닐이 바람직하고, 이들 각각 또한 치환될 수 있다.
- [0028] 시클로알킬은 특히 C₃-C₈ 시클로알킬이다. 시클로펜틸 및 시클로헥실이 바람직하다.
- [0029] 시클로알케닐은 특히 C₃-C₇시클로알케닐이고, 바람직하게는 시클로펜트-2- 및 -3-에닐, 또는 시클로헥스-2- 및 -3-에닐이다.
- [0030] 헤테로지환족 잔기는 예를 들어 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예를 들어 NH, 치환된 NH, O 또는 S로 교체된 지환족 잔기이고, 이들 각각 또한 치환될 수 있다.
- [0031] 지환족 지방족 잔기는 예를 들어 시클로알킬 또는 시클로알케닐에 의해 치환된 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이다. C₃-C₈-시클로알킬 또는 C₃-C₈-시클로알케닐에 의해 치환된 C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐 또는 C₂-C₈-알킬닐, 특히 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 또는 시클로헥세닐메틸이 바람직하다.
- [0032] 헤테로시클릭 지방족 잔기는 예를 들어 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₃-C₈-시클로알케닐로 치환되고, C₃-C₈시클로알킬 또는 C₃-C₈-시클로알케닐의 한 탄소 원자가 각각 NH, 치환된 NH, O 또는 S로 교체된 C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐 또는 C₂-C₈-알킬닐, 특히 피페리디노-메틸 또는 -에틸이다.
- [0033] 카르보시클릭 방향족 잔기는 예를 들어 모노- 또는 폴리시클릭 (예컨대, 비시클릭) 또는 벤조고리화 카르보시클릭 잔기, 예컨대 페닐, 나프틸 뿐만 아니라 비페닐이며, 이들 각각은 또한 치환될 수 있다.
- [0034] 헤테로시클릭 방향족 잔기는 예를 들어 4개 이하의 동일하거나 상이한 헤테로 원자, 예컨대 질소, 산소 또는 황 원자, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자를 갖는 5- 또는 6-원 및 모노시클릭 라디칼이며, 이들 각각은 또한 치환될 수 있다. 적절한 5-원 헤테로아릴 라디칼은 예를 들어 모노아자-, 디아자-, 트리아자-, 테트라아자-, 모노옥사- 또는 모노티아-시클릭 아릴 라디칼, 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸릴 및 티에닐이며, 적합한 6-원 라디칼은 특히 피리딜이다.
- [0035] 방향지방족 잔기는 예를 들어 페닐 또는 나프틸에 의해 치환된 C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐 또는 C₂-C₈-알킬닐, 특히 벤질, 2-펜에틸 또는 2-페닐-에테닐이다.
- [0036] 헤테로방향지방족 잔기는 예를 들어 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐 또는 피리딜에 의해 치환된 C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐 또는 C₂-C₈-알킬닐, 특히 피리딜메틸이다.
- [0037] 알킬, 알케닐 또는 알킬닐은 또한 예를 들어 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭

방향족 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있으며, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나, 예를 들어 할로겐, 아미노, 치환된 아미노, 머캡토, 치환된 머캡토, 히드록실, 에테르화 히드록실, 카르복시 및 아미드화 카르복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다.

- [0038] 지환족 또는 헤테로지환족 잔기는 또한 예를 들어 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기; 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 방향족 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나, 예를 들어 할로겐, 아미노, 치환된 아미노, 머캡토, 치환된 머캡토, 히드록실, 에테르화 히드록실, 카르복시 및 아미드화 카르복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0039] 지환족-지방족 잔기, 헤테로지환족-지방족 잔기, 방향지방족 잔기 또는 헤테로방향지방족 잔기, (예를 들어, 지환족 및 지방족 기 둘다에서) 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나, 두 구조 요소에서 예를 들어 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기, 지환족-지방족 잔기, 헤테로지환족-지방족 잔기, 카르보시클릭 방향족 잔기, 헤테로시클릭 방향족 잔기, 방향지방족 잔기, 헤테로방향지방족 잔기, 할로겐, 아미노, 치환된 아미노, 머캡토, 치환된 머캡토, 히드록실, 에테르화 히드록실, 카르복시 및 아미드화 카르복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0040] 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 잔기는 예를 들어 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 방향족 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되며, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나, 예를 들어 할로겐, 아미노, 치환된 아미노, 머캡토, 치환된 머캡토, 히드록실, 에테르화 히드록실, 카르복시 및 아미드화 카르복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0041] 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기, 지환족-지방족 잔기, 헤테로지환족-지방족 잔기, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 잔기, 방향지방족 잔기 또는 헤테로방향지방족 잔기의 치환기는 또한 아세탈화된 포르밀일 수 있다.
- [0042] 할로겐은 특히 원자 번호가 53 이하인 할로겐, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드이다.
- [0043] 치환된 머캡토는 예를 들어 지방족 잔기, 지환족 잔기, 헤테로지환족 잔기, 지환족-지방족 잔기, 헤테로지환족-지방족 잔기, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 잔기, 방향지방족 잔기 또는 헤테로방향지방족 잔기에 의해 치환되고, 각각의 잔기는 서로 독립적으로 비치환되거나, 예를 들어 할로겐, 아미노, 치환된 아미노, 머캡토, 치환된 머캡토, 히드록실, 에테르화 히드록실, 카르복시 및 아미드화 카르복시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의, 예를 들어 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다.
- [0044] 에테르화 히드록실은 예를 들어 지방족, 지환족, 헤테로지환족, 방향지방족, 헤테로아릴-지방족, 카르보시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 알코올 (이들 각각은 또한 치환될 수 있음)에 의해 에테르화된 히드록실이다.
- [0045] 에스테르화 카르복시는 예를 들어 지방족 또는 방향지방족 탄화수소 라디칼, 예컨대 알킬, 페닐-알킬, 알케닐 및 이차 알킬닐로부터 유래되고 -O-에 의해 개재될 수 있는 (예컨대, 알콕시-알킬, -알케닐 및 -알킬닐) 알코올에 의해 에스테르화된 카르복시이다. 그 예로 C₁-C₇ 알콕시-, 페닐-C₁-C₇ 알콕시-, C₂-C₇ 알케닐옥시- 및 C₁-C₇ 알콕시-C₁-C₇ 알콕시-카르보닐을 들 수 있다.
- [0046] 아미드화 카르복실은 예를 들어 아미노기가 비치환되거나, 지방족 또는 방향지방족 탄화수소 라디칼에 의해 일치환 또는 서로 독립적으로 이치환되거나, 또는 O가 개재될 수 있고 두개의 인접한 탄소 원자에서 벤젠 고리, 특히 알킬렌 또는 저급 알킬렌옥시-알킬렌과 축합될 수 있는 2가 지방족 탄화수소 라디칼에 의해 이치환된 카르바모일이다. 적절하게 치환된 아미노기의 예로는 C₁-C₇ 알킬-, C₂-C₇ 알케닐-, C₂-C₇ 알킬닐-, 페닐-C₁-C₇ 알킬-, 페닐-C₂-C₇ 알케닐-, 페닐-C₂-C₇ 알킬닐-, 디-C₁-C₇ 알킬-, N-C₁-C₇ 알킬-N-페닐-C₁-C₇ 알킬- 및 디페닐-C₁-C₇ 알킬아미노, 또한 퀴놀-1-일, 이소퀴놀-2-일, C₁-C₇ 알킬렌- 및 C₁-C₇ 알킬렌옥시-C₁-C₇ 알킬렌-아미노를 들 수 있다.
- [0047] 알킬렌은 예를 들어 C₁-C₁₀ 알킬렌, 특히 C₁-C₇ 알킬렌, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 또는 1,5-펜틸렌이다. 상응하는 알킬렌은 또한 분지화될 수 있다.
- [0048] 치환된 아미노는 치환된 카르바모일과 관련하여 기재한 의미를 가지며, 또한 아실아미노, 예컨대 C₂-C₈-알카노일

-, 페닐-C₂-C₅-알칸노일-, 벤조일-, C₁-C₈-알칸술포닐- 또는 벤젠술포닐아미노이다.

- [0049] 아세탈화 포르밀은 예를 들어 디-알콕시메틸 또는 옥시-알킬렌옥시메틸렌이다. 알킬렌기가 분지화된 분지화 옥시-알킬렌-옥시-메틸렌, 예컨대 옥시-2,3-부틸렌-옥시-메틸렌 또는 옥시-2,3-디-메틸-2,3-부틸렌-옥시-메틸렌이 가장 바람직하다.
- [0050] 알칸노일은 예를 들어 C₂-C₁₀ 알카노일, 특히 C₂-C₇ 알카노일, 예컨대 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴 또는 피발로일이다. C₂-C₅ 알카노일이 바람직하다.
- [0051] 할로알킬술포모일은 특히 할로-C₁-C₁₀ 알칸술포모일, 특히 C₂-C₇ 알칸술포모일, 예를 들어 트리플루오로메탄-, 디플루오로메탄-, 1,1,2-트리플루오로에탄- 또는 헵타플루오로프로판술포모일이다. 할로-C₁-C₄ 알칸술포모일이 바람직하다.
- [0052] 피롤릴은 예를 들어 2- 또는 3-피롤릴이다. 피라졸릴은 3- 또는 4-피라졸릴이다. 이미다졸릴은 2- 또는 4-이미다졸릴이다. 트리아졸릴은 예를 들어 1,3,5-1H-트리아졸-2-일 또는 1,3,4-트리아졸-2-일이다. 테트라졸릴은 예를 들어 1,2, 3,4-테트라졸-5-일이고, 푸릴은 2- 또는 3-푸릴이고, 티에닐은 2- 또는 3-티에닐이며, 적합한 피리딜은 2-, 3- 또는 4-피리딜 또는 상응하는 N-옥시도-피리딜이다.
- [0053] 알콕시는 예를 들어 C₁-C₂₀ 알콕시, 특히 C₁-C₁₀ 알콕시이다. C₁-C₇ 알콕시가 바람직하고, C₁-C₄ 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시 또는 tert-부틸옥시가 가장 바람직하다.
- [0054] 상기 및 하기 언급한 잔기들의 치환기는 바람직하게는 반응물을 방해하는 치환기를 포함하지 않아야 한다.
- [0055] 바람직한 R은 각각 비치환되거나, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, 히드록실, 히드록실-C₁-C₇ 알킬, 할로-C₁-C₇ 알킬, 예컨대 CF₃, 포르밀, 디-C₁-C₇ 알콕시-메틸 및 C₂-C₇ 알킬렌-메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜; C₃-C₇ 시클로알킬; C₃-C₇ 시클로알케닐; 비치환되거나, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, 히드록실, 히드록실-C₁-C₇ 알킬, 할로-C₁-C₇ 알킬, 예컨대 CF₃, 포르밀, 디-C₁-C₇ 알콕시-메틸 및 C₂-C₇ 알킬렌-메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 비페닐, 예를 들어 4'-C₁-C₄ 알킬-비페닐-2-일, 4'-히드록실-C₁-C₄ 알킬-비페닐-2-일, 4'-할로-C₁-C₄ 알킬-비페닐-2-일, 4'-포르밀-비페닐-2-일, 4-디-디-C₁-C₄ 알콕시-메틸 또는 C₂-C₅ 알킬렌-메틸; 비치환되거나, 할로젠, 페닐, 페닐술포닐, 페닐술포닐 및 페닐머캅토로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 C₁-C₇ 알킬 (각각의 경우 페닐은 비치환되거나, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, 히드록실, 히드록실-C₁-C₇ 알킬 및 할로-C₁-C₇ 알킬, 예컨대 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환됨); 카르복시, 및 N-페닐-N-C₁-C₇ 알킬-아미노 (각각의 경우 페닐은 비치환되거나, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, 히드록실, 히드록실-C₁-C₇ 알킬 및 할로-C₁-C₇ 알킬, 예컨대 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환됨); 및 비치환되거나, 할로젠, 페닐, 카르복시 및 N-페닐-N-C₁-C₇ 알킬-아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 C₂-C₇ 알케닐 (각각의 경우 페닐은 비치환되거나, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, 히드록실, 히드록실-C₁-C₇ 알킬 및 할로-C₁-C₇ 알킬, 예컨대 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0056] 특히 바람직한 R은 할로페닐, 예컨대 2-, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐; 히드록실페닐, 예컨대 2-히드록실페닐; CF₃-페닐, 예컨대 2-CF₃-페닐; 할로-피리딜, 예컨대 2-클로로-5-피리딜; 히드록실-피리딜, 예컨대 2-히드록실-5-피리딜; C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, 히드록실-C₁-C₄-알킬 또는 포르밀에 의해 치환된 비페닐; 페닐-C₂-C₄-알케닐; 1-카르복시-2-페닐-C₂-C₄-알케닐, 예컨대 4'-메틸-비페닐-2-일, 4'-브로모메틸-비페닐-2-일, 4'-포르밀-비페닐-2-일 또는 4-히드록실메틸-비페닐-2-일; 카르복시-C₁-C₄-알킬, 예를 들어 카르복시-메틸; 페닐술포닐-C₁-C₄-알킬, 예컨대 페닐술포닐-메틸; 페닐머캅토-C₁-C₄-알킬, 예컨대 페닐머캅토메틸; C₃-C₆-시클로알킬, 예컨대 시클로프로필 또는 시클로부틸; C₃-C₆-시클로알케닐, 예컨대 1-시클로헥세닐; 및 N-페닐-N'-C₁-C₄-알킬-아미노-C₁-C₄-알킬, 예컨대 2-(N-페닐-N'-메틸-아미노)-메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0057] 변형법으로 상기 및 하기 기재한 반응들은 예를 들어 적합한 용매 또는 희석제 또는 이들의 혼합물의 부재하에

또는 통상적으로는 존재하에 수행하고, 필요에 따라 냉각하면서, 실온에서 또는 가온하면서, 예를 들어 약 -80 °C 내지 반응 매질의 비점, 바람직하게는 약 -10°C 내지 약 +200°C에서, 필요에 따라 밀폐된 용기에서, 비활성 기체 분위기하에 및(또는) 무수 조건하에 수행한다.

- [0058] 바람직하게는, 치환기 R이 화학식 IIb의 화합물과의 반응을 방해하지 않는 것인 화학식 IIa의 화합물을 사용한다.
- [0059] 화학식 IIa의 화합물은 바람직하게는 R이 상기 정의된 바와 같은 상응하는 화합물이다.
- [0060] 하기 화학식 IIb의 바람직한 아지드는 M이 알루미늄 또는 붕소이고, R₁ 및 R₂가 서로 독립적으로 C₁-C₈-알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 디이소부틸, tert-부틸 또는 n-옥틸; C₃-C₇ 알케닐, 예컨대 알릴 또는 크로틸, C₃-C₇-시클로알킬, 예컨대 시클로헥실; 페닐-C₁-C₄-알킬, 예컨대 벤질 또는 2-펜에틸; 페닐-C₃-C₅ 알케닐, 예컨대 신나밀, 또는 C₃-C₈-시클로알킬-C₁-C₈-알킬, 예컨대 시클로프로필메틸 또는 시클로헥실메틸인 상응하는 화합물이다. 또한, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 페닐-C₂-C₅ 알케닐이다.
- [0061] <화학식 IIb>
- [0062] (R₁)(R₂)M-N₃
- [0063] 특히 바람직한 아지드는 실시예에 언급된 것들이다.
- [0064] 화학식 IIb의 아지드 및 화학식 IIa의 니트릴의 몰비는 5:1, 바람직하게는 3:1, 가장 바람직하게는, 1.8:1 또는 1.2:1이다.
- [0065] 비활성 용매, 희석제 또는 이들의 혼합물은 출발 물질 또는 중간체와 반응할 수 없는 것을 선택해야 한다. 적합한 용매는 예를 들어 지방족, 지방족 및 방향족 탄화수소, 예컨대 C₅-C₁₀-알칸, 예를 들어 헵탄, 시클로알칸, 예컨대 시클로헥산; 및 알킬화 C₃-C₇ 시클로알칸, 예컨대 메틸-시클로헥산 또는 1,3-디메틸-시클로헥산, 알킬화 벤젠, 예컨대 에틸벤젠, 톨루엔, 크실렌, 큐멘 또는 메시틸렌; 할로젠화 방향족 용매, 예컨대 클로로벤젠, o-, m- 또는 p-클로로톨루엔, 디클로로벤젠 및 트리플루오로메틸벤젠 (이는 예를 들어 C₁-C₇ 알킬 또는 C₁-C₇ 알콕시에 의해 더 치환될 수 있음); 및 할로젠화 탄화수소, 예를 들어 할로젠화 방향족 화합물, 예컨대 클로로벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 용매는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란일 수 있다. 또한, 적합한 용매, 희석제 또는 이들의 혼합물은 반응 조건하에 사용되기에 충분히 높은 비점을 가져야 한다.
- [0066] 바람직한 용매 또는 희석제는 지방족 탄화수소, 예를 들어 C₆-C₉ 알칸, 예컨대 헵탄 또는 n-옥탄; 방향족 탄화수소, 예를 들어 C₁-C₄ 알킬에 의해 치환된 페닐, 예컨대 톨루엔 또는 크실렌, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0067] 반응 온도는 실온 내지 용매, 희석제 또는 이들의 혼합물의 비점의 온도 범위가 바람직하고, 예를 들어 반응 온도는 반응물의 반응성 및 조합에 따라 약 20°C 내지 약 170°C, 바람직하게는 약 60°C 내지 약 130°C 또는 약 140°C이다. 당업자는 상응하는 적합한 용매계 및 희석제계를 충분히 선택할 수 있고, 상기 용매계 및 반응물의 선택에 따라 반응 조건을 채택할 수 있다.
- [0068] 반응은 가장 바람직하게는 무수 조건하에 수행한다.
- [0069] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 80°C 내지 120°C, 바람직하게는 90°C 및 110°C의 온도에서 수행한다.
- [0070] 단리 단계는 종래의 단리 방법에 따라, 예컨대 반응 혼합물로부터 생성된 각각의 화학식 I, IV, IVc, V, VI, VII 또는 VII'의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염의 결정화에 의해, 또는 반응 혼합물의 크로마토그래피에 의해, 예컨대 바람직하거나 또는 필요한 경우 후처리, 특히 추출에 의한 후처리 후에 반응 혼합물로부터 생성된 화합물의 결정화에 의해, 또는 반응 혼합물의 크로마토그래피에 의해 수행한다. 본원의 실시예 또한 참조한다.
- [0071] 화학식 IIa의 화합물은 공지된 것이거나, 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0072] R이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 잔기를 나타내는 화학식 IIa의 화합물이 바람직하다.
- [0073] 또한, 본 발명은 화학식 IIb의 화합물에 관한 것이다. 바람직한 화학식 IIb의 화합물은 R₁ 및 R₂가 서로 독립적

으로 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 알케닐, C₃-C₈-시클로알킬, 알킬화 C₃-C₈-시클로알킬 또는 아르-C₁-C₅ 알킬, 특히 메틸, 에틸, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 옥틸, 알릴, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 메틸-시클로헥실 또는 벤질인 것이다.

[0074] 화학식 IIb의 아지드는 예를 들어 하기 화학식 IIc의 화합물과 아지드, 바람직하게는 알칼리 금속 아지드, 예컨대 리튬, 나트륨 또는 칼륨 아지드를 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0075] [화학식 IIc]

[0076] (R₁)(R₂)M-X

[0077] 상기 식에서, M은 알루미늄 또는 붕소이고, R₁ 및 R₂는 상기 정의된 의미를 갖고, X는 이탈기, 예를 들어 할로겐, 예컨대 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드; 또는 술포네이트, 예컨대 알칸 술포네이트, 예를 들어 메탄 술포네이트; 할로겐화 알칸 술포네이트, 예를 들어 트리플루오로메탄술포네이트, 방향족 술포네이트, 예를 들어 토실레이트이다.

[0078] 화학식 IIb의 아지드의 형성은 특히 비활성 용매 또는 희석제 또는 이들의 혼합물의 존재하에 0°C 내지 120°C에서 수행한다. 가장 바람직하게는 무수 조건하에 반응을 수행한다.

[0079] 바람직한 아지드는 R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 C₁-C₈-알킬, 예컨대 에틸, 이소-프로필, n-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 n-옥틸, C₃-C₈-시클로알킬, C₃-C₈-시클로알킬-C₁-C₈-알킬 또는 아릴-C₁-C₈-알킬, 예컨대 벤질 또는 2-펜에틸이고, M이 붕소 또는 알루미늄인 화학식 IIb의 화합물을 포함한다. 상응하는 대표예는 디메틸 알루미늄 아지드, 디에틸 알루미늄 아지드, 디이소프로필 알루미늄 아지드, 디프로필 알루미늄 아지드, 디이소부틸 알루미늄 아지드, 디부틸 알루미늄 아지드, 디시클로헥실 알루미늄 아지드, 디에틸 붕소 아지드, 디이소프로필 붕소 아지드, 디프로필 붕소 아지드, 디이소부틸 붕소 아지드, 디부틸 붕소 아지드 또는 디시클로헥실 붕소 아지드, 또한 디아릴 붕소 아지드, 예컨대 디페닐 붕소 아지드이다.

[0080] 치환기의 종류에 따라 반응성 치환기 또한 아지드와 반응할 수 있다. 예를 들어, 방향족 히드록실기 또는 벤질성 히드록실기가 화학식 IIb의 아지드와 반응할 수 있지만, 금속 또는 유기 금속기에 의해 차단된 생성된 히드록실 관능기는 예를 들어 산에 의해 분할되어 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있으며, 따라서 이러한 상황에서는 다량의 화학식 IIa의 화합물을 사용하여야 한다. 에스테르기는 화학식 IIb의 화합물과 함께 아실-아지드를 형성할 수 있고, 에폭시 고리 구조는 화학식 IIb의 화합물에 의해 개환될 수 있다. 그러나, 당업자는 구체적인 반응성 치환기를 갖는 출발 화합물은 이들 치환기가 시아노 관능기 대신에 아지드와 반응할 수 있기 때문에 사용될 수 없다는 것을 직접적으로 파악할 수 있거나, 당업자는 상응하는 부반응이 일어날 때 공지된 종래의 방법을 이용하여 상응하는 반응성기를 보호한 후 상응하는 보호기를 제거할 것이다.

[0081] 또한, 본 발명의 방법은 특히 예를 들어 관능기를 보호 및 탈보호하는 것에 대해 잘 알고 있는 숙련자에게 공지된 종래의 방법을 이용하여, 화학식 IIa 및 IIb의 화합물의 반응성 치환기를 보호하고, 테트라졸 고리를 형성한 후 상응하는 보호기들을 제거하는 것을 포함한다.

[0082] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 화학식 IIa의 화합물과 화학식 IIb의 화합물의 반응 전에, R이 화학식 IIb의 반응물에 대해 보호될 수 있는 반응성기를 포함하는 화학식 IIa의 화합물을 보호시킬 수 있다. 그 후, 생성된 보호된 화합물을 본원에 기재된 바와 같이 화학식 IIb의 화합물과 반응시키고, 생성된 화합물로부터 상기 보호기를 제거하여, 화학식 I의 화합물 또는 그의 호변이성질체를 형성한다. 이 원리는 각각의 화학식 IV, V, VI의 화합물의 제조에도 또한 적용될 수 있다.

[0083] 이 변형법의 바람직한 실시양태에서, 방향족 OH 기, 예를 들어 페놀성 또는 벤질성 OH 기는 각각 차단되거나 보호될 수 있다. 상응하는 OH 기는 예를 들어 하기 화학식 IIId의 화합물로 처리함으로써 차단될 수 있다.

[0084] [화학식 IIId]

[0085] M'(R₃)_n

[0086] 상기 식에서, M'는 원소 주기율표 제1a족, 제2a족, 제3a족 및 제4족의 적합한 원소, 특히 Li, Na, K, Mg, Ca, B, Al 및 Si로 이루어진 군으로부터 선택된 원소이고, R₃은 서로 독립적으로 수소, 이탈기, 예컨대 할로겐, 예를 들어 염소 또는 브롬, NH₂, 알킬, 예컨대 C₁-C₈-알킬, 시클로알킬, 예컨대 C₃-C₇-시클로알킬, 예를 들어 시클

로프로필 또는 시클로헥실, 카르보시클릭 아틸, 예컨대 페닐 또는 치환된 페닐, 카르보시클릭 아틸-알킬, 예컨대 페닐-C₁-C₄-알킬, 예를 들어 벤질 또는 1- 또는 2-펜에틸, C₁-C₈-알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, tert-부틸옥시, n-옥틸옥시이고, n은 원소 M'의 원자가에 상응한다. R₃은 단지 하나의 이탈기, 예컨대 할로겐일 수 있다.

[0087] 바람직한 화학식 IId의 화합물은 상응하는 알칼리 금속 수소화물 또는 아마이드, 예컨대 NaH, KH, NaNH₂, KNH₂, CaH₂ 및 MgH₂, 상응하는 알칼리 금속 오르가닐, 예를 들어 M'-C₁-C₈-알킬, 예컨대 이소부틸-Li, 부틸-Li, 이소부틸-Li, tert-부틸-Li, n-헥실-Li, n-헥실-Li를 포함한다.

[0088] 바람직한 화학식 IId의 화합물은 상응하는 알칼리 금속 알코올레이트, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 C₁-C₅-알칸올레이트를 포함한다.

[0089] 바람직한 화학식 IId의 화합물은 상응하는 C₁-C₈-알킬, C₃-C₇-시클로알킬, 페닐, 또는 B 또는 Al과 함께 형성된 치환된 페닐 오르가닐, 예컨대 트리메틸-Al, 트리에틸-Al, 또는 B 또는 Al과 함께 형성된 상응하는 C₁-C₈-알콕시 오르가닐, 예컨대 트리메톡시-B, 트리에톡시-B, 트리아이소프로필옥시-B, 트리-부틸옥시-B 및 트리-n-부틸옥시-B를 포함한다.

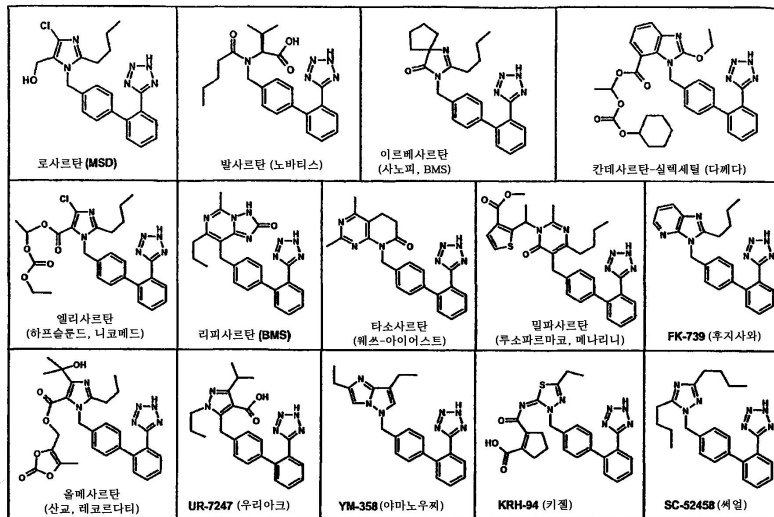
[0090] 바람직한 화학식 IId의 화합물은 C₁-C₈-알킬, 페닐-C₁-C₄-알킬, C₃-C₇-시클로알킬, 페닐 또는 Si와 함께 형성된 치환된 페닐 오르가닐의 상응하는 할로겐화물, 예컨대 트리메틸-Si-클로라이드, 트리에틸-Si-클로라이드, 트리벤질-Si-클로라이드, tert-부틸-디페닐-B-클로라이드 및 트리페닐-Si-클로라이드를 포함한다.

[0091] LiH가 가장 바람직하지만, 트리메틸-Al 및 트리에틸-Al 또한 바람직하다.

[0092] 화학식 IIa의 화합물의 반응성기, 예를 들어 상응하는 OH 기는 또한 예를 들어 적합한 OH 보호기에 의해 보호될 수 있다.

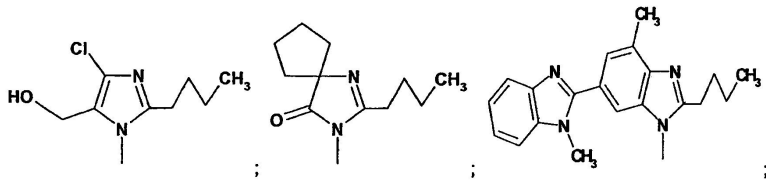
[0093] 대부분의 안지오텐신 II 수용체 길항제는 2개의 필수 구조 요소, 소위 "코어 요소" 및 "약리작용단 요소"를 갖는다.

[0094] 상응하는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 예를 하기 표에 기재하였다.

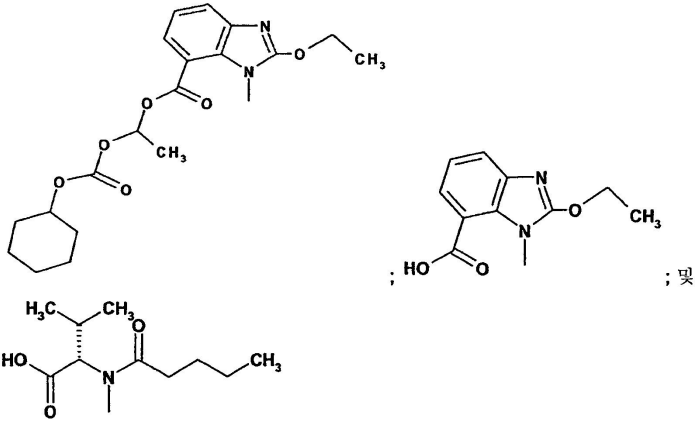


[0095]

[0096] 안지오텐신 II 수용체 길항제의 코어 부분은 예를 들어 상기 표로부터 유래된 코어 요소, 예를 들어 하기 구조 요소를 포함한다.

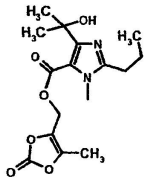


[0097]



[0098]

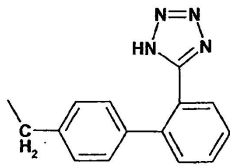
[0099] 안지오텐신 II 수용체 길항제의 추가의 바람직한 코어 부분은 하기 구조를 갖는다.



[0100]

[0101] 상응하는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 약리작용단 요소는 하기 화학식 IIIa의 화합물 또는 그의 호변이성질체 형태를 갖는다.

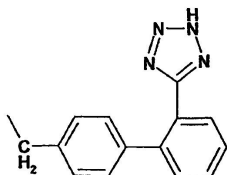
[0102] [화학식 IIIa]



[0103]

[0104] 화학식 IIIa의 화합물의 측쇄의 호변이성질체 형태는 하기 화학식 IIIb로 표시된다.

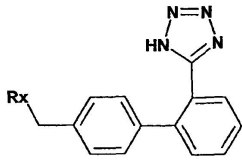
[0105] [화학식 IIIb]



[0106]

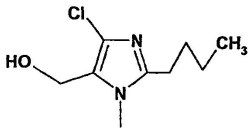
[0107] 또한, 본 발명은 테트라졸 고리, 예를 들어 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 호변이성질체 형태를 구조적 특징으로 갖는 상기 안지오텐신 II 수용체 길항제의 제조 방법에 관한 것이다.

[0108] [화학식 IV]



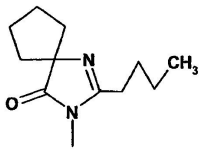
[0109]

[0110] 상기 식에서, Rx는 상기 표로부터 유래된 해당 "코어 요소"에 상응하는 구조 요소, 특히 하기 기 또는 이들 각각의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조 요소를 나타낸다.



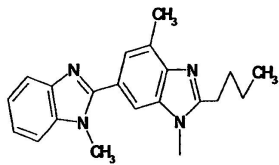
[0111]

[0112] (로사르탄으로부터 유래 - EP 253310 참조);



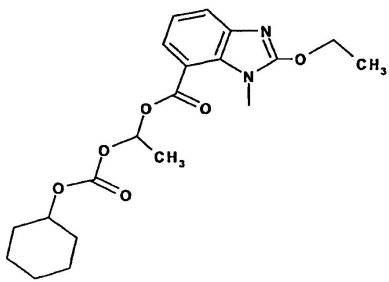
[0113]

[0114] (이르베사르탄으로부터 유래 - EP 454511 참조);



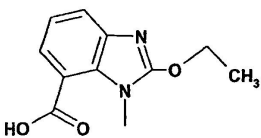
[0115]

[0116] (UR-7247로부터 유래);



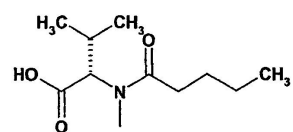
[0117]

[0118] (칸데사르탄-실렉세트릴로부터 유래 - EP 459136 참조);



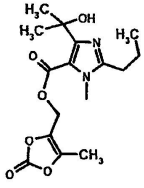
[0119]

[0120] (칸데사르탄으로부터 유래);



[0121]

[0122] (발사르탄으로부터 유래 - EP 443983 참조); 및

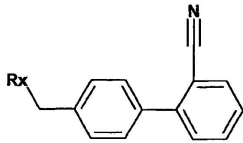


[0123]

[0124] (올메사르탄으로부터 유래).

[0125] 상기 방법은 하기 화학식 IVa의 화합물과 하기 화학식 IIb'의 화합물을 반응시키고, 생성된 화학식 IV의 화합물을 분리하는 것을 특징으로 한다.

[0126] [화학식 IVa]



[0127]

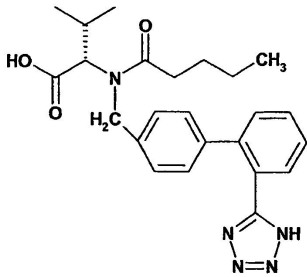
[0128] [화학식 IIb']

[0129] $(R_1)(R_2)M-N_3$

[0130] 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 유기 잔기를 나타낸다.

[0131] 바람직한 안지오텐신 II 수용체 길항제는 하기 화학식 IVb의 화합물 또는 그의 호변이성질체이다.

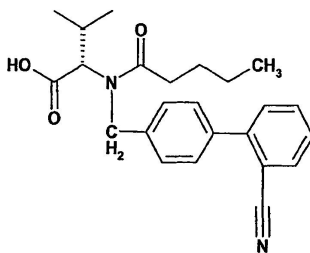
[0132] [화학식 IVb]



[0133]

[0134] 본 발명에 따른 방법의 바람직한 변형법은 하기 화학식 IVc의 화합물 또는 그의 에스테르와 하기 화학식 IIb의 아지드를 반응시키는 단계, 및 생성된 화학식 IVb의 화합물을 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 IVb의 화합물의 제조 방법이다.

[0135] [화학식 IVc]



[0136]

[0137] <화학식 IIb>

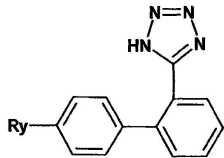
[0138] $(R_1)(R_2)M-N_3$

[0139] 상기 식에서, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 상기 정의된 의미를 갖는다.

[0140] 화학식 IVc의 화합물의 에스테르는 예를 들어 지방족, 방향지방족, 지환족, 지환족-지방족 또는 방향족 알코올로부터 유래된 에스테르이다. C₁-C₇-알킬 에스테르 또는 아릴-C₁-C₂-알킬 에스테르가 바람직하고, 그의 벤질 에스테르가 가장 바람직하다.

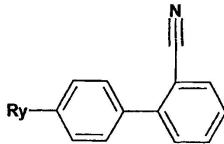
[0141] 본 발명의 바람직한 실시양태는 하기 화학식 Va의 화합물과 하기 화학식 IIb의 화합물을 반응시키는 단계, 및 생성된 화학식 V의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 호변이성질체 형태의 제조 방법이다.

[0142] [화학식 V]



[0143]

[0144] [화학식 Va]



[0145]

[0146] <화학식 IIb>

[0147] (R₁)(R₂)M-N₃

[0148] 상기 식에서, Ry는 C₁-C₈-알킬, 예컨대 메틸; X'로 치환된 C₁-C₈-알킬 (X'는 할로젠, 술폰닐옥시, 히드록실, 보호된 히드록실임), 예컨대 브로모메틸; 또는 포르밀의 아세탈이고, X'은 벤질 위치에 존재하고, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 유기 잔기를 나타낸다.

[0149] 포르밀기의 아세탈은 예를 들어 상응하는 디-C₁-C₈ 알콕시메틸, 예컨대 디메톡시- 또는 디에톡시-메틸 또는 메틸렌-옥시-C₂-C₆-알킬렌-옥시, 예컨대 메틸렌옥시에틸렌옥시이다.

[0150] 본 발명은 또한 상기 반응에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 주석이 완전히 없는 형태의 화학식 V의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 반응에 따라 수득되는 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

[0151] 화학식 V의 제조 방법의 변형법은

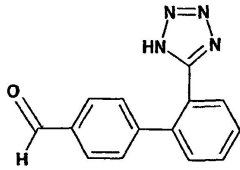
[0152] (a) 하기 화학식 VIa의 화합물을 먼저 친핵성 제체와 반응시킨 다음, "가용매 분해성" 염기와 반응시켜 하기 화학식 VIb의 화합물을 수득하는 단계,

[0153] (b) 화학식 VIb의 화합물을 하기 화학식 IIb의 아지드와 반응시켜 하기 화학식 VIc의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 수득하는 단계,

[0154] (c) 화학식 VIc의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 산화시켜 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 수득하는 단계, 및

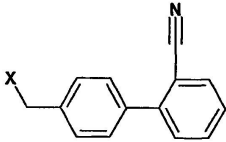
[0155] (d) 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 단리하는 단계를 포함하는, 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염의 제조 방법이다.

[0156] [화학식 VI]



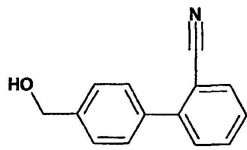
[0157]

[0158] [화학식 VIa]



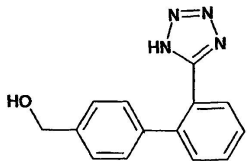
[0159]

[0160] [화학식 VIb]



[0161]

[0162] [화학식 VIc]



[0163]

[0164] <화학식 IIb>

[0165] $(R_1)(R_2)M-N_3$

[0166] 상기 식에서, X는 이탈기를 나타내고, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 상기 정의된 의미를 갖는다.

[0167] 본 발명은 각각의 반응 단계 (a) 내지 (c), 및 상기 전체 반응 순서에 따라 수득된 생성물 뿐만 아니라, 각각의 반응 단계 (a) 내지 (c)에 따라 제조된 생성물에 관한 것이다.

[0168] 변형법으로 상기 및 하기 기재된 반응은 공지된 방식으로, 예를 들어 적합한 용매 또는 희석제 또는 이들의 혼합물의 부재하에 또는 통상적으로는 존재하에 수행하고, 필요에 따라 냉각하면서, 실온에서 또는 가온하면서, 예를 들어 약 -80℃ 내지 반응 매질의 비점, 바람직하게는 약 -10℃ 내지 약 +200℃에서, 필요에 따라 밀폐된 용기에서, 비활성 기체 분위기하에 및(또는) 무수 조건하에 수행한다.

[0169] 단계 (a)는 예를 들어 염기의 존재하에, 예를 들어 먼저 친핵성 제제에 이어 비누화 염기로 처리함으로써 수행한다.

[0170] 적합한 친핵성 제제는 예를 들어 C₂-C₁₀-알칸카르복실산, 특히 C₂-C₅-알칸카르복실산, 방향지방족 카르복실산 또는 지방족 카르복실산, 또는 지방족 암모늄 아세테이트, 특히 테트라-C₁-C₇-알킬-암모늄 아세테이트의 알칼리 금속염이다. 예를 들어 아세트산리튬, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 및 아세트산테트라에틸암모늄이 있다.

[0171] 적합한 비누화 염기는 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 수소화물, 아마이드, 알칸올레이트, 탄산염 또는 저급 알킬실릴아미드, 나프탈렌아민, 저급 알킬아민, 염기성 헤테로사이클, 수산화암모늄 및 카르보시클릭 아민이다. 또한, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 아마이드화나트륨, 메톡시화나트륨, 에톡시화나트륨, tert-부톡시화칼륨, 탄산칼륨, 수산화벤질트리메틸암모늄, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN) 및 1,8-디아자-비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU)를 예로 들 수 있으며, 물의 존재하에 DBN 및 DBU 염기가 바람직하다.

- [0172] 적합한 비누화 염기는 바람직하게는 물의 존재하에 사용된다. 화학량론적 양 이상의 물이 사용되며, 특히 물과량의 물이 바람직하다.
- [0173] 또한, 특히 바람직한 실시양태에서, 단계 (a)는 예를 들어 당업계에 공지된 상 전이 촉매의 존재하에 수행한다. 적합한 상 전이 촉매는 트리-C₁-C₈-알킬-아르-C₁-C₅ 알킬-암모늄 할로겐화물, 예컨대 상응하는 클로라이드 또는 브로마이드, 테트라-C₁-C₈-알킬-암모늄 할로겐화물, 예컨대 상응하는 클로라이드 또는 브로마이드, 디-C₁-C₈-알킬-디아르-C₁-C₅ 알킬-암모늄 할로겐화물, 예컨대 상응하는 클로라이드 또는 브로마이드이다. 그 예로는 테트라부틸 암모늄 브로마이드 또는 트리에틸벤질암모늄 클로라이드가 있다.
- [0174] 1 몰 당량 초과, 바람직하게는 1.1 내지 1.5 당량의 염기를 사용한다.
- [0175] 비활성 용매 또는 용매들의 혼합물이 사용된다. 적합한 용매는 예를 들어 탄화수소, 예컨대 헵탄, 옥탄, 톨루엔 또는 크실렌, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌클로라이드, 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 또는 트리플루오로벤젠이다.
- [0176] 반응 온도는 예를 들어 0°C 내지 용매의 비점, 바람직하게는 0°C 내지 130°C, 더욱 바람직하게는 40°C 내지 80°C이다.
- [0177] 본 발명은 상기 반응 단계 (a)에 관한 것이다. 이 반응 단계는 2개의 별도의 단계를 포함하며, 놀랍게도 수율이 거의 정량적 (이론치의 99% 초과)이다. 본 발명은 또한 단계 (a)에 따라 수득되는 화학식 VIb의 화합물에 관한 것이다.
- [0178] 단계 (b): 화학식 IIb의 아지드 및 화학식 VIb의 몰비는 5:1, 바람직하게는 3:1, 가장 바람직하게는 1.8:1 또는 1.2:1이다.
- [0179] 비활성 용매, 희석제 또는 이들의 혼합물은 출발 물질 또는 중간체와 반응할 수 없는 것을 선택해야 한다. 적합한 용매는 예를 들어 지방족, 지환족 및 방향족 탄화수소, 예컨대 C₅-C₁₀-알칸, 예를 들어 헵탄, 시클로알칸, 예컨대 시클로헥산; 알킬화 C₃-C₇ 시클로알칸, 예컨대 메틸-시클로헥산 또는 1,3-디메틸-시클로헥산, 알킬화 벤젠, 예컨대 에틸벤젠, 톨루엔, 크실렌, 큐멘 또는 메시틸렌; 할로겐화 방향족 용매, 예컨대 클로로벤젠, 클로로톨루엔, 디클로로벤젠 및 트리플루오로메틸벤젠; 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 할로겐화 방향족 화합물, 예컨대 클로로벤젠이다. 또한, 적합한 용매, 희석제 또는 이들의 혼합물은 반응 조건하에 충분히 높은 비점을 가져야 한다.
- [0180] 바람직한 용매 또는 희석제는 지방족 탄화수소, 예를 들어 C₆-C₉ 알칸, 예컨대 헵탄; 방향족 탄화수소, 예를 들어 C₁-C₄ 알킬에 의해 치환된 페닐, 예컨대 톨루엔 또는 크실렌, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0181] 반응 온도는 바람직하게는 실온 내지 용매, 용매, 희석제 또는 이들의 혼합물의 비점의 온도 범위이고, 예를 들어 반응 온도 범위는 반응물의 반응성 및 조합에 따라 약 20°C 내지 약 170°C, 바람직하게는 약 60°C 내지 약 130°C이다. 당업자는 상응하는 적합한 용매 및 희석제계를 충분히 선택할 수 있고, 용매 및 반응물의 선택에 따라 반응 조건을 채택할 수 있다.
- [0182] 가장 바람직하게는 무수 조건하에 반응을 수행한다.
- [0183] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 80°C 내지 120°C, 바람직하게는 90°C 내지 110°C에서 수행한다.
- [0184] 또한, 본 발명은 상기 반응 단계 (b)에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 주석이 완전히 없는 형태의 화학식 VIc의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 단계 (b)에 따라 수득되는 화학식 VIc의 화합물에 관한 것이다.
- [0185] 단계 (c): 산화는 적합한 산화제의 존재하에 수행한다. 적합한 산화제는 예를 들어 알칼리 금속 차아염소산염, 예컨대 차아염소산리튬, 차아염소산나트륨 또는 차아염소산칼륨, 차아염소산칼슘, 그의 "템포(Tempo)" 또는 유사체 (플루카(Fluka) 참조)이거나, HNO₂, HNO₃ 또는 그의 상응하는 무수물, 및 퍼옥소디술페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산화제이다.
- [0186] 산화제로서 예를 들어 알칼리 금속 차아염소산염을 사용하는 경우에는, 산화반응은 예를 들면 비활성 용매, 예를 들어 산화반응에 대해 비활성인 용매, 예컨대 저급 알칸카르복실산, 예를 들어 아세트산, 헥테로시클릭 방향족, 예를 들어 피리딘, 할로겐화 탄화수소, 알칸 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴, 또는 물, 또는 이들의 혼합

물 중에서, 필요에 따라 약 0℃ 내지 약 50℃로, 예를 들어 실온으로 냉각하거나 가온하여 수행한다. 바람직한 변형법으로, 반응을 수성 매질 중에서 염기 존재하에 수행한다. 적합한 염기는 다른 것들 중에서 알칼리성 탄산염, 예컨대 탄산칼륨이다.

[0187] HNO₂, HNO₃ 또는 그의 상응하는 무수물, 또는 퍼옥소디술페이트, 특히 질산과 같은 산화제를 사용하는 경우에는 바람직한 변형법으로 알킬화 방향족 탄화수소, 예컨대 톨루엔 또는 크실렌이 용매로 사용될 수 있다. HNO₂, HNO₃ 또는 그의 상응하는 무수물, 또는 퍼옥소디술페이트에 의한 산화반응의 바람직한 변형법으로, 반응은 약 0℃ 내지 실온 또는 60℃ 범위의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 놀랍게도, 용매의 산화는 관찰되지 않았으며, 즉 톨루엔 또는 크실렌에서 메틸기는 산화반응에 저항성을 갖는다. 따라서, 반응 단계 c), 특히 알킬화 방향족 탄화수소 용매, 특히 톨루엔 및 크실렌 중에서 HNO₂, HNO₃ 또는 그의 상응하는 무수물, 또는 퍼옥소디술페이트와 같은 산화제를 사용하는 경우에서와 같이 HNO₂, HNO₃ 또는 그의 상응하는 무수물, 또는 퍼옥소디술페이트와 같은 산화제를 사용하는 것 또한 본 발명의 대상이다. 다른 바람직한 변형법으로, HNO₃는 무수 형태로 또는 수용액 중에서 약 40% 내지 약 95%, 바람직하게는 40 내지 65%로 사용된다.

[0188] HNO₂, HNO₃ 또는 그의 상응하는 무수물, 또는 퍼옥소디술페이트, 특히 질산과 같은 산화제의 사용은 놀라운 결과를 제공한다. 예를 들면, 알데히드로의 상응하는 산화반응은 알데히드 관능기에서 카르복시기로의 추가의 산화반응 없이 수행된다. 따라서, 상기 산화제의 사용 또한 본 발명의 대상이다.

[0189] 본 발명은 또한 제조 단계 (c)에 따라 수득된 화학식 VI의 화합물에 관한 것이다.

[0190] 단계 (d): 화학식 VI의 화합물의 단리 단계는 통상의 단리 방법에 의해, 예컨대 바람직하거나 또는 필요한 경우 후처리, 특히 추출에 의한 후처리 후에 생성된 화학식 VI의 화합물을 반응 혼합물로부터 결정화하거나 또는 반응 혼합물을 크로마토그래피하여 수행된다.

[0191] 또한, 본 발명은

[0192] (a') 하기 화학식 VI의 화합물 (테트라졸 고리는 보호되지 않거나 테트라졸 보호기에 의해 보호됨), 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 환원성 아민화 조건 하에서 하기 화학식 VIIIb의 화합물 또는 그의 염과 반응시키는 단계,

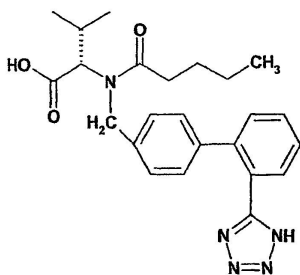
[0193] (b') 생성된 하기 화학식 VIIIc의 화합물 (테트라졸 고리는 보호되지 않거나 테트라졸 보호기에 의해 보호됨), 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 하기 화학식 VIIId의 화합물로 아실화시키는 단계,

[0194] (c') R₂₁이 수소가 아니고(아니거나) 테트라졸 고리가 보호기에 의해 보호된 경우에는 생성된 화학식 VIIIe의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염에서 보호기(들)을 제거하는 단계,

[0195] (d') 화학식 IVb의 화합물 또는 그의 염을 단리하고, 바람직한 경우에는 생성된 화학식 IVb의 유리산을 그의 염으로 전환시키거나, 생성된 화학식 IVb의 화합물의 염을 화학식 IVb의 유리산으로 전환시키거나, 생성된 화학식 IVb의 화합물의 염을 상이한 염으로 전환시키는 단계

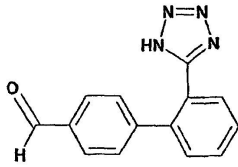
[0196] 를 포함하는, 하기 화학식 IVb의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 그의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0197] <화학식 IVb>



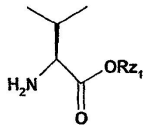
[0198]

[0199] <화학식 VI>



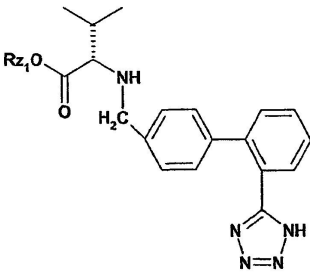
[0200]

[0201] [화학식 VIIIb]



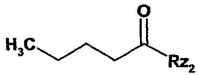
[0202]

[0203] [화학식 VIIIc]



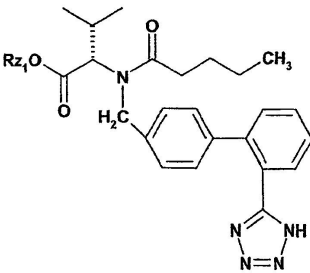
[0204]

[0205] [화학식 VIIIId]



[0206]

[0207] [화학식 VIIIe]



[0208]

[0209] 상기 식에서, Rz₁은 수소 또는 카르복시 보호기를 나타내고, Rz₂는 활성화 기이다.

[0210] 본 발명은 또한 화학식 VI의 화합물의 제조를 위한 단계 (a) 내지 (c)를 포함하는 전체 순서 및 화학식 IVb의 화합물의 제조를 위한 후속 단계 (a') 내지 (d')를 포함하는 반응 순서를 포함하는 화학식 IVb의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0211] 변형법으로 상기 및 이하에서 기재하는 반응은 예를 들어 적합한 용매 또는 희석제 또는 이들의 혼합물의 부재 하에 또는 통상적으로는 존재하에 수행되며, 상기 반응은 필요한 경우에는 밀폐 용기, 가압하, 비활성 기체 분위기 및(또는) 무수 조건에서, 실온에서 냉각하거나 예를 들면 약 -80°C 내지 반응 매질의 비점 이하 범위의 온도, 바람직하게는 약 -10°C 내지 약 +200°C에서 가온하면서 수행되어야 한다.

[0212] R₁ 및 R₂ 중 하나 또는 둘다가 수소인 화학식 VIIIa, VIIIb, VIIIc 및 VIIIe의 화합물은 비보호된 테트라졸 고리 및 비보호된 카르복시기 모두가 산성 특성을 갖기 때문에 염기와 염을 형성할 수 있으며, 화학식 VIIIb 및

VIIIc의 화합물은 또한 산과 염을 형성할 수도 있다.

[0213] 상응하는 테트라졸 보호기는 당업계에 공지된 것으로부터 선택된다. 특히 테트라졸 보호기는 tert-C₄-C₇-알킬, 예컨대 tert-부틸; 페닐에 의해 일-, 이- 또는 삼치환된 C₁-C₂-알킬, 예컨대 벤질 또는 벤즈히드릴 또는 트리틸 (여기서, 페닐 고리는 치환되지 않거나, 1개 이상, 예를 들어 2개 또는 3개의 잔기, 예를 들어 tert-C₁-C₇-알킬, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, C₂-C₈-알카노일-옥시, 할로젠, 니트로, 시아노 및 트리플루오로메틸(CF₃)로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기로 치환됨); 피콜리닐; 피페로닐; 쿠밀; 알릴; 신나모일; 플루오레닐; 실릴, 예컨대 트리-C₁-C₄-알킬-실릴, 예를 들어, 트리메틸-실릴, 트리에틸실릴 또는 tert-부틸-디메틸-실릴, 또는 디-C₁-C₄-알킬-페닐-실릴, 예를 들어, 디메틸-페닐-실릴; C₁-C₇-알킬-술포닐; 아릴술포닐, 예컨대 페닐술포닐 (여기서, 페닐 고리는 치환되지 않거나, 1개 이상, 예를 들어 2개 또는 3개의 잔기, 예를 들어 C₁-C₇-알킬, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, C₂-C₈-알카노일-옥시, 할로젠, 니트로, 시아노 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기로 치환됨); C₂-C₈-알카노일, 예컨대 아세틸 또는 발레로일; 및 에스테르화 카르복시, 예컨대 C₁-C₇-알콕시-카르보닐, 예를 들어, 메톡시-, 에톡시- 또는 tert-부틸옥시-카르보닐; 및 알릴옥시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 언급할 수 있는 바람직한 보호기의 예는 tert-부틸, 벤질, p-메톡시벤질, 2-페닐-2-프로필, 디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)메틸, 트리틸, (p-메톡시페닐)디페닐메틸, 디페닐(4-피리딜)메틸, 벤질옥시메틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-테트라히드로피라닐, 알릴, 트리메틸실릴 및 트리에틸실릴이다.

[0214] 상응하는 카르복시 보호기(R_{Z1})는 당업계에 공지된 것으로부터 선택된다. 특히, R_{Z1}은 C₁-C₇-알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 tert-C₄-C₇-알킬, 특히 tert-부틸; 페닐에 의해 일-, 이- 또는 삼치환된 C₁-C₂-알킬, 예컨대 벤질 또는 벤즈히드릴 (여기서, 페닐 고리는 치환되지 않거나, 1개 이상, 예를 들어 2 또는 3개의 잔기, 예를 들어 C₁-C₇-알킬, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, C₂-C₈-알카노일-옥시, 할로젠, 니트로, 시아노 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기로 치환됨); 피콜리닐; 피페로닐; 알릴; 신나닐; 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로피라닐; 메톡시에톡시-메틸 및 벤질옥시메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 언급할 수 있는 보호기의 바람직한 예는 벤질이다.

[0215] 활성기 R_{Z2}는 예를 들어 펩티드 분야에서 사용되는 활성기, 예컨대 할로젠, 예컨대 염소, 불소 또는 브롬; C₁-C₇-알킬티오, 예컨대 메틸-티오, 에틸-티오 또는 tert-부틸-티오; 피리딜-티오, 예컨대 2-피리딜-티오; 이미다졸릴, 예컨대 1-이미다졸릴; 벤즈티아졸릴-옥시, 예컨대 벤즈티아졸릴-2-옥시-; 벤조트리아졸-옥시, 예컨대 벤조트리아졸릴-1-옥시-; C₂-C₈-알카노일옥시, 예컨대 부티로일옥시 또는 피발로일옥시; 또는 2,5-디옥소-피롤리딘-1-옥시이다. 언급할 수 있는 활성화기의 예는 이다.

[0216] 단계 (a'):

[0217] 반응 단계 (a')에서, 환원성 아민화 반응은 환원제의 존재하에 수행된다. 적합한 환원제는 붕수소화물 (착화 형태일 수도 있음), 또는 수소 또는 수소 공여체 (모두 수소화 촉매의 존재하에서)이다. 또한, 환원제는 적합한 셀렌화물 또는 실란이다.

[0218] 적합한 붕수소화물 또는 착화 붕수소화물은 예를 들면 알칼리 금속 붕수소화물, 예컨대 붕수소화나트륨 또는 붕수소화리튬; 알칼리 토금속 붕수소화물, 예컨대 붕수소화칼슘; 알칼리 금속 시아노붕수소화물, 예컨대 시아노붕수소화나트륨 또는 시아노붕수소화리튬, 알칼리 금속 트리-(C₁-C₇-알콕시)-붕수소화물, 예컨대 트리메톡시-에톡시-붕수소화나트륨; 테트라-C₁-C₇-알킬암모늄-(시아노)붕수소화물, 예컨대 테트라부틸암모늄-붕수소화물 또는 테트라부틸암모늄-시아노붕수소화물이다.

[0219] 수소 또는 수소 공여체에 의한 환원성 아민화 반응에 적합한 촉매는 예를 들어, 니켈, 예컨대 라니 니켈, 및 귀금속 또는 그의 유도체, 예를 들어 산화물, 예컨대 팔라듐, 백금 또는 백금 산화물 (바람직한 경우에는 지지체 물질, 예를 들어 탄소 또는 탄산칼슘에 적용될 수 있음), 예를 들어 탄소상 백금이다. 수소 또는 수소 공여체에 의한 수소화 반응은 1 내지 약 100 기압의 압력 및 약 -80°C 내지 약 200°C의 실온, 특히 실온 내지 약 100°C에서 수행되는 것이 바람직할 수 있다.

[0220] 바람직한 수소 공여체는, 예를 들어, 바람직하게는 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에서, 2-프로판올 및 바람직하게는 염기, 가장 바람직하게는 포름산 또는 그의 염, 예를 들어 알칼리 금속, 또는 그의 트리-C₁-C₇-

알킬-암모늄 염, 예를 들어 그의 나트륨 또는 칼륨 염을 포함하는 시스템이다. 또한, 수소 공여체는 기타 알코올, 예컨대 에탄올, 2-메톡시에탄올, 벤질 알코올, 벤즈히드롤, 펜탄-2-올, 1,2-에탄디올, 2,3-부탄디올 또는 시클로헥산디올, 히드라진, 시클로헥센, 시클로헥사디엔, 인단, 테트라린, 인돌린, 테트라히드로퀴놀린, 히드로퀴논, 하이포포스핀산 또는 그의 적합한 염, 예컨대 그의 나트륨 염, 붕수소화나트륨, 당, 아스코르브산, 리모넨, 또는 실란을 포함한다. 수소 공여체는 또한 용매, 특히 2-프로판올 또는 포름산으로도 사용될 수 있다.

[0221] 적합한 셀렌화물은 예를 들어, 치환되지 않거나 치환된 셀레노페놀이다. 적합한 치환기는 예를 들어 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁-C₇-알킬, C₁-C₇-알콕시, 니트로, 시아노, 히드록실, C₂-C₁₂-알카노일, C₁-C₁₂-알카노일옥시 및 카르복시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 포함한다. 상기 실란은 반응 매질 중에서 완전히 가용성이고, 또한 유기 가용성 부산물을 생성할 수 있는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 것은 트리-C₁-C₇-알킬-실란, 특히 트리에틸실란 및 트리-이소프로필-실란이다. 시판되는 셀렌화물이 바람직하다.

[0222] 적합한 실란은 예를 들어, C₁-C₁₂-알킬, 특히 C₁-C₇-알킬, 및 C₂-C₃₀-아실, 특히 C₁-C₈-아실로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 삼치환된 실란이다. 시판되는 실란이 바람직하다.

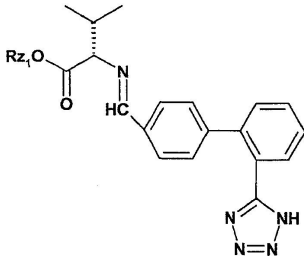
[0223] 환원성 아민화 반응은 산성, 중성 또는 바람직하게는 염기성 조건 하에서 수행하는 것이 바람직하다. 적합한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물 또는 탄산염, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 탄산칼륨을 포함한다. 또한, 아민 염기, 예를 들어 트리-C₁-C₇-알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 트리-n-프로필아민, 트리-부틸아민 또는 에틸-디이소프로필아민, 피페리딘, 예컨대 N-메틸피페리딘, 또는 모르폴린, 예컨대 N-메틸-모르폴린이 사용될 수 있다. 바람직한 염기로는 수산화리튬, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 및 탄산칼륨이 포함된다. 수산화나트륨, 탄산나트륨 또는 트리-n-프로필아민이 특히 바람직하다.

[0224] 환원성 아민화 반응은 적합한 비활성 용매 또는 물을 비롯한 용매의 혼합물 중에서 수행된다. 비활성 용매는 통상적으로 화학식 VIIIa 및 VIIIb의 상응하는 출발 물질과 반응하지 않는다. 알칼리 금속 붕수소화물, 예컨대 붕수소화나트륨 또는 붕수소화리튬; 알칼리 토금속 붕수소화물, 예컨대 붕수소화칼슘; 알칼리 금속 시아노붕수소화물, 예컨대 시아노붕수소화나트륨 또는 시아노붕수소화리튬이 환원제로 사용되는 경우에는, 예를 들어 극성 용매, 예를 들어, 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 2-메톡시에탄올, 또는 글림이 바람직하다. 알칼리 금속 트리-(C₁-C₇-알콕시)-붕수소화물, 예컨대 트리메톡시-에톡시-붕수소화나트륨; 테트라-C₁-C₇-알킬암모늄-(시아노)붕수소화물, 예컨대 테트라부틸암모늄-붕수소화물 또는 테트라부틸암모늄-시아노붕수소화물이 환원제로 사용되는 경우에는, 예를 들어 탄화수소, 예컨대 톨루엔, 에스테르, 예컨대 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 tert-부틸메틸에테르가 바람직하다. 수소 또는 수소 공여체가 환원 시스템으로 각각 수소화 촉매의 존재하에서 사용되는 경우에는 극성 용매가 바람직하다. 환원성 아민화 반응은 또한 예를 들어 유기 용매와 물의 혼합물 (단일상 및 이상 모두)에서 수행될 수 있다. 이상 시스템에서, 상 이동 촉매, 예컨대 테트라부틸암모늄 할로겐화물, 예를 들어 브롬화물, 또는 벤질트리메틸암모늄 할로겐화물, 예를 들어 염화물이 첨가될 수 있다.

[0225] R_{Z1}이 보호기를 나타내고 테트라졸 고리가 보호된 경우 및 화학식 VIIIb의 화합물이 유리 염기인 경우에는, 염기가 존재할 필요가 없다. 그러나, R_{Z1}이 수소이고 테트라졸 고리가 보호기로 보호된 경우에는 물 당량 이하의 염기가 첨가될 수 있다. 라세미화를 피하기 위해서, 반응은 등몰량 미만의 염기를 사용하여 수행하는 것이 바람직하다. R_{Z1}이 수소이고 테트라졸 고리가 보호되지 않은 경우에는 반응을 온화한 조건, 바람직하게는 -10℃ 내지 20℃의 온도에서 1 당량 이상의 염기에 의해 수행하더라도 라세미화가 관찰되지 않는다.

[0226] 화학식 VIIIa의 화합물과 화학식 VIIIb의 화합물과의 반응에 의해 바로 형성된 화학식 VIIIc "의 이민 (슈프 염기), 또는 그의 호변이성질체 또는 염이 얻어진다.

[0227] [화학식 VIIIc "]



[0228]

[0229] 상기 식에서, R₂₁은 상기 정의된 의미를 갖고, 테트라졸 고리는 보호되지 않거나, 특정 반응 조건하에서 단리될 수 있거나 단리없이 환원될 수 있는 테트라졸 보호기에 의해 보호된다.

[0230] 환원성 아민화 반응은 2단계 반응으로, 물을 제거하여 이민을 형성한 후에 환원된다. 제거는 평형 반응으로, 연속적으로 물을 제거하여, 예를 들면 공비 제거에 의해 이민이 형성될 수 있다. 또한, 물 스캐빈저를 사용하여 유리 물을 제거하거나 비활성화할 수 있다 (이는 흡수 또는 흡착과 같은 물리적 방법 또는 화학적 반응에 의해 수행될 수 있음). 적합한 물 스캐빈저로는 유기산의 무수물, 알루미늄실리케이트, 예컨대 분자체, 기타 제올라이트, 미분 실리카겔, 미분 알루미늄, 무기산의 무수물, 예컨대 인산 무수물 (P₂O₅), 무기 황산염, 예컨대 황산칼슘, 황산나트륨 및 황산마그네슘, 및 기타 무기 염, 예컨대 염화칼슘이 포함되나 이로써 한정되지 않는다.

[0231] 단계 (a')가 화학식 VIIIc "의 화합물을 먼저 제조하고 단리하는 것을 통해 수행되고 R₂₁이 수소이고 테트라졸 고리가 보호되지 않은 경우에는 화학식 VIIIa의 화합물이 화학식 VIIIb의 화합물과 아마도 염기의 존재하에서 반응한다. 이어서 화학식 VIIIc "의 화합물은, 화학식 VIIIc " 화합물을 상기한 상응하는 환원제로 환원시켜 화학식 VIIIc'의 상응하는 화합물로 전환될 수 있다.

[0232] 화학식 VIIIc "의 중간체 이민은 예를 들어 용매를 제거하여, 예를 들어 물의 증류, 특히 공비 제거에 의해 단리될 수 있다.

[0233] 바람직한 변형법으로, 환원성 아민화 반응은 화학식 VIIIc'의 화합물을 단리하지 않고 수행된다.

[0234] 환원성 아민화 반응은 특히 R₂₁이 수소이고 테트라졸 고리가 보호되지 않은 경우에, 유리 물을 제거하지 않고 수산화나트륨과 같은 염기, 메탄올과 같은 용매 및 붕수소화나트륨과 같은 환원제에 의해 수행하는 것이 가장 바람직하다.

[0235] 이민 구조 요소의 측면에서, 화학식 VIIIc " 화합물은 그의 상응하는 E 및 상응하는 Z 이성질체 모두를 포함한다. E 이성질체가 바람직하다.

[0236] 본 발명은 또한 R₁이 수소 또는 테트라졸 보호기이고, R₂가 수소 또는 카르복시 보호기인 화학식 IIc'의 화합물에 관한 것이다. 상응하는 화합물이 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 중간체로 사용될 수 있다. R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나가 수소를 나타내거나 R₁과 R₂ 모두가 수소를 나타내는 화학식 IIc'의 화합물이 바람직하다.

[0237] 화학식 VIIIa 및 VIIIb의 화합물은 부분적으로 공지되어 있으며, 공지된 방법 그 자체에 따라 제조할 수 있다.

[0238] 단계 (a')는 온화한 조건, 특히 약 -10°C 내지 약 실온의 온도 범위, 바람직하게는 약 -5°C 내지 +5°C 범위에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0239] 단계 (b'):

[0240] 반응 단계 (b')에서, 아실화 반응은 예를 들어 적합한 염기의 부재하에 또는 존재하에 수행된다.

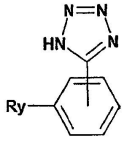
[0241] 적합한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물 또는 탄산염, 모르폴린 또는 피페리딘 아민, 비치환 또는 치환 피리딘, 아닐린, 나프탈렌 아민, 트리-C₁-C₇-알킬아민, 염기성 헤테로사이클 또는 테트라-C₁-C₇-알킬-암모늄 수산화물이다. 예를 들어, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 트리-프로필-아민, 트리-부틸-아민 또는 에틸 디이소프로필아민, N-메틸-모르폴린 또는 N-메틸-피페리딘, 디메틸-아닐린 또는 디메틸아미노-나프탈렌, 루티딘, 콜리딘, 또는 벤질트리메틸암모늄 수산화물을 언급할 수 있다. 바람직한 염기는 트리-C₁-C₄-알킬아민,

예컨대 에틸-디이소프로필-아민이거나 피리딘이다.

- [0242] 아실화 반응은 적합한 비활성 용매 중에서 또는 용매들의 혼합물 중에서 수행한다. 당업자는 적합한 용매 또는 용매 시스템을 충분히 선택할 수 있다. 예를 들면, 방향족 탄화수소, 예컨대 톨루엔, 에스테르, 예컨대 에틸아세테이트 또는 에틸아세테이트와 물의 혼합물, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴 또는 프로프리오니트릴, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 1,2-디메톡시-에탄, 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드, 또는 탄화수소, 예컨대 톨루엔이 용매로 사용된다.
- [0243] 화학식 VIIIc의 화합물의 아실화 반응 동안에, R₂가 수소인 경우에는, 카르복실기는 아실화되어 혼합 무수물을 형성할 수도 있다. 상기 중간체는 주로 염기성 조건 하에서 라세미화 경향이 강하다. 그러나, 라세미화는 먼저 화학식 VIIId의 화합물, 특히 할로겐화물을 적합한 비활성 용매 (예를 들어, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴) 중에서 화학식 VIIIc의 화합물에 첨가한 후에 화학식 VIIId의 화합물에 대해 화학량론 이하의 염기, 특히 피리딘을 서서히 첨가함으로써 피할 수 있다. 반응 혼합물 중에서 소량, 바람직하게는 2 당량의 물은 추가로 라세미화를 억제할 수 있다.
- [0244] 반응은 또한 화학식 VIIId의 화합물 및 염기, 예컨대 피리딘을 반응 혼합물을 항상 산성으로 유지하면서 연속적으로 또는 교대로 첨가하여 수행할 수도 있다.
- [0245] R_{Z1}이 보호기를 나타내고, 테트라졸 고리가 보호되지 않거나 보호기에 의해 보호되면, 예를 들어 화학식 VIIIId의 화합물, 예를 들어 상응하는 그의 할로겐화물 및 염기, 예를 들어 에틸-디이소프로필-아민 또는 트리-n-프로필아민 둘다의 2당량을 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔 중에 용해된 화학식 VIIIc의 상응하는 화합물에 첨가한다. 라세미화는 전혀 관찰되지 않았다.
- [0246] 테트라졸 고리가 보호되지 않고, R_{Z1}이 보호기인 경우, 테트라졸 고리가 아실화될 수도 있다. 그러나, 반응 혼합물이 예를 들어 물 또는 알코올, 예컨대 메탄올로 킨칭되면, 테트라졸 고리가 보호되지 않은 상응하는 화합물이 수득될 수도 있다.
- [0247] 화학식 VIIIId의 화합물은 공지되어 있거나 공지된 방법 자체에 따라 제조될 수 있다.
- [0248] 단계 (c'):
- [0249] 테트라졸 및 카르복시 보호기 둘다의 제거는 당업계에 공지된 방법 자체에 따라 수행할 수 있다.
- [0250] 예를 들어, 벤질에스테르는 적합한 수소화 촉매의 존재하에 특히 수소화반응에 의해 상응하는 산으로 전환될 수 있다. 적합한 촉매는 예를 들어, 니켈, 예컨대 라니 니켈, 및 귀금속 또는 이들의 유도체, 예를 들어 산화물, 예컨대 팔라듐 또는 백금 산화물 (바람직한 경우에는 지지체 물질, 예를 들어 탄소 또는 탄산칼슘으로 적용될 수 있음)을 포함한다. 수소화는 1 내지 약 100 atm의 압력 및 약 -80°C 내지 약 200°C, 특히 실온 내지 약 100°C의 온도에서 바람직하게 수행될 수 있다.
- [0251] 트리틸 또는 tert-부틸기의 제거는 각각 상응하는 보호된 화합물을 산으로, 특히 온화한 조건하에서 처리하여 달성할 수 있다.
- [0252] 단계 (d'):
- [0253] 화학식 IVb의 화합물의 단리 단계 (d')는 통상의 단리 방법에 의해, 예컨대 바람직하거나 또는 필요한 경우 후처리, 특히 추출에 의한 후처리 후에 생성된 화학식 IVb의 화합물을 반응 혼합물로부터 결정화하거나 또는 반응 혼합물을 크로마토그래피하여 수행된다.
- [0254] 화학식 IVb의 산에서 염으로의 전환은 공지된 수단 자체로 수행된다. 따라서, 예를 들어 화학식 IVb의 화합물의 염기와 염은 산 형태를 염기로 처리하여 수득된다. 반면에, 염기와 염은 통상의 수단으로 산 (유리 화합물)으로 전환되고, 염기와 염은 예를 들어 적합한 산 작용제에 의한 처리에 의해 전환될 수 있다.
- [0255] 따라서, 다양한 R은 변수 R_x 및 R_y의 의미를 포함하며, 포르밀 뿐 아니라 안지오텐신 II 수용체 길항제에 상응하는 핵심 원소, 특히 상기 표에 나열된 원소들을 나타내기도 한다.
- [0256] 본 발명의 다른 실시양태는 상기 및 이하에서 기재하는 바와 같은 상응하는 반응 단계를 수행하는 것에 의한, 화학식 IVa의 화합물, 특히 화학식 IVb, 또는 그의 호변이성질체 또는 염의 제조에 있어서 화학식 VIa, VIb 또는 VIc의 화합물의 용도이다.

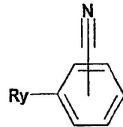
[0257] 본 발명의 다른 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIa'의 화합물을 하기 화학식 IIb의 화합물과 반응시키는 단계, 및 생성된 화학식 VII'의 화합물을 단리시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 VII'의 화합물 또는 그의 호변이성질체 형태의 제조 방법이다.

[0258] [화학식 VII']



[0259]

[0260] [화학식 VIIa']



[0261]

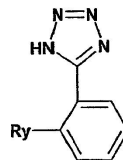
[0262] <화학식 IIb>

[0263] (R₁)(R₂)M-N₃

[0264] 상기 식에서, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 유기 잔기를 나타내고, R_y는 C₁-C₈-알킬, 예컨대 메틸; X'에 의해 치환된 C₁-C₈-알킬 (X'는 할로젠, 술폰닐옥시, 히드록실, 보호된 히드록실, 예컨대 브로모메틸, 또는 포르밀의 아세탈임)이다.

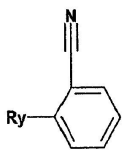
[0265] 본 발명의 또다른 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIa의 화합물을 하기 화학식 IIb의 화합물과 반응시키는 단계, 및 생성된 하기 화학식 VII의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 호변이성질체의 제조 방법이다.

[0266] [화학식 VII]



[0267]

[0268] [화학식 VIIa]



[0269]

[0270] <화학식 IIb>

[0271] (R₁)(R₂)M-N₃

[0272] 상기 식에서, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 유기 잔기를 나타내고, R_y는 C₁-C₈-알킬, 예컨대 메틸; X'에 의해 치환된 C₁-C₈-알킬 (X'는 할로젠, 술폰닐옥시, 히드록실, 보호된 히드록실, 예컨대 브로모메틸, 포르밀 또는 그의 아세탈임)이다.

[0273] 본 발명은 또한 상기 반응에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 주석이 완전히 제거된 형태의 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 반응에 의해 수득된 화학식 VII의 화합물에 관한 것이다.

[0274] 화학식 VI 또는 VII 또는 VII'의 화합물 각각의 단리 단계는 통상의 단리 방법에 의해, 예컨대 생성된 화학식

VI 또는 VII 각각의 화합물을 반응 혼합물로부터 결정화하거나 또는 반응 혼합물을 크로마토그래피하여 수행된다.

[0275] 산을 염으로 전환하는 것을 공지된 방식 그 자체로 수행된다. 따라서, 예를 들어 염기와의 염은 산 형태를 염기로 처리하여 수득된다. 반면에, 염기와의 염은 통상의 방식으로 산 (유리 화합물)으로 전환될 수 있고, 염기와의 염은 예를 들어 적합한 산 작용제에 의해 처리하여 전환될 수 있다.

[0276] 또한 본 발명은 화학식 I, IV, IVb, V, VI, VII, VII', 또는 그의 호변이성질체 또는 주석이 완전히 제거된 형태의 염에 관한 것이다.

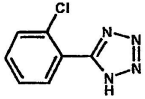
[0277] 또한 본 발명은 화학식 I, IV, IVb, V, VI, VII, VII', 또는 그의 호변이성질체 또는 염, 특히 주석이 완전히 제거된 염의 제조에 있어서 화학식 IIb의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0278] 본 발명은 본 발명의 임의의 방법에 따라 수득된 화합물에 관한 것이다.

[0279] 실시예는 본 발명의 특정 실시양태를 개시하는 것으로 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0280] [실시예]

[0281] 실시예 1: 5-(2-클로로페닐)-1H-테트라졸



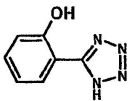
[0282]

[0283] 나트륨 아지드 20 mmol (1.3 g)을 아르곤 분위기 하에 25 ml 플라스크에 충전한 후에, 디에틸 알루미늄 클로라이드 용액 11 ml (톨루엔 중 1.8 mol) (20 mmol)를 0°C에서 교반하면서 서서히 (주사기를 통해) 서서히 첨가하였다. 현탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서 고체 2-클로로-벤조니트릴 2.06 g (15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C의 외부 온도에서 9 시간 동안 가열하였다. 이 시간 후에 전환율은 91.5% (HPLC)이었다. 완전 전환 (> 99.5%, HPLC)을 위해 반응 혼합물을 90°C에서 6 시간 더 유지하였다. 후처리를 위해 NaNO₂ 2.6 g을 함유한 HCl (6N) 20 ml 상에서 교반하면서 반응 혼합물을 0°C에서 케칭시켜 과량의 질화수소산을 분해시켰다. 형성된 두꺼운 백색 침전물 (생성물)을 0°C에서 1 시간 더 교반한 후 여과하고, 50°C에서 밤새 건조시켜 백색 결정성 생성물을 얻었다.

[0284] m.p. 173 내지 175°C

[0285] Tlc: R_f 값: 0.48, 톨루엔:EtOAc:AcOH (20:20:1); SiO₂-플레이트.

[0286] 실시예 2: 5-(2-히드록시페닐)-1H-테트라졸



[0287]

[0288] 방법 A:

[0289] 과립 나트륨 아지드 (4.4 mmol) 286 mg을 디에틸 알루미늄 클로라이드 (4.4 mmol, 톨루엔 중 1 M)의 냉각 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다.

[0290] 0°C로 냉각한 톨루엔 3 ml 중 2-히드록시벤조니트릴 (4 mmol, 476 mg) 용액을 트리에틸 알루미늄 2.2 ml (4 mmol, 톨루엔 중 1.8 M)로 처리하였다. 혼합 반응물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 디에틸 알루미늄 아지드 용액으로 처리하고, 점차 85°C로 가온하고, 2일에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 -10°C로 냉각하고, 6 N HCl 7 ml로 적가하여 처리하였다. 에틸 아세테이트 10 ml를 첨가하고, 혼합물을 물 10 ml로 한번, 포화 NaCl 10 ml로 한번 추출하였다. 합쳐진 수성층을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조생성물을 얻었다.

[0291] 방법 B:

[0292] 과립 나트륨 아지드 (4 mmol) 260 mg을 톨루엔 10 ml로 희석된 디에틸 알루미늄 클로라이드 (4 mmol, 톨루엔 중 1.8 M)의 냉각 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 교반 용액을 0°C에서 냉각하고,

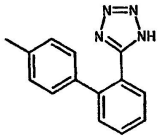
2-히드록시벤조니트릴 (2 mmol) 238 mg을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 20 시간 후에 전환율은 83%이었다. 이어서 온도를 100℃로 상승시키고, 12 시간 동안 교반하였다. 약 90%의 전환율에서 반응을 후처리 하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 6M HCl 7 ml, 물 5 ml, 에틸 아세테이트 10 ml, 포화 NaCl 8 ml를 적가하여 처리하고, 추출하였다. 유기상을 물 20 ml로 2회 재추출하였다. 합쳐진 수성층을 에틸 아세테이트 20 ml로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄를 통해 건조시켰다. 용매를 제거하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 순수한 생성물을 얻었다.

[0293] m.p.: 220 내지 222℃,

[0294] Tlc: R_f 값: 0.46, 톨루엔:EtOAc:AcOH (20:20:1).

[0295] HPLC: 휴렛 팩커드, 용매. H₃PO₄, 아세토니트릴/물; 유속: 2 ml/분; 주입: 5.0 μl; 파장 220 nm, 40℃. 컬럼: 머크, 크로몰리쓰 퍼포먼스(Chromolith Performance), RP-18e 100-4.6 mm; 체류 시간: 4.12 분.

[0296] 실시예 3a: 5-(4'-메틸비페닐-2-일)-1H-테트라졸



[0297]

[0298] 플라스크 20 ml를 아르곤 하에서 건조시킨 후에 디이소부틸알루미늄 플루오라이드 (헥산 중 1 mol) 7 ml로 충전시킨 다음 톨루엔 5 ml 및 NaN₃ 455 mg (7 mmol)을 충전하였다. 현탁액을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에 고체 오르토-톨릴벤조니트릴(OTBN) 966 mg을 0℃에서 한번에 첨가하였다. 현탁액을 내부 온도를 100℃로 하면서 130℃ (외부 온도)까지 가온하였다. 130℃ (외부 온도)에서 44 시간 후에 전환율은 93%를 초과하였다. 반응 혼합물을 염산 (6 mol)로 퀀칭시켰다. 톨루엔 10 ml를 첨가한 후에 층을 분리하고, 유기층을 물 20 ml로 2회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 생성물의 결정성 잔류물을 얻었다.

[0299] 물리화학적 데이터는 실시예 3b를 참조한다.

[0300] 실시예 3b: 5-(4'-메틸비페닐-2-일)-1H-테트라졸

[0301] 고농도의 디에틸알루미늄 아지드 및 고온을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3a에서와 동일한 반응을 수행하였다:

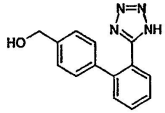
[0302] 톨루엔 및 OTBN 중 디에틸알루미늄 아지드 (디에틸알루미늄 클로라이드 및 NaN₃로부터 제조됨)를 사용한 유사한 조건 하에서, 내부 온도 약 110℃ (환류) 및 외부 온도 135℃에서 40 시간 후에 98.5%의 전환율을 획득하였다.

[0303] 건조된 50 ml 플라스크를 톨루엔 5 ml 및 무수 고체 나트륨 아지드 1.3 g (20 mmol)으로 충전하였다. 교반된 현탁액을 0℃로 냉각하고, 디에틸알루미늄 클로라이드 (20 mmol)의 1.8 mol 용액 11 ml를 10 분 동안 주사기를 통해 첨가하였다. 현탁액을 4 내지 6 시간 동안 또는 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서 현탁액을 0℃로 냉각하고, 톨루엔 5 ml 중 o-톨릴벤조니트릴 (2.1 g, 11 mmol)의 용액을 5 분 동안 적가하였다. 교반된 현탁액을 환류까지 가열하고, 7 시간 후에 전환율 54.5% (HPLC)를 획득하였다. 밤새 (17 시간) 환류시킨 후, 전환율 92%를 관찰하였다. 40 시간 후에, 전환율은 98.5%를 초과하였다. 이후에, 교반하면서 반응 혼합물을 냉각된 2 N 염산 (50 ml)에 적가하여 반응을 퀀칭시켜 백색 침전물을 얻고, 이를 아세토니트릴 20 ml를 첨가하여 용해시켜 투명한 이상 용액을 얻었다. 생성물을 이소프로필 아세테이트 50 ml로 추출하였다. 유기상을 모든 생성물이 수성층에 칼륨 염으로 용해될 때까지 탄산칼륨 수용액 (pH 10)으로 처리하였다. 이어서 약 90 ml의 2N HCl을 첨가하여 염기성 수성상의 pH를 1 내지 2로 조정하였다. 생성물을 이소프로필 아세테이트 50 ml로 2회 추출하고, 유기상을 감압하에서 증발시켜 진공에서 건조시킨 후에 매우 순수한 백색 결정성 생성물을 얻었다.

[0304] m.p.: 150 내지 152℃; (기준 물질: 디파마 샘플: m.p. 149 내지 151℃)

[0305] Tlc: R_f 값: 0.56, (톨루엔:EtOAc:AcOH=20:20:1), SiO₂-플레이트 (머크 KgaA)

[0306] 실시예 4a: 5-(4'-히드록시페닐비페닐-2-일)-1H-테트라졸



[2'-(2H-테트라졸-5-일)-
비페닐-4-일]-메탄올

[0307]

[0308] 과립 나트륨 아지드 (19 mmol) 1.235 g을 톨루엔 5 ml 중에 희석된 냉각된 디이소부틸 알루미늄 클로라이드 (19 mmol, 톨루엔 중 1.8 M) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하여 디이소부틸 알루미늄 아지드를 얻었다.

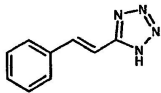
[0309] 4'-히드록시페닐-비페닐-2-카르보니트릴 (10 mmol) 2.1 g을 0°C에서 트리에틸 알루미늄 (10 mmol, 톨루엔 중 1.8 M) 5.52 ml로 적가하는 방식으로 처리하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 이후에, 투명한 무색 반응 혼합물을 디이소부틸 알루미늄 아지드 (19 mmol)의 용액에 첨가하고, 점차 약 100°C의 내부 온도로 가온하고, 밤새 교반하였다 (전환율 95.7%). 후처리를 위해, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, NaNO₂ (20 mmol) 1.38g을 함유한 HCl (2 N) 30 ml (0°C로 냉각함)의 용액에 적가하였다. 이소프로필 아세테이트 40 ml를 첨가하고, 혼합물을 2N HCl 15 ml로 한번, 물 20 ml로 한번 추출하였다. 합쳐진 수성층을 이소프로필 아세테이트 10 ml로 2회 추출하였다. 유기상을 K₂CO₃ (10%) 수용액 중 15 ml로 3회 추출하였다. 수성상을 이소프로필 아세테이트 15 ml로 한번 세척하였다. HCl (2 N)을 수성상에 첨가하여 pH를 2로 조정하고, 용액을 이소프로필 아세테이트 20 ml 부분으로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 20 ml로 한번 세척하고, 용매를 제거하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 에틸 아세테이트 및 이소프로필 에테르로부터 결정화하여 순수한 생성물을 얻었다.

[0310] m.p.: 137 내지 139°C;

[0311] Tlc: R_f 값: 0.21, (톨루엔:EtOAc:AcOH=20:20:1), SiO₂-플레이트 (머크 KgaA) 카탈로그 넘버 1.05628.0001)

[0312] 실시예 4b: 실시예에서와 같이 반응을 고농도 및 고온에서 디에틸 알루미늄 아지드에 의해 수행할 수도 있다.

[0313] 실시예 5: 5-(E)-스티릴-2H-테트라졸의 합성



[0314]

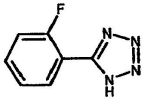
[0315] 과정:

[0316] 50 ml 3구 둥근바닥 플라스크에 톨루엔 10 ml 중에 희석된 디이소부틸 알루미늄 플루오라이드 (10 mmol, 헥산 중 1 M) 용액 10 ml를 첨가하였다. NaN₃를 용액 (650 mg, 10 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 교반 용액을 얼음조에서 0°C로 냉각하였다. 톨루엔 3 ml 중에 희석된 신나모니트릴 (5 mmol) 0.62 ml를 첨가하고, 혼합물을 90°C (내부 온도)로 가온하고, 밤새 교반하였다. 온도를 105°C (내부 온도)로 상승시키고, 밤새 교반하였다. 총 70 시간 후에 (완전 전환되지 않음), 반응을 캔칭시켰다. 혼합물을 -10°C로 냉각하고, HCl (6N) (pH 1) 8 ml로 적가하여 처리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 10 ml로 추출하였다. 유기상을 포화 NaCl 10 ml 부분으로 2회 세척한 다음 KHCO₃ 10 ml 부분으로 2회 추출하였다. 수상을 에틸 아세테이트 10 ml 부분으로 2회 세척한 다음 HCl에 의해 pH 1 내지 2로 처리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄를 통해 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 건조 후에 표제 생성물을 얻었다.

[0317] m.p.: 158 내지 160°C

[0318] Tlc: R_f 값: 0.46 (톨루엔:EtOAc:AcOH (20:20:1))

[0319] 실시예 6: 5-(2-플루오로페닐)-1H-테트라졸



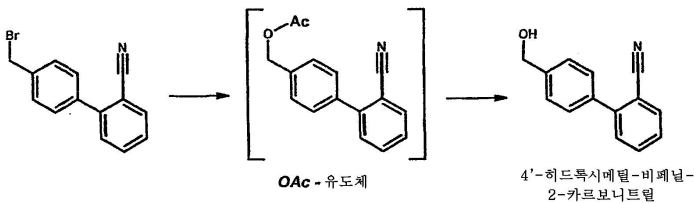
[0320]

[0321] 나트륨 아지드 20 mmol (1.3 g)를 아르곤 분위기 하에서 25 ml 플라스크에 충전한 후에 디에틸 알루미늄 클로라이드 (톨루엔 중 1.8 mol) (20 mmol)의 용액 11 ml를 0°C에서 교반하면서 (주사기를 통해) 서서히 첨가하였다. 현탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 2-플루오로-벤조니트릴 1.8 g (1.2 ml) (15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 외부 온도 90°C에서 7 시간 동안 가열하였다. 이 시간 후에 전환이 완료되었다 (HPLC). 후처리: 반응 혼합물을 0°C에서 NaNO₂ 20 mmol을 함유한 HCl 20 ml (2 mol) 상에서 퀀칭시켜 과량의 아지드로부터 형성된 질화수소산을 분해하였다. 아세토니트릴 20 ml를 첨가하여 형성된 침전물을 용해시켜 투명한 이상 용액을 얻었다. 수성상을 에틸 아세테이트 10 ml로 각각 2회 추출하였다. 합쳐진 유기상을 탄산칼륨 수용액 (10%) 15 ml로 추출하고, pH 10으로 조정하였다. 유기상을 물 10 ml로 2회 추출하였다. 합쳐진 수성 이상을 2 N HCl로 중화시키고, pH를 1 내지 2로 조정하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 감압하에서 증발시켜 결정성 잔류물을 얻고, 이를 50°C의 진공에서 더욱 건조시켜 백색 결정성 고체를 얻었다.

[0322] m.p.: 158 내지 160°C

[0323] Tlc: R_f 값: 0.48 (톨루엔:EtOAc:AcOH=20:20:1), SiO₂-플레이트

[0324] 실시예 7: 4'-히드록시메틸-비페닐-2-카르보니트릴



[0325]

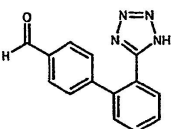
[0326] 중간체 OAc (O-아세틸) 유도체의 단리 없이 4'-브로모메틸-비페닐-2-카르보니트릴로부터 4'-히드록시메틸-비페닐-2-카르보니트릴의 원 팻(one pot) PTC 제조

[0327] 750 ml 플라스크를 4'-브로모메틸-비페닐-2-카르보니트릴 54.4 g (0.2 mol) 및 톨루엔 250 ml로 충전하였다. 상기 현탁액에 물 15 ml 중 칼륨 아세테이트 30 g (0.3 mol)의 용액을 첨가하였다. 불균일 혼합물을 내부 온도 90°C까지 가열하였더니 투명한 이상 용액이 형성되었다. 내부 온도 90°C에서 12 시간 후에 OAc 유도체로의 전환이 완료되었다. 이상 혼합물을 약 50°C의 내부 온도로 하강시킨 후에 NaOH (2N) 150 ml를 첨가하였다. 혼합물을 내부 온도 약 70°C (외부 온도 80°C)까지 가열하였다. 상기 온도에서 5 시간 후에, PTC 비누화반응이 완료되었다 (전환율 100%, HPLC). 톨루엔 150 ml를 더 첨가하고, 가온된 반응 용액 (약 50°C)을 pH가 약 7이 될 때까지 고온수 50 ml로 3회 세척하였다. 톨루엔 상을 감압하에 증발시키고, 생성된 결정성 잔류물을 50°C에서 24 시간에 걸쳐 진공에서 건조시켜 순도가 98% (HPLC)이고 물 함량이 0.23%인 백색 결정성 생성물을 얻었다.

[0328] m.p.: 118 내지 120°C

[0329] Tlc: R_f 값: 0.45, (톨루엔:EtOAc:AcOH=20:20:1), SiO₂-플레이트

[0330] 실시예 8a: 5-(4'-포르밀-비페닐-2-일)-1H-테트라졸 또는 2'-(2H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르브알데히드



[0331]

[0332] 5-(4'-히드록시메틸비페닐-2-일)-1H-테트라졸 1.01 g (4 mmol)을 10% 탄산칼륨 수용액 7 ml 중에 용해시켰다. 실온에서 교반 용액에 차아염소산나트륨 (라바라크(eau de Labarraque)) 수용액 (약 8%)을 첨가하였다. 40분 후에, 알데히드로의 전환율 50%가 관찰되었다. 3.5 시간 후에 차아염소산나트륨 1.5 ml를 더 실온에서 첨가하

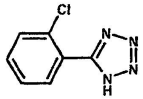
였다. 총 7 시간의 반응 시간 후에, 93% 초과로 전환율이 관찰되었다. 0°C에서 밤새 교반하여 전환율을 97%로 향상시켰다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하면서 20% 아황산수소나트륨 수용액 (5 ml)으로 켄칭시켜 과량의 차아염소산염을 분해시켰다. 이어서 2-메틸-2-부텐 (1.5 ml)을 첨가하고, 0°C에서 교반하면서 6 N HCl 10 ml를 혼합물에 조심스럽게 적하여 생성물을 침전시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 용매를 증발 건조시켜 고체 생성물을 얻었다.

[0333] m.p.: 184 내지 186°C

[0334] Tlc: R_f 값: 0.31, (톨루엔:EtOAc:AcOH=20:20:1), SiO₂-플레이트.

[0335] 실시예 8b: 화학식 VIc의 화합물 5-(4'-히드록시메틸비페닐-2-일)-1H-테트라졸 504 mg (2 mmol)을 톨루엔 2 ml와 디클로로메탄 1 ml의 혼합물 중에 현탁시켰다. 현탁액을 0°C로 냉각시키고, 질산 (약 6 mmol) 0.42 ml (65%, d=1.4)를 0°C에서 교반하면서 일부 첨가하여 투명한 연황색 용액을 얻었다. 얼음조를 제거하고, 교반을 실온에서 약 1 시간 동안 계속하였다. 1 시간 후에 생성물 VI을 반응 혼합물로부터 직접 결정화하였다. 슬러리를 1 시간 동안 0°C로 냉각한 다음 여과하여 진공에서 건조한 후에 화학식 VI의 순수한 알데히드 400 mg을 얻었다.

[0336] 실시예 9: 5-(2-클로로페닐)-1H-테트라졸 (디부틸붕소 아지드 포함)

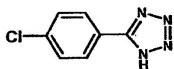


[0337]

[0338] 건조된 25 ml 플라스크를 아르곤 하에서 디부틸 보릴 트리플레이트 (1 mol)의 헵탄 용액 10 ml (10 mmol)로 충전하였다. 상기 용액에 나트륨 아지드 650 mg (10 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 실온에서 교반하여 디부틸붕소 아지드를 얻었다. 상기 현탁액에 2-클로로벤조 니트릴 1.0 g (7.7 mmol)을 고체로 일부 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C의 외부 온도까지 가열하였다. 5 시간 후에 목적 생성물로의 전환율은 단지 5%이었다. 톨루엔 5 ml를 더 첨가하고, 밤새 환류를 계속하였다. 24 시간 후에, 전환율은 27%이었다. 130°C (외부 온도)에서 24 시간 더 환류한 후, 전환율은 35% (HPLC)이었다. 6 N HCl 상에서 황색 현탁액을 조심스럽게 켄칭하여 반응을 중지시켰다. 생성물을 탄산칼륨 용액 2x10 ml에 의해 수상으로 추출하였다. 수층을 6 N HCl에 의해 pH 1로 조정하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발 건조시켜 희백색 고체 잔류물을 얻었다.

[0339] Tlc: R_f 값: 0.48, 톨루엔:EtOAc:AcOH (20:20:1); SiO₂-플레이트.

[0340] 실시예 10: 5-(4-클로로페닐)-1H-테트라졸



[0341]

[0342] 과정:

[0343] 과립 나트륨 아지드 292 mg (4.5 mmol)을 톨루엔 2.5 ml 중에 희석된 디에틸 알루미늄 클로라이드 (4.5 mmol, 톨루엔 중 1.8 M)의 냉각 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 4-클로로벤조니트릴 473 mg을 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 135°C (외부 온도)까지 가열하고, 밤새 교반하였다. 완전한 전환은 HPLC에 의해 관찰되었다. 톨루엔 5 ml를 혼합물에 첨가한 다음 용액을 6N HCl 냉각 용액에 적가하였다. 에틸 아세테이트 10 ml를 첨가하고, 용액을 추출하였다. 수상을 에틸 아세테이트 10 ml 부분으로 2회 세척하였다. 합쳐진 유기상을 2N HCl 10 ml 부분 및 최종적으로 물 10 ml로 세척하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 60°C의 진공에서 밤새 건조시켜 생성물을 얻었다.

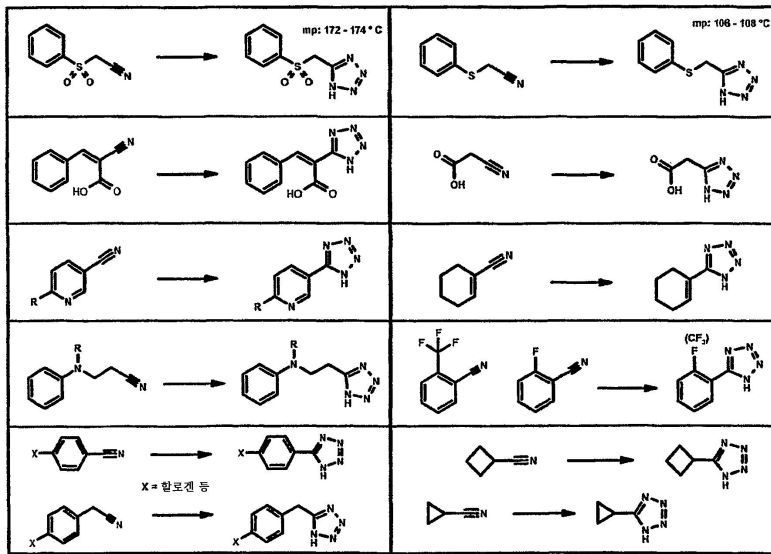
[0344] m.p.: 255 내지 257°C

[0345] Tlc: R_f 값: 0.40, 톨루엔:EtOAc:AcOH (20:20:1); SiO₂-플레이트.

[0346] HPLC: 휴렛 팩커드, 용매: H₃PO₄, 아세토니트릴/물; 유속: 2 ml/분; 주입: 5.0 μl; 파장 220 nm, 40°C; 유속: 2 ml/분; 주입: 5.0 μl; 컬럼: 머크, 크로몰리쓰 퍼포먼스 RP-18e 100-4.6 mm. 체류 시간: 6.184 분

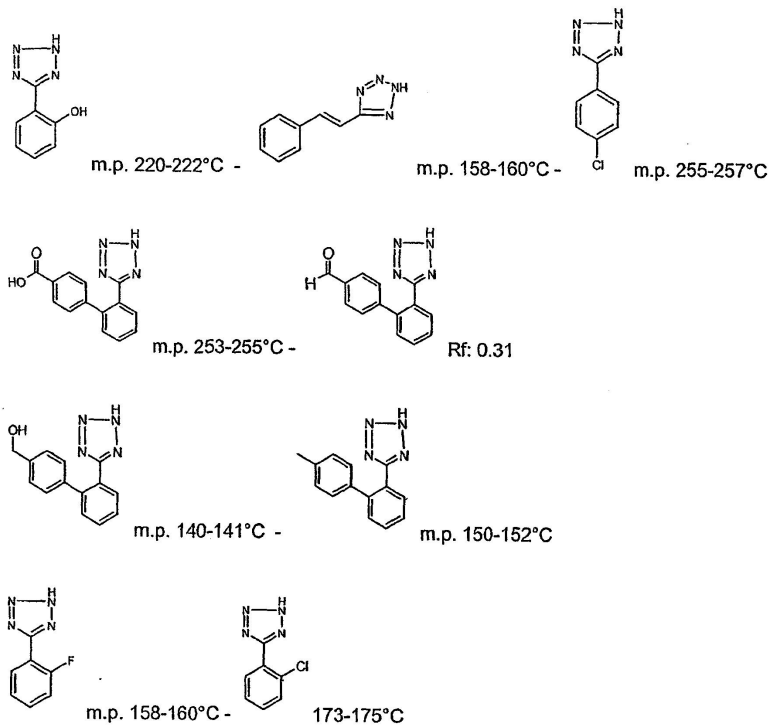
[0347] 실시예 11a) 내지 11l):

[0348] 하기 표 (실시예 11a) 내지 11l))는 본 발명을 더욱 설명한다. 본 발명의 방법을 적용할 때, 화학식 I의 테트라졸 화합물은 화학식 IIa의 니트릴 화합물로부터 출발하여 수득할 수 있다.



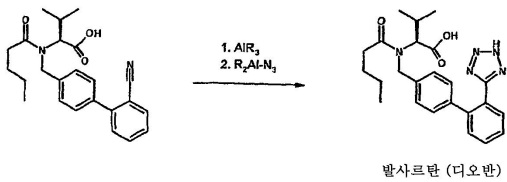
[0349]

[0350] 상기 방법, 특히 실시예에 기재한 방법을 사용하여 하기 화합물을 수득할 수 있다:

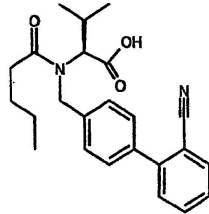


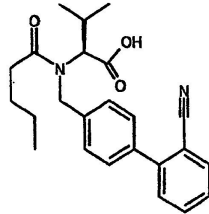
[0351]

[0352] 실시예 12:



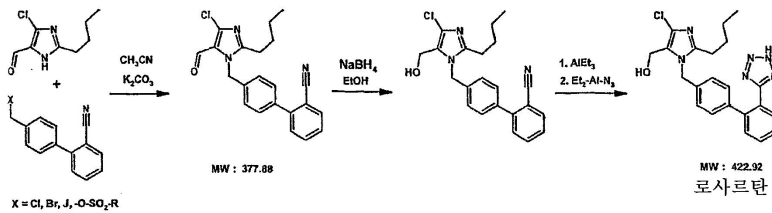
[0353]



[0354] 톨루엔 5 ml 중 화학식  의 5 mmol (1.96 g, 5 mmol)의 현탁액 및 무수 톨루엔 중 트리에틸알루미늄의 1.8 mol 용액 2.7 ml를 0℃에서 서서히 배합하였다. 별개로 제조된 톨루엔 중 디이소부틸-Al-아지드 (7 mmol)를 현탁액에 첨가하고, 최종적으로 혼합물을 약 110℃의 내부 온도로 밤새 가열하였다. HPLC 대조구에서 14 시간 후에 약 50%의 전환율이 나타났다. 디이소부틸 알루미늄 아지드 (4 mmol)의 다른 부분을 첨가하고, 130℃의 환류 온도에서 가열을 12 시간 더 계속하였다. HPLC에서 목적하는 생성물 (발사르탄(Valsartan) DS)로 약 77% 및 출발 물질 약 23%의 전환율을 나타내었다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 2 N 염산 40 ml 중 NaNO₂ 50 mmol의 수용액의 혼합물 상에서 쉐킷시켰다. 교반하에서 2N HCl 20 ml를 더 첨가하여 침전된 수산화알루미늄을 용해시켰다. 최종적으로, i-프로필 아세테이트로 추출하여 수성상으로부터 생성물을 분리하였다. 합쳐진 유기상 (톨루엔/i-PrOAc)을 물 30 ml로 세척하고, 진공에서 증발 건조시켜 출발 물질 약 23%를 여전히 함유한 조질의 오일상 발사르탄을 얻었다. 생성물은 유기상으로부터 비스 칼슘염으로의 수성상으로 KHC₃O₃에 의해 조심스럽게 추출하고, 후속적으로 염산으로 조절하고, i-프로필 아세테이트로 역추출하여 정제할 수 있다.

[0355] 실시예 13:

[0356] Br-OTBN으로부터 디에틸-Al-아지드-환형부가를 통한 로사르탄의 3 단계 합성



[0357]

[0358] 반응 단계 1.

[0359] 문헌[1] K.Srinivas et al., Synthesis, 2004, (4), 506; 2) R.D. Larsen et al., J. Org. Chem., 59, 6391 (1994); 및 3) T. Kato & Y. Shida, EP 578125 A1 (19940112)]에 기재됨.

[0360] 반응 단계 2. NaBH₄에 의한 알데히드의 환원으로 상응하는 알코올 형성:

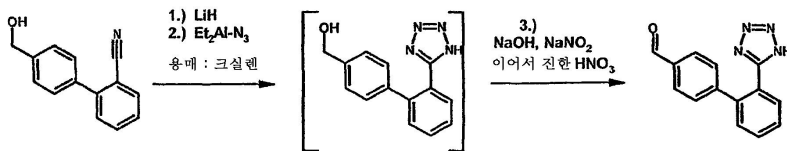
[0361] "5-포르밀-이미다졸-1-일메틸-비페닐-2-카르보니트릴" 3.78 g (10 mmol)을 에탄올 50 ml 중에 현탁시켰다. 10℃에서 교반하에 상기 현탁액에 NaBH₄ 152 mg (4 mmol)의 2 부분을 첨가하였다. 2 내지 3 시간 동안 교반한 후, 2N HCl 10 ml를 첨가하여 반응을 쉐킷시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 최종적으로 물 25 ml로 희석하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 30 ml로 3회 추출하였다. 유기상을 합하고 증발 건조시켜 거의 백색인 고체 잔류물을 얻고, 이를 진공에서 건조시켰다. 조질 "알코올"을 이후 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0362] 반응 단계 3. AlEt₃에 의한 "동일계-보호(in-situ-protection)" 및 후속되는 디에틸-Al-아지드에 의한 환형부가

및 로사르탄으로의 후처리에 대한 실시예.

[0363] 이전 단계로부터 "히드록시메틸-이미다졸-1-일메틸 비페닐카르보니트릴" 1.9 g (5 mmol)을 아르곤 하에서 무수 톨루엔 10 ml 중에 현탁시켰다. 실온에서 교반하에 상기 현탁액에 톨루엔 중 $AlEt_3$ 1.8 mol의 용액 2.8 ml를 첨가하였다. 현탁액을 3 시간 더 교반하였다. 이어서 톨루엔 중 10 mmol 디에틸 알루미늄 아지드 용액 (별개의 플라스크에서 제조됨)을 주사기를 통해 첨가하였다 (상기 Et_2Al-N_3 10 mmol은 실온에서 톨루엔 중에서 Et_2AlCl 10mmol 및 NaN_3 10 mmol을 밤새 교반하여 NaCl의 백색 침전물을 얻어 제조되나, 디에틸 알루미늄 아지드는 톨루엔 중에 용해됨). 반응 혼합물을 외부 온도 약 $140^\circ C$ 로 환류 가열하고 ($\sim 111^\circ C$), 전환율은 HPLC 분석으로 조절하였다. 24 시간 동안 환류한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 최종적으로 2N 염산 40 ml 중 $NaNO_2$ 40 mmol의 수용액 상에서 켄칭시켰다. 이어서 교반하에 2N HCl 20ml를 더 첨가하여 침전된 수산화알루미늄을 용해시켰다. 최종적으로, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하여 수성상으로부터 분리하였다. 합쳐진 유기상 (톨루엔/ $EtOAc$)을 물 25 ml로 2회 세척하고, 진공에서 증발 건조시켜 조질의 로사르탄을 얻었다. 조질의 로사르탄은 문헌[J.O.C., 59, 6391(1994)]에 따라 CH_3CN 또는 CH_3CN /물 혼합물로부터 결정화하여 정제할 수 있다.

[0364] 실시예 14:

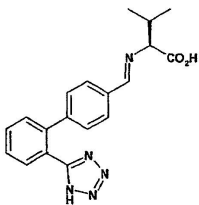


[0365]

[0366] "4-히드록시메틸-비페닐-2-카르보니트릴" 16.74 g (80 mmol)을 아르곤 하에 무수 크실렌 (이성질체 혼합물) 100 ml 중에 현탁시켰다. 실온에서 교반하면서 상기 현탁액에 수소화리튬 0.636 g (80 mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 $120^\circ C$ 의 외부 온도에서 4 시간 더 교반하고, 톨루엔 중 디에틸알루미늄 아지드 160 mmol의 용액 (실온에서 크실렌 [이성질체 혼합물] 중에서 디에틸알루미늄 클로라이드 160 mmol 및 나트륨 아지드 160 mmol을 밤새 교반시켜 개별적으로 제조함)을 주사기로 첨가하였다. 반응 혼합물을 외부 온도 약 $140^\circ C$ 로 환류 가열하였다 ($\sim 120^\circ C$). 전환은 HPLC 분석에 의해 조절하였다. 24 시간 동안 환류한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 최종적으로 아질산나트륨 300 mmol 및 15% 수산화나트륨 (240 mmol)의 용액으로 켄칭시켰다. 최종적으로 진한 HCl 95 ml를 교반하에 첨가하였다. 실온에서 교반하에 생성된 현탁액에 65% 질산 31 g (320 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 $60^\circ C$ 외부 온도 (내부 온도 = $55^\circ C$)에서 6 시간 더 교반하였다. 마지막으로, 생성물을 여과에 의해 분리하였다. 조질 2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르보알데히드를 수득하였다.

[0367] 실시예 15:

[0368] a) 3-메틸-2-{[1-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-메트-(E/Z)-일리덴]-아미노}-부티르산의 제조



[0369]

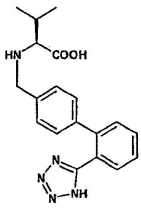
[0370] 30% 수산화나트륨 수용액 (4.2 ml; 31.5 mmol)을 실온에서 물 (20 ml) 중 L-발린 (2.43 g; 20.8 mmol) 및 2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르보알데히드 (5 g; 19.6 mmol)의 현탁액에 pH 11이 될때까지 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 투명한 용액을 $60^\circ C$ 진공에서 증발시키고, 잔류하는 물을 1-부탄올 10 ml와 함께 공비 제거하였다.

1H NMR (CD_3OD , 300MHz):

δ = 8.21 (CH=N, s), 7.67 (C_6H_5 -CH, d), 7.40-7.60 (4 C_6H_5 -CH, m), 7.18 (C_6H_5 -CH, d), 3.42 (CH, d), 2.31 (CH, m), 0.98 (CH_3 , d), 0.82 (CH_3 , d).

[0371]

[0372] b1) (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산의 제조



[0373]

[0374] 수산화나트륨 수용액 2.0 M (대략 100 ml; 200 mmol)을 실온에서 물 (100 ml) 중 L-발린 (11.8 g; 100 mmol) 및 2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르보알데히드 (25.1 g; 100 mmol)의 교반 현탁액에 pH 11이 될 때까지 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 60°C 진공에서 증발시키고, 잔류하는 물을 1-부탄올과 함께 공비 제거하였다. 잔류물 (고체 형태로서 이민)을 무수 에탄올 (300 ml) 중에 용해시키고, 붕소수산화나트륨 (3.78 g; 100 mmol)을 일부 0 내지 5°C에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반하고, 반응이 완결되면 (HPLC), 물 (100 ml) 및 2.0 M 염산 (80 ml; 160 mmol)을 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 유기 용매 (에탄올)를 50°C 진공에서 투명한 용액 (pH 7)으로부터 제거하였다. 잔류하는 수성 농축액을 40°C에서 2.0 M 염산 (대략 70 ml; 140 mmol)을 서서히 첨가하여 pH 2로 조절하였다. 첨가하는 동안 목적하는 생성물이 침전되었다. 이를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켰다. 조생성물을 50°C에서 메탄올 중에 현탁시키고, 슬러리를 실온으로 냉각하였다. (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산을 여과에 의해 수집한 다음 진공에서 건조시켰다.

[0375] b2) 별법으로, (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산을 예를 들어 다음과 같이 제조할 수 있다:

[0376] 수산화나트륨 수용액 10 M (대략 41 ml; 410 mmol)을 실온에서 물 (200 ml) 중 L-발린 (24.8 g; 210 mmol) 및 2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르보알데히드 (50 g; 200 mmol)의 교반 현탁액에 pH가 11이 될 때까지 첨가 하였다. 생성된 투명 용액을 60°C 진공에서 증발시키고, 잔류하는 물을 1-부탄올과 함께 공비 제거하였다. 잔 류물 (고체 발포체로서의 이민)을 메탄올 (600 ml) 중에 용해시키고, 붕소수산화나트륨 (3.13 g; 80 mmol)을 일부 0 내지 5°C에서 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반하고, 반응이 완결되면 (HPLC), 물 (300 ml) 및 염산 2.0 M (160 ml; 320 mmol)을 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 유기 용매 (메탄올) 를 50°C 진공에서 투명한 용액 (pH 7)으로부터 제거하였다. 잔류하는 수성 농축액을 40°C에서 염산 2.0 M (대 약 90 ml)을 서서히 첨가하여 pH 2로 조절하였다. 첨가하는 동안 목적 생성물이 침전되었다. 이를 여과에 의 해 수집하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켰다. 조생성물을 50°C에서 메탄올 중에 현탁시키고, 수분 동안 교반하였다. 이어서 슬러리를 실온으로 냉각하였다. (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산을 여과에 의해 수집한 다음 진공에서 건조시켰다.

[0377] 거울상이성질체 과량 (HPLC에 의해): ee > 99.9%

[0378] b3) 별법으로, (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산은 예를 들어 다음과 같이 제조할 수 있다:

[0379] 수산화나트륨 (1.71g; 41.89 mmol)을 메탄올 15 ml 중 L-발린 (2.48 g; 21 mmol)의 교반 현탁액에 일부 첨가하 였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르보알데히드 (5 g; 20 mmol)를 첨가하였다. 수분 후에 혼합물이 투명한 용액이 되었다. 이어서 혼합물을 -5°C로 냉각하고, 붕 수소산화나트륨 (0.315 g; 8 mmol)을 용액에 일부 첨가하였다. 첨가하는 동안 온도를 0 내지 5°C에서 유지하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반한 다음 (반응이 완결된 후 HPLC에 의함), pH가 2 내지 2.5가 될 때까지 물 (10 ml) 및 37% 염산 (5.3 g)을 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 추가의 후처리 및 결정화를 실시예 1 b2)에 따라 수행하였다.

[0380] 거울상이성질체 과량 (HPLC에 의해): ee > 99.9%

[0381] b4) 별법으로, (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산은 예를 들어 다음과 같이 제조할 수 있다:

[0382] 50 ml 강철 오토클레이브에서, 3-메틸-2-[[1-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-메트-(E/Z)-일리덴]-아미

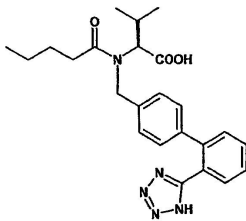
노}-부티르산 (1.5 g; 3.2 mmol) 및 5% Pt/C (7.5 mg, 5% wt/wt)를 아르곤 하에서 충전하였다. 이어서 메탄올 15 ml를 첨가하고, 오토클레이브를 밀폐하고 아르곤 및 수소로 플라싱하였다. 압력을 5 bar로 설정하고, 반응을 실온에서 교반하였다. 반응 완료는 HPLC로 모니터링하였다. 이어서 오토클레이브를 아르곤으로 플라싱하고, 촉매를 여과 제거하였다. 추가의 후처리 및 결정화를 실시예 1 b2)에 유사하게 수행하였다.

[0383] b5) 별법으로, (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일-메틸)-아미노)-부티르산은 예를 들어 다음과 같이 제조할 수 있다:

[0384] 2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-카르보알데히드 (0.79 g; 3.2 mmol) 및 L-발린 (0.4 g; 3.4 mmol)을 메탄올 15 ml 중에 현탁시켰다. 이어서 수산화나트륨 (0.27 g; 6.72 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 투명한 용액이 수득될 때까지 실온에서 교반하였다. 5% Pt/C (15.8 mg; 2 wt/wt%)를 첨가하였다. 오토클레이브를 밀폐하고 아르곤 및 수소로 플라싱하였다. 압력을 5 bar로 설정하고, 반응을 60°C에서 교반하였다. 반응 완료는 HPLC로 모니터링하였다. 이어서 오토클레이브를 아르곤으로 플라싱하고, 촉매를 여과 제거하였다. 추가의 후처리 및 결정화를 실시예 1 b2)와 유사하게 수행하였다.

[0385] 거울상이성질체 과량 (HPLC에 의해): ee > 99.9%

[0386] c) (S)-3-메틸-2-{펜타노일-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아미노}-부티르산의 제조



[0387]

[0388] 1,2-디메톡시에탄 (116 g) 중 (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸)-아미노)-부티르산 (17.6 g; 50.0 mmol)의 현탁액을 -5°C로 냉각하고, 발레로일클로라이드 (9.9 ml; 80 mmol)를 첨가한 후에, 1,2-디메톡시에탄 (60 ml)으로 희석된 피리딘 (6.0 ml; 75 mmol)을 서서히 첨가하였다. [1] 반응이 완결된 후에, 반응 혼합물을 메탄올 (18 ml)로 켄칭시켰다. 마지막으로, 물 (50 ml)을 실온에서 첨가하고, 1 시간 동안 교반한 후에, 10% 탄산나트륨 수용액 (~116 ml, 120 mmol)을 첨가하여 혼합물의 pH를 7.5로 조정하였다. 유기 용매를 50°C 진공에서 제거하였다. 에틸아세테이트 (125 ml)를 나머지 수성 농축물에 첨가하고, 이상 시스템을 0 내지 5°C에서 2.0 M HCl(~98 ml)을 첨가하여 pH 2로 조정하였다. 유기상을 분리하고, 45°C 진공에서 농축하였다 (물이 공비 제거됨). 45°C에서 생성물의 결정화를 시작하고, 시클로헥산 (102 ml)을 첨가한 후에 -5°C로 냉각하여 완결시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 50°C에서 건조한 후에, (S)-3-메틸-2-{펜타노일-[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸]-아미노}-부티르산을 백색 분말로 얻었다.

[0389] 융점: 108 내지 110°C

[0390] 거울상이성질체 과량 (HPLC에 의해): ee > 99.5%

[0391] [1] 별법으로, 피리딘 및 발레로일클로라이드를 교대로 첨가할 수 있다: 1,2-디메톡시에탄 (126 g) 중 (S)-3-메틸-2-((2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일메틸)-아미노)-부티르산 (25.5 g; 72.6 mmol)의 현탁액을 -10°C로 냉각하고, 발레로일클로라이드 (8.75 g; 72.6 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가한 후에, 피리딘 (5.6 g)과 물 (1.5 g)의 혼합물 (7.16 g)을 61분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 발레로일클로라이드 (5.3 g; 43.5 mmol)를 8분에 걸쳐 첨가한 후, 피리딘 (3.4 g)과 물 (0.9 g)의 혼합물 (4.3 g)을 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 피리딘을 각각 첨가한 후, 샘플링 (물로 가수분해됨)에 의해 pH를 조절하였다. 샘플의 pH는 항상 2.5 미만이어야 한다. 반응을 25분 동안 교반한 다음 물 (25.6 g)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 더 교반한 다음 23°C로 30분에 걸쳐 가온하고, 2 시간 더 교반하였다. pH 조절, 증류에 의한 유기 용매의 제거, 추가의 후처리 및 결정화는 상기 실시예 1c)에 기재된 바와 같이 수행하였다.