

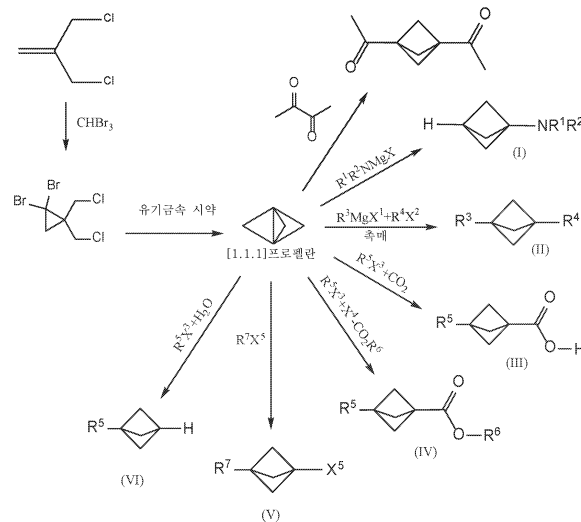
**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0046101
(43) 공개일자 2020년05월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 1/28 (2006.01) C07C 13/04 (2006.01)
C07C 17/278 (2006.01) C07C 209/02 (2006.01)
C07C 45/68 (2006.01) C07C 7/144 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 1/28 (2013.01)
C07C 13/04 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7009927
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월06일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년04월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/049680
- (87) 국제공개번호 WO 2019/051038
국제공개일자 2019년03월14일
- (30) 우선권주장
62/556,897 2017년09월11일 미국(US)
- (71) 출원인
리커리엄 아이피 홀딩스, 엘엘씨
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835
- (72) 발명자
핀치맨, 조셉, 로버트
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835
번커, 케빈, 듀언
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **바이사이클릭 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정****(57) 요약**

바이사이클릭 화합물 및 이의 전구체의 제조 공정, 특히 [1.1.1]프로펠란 및 바이사이클로[1.1.1]펜탄 및 이들의 유도체의 제조 공정은 연속 유동 반응 방법 및 조건을 이용한다. [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 연속 공정은, 유리하게는 연속 유동 반응기의 막힘(clogging)을 최소화하는 반응 조건 하에서 수행될 수 있다. [1.1.1]프로펠란의 전구체를 제조하는 데 연속 유동 공정이 사용될 수 있다.

대표도 - 도1d

(52) CPC특허분류

C07C 17/278 (2013.01)

C07C 209/02 (2013.01)

C07C 45/68 (2013.01)

C07C 7/144 (2013.01)

C07D 209/14 (2013.01)

C07C 2602/38 (2017.05)

C07C 2603/62 (2017.05)

(72) 발명자

바이오, 매튜, 엠.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835

브린, 크리스토퍼

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835

클라우젠, 앤드류, 엠.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835

팡, 위안칭

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835

리, 후이

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835

시란, 질리안, 더블유.

미국 92121 캘리포니아 샌디에고 스위트 205 로드
투 더 큐어 10835

명세서

청구범위

청구항 1

바이사이클릭 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정으로서,

연속 유동 반응기 내에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과, (a) 상기 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 상기 유기금속 시약과 반응시켜 [1.1.1]프로펠란 및 염을 생성하도록; 그리고 (b) 상기 염에 의한 상기 연속 유동 반응기의 막힘(clogging)을 최소화하도록 선택된 제 1 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유기금속 시약은 n-부틸리튬, 메틸리튬, 메틸리튬 리튬 브로마이드 착물, 및 페닐리튬으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 연속 유동 공정.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 염은 LiCl, LiBr, 또는 이들 둘 모두를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 반응 조건은 상기 연속 유동 반응기 내에서 용매를 상기 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판 및 상기 유기금속 시약과 혼합하는 것을 포함하며, 상기 용매는 다이에틸에테르, 다이에톡시메탄, 다이부틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸 테트라하이드로푸란 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 연속 유동 공정.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기는 정적 혼합기를 포함하며, 상기 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 혼합하는 것은 상기 염에 의한 상기 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하기에 효과적인 혼합 속도로 상기 정적 혼합기를 사용하여 수행되는, 연속 유동 공정.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기는 제1 스테이지 및 제2 스테이지를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 반응 조건은 상기 제1 스테이지 동안 약 -50℃ 내지 약 0℃ 범위의 제1 반응 온도를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 반응 조건은 상기 제2 스테이지 동안 약 -10℃ 내지 약 25℃ 범위의 제2 반응 온도를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기는 제3 스테이지를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 제3 스테이지는 상기 연속 유동 반응기 내에서 수성 조성물을 상기 생성된 [1.1.1]프로펠

란 및 상기 염과 혼합하여 염-함유 수성 상을 형성하는 것을 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 수성 조성물은 완충제를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란으로부터 상기 염-함유 수성 상을 분리하여 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 제3 스테이지는 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 증류하여 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물을 2,3-부탄다이온과, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 2,3-부탄다이온과 반응시켜 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하며, 상기 제2 반응 조건은 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 상기 2,3-부탄다이온을 광원에 노출시키는 것을 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 광원은 약 350 nm 내지 약 380 nm 범위의 방사선원인, 연속 유동 공정.

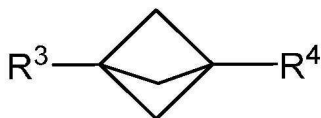
청구항 16

제14항에 있어서, 상기 광원은 발광 다이오드를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란 또는 상기 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1] 프로펠란 조성물을 마그네슘 아미드 시약과, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 마그네슘 아미드 시약과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정:

[화학식 (I)]



(상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 개별적으로, 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 모노사이클릭 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 (C₆₋₁₀ 아릴)알킬, 선택적으로 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C₅₋₁₀ 헤테로아릴)알킬, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R¹과 R²와 이들이 함께 부착되어 있는 질소는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성함).

청구항 18

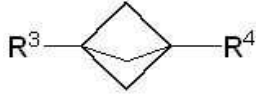
제17항에 있어서, 상기 마그네슘 아미드 시약은 R¹R²NMgCl, R¹R²NMgBr, R¹R²NMgCl • LiCl 및 R¹R²NMgBr • LiBr로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 19

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 화

학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물과, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 상기 화학식 R^4-X^2 의 화합물과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하며:

[화학식 (II)]



(상기 식에서,

R^3 은 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^1 과 X^2 는 각각 독립적으로, 할라이드 및 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

M은 마그네슘 또는 리튬임);

상기 제2 반응 조건은 Pd 촉매 및 Ni 촉매로 이루어진 군으로부터 선택되는 전이 금속 촉매의 존재를 포함하는, 연속 유동 공정.

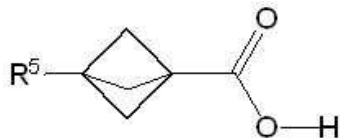
청구항 20

제19항에 있어서, 상기 제2 반응 조건은 상기 전이 금속 촉매를 혼합하기 전에 상기 연속 유동 반응기 내에서 아연 염을 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란, 상기 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 상기 화학식 R^4-X^2 의 화합물과 혼합하는 것을 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 이산화탄소와, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 상기 이산화탄소와 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정:

[화학식 (III)]



(상기 식에서,

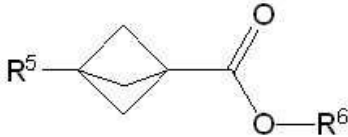
R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3 은 리튬 할라이드, 리튬 유사할라이드, 아연 할라이드, 아연 유사할라이드, 마그네슘 할라이드, 및 마그네슘 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 22

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물과, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 상기 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정:

[화학식 (IV)]



(상기 식에서,

R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 은 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴이고;

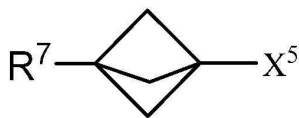
X^3 은 리튬 할라이드, 리튬 유사할라이드, 마그네슘 할라이드, 및 마그네슘 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^4 는 할라이드 또는 유사할라이드임).

청구항 23

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^7-X^5 의 화합물과, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 화학식 R^7-X^5 의 화합물과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정:

[화학식 (V)]

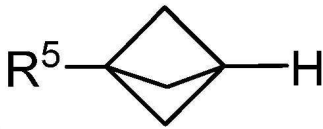


(상기 식에서, X^5 는 요오다이드(I) 또는 브로마이드(Br)이고, R^7 은 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 24

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연속 유동 반응기 내에서 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 물과, 상기 생성된 [1.1.1]프로펠란을 상기 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 상기 물과 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 생성하도록 선택된 제2 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 연속 유동 공정:

[화학식 (VI)]



(상기 식에서,

R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3 은 리튬 할라이드, 리튬 유사할라이드, 아연 할라이드, 아연 유사할라이드, 마그네슘 할라이드, 및 마그네슘 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 25

1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 제조하기 위한 연속 유동 공정으로서, 연속 유동 반응기 내에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 $CHBr_3$ 와, 상기 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 반응 조건은 상기 연속 유동 반응기 내에서 염기 수용액을 상기 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔 및 상기 $CHBr_3$ 와 혼합하는 것을 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 염기 수용액은 NaOH 수용액, KOH 수용액 또는 이들의 혼합물인, 연속 유동 공정.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응 조건은 상 전달 조건을 포함하는, 연속 유동 공정.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 상 전달 조건은 촉매 유효량의 상 전달 촉매를 포함하며, 상기 상 전달 촉매는 피나콜, 크라운 에테르 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는, 연속 유동 공정.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 크라운 에테르는 18-크라운-6인, 연속 유동 공정.

청구항 31

제25항에 있어서, 상기 반응 조건은 상기 연속 유동 반응기 내에서 유기 용매, 염기 수용액, 및 상 전달 촉매를 상기 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔 및 상기 $CHBr_3$ 와, 상 전달 반응 조건 하에서, 혼합하는 것을 포함하는, 연속 유동 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 임의의 우선권 출원에 대한 참고에 의한 포함

[0002] 본 출원은 2017년 9월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/556,897호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 이로써 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003]

배경

[0004]

기술분야

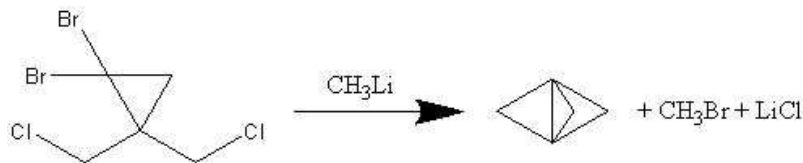
[0005]

본 출원은 바이사이클릭 화합물의 제조 공정에 관한 것으로, 특히 연속 유동 반응 방법 및 조건을 사용하여 [1.1.1]프로펠란 및 바이사이클로[1.1.1]펜탄 및 이들의 유도체를 제조하는 공정에 관한 것이다.

배경 기술

[0006]

합성 유기 화학자들은 유기 화합물을 제조하기 위한 다수의 방법을 고안해 왔다. 그러나, 넓은 범주의 다양한 알려진 반응 경로에도 불구하고, 대부분은 배치(batch) 또는 반배치(semi-batch) 반응 조건 하에서 개발되었고, 일반적으로 여전히 실시되고 있다. 예를 들어, 트라이사이클로[1.1.1.0^{1,3}]펜탄([1.1.1]프로펠란으로도 알려짐)을 제조하기 위한 전통적인 공정(문헌[K.R. Mondanaro and W.P. Dailey, Org. Synth. 75 (1998) p. 98])은 하기와 같은 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판과 메틸리튬의 배치 반응이다:



[0007]

[0008]

화학적 화합물의 연속 유동 제조는 일반적으로 상품 재료의 대량 생산과 관련되어 왔다. 예를 들어, 주로 석유 화학제품(예를 들어, 가솔린) 및 소비자 제품(예를 들어, 플라스틱 패키징) 영역에서, 비교적 간단한 화학 구조를 갖는 소정의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정이 개발되어 왔다. 보다 최근에는, 합성 유기 화학자들이 더 복잡한 화학 구조를 갖는 화합물의 생성에 연속 유동 반응 방법 및 조건을 적용하기 시작하였다. 이러한 유동 공정은 많은 경우에 원래의 배치 공정과 대비하여 더 안전하고, 더 높은 처리량을 가지며, 확대가능성이 더 높다. 예를 들어, 의약품을 제조하기 위한 유동 화학(flow chemistry)의 사용이 최근에 검토되고 있다. 문헌[R. Porta et al., "Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products", Org. Process Res. Dev. 2016, 20, 2-25]을 참조하며, 이는 이로써 본 명세서에, 특히 유동 화학에 대한 본 기술분야의 현재 수준의 양상을 설명하기 위한 목적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0009]

그러나, 많은 경우에, 배치 또는 반배치 반응 조건 하에서 개발된 전통적인 화학 반응 경로는 연속 유동 반응 조건 하에서 상이하게 거동하는 것으로 밝혀졌다. 거동의 변동에 대한 이유가 반응의 성질에 따라 달라지지만, 많은 경우에 이들은 열전달 및 물질 전달의 큰 차이에 기인해 왔으며, 이는, 배치 조건이, 연속 유동 반응이 한정된 공간에서 제어된 조건 하에서 일어나는 관형 반응기 또는 마이크로반응기의 조건과 대비될 때 특히 그러하였다. 따라서, 알려진 반응 경로에 대한 최적의 연속 유동 반응 조건이 상응하는 배치 반응 조건에 기초하여 성공적으로 예측될 수 있다는 것은 일반적으로 거의 기대할 수 없다. 따라서, 복잡한 화학적 화합물의 연속 유동 제조 분야에서의 추가적인 기술적 진보에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0010]

고도로 변형된(strained) 바이사이클릭 화합물, 예컨대 [1.1.1]프로펠란 및 바이사이클로[1.1.1]펜탄(BCP)을 제조하기 위한 전통적인 배치 반응 조건은 연속 유동 반응 조건 하에서 그러한 화합물을 제조하는 데 바람직하지 않다는 것이 이제서야 밝혀졌다. 예를 들어, 상기에 언급된 바와 같이, [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 전통적인 배치 공정은 문헌[K.R. Mondanaro and W.P. Dailey, Org. Synth. 75 (1998) p. 98]에 의해 기재된 것들로 예시되는 혼합 용매, 온도 및 생성물 단리 조건을 사용하여 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 메틸리튬과 반응시키는 것을 포함한다. 그러나, 상당량의 불용성 성분이 전통적인 배치 용매 및 온도 조건 하에서 존재하는데, 이는, 예를 들어 반응 과정 동안 형성되는 염화리튬 염과 함께, 다량의 불용성 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판이다. 그러한 불용성 성분은 배치 공정의 경우 허용가능한 것으로 여겨지거나, 심지어는 수율을 향상시키고, [1.1.1]프로펠란의 후속 후처리(work up) 및 단리를 용이하게 하는 데 있어서 바람직한 것으로 여겨지기도 한다. 그러나, 불용성 성분은, 전형적으로 연속 유동 공정에 사용되는 관형 반응기 또는 마이크로반응기를 막히게 하여 문제가 되는 경향이 있다.

[0011]

바이사이클릭 화합물을 제조하기 위한, 특히 [1.1.1]프로펠란 및 바이사이클로[1.1.1]펜탄 및 이들의 유도체를 제조하기 위한 연속 유동 반응 방법 및 조건이 이제서야 개발되었다. 다양한 실시 형태에서, 방법 및 조건은 연속 유동 반응기의 막힘(clogging)을 감소시킨다. 예를 들어, 일 실시 형태는 바이사이클릭 화합물을 제조하

기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과, (a) 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 반응시켜 [1.1.1]프로펠란 및 염을 생성하도록; 그리고 (b) 염에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다.

[0012] 다른 실시 형태는 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 2,3-부탄다이온과, [1.1.1]프로펠란을 2,3-부탄다이온을 반응시켜 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 반응 조건은 [1.1.1]프로펠란 및 2,3-부탄다이온을 광원, 예컨대 발광 다이오드(LED)에 노출시키는 것을 포함한다. 문헌 예에서는, 오로지 중압 수는 램프만이 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄의 형성에 사용되어 있다. LED 기술은 전통적인 수는 램프에 비하여, 높은 양성자 밀도로 단일 파장을 생성하는 능력, 비용, 및 긴 램프 수명을 포함한 몇몇 이점을 갖는다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.

[0013] 다른 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란을 마그네슘 아마이드 시약과, [1.1.1]프로펠란을 마그네슘 아마이드 시약과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 마그네슘 아마이드 시약 및 화학식 (I)의 화합물의 구조는 하기에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 조성물이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.

[0014] 다른 실시 형태는 화학식 (II)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 화학식 R^3-MX^1 의 시약, 화학식 R^4-X^2 의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물의 구조는 하기에 기재되어 있다. 일 실시 형태에서, 반응 조건은 Pd 촉매 및 Ni 촉매로 이루어진 군으로부터 선택되는 전이 금속 촉매의 존재를 포함한다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 조성물이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.

[0015] 다른 실시 형태는 화학식 (III)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 이산화탄소와, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 이산화탄소와 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 화학식 (III)의 화합물의 구조는 하기에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 조성물이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.

[0016] 다른 실시 형태는 화학식 (IV)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 화학식 R^5-X^3 의 화합물, 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물 및 화학식 (IV)의 화합물의 구조는 하기에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 조성물이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.

- [0017] 다른 실시 형태는 화학식 (V)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^7-X^5 의 화합물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^7-X^5 의 화합물과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 화학식 R^7-X^5 의 화합물 및 화학식 (V)의 화합물의 구조는 하기에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 조성물이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.
- [0018] 다른 실시 형태는 화학식 (VI)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 물과 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 화학식 (VI)의 화합물의 구조는 하기에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 조성물이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정에 의해 생성된 바와 같은, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다.
- [0019] 다른 실시 형태는 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 $CHBr_3$ 와, 상기 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 상기 반응 조건은 상 전달 조건을 포함한다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 반응 조건은 연속 유동 반응기 내에서 유기 용매, 염기 수용액, 및 상 전달 촉매를 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔 및 상기 $CHBr_3$ 와, 상 전달 반응 조건 하에서, 혼합하는 것을 포함한다.

[0020] 이들 및 다른 실시 형태가 이하에서 보다 상세히 설명된다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1a는 연속 유동 반응 조건 하에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔으로부터 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 제조하기 위한 반응도식을 도시한다.
- 도 1b는 연속 유동 반응 조건 하에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판으로부터 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 반응도식을 도시한다.
- 도 1c는 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란으로부터 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(DABP) 및 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)의 화합물을 제조하기 위한 반응도식을 도시한다.
- 도 1d는 연속 유동 반응 조건 하에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판, [1.1.1]프로펠란, 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(DABP), 및 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)의 화합물을 제조하기 위한 다단계 반응도식을 도시한다.
- 도 2는 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 공정의 실시 형태의 흐름도를 개략적으로 도시한다.
- 도 3은 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.
- 도 4는 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.
- 도 5a 및 도 5b는 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.
- 도 6은 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.
- 도 7은 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 [1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 공정의 실시 형태

태를 개략적으로 도시한다.

도 8은 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔으로부터 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.

도 9는 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 바이사이클로[1.1.1]헵틸 아민(예를 들어, 실시예 30 내지 실시예 38에 기재된 바와 같은 1-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)인돌린)을 제조하기 위한 실시 형태를 개략적으로 도시한다.

도 10은 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 실시예 42 내지 실시예 47에 기재된 바와 같은 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]헵탄을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.

도 11은 다단계 관형 반응기를 사용하여 연속 유동 반응 조건 하에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판으로부터 출발하여 실시예 48에 기재된 바와 같은 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]헵탄을 제조하기 위한 공정의 실시 형태를 개략적으로 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 정의

[0023] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에서의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 이 섹션에 있는 것들이 우선한다.

[0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "연속 유동 공정" 및 유사한 용어는 유동 화학 및 기술을 이용하는 화학 공정을 지칭하기 위해 사용된다. 단일 단계 화학 반응 및 다단계 화학 반응 둘 모두는 유동 화학을 사용하여 수행될 수 있다. 당업자는 유동 화학이, 반응 플라스크와 같은 전통적인 베셀(vessel)을 사용하는 별도의 배치에서보다는 연속 스트림에서 채널 또는 튜브를 사용하여 화학 반응(또는 일련의 화학 반응들)을 수행하는 것을 수반함을 인식한다. 당업자는 또한 유동 화학이 수행될 수 있는 다양한 종류의 연속 유동 반응기, 예컨대 관형 반응기(회전 관형 반응기를 포함함), 마이크로반응기, 회전 원반 반응기, 멀티-셀 유동 반응기, 진동 유동 반응기, 헥스(hex) 반응기 및 흡인 반응기를 알고 있다. 연속 유동 공정은 규모가 확대되거나 축소될 있으며, 이에 따라 특정 연속 유동 반응기 크기를 반드시 내포하지는 않는다. 다양한 실시 형태에서, 연속 유동 반응기의 채널 또는 튜브는 단면 크기(예를 들어, 원형 단면을 갖는 튜브의 직경)가 1.5 mm 내지 약 51 mm(예를 들어, 약 1/16 인치 내지 약 2 인치)의 범위이다. 따라서, 이의 채널 또는 튜브에 대한 단면 크기(예를 들어, 직경)의 예에는 하기가 포함된다: 약 1.5 mm 이상(예를 들어, 약 1/16 인치 이상), 약 3 mm 이상(예를 들어, 약 1/8 인치 이상), 약 6 mm 이상(예를 들어, 약 1/4 인치 이상), 약 9 mm 이상(예를 들어, 약 3/8 인치 이상), 약 13 mm 이상(예를 들어, 약 1/2 인치 이상), 약 25 mm 이상(예를 들어, 약 1 인치 이상), 약 51 mm 이하(예를 들어, 약 2 인치 이하), 약 25 mm 이하(예를 들어, 약 1 인치 이하), 약 22 mm 이하(예를 들어, 약 7/8 인치 이하), 약 19 mm 이하(예를 들어, 약 3/4 인치 이하), 약 16 mm 이하(예를 들어, 약 5/8 인치 이하), 약 13 mm 이하(예를 들어, 약 1/2 인치 이하), 약 9 mm 이하(예를 들어, 약 3/8 인치 이하), 또는 약 6 mm 이하(예를 들어, 약 1/4 인치 이하). 당업자는 채널 또는 튜브 크기에 대한 상기에 언급된 설명이 적합한 조합간의 범위, 예를 들어 약 3 mm(예를 들어, 약 1/8 인치) 내지 약 6 mm(예를 들어, 약 1/4 인치) 범위의 설명을 제공함을 이해할 것이다. 연속 유동 공정, 유동 화학 및 유동 장비에 관하여 본 명세서에서 사용되는 용어는 당업자에게 알려진 통상의 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 문헌[M.B. Plutschack et al., "The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry" Chem. Rev. (June 2017)]을 참조하며, 이는 특히 다양한 연속 유동 공정, 유동 화학, 유동 기법 및 유동 장비를 설명하기 위한 목적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 임의의 특정 연속 유동 공정의 경우, 더 크거나 더 작은 튜브 직경을 갖는 연속 유동 반응기를 이용함으로써 각각 규모 확대 또는 규모 축소가 달성될 수 있다. 규모 확대 또는 규모 축소는 또한 연속 유동을 수행하는 데 사용되는 연속 유동 반응기의 수를 증가시키거나 감소시킴으로써 달성될 수 있다. 반응기 기술 및 조건, 예컨대 혼합, 압력, 온도, 유량, 반응 속도, 반응 시간 및/또는 반응 정도는 베셀, 튜브, 펌프, 밸브, 혼합기, 배압 조절기(BPR), 냉각기, 가열기, 온도 센서, 온도 조절기, 반응 모니터(예컨대, 인라인 유동 적외선(IR) 모니터), 광 반응기(예를 들어, 수은 램프 또는 365 nm UV LED와 같은 UV 공급원이 구비됨), 막 분리기 및 컴퓨터와 같은 알려진 기법 및 장비를 사용하여 제어되고/되거나 모니터링될 수 있다. 당업자는 본 명세서에 제공된 상세한 지침 및 실시예에 의해 알아낸 일상적인 실험을 사용하여 반응기 조건을 제어하고 모니터링할 수 있다. 일 실시 형태는 하나 이상의 베셀을 포

합하는 연속 유동 반응기 시스템을 제공하며, 베셀(들)은 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화학 시약(들), 예컨대 [1.1.1]프로펠란, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판, 및/또는 도 1c 및 도 1d와 하기 실시예에 기재된 임의의 다른 화학 시약을 담고 있다.

[0025] 기가 "선택적으로 치환된"으로 기재되어 있는 경우에는 언제든지, 그 기는 비치환되거나 또는 지시된 치환체 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 기가 "비치환 또는 치환된"으로 기재되어 있는 경우, 치환된다면, 치환체(들)는 지시된 치환체 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 치환체가 지시되어 있지 않은 경우, 지시된 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된" 기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), 사이클로알킬(알킬), 헤테로아릴(알킬), 헤테로사이클릴(알킬), 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로젠, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카르복시, O-카르복시, 아이소시아네이토, 티오시아네이토, 아이소티오시아네이토, 니트로, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 일치환 아미노기 및 이치환 아미노기로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0026] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "C_a 내지 C_b"(또는 C_{a-b})(여기서, "a" 및 "b"는 정수임)는 기의 탄소 원자수를 지칭한다. 지시된 기는 "a" 내지 "b"개(중점 포함)의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "C₁ 내지 C₃ 알킬" 기(또는 C₁₋₃ 알킬 기)는 1 내지 3개의 탄소를 갖는 모든 알킬 기(선형 및 분지형 둘 모두), 즉 CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, 및 (CH₃)₂CH-를 지칭한다. "a"와 "b"가 지정되지 않은 경우, 이러한 정의에 기재된 가장 넓은 범위를 가정하여야 한다.

[0027] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 완전 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 모이어티(moiety)는 분지형 또는 직쇄일 수 있다. 직쇄 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸 및 n-헥실이 포함된다. 분지형 알킬 기의 예에는 아이소-프로필, s-부틸, 아이소-부틸, 및 t-부틸이 포함된다. 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다(이것이 본 명세서에 나올 때마다, "1 내지 6"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들어, "1 내지 6개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미한다).

[0028] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예에는 알레닐, 비닐메틸, 및 에테닐이 포함된다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다(C₂₋₁₀ 알케닐).

[0029] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 (이중 또는 삼중 결합이 없는) 완전 포화 모노- 또는 멀티-사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리들은 융합, 가교, 또는 스피로 방식으로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알킬 기는 고리(들) 내에 3 내지 10개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 8개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 7개의 원자, 고리(들) 내에 3 내지 6개의 원자 또는 고리(들) 내에 3 내지 5개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 고리 내에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭하지만; 2개 이상의 고리가 존재하는 경우, 이중 결합은 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이 전자계를 형성할 수 없다(그렇지 않으면, 그 기는 본 명세서에 정의된 바와 같은 "아릴"일 것이다). 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 비치환될 수 있거나 치환될 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 사이클로알케닐 기는 3 내지 10개의 탄소 원자(C₃₋₁₀ 알케닐) 또는 5 내지 10개의 탄소 원자(C₅₋₁₀ 알케닐)를 함유한다.

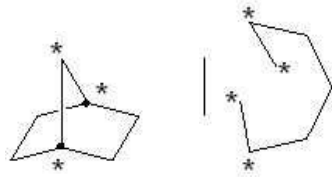
[0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "융합된"은 2개의 고리 사이의 연결성(connectivity)을 지칭하는데, 여기서 적어도 하나의 (포화 또는 불포화) 결합을 공유하는 2개의 인접한 원자가 이들 고리에 공통된다. 예를 들



어, 하기의 구조에서, 고리 A와 고리 B는 융합된 이다. 융합 고리 구조의 예에는 데카하이드로나프탈렌, 1H-인돌, 퀴놀론, 크로만, 바이사이클로[2.1.0]펜탄 및 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌이 포

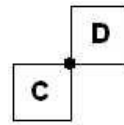
함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가교된"은 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에서 공유되는 연결성을



지칭한다. 하기의 구조 및 는 지시된 원자가 적어도 2개의 고리 사이에서 공유되고 있기 때문에 "가교된" 고리의 예이다. 가교된 고리 구조의 예에는 바이사이클로[1.1.1]펜탄, 2-옥사바이사이클로[1.1.1]펜탄, 5-아자바이사이클로[2.1.1]헥산, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄, 아다만탄 및 노르보르난이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0033] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "스피로"는 2개의 고리 사이의 연결성을 지칭하며, 여기서 이들 고리는



단지 하나의 원자만을 공통으로 갖는다. 예를 들어, 구조 에서, 고리 C와 고리 D는 스피로 연결에 의해 결합된다. 스피로-연결된 고리 구조의 예에는 스피로[3.3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 스피로[4.5]데칸 및 2,6-다이옥사스피로[3.3]헵탄이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아릴"은, 모든 고리 전체에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는, 카르보사이클릭(모두 탄소) 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템(2개의 카르보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템을 포함함)을 지칭한다. 아릴 기 내의 탄소 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴 기는 C₆-C₁₄ 아릴 기, C₆-C₁₀ 아릴 기, 또는 C₆ 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예에는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하지만 이로 한정되지 않는, 탄소 이외의 원소를 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템(완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는 고리 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 고리(들) 내의 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 기는 고리(들) 내에 4 내지 14개의 원자, 고리(들) 내에 5 내지 10개의 원자 또는 고리(들) 내에 5개 또는 6개의 원자를 함유할 수 있다. 더욱이, 용어 "헤테로아릴"은 융합 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예에는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사다이아졸, 1,2,4-옥사다이아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 아이속사졸, 벤조아이속사졸, 아이소티아졸, 트리아아졸, 벤조트리아아졸, 티아다이아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴(heteroalicycyl)"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원, 최대 18원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 탄소 원자는 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께, 상기 고리 시스템을 구성한다. 헤테로사이클은 선택적으로 하나 이상의 불포화 결합을 함유할 수 있지만, 이러한 불포화 결합은 완전히 비편재화된 파이-전자계가 모든 고리 전체에 걸쳐 발생되지 않는 방식으로 위치된다. 헤테로원자(들)는 탄소 이외의 원소로서, 이에 는 산소, 황, 및 질소가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 작용기를 추가로 함유하여, 그 정의에 옥소-시스템 및 티오-시스템, 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카르바메이트가 포함되게 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리들은 융합, 가교, 또는 스피로 방식으로 함께 결합될 수 있다. 추가적으로, 헤테로알리사이클릭 내의 임의의 질소는 4차화될 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로알리사이클릭 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 그러한 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예에는 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이티올, 1,3-다이티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 하이단토인, 다이하이드로우라실, 트리아옥산, 헥사하이드

로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 아이속사졸린, 아이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설포, 및 이들의 벤조-융합 유사체 (예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린, 및/또는 3,4-메틸렌다이옥시페닐)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 가교된 헤테로사이클릭 화합물의 예에는 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 1,4-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 스피로-연결된 헤테로사이클릭 화합물의 예에는 2-아자스피로[3,3]헵탄, 2,6-다이아자스피로[3,3]헵탄, 및 2-옥사-6-아자스피로[3,3]헵탄이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로젠 원자" 또는 "할로젠"은 원소 주기율표의 7열의 방사선-안정성 (radio-stable) 원자, 예컨대 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 임의의 하나를 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유사할라이드"는 상응하는 유사할로젠 기의 음이온(또는 작용기)을 지칭한다. 유사할라이드의 예에는 시아나이드, 시아네이트, 아이소시아네이트, 티오시아네이트 아이소티오시아네이트, 셀레노시아노겐, 텔루로다나이드, 메실레이트, 트라이플레이트, 토실레이트 및 아지드가 포함된다.

[0038] 본 명세서에 개시된 화합물이 채워지지 않은 가수를 갖는 경우, 가수는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들어 수소-1(경수소) 및 수소-2(중수소)로 채워져야 함이 이해되어야 한다.

[0039] 본 명세서에 기재된 화합물이 동위원소로 표지될 수 있음이 이해된다. 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 기인되는, 예를 들어 증가된 생체내(*in vivo*) 반수명 또는 감소된 투여량 조건과 같은 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타난 바와 같은 각각의 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자가 화합물에 존재하는 것으로 명시적으로 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는, 수소-1(경수소) 및 수소-2(중수소)를 포함하지만 이로 한정되지 않는, 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본 명세서에서의 화합물에 대한 언급은 그 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

[0040] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 상한치 및 하한치, 그리고 그 범위의 상한치와 하한치 사이의 각각의 중간값이 실시 형태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0041] 본 출원에 사용되는 용어 및 어구, 및 이들의 변형은, 특히 첨부된 청구범위에서, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 전술한 것의 예로서, 용어 '구비하는'은 '제한 없이, 구비하는', '구비하지만, 이로 한정되지 않는' 등의 의미로 읽혀져야 하고; 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 '포함하는'은 '구비하는', '함유하는', 또는 '에 의해 특징지어지는'과 동의어이고, 포괄적 또는 개방형이고 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않고; 용어 '갖는'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고; 용어 '구비한다'는 '구비하지만 한정되지 않는다'로 해석되어야 하고; 용어 '예'는 논의에서 아이템의 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, 이의 총망라한 또는 제한적인 목록이 아니고; '바람직하게는', '바람직한', '원하는', 또는 '요망하는' 및 유사한 의미의 단어와 같은 용어의 사용은 소정의 특징부들이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 본질적이거나, 또는 심지어는 중요한 것임을 내포하는 것으로 이해되어서는 안 되고, 대신에 단지 특정 실시 형태에서 이용될 수 있거나 이용될 수 없는 대안적 또는 추가의 특징부를 강조하고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 게다가, 용어 "포함하는"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 공정과 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 공정이 적어도 언급된 단계들을 포함하지만, 추가의 단계들을 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징부들 또는 구성요소들을 포함하지만, 또한 추가의 특징부들 또는 구성요소들을 포함할 수 있음을 의미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'으로 연결된 항목의 그룹은 그러한 항목의 하나하나가 상기 그룹 내에 존재한다는 것을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 되고, 오히려 문맥상 달리 언급하지 않는 한 '및/또는'으로 해석되어야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'으로 연결된 항목의 그룹은 그러한 그룹 사이에 상호 배타성을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 되고, 오히려 문맥상 달리 언급하지 않는 한 '및/또는'으로 해석되어야 한다.

[0042] 본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절하게 복수를 단수로 번역하고/하거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 교환이 명료함을 위해 본 명세서에 명시적으로 기재될 수 있다. 부정 관사("a" 또는 "an")는 복수형을 배제하지 않는다. 소정

의 측정치가 서로 상이한 종속항에서 언급된다는 사실만으로 이들 측정치의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 나타내지 않는다. 청구범위 내의 임의의 참조 부호는 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

- [0043] 도 1a 내지 도 1d는 연속 유동 반응 조건 하에서 수행될 수 있는 반응도식을 도시한다. 도 1a는 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 제조하기 위한 연속 유동 공정에서의 반응도식을 도시하며, 상기 공정은 연속 유동 반응기 내에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 CHBr_3 과, 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 CHBr_3 와 반응시켜 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0044] 도 1b는 바이사이클릭 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정에서의 반응도식을 도시하며, 상기 공정은 연속 유동 반응기 내에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과, (a) 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 반응시켜 [1.1.1]프로펠란 및 염을 생성하도록; 그리고 (b) 염에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0045] 도 1c는 [1.1.1]프로펠란 유도체를 제조하기 위한 연속 유동 공정에서의 다양한 반응도식을 도시한다. 예시된 실시 형태에서, [1.1.1]프로펠란 유도체는 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(DABP) 및 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)의 화합물이다.
- [0046] 도 1a 내지 도 1c에서 도시된 각각의 반응도식을 수행하기 위한 연속 유동 공정은 본 명세서의 어딘가 다른 곳에서 더 상세히 설명된다. 일부 실시 형태에서, 그러한 설명은, 예를 들어 도 1d에 도시된 바와 같이, 순차적으로 반응들을 수행하는 것을 포함한다. 그러나, 당업자는 도 1a 내지 도 1c에 도시된 각각의 반응도식을 수행하기 위한 각각의 연속 유동 공정이 개별적으로 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 도 1a 내지 도 1c에 도시된 각각의 반응도식을 수행하기 위한 각각의 연속 유동 공정이 임의의 적합한 순차적 또는 비순차적 조합으로 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 도시된 반응도식은 표 1에 요약된 바와 같이 순차적 또는 비순차적 조합으로 수행될 수 있다. 적합한 순차적 또는 비순차적 조합은 이전 단계의 생성물을 단리하거나 단리하지 않고서 수행될 수 있다.

[0047] [표 1]

번호	반응 순서 (도면 번호)								
	1A	1B	1C (DABP)	1C (I)	1C (II)	1C (III)	1C (IV)	1C (V)	1C (VI)
1	X	X							
2	X		X						
3	X			X					
4	X				X				
5	X					X			
6	X						X		
7	X							X	
8	X								X
9		X	X						
10		X		X					
11		X			X				
12		X				X			
13		X					X		
14		X						X	
15		X							X
16	X	X	X						
17	X	X		X					
18	X	X			X				
19	X	X				X			
20	X	X					X		
21	X	X						X	
22	X	X							X

[0048]

[0049]

[1.1.1]프로펠란을 제조하기 위한 연속 유동 공정

[0050]

다양한 실시 형태는 바이사이클릭 화합물을 제조하기 위한, 특히 [1.1.1]프로펠란 및 이의 유도체를 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 유동 화학을 이용하는 연속 유동 공정이 연속 유동 반응기 내에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 반응시켜 [1.1.1]프로펠란을 제조하는 데 사용되며, 이는 도 1b, 도 1d 및 도 2에 도시된 바와 같다. 상기에 언급된 바와 같이, 이러한 반응을 수행하기 위한 전통적인 배치 조건은 연속 유동 반응기의 튜브 또는 채널을 막히게 하여 문제가 되는 경향이 있는 상당량의 불용성 성분(예컨대, 불용성 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판, LiCl 염 및/또는 LiBr 염)을 발생시킨다는 것을 이제서야 알아내었다.

[0051]

다양한 실시 형태에서, 이러한 염(들)에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하면서 [1.1.1]프로펠란의 허용 가능한 수율을 생성하는 반응 조건이 확인되어 있다. 예를 들어, 전통적인 반응 조건은 -78°C 내지 -50°C의 제 1 스테이지에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 펜탄 중에서 메틸리튬과 혼합한 후, -0°C의 제2 스테이지에서 교반하는 것을 포함하는 반면, 상당히 더 높은 온도를 포함하는 반응 조건을 사용하여 연속 유동 공정으로 상기 반응이 수행될 수 있다는 것을 이제서야 알아내었다.

[0052]

예를 들어, 일 실시 형태에서, 도 2의 단계(220)에 도시된 바와 같이, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 연속 유동 반응기 내에서 유기금속 시약과 혼합한다. 단계(220)에서, 반응 조건은 (a) 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 반응시켜 [1.1.1]프로펠란 및 염을 생성하도록; 그리고 (b) 염에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다.

[0053]

단계(220)에서 이용되는 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판은 합성되거나 상업적으로 입수될 수 있다. 선택적으로, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판의 합성은 도 2에 도시된 바와 같이 선택적인 이전 단계(210)에서 연속 유동 반응기 내에서, 도 1a에서의 반응도식에 의해 도시된 반응을 연속 유동

반응기 내에서 수행함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 일 실시 형태에서, 단계(210)의 공정은 연속 유동 반응기 내에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 CHBr_3 와, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 반응 조건은 염기 수용액(예를 들어, NaOH 수용액 및/또는 KOH 수용액)을 혼합하는 것을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 반응 조건은 유기 용매, 예컨대 CH_2Cl_2 또는 CHCl_3 의 존재를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 반응 조건은 촉매 유효량(예를 들어, 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 기준으로 약 1 몰% 내지 약 10 몰%)의 상 전달 촉매, 예컨대 피나콜 및/또는 크라운 에테르, 예컨대 18-크라운-6 및/또는 벤조-18-크라운-6을 포함하는 상 전달 조건을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 반응 조건은 약 0°C 내지 약 80°C 범위의 반응 온도를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 반응 조건은(예를 들어, 상 전달 조건을 용이하게 함으로써) 반응 속도를 향상시키기 위해 효과적인 정적 혼합기가 구비된 연속 유동 반응기 내에서 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔, CHBr_3 및 염기 수용액을 혼합하는 것을 포함한다. 본 명세서의 어딘가 다른 곳에서 논의된 바와 같이(예를 들어, 표 1 참조), 연속 유동 반응기 내에서, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 생성하도록 선택된 조건 하에서, 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔을 CHBr_3 와 혼합하는 공정은 독립된 공정으로서 별도로 수행되거나, (예를 들어, 도 2에서의 단계(210)와 단계(220)에 의해 도시된 바와 같이) 다른 공정 단계와 순차적으로 수행되거나, 또는(예를 들어, 표 1에 요약된 바와 같이) 다른 공정 단계와 비순차적으로 수행될 수 있다.

[0054] 단계(220)에서 선택된 반응 조건은 약 -50°C 내지 약 0°C ; 약 -50°C 내지 약 -10°C ; 약 -40°C 내지 약 0°C ; 약 -40°C 내지 약 -10°C ; 약 -30°C 내지 약 0°C 또는 약 -30°C 내지 약 -10°C 범위의 반응 온도를 포함할 수 있다. 그러한 반응 온도와 조합하여 사용될 수 있는 다른 반응 조건의 예가 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재되어 있고/있거나 하기 실시예에 예시되어 있다.

[0055] 다양한 실시 형태에서, 단계(220)에서, 연속 유동 반응기 내에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 혼합하기 위한 반응 조건은 단일 스테이지 또는 다수의 스테이지(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 스테이지)를 포함할 수 있으며, 여기서는 하나 이상의 반응 조건(예컨대, 전술된 반응 온도)이 단계적 또는 연속적으로 반응 과정 전체에 걸쳐 변동될 수 있다. 예를 들어, 제1 스테이지에서, 반응 조건은 전술된 임의의 온도 범위 내의 제1 반응 온도를 포함할 수 있다. 제2 스테이지에서, 제1 반응 온도는 약 -20°C 내지 약 20°C ; 약 -20°C 내지 약 10°C ; 약 -20°C 내지 약 0°C ; 약 -20°C 내지 약 -10°C ; 약 -10°C 내지 약 25°C ; 약 -10°C 내지 약 20°C ; 약 -10°C 내지 약 10°C ; 또는 약 -10°C 내지 약 0°C 범위의 제2 반응 온도로 변화될 수 있다. 단일 반응 스테이지 또는 다수의 반응 스테이지와 조합하여 사용될 수 있는 다른 반응 조건의 예가 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재되어 있고/있거나 하기 실시예에 예시되어 있다. 반응 속도 또는 반응 생성물에 영향을 주는 유동 반응기 조건(예를 들어, 유량)이 반응 조건으로 간주된다. 따라서, 온도 스테이지에 더하여, 다른 반응 스테이지의 예에는 유량 스테이지, 혼합 스테이지(들), 조사(irradiation) 스테이지, 희석 스테이지(들), 분리 스테이지(들)(예를 들어, 막 분리, 증류), 정제 스테이지(들)(예를 들어, 여과, 세척) 및 생성물 분리 스테이지(들)가 포함된다. 본 명세서의 어딘가 다른 곳에서 더 상세히 설명되어 있는 바와 같이, 추가의 스테이지(들)는 생성된 [1.1.1]프로펠란을, 중간체 분리 단계를 갖거나 갖지 않고서, 다른 시약과 추가로 반응시켜 [1.1.1]프로펠란 유도체를 생성하는 것을 추가로 포함할 수 있는데, 이는, 예를 들어 도 1c 및 도 1d에 도시된 바와 같다.

[0056] 상기에 언급된 바와 같이, [1.1.1]프로펠란을 생성하기 위한 전통적인 배치 반응 조건은 펜탄 중에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 메틸리튬과 혼합하는 것을 포함한다. 메틸리튬은 종종 다이에틸 에테르 중의 용액으로서 구매가능하며, 이에 따라 전통적인 반응 용매 혼합물은 펜탄 및 다이에틸 에테르 둘 모두를 함유한다. 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판에 대한 메틸 리튬의 첨가는 전형적으로 -78 내지 -50°C 범위의 온도에서 수행된다. 소규모 배치 반응에서는 문제가 되지 않지만, 킬로그램 규모의 반응을 저온으로 냉각시키는 것은 증가된 비용 및 확대가능성 문제로 이어진다. 상기 반응이 연속 유동 공정으로 수행될 때, 반응 온도는 -20°C 이상으로 증가될 수 있음을 이제서야 알아내었다. 게다가, [1.1.1]프로펠란의 배치 합성에서 칩된 생성물을 형성하는 추가의 유기금속 시약이 연속 유동 공정에서 사용될 수 있음을 이제서야 알아내었다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 단계(220)에서 선택된 유기금속 시약은 n-부틸리튬, 메틸리튬, 메틸리튬 리튬 브로마이드 착물, 또는 페닐리튬이다.

[0057] 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판과 유기금속 시약의 반응은 펜탄과 다이에틸 에테르의 혼합물 이외의 용매 및 용매 혼합물을 포함한 단계(220)에서 선택된 반응 조건을 사용하여 연속 유동 공정으로 수행될 수 있음을 이제서야 알아내었다. 일 실시 형태에서, 반응 조건은 연속 유동 반응기 내에서 용매를 1,1-다이

브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판 및 유기금속 시약과 혼합하는 것을 포함하며, 용매는 다이에틸에테르, 다이에톡시메탄, 다이부틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용매(들)는 연속 유동 반응기에 별도로 첨가될 수 있거나, 또는 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판 및/또는 유기금속 시약과 함께 첨가될 수 있다. 예를 들어, 다이부틸에테르 중 페닐리튬의 용액이 유기금속 시약으로서 사용되는 실시 형태에서, 반응 조건은 다이부틸에테르의 존재를 포함할 것이다. 마찬가지로, 다이에톡시메탄 중 메틸리튬의 용액이 유기금속 시약으로서 사용되는 실시 형태에서, 반응 조건은 다이에톡시메탄의 존재를 포함할 것이다. 유사하게, 반응 조건은 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판과 함께 연속 유동 반응기 내로 도입되는 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 다이에틸 에테르; 다이에틸 에테르와 테트라하이드로푸란의 혼합물; 다이에틸 에테르와 2-메틸테트라하이드로푸란의 혼합물; 다이부틸 에테르와 테트라하이드로푸란의 혼합물; 또는 다이부틸 에테르와 2-메틸테트라하이드로푸란의 혼합물로부터 선택되는 용매를 포함한다. 본 명세서에 기재된 용매 조건과 조합하여 사용될 수 있는 다른 반응 조건의 예가 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재되어 있고/있거나 하기 실시예에 예시되어 있다.

[0058] 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판이 연속 유동 반응기 내에서 유기금속 시약과 접촉할 때 단계(220)에서 일어나는 혼합에 더하여, 반응기 내에서의 추가의 혼합은 [1.1.1]프로펠란의 허용가능한 수율을 생성하면서 염(들)에 의한 막힘을 최소화한다는 것을 알아내었다. 그러한 추가의 내부 혼합은 다양한 방식으로 공급될 수 있다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 연속 유동 반응기에는 하나 이상의 인라인 정적 혼합기가 구비된다. 당업자는 정적 혼합기가, 성분들이 혼합기를 통해 유동할 때 이들을 분할하고 재조합하는 혼합 요소를 유동 경로 내에 포함시킴으로써 가동 부품을 사용하지 않고서 인라인 혼합을 제공한다는 것을 이해한다. 다양한 길이, 직경 및 내부 구성을 갖는 매우 다양한 인라인 정적 혼합기가 구매가능하다. 인라인 정적 혼합기의 상업적 공급처에는, 예를 들어 StaMixCo LLC(미국 뉴욕 소재)가 포함된다.

[0059] 다양한 실시 형태에서, 연속 유동 반응기는 정적 혼합기를 포함하며, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 혼합하는 것은 염에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하기에 효과적인 혼합 속도로 정적 혼합기를 사용하여 수행된다. 당업자는 연속 유동 반응기 내의 혼합 속도가 연속 유동 반응기에 적절한 크기 및 내부 구성의 인라인 정적 혼합기 및 선택된 반응 조건(예를 들어, 반응물질의 유량, 온도 및 농도)을 선택함으로써 제어될 수 있음을 이해한다. 적절한 정적 혼합기의 선택은 본 명세서에 제공된 지침에 의해 알려진 일상적인 실험에 의해 달성될 수 있다. 일 실시 형태에서, 인라인 정적 혼합기의 직경은 그것이 부착되는 반응기 튜브의 직경과 대략 동일하거나 그보다 크며, 예를 들어 반응기 튜브의 직경과 대략 동일한 직경 내지 이의 약 2배이다.

[0060] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 바와 같이 연속 유동 반응기 내에서 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 유기금속 시약과 반응시켜 [1.1.1]프로펠란 및 염을 생성하는 과정인 하나 이상의 스테이지 후에, 연속 유동 공정은 선택적인 반응후 스테이지(230)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 반응후 스테이지(230)는 도 2에 도시된 바와 같은 선택적인 정제 스테이지이다. 정제 스테이지(230)의 일 실시 형태에서, 생성된 [1.1.1]프로펠란과 염은 도 2에 도시된 바와 같이, 예를 들어 증류(232)에 의해 분리되어 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물(240)을 생성한다.

[0061] 반응후 스테이지(230)(도 2에서 정제 스테이지(230)로서 도시됨)의 다른 실시 형태는 단계(234)에서 연속 유동 반응기 내에서 수성 조성물을 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 염과 혼합하여 염-함유 수성 상을 형성하는 것을 포함한다. 수성 조성물의 pH는 적절한 양의 산, 염기 또는 완충제를 포함시킴으로써 원하는 대로 조정될 수 있다. 반응 과정 동안 생성된 염은 일반적으로 (용매의 선택에 따라) 유기상에서보다 물에서 훨씬 더 큰 용해도를 갖기 때문에, 생성된 [1.1.1]프로펠란으로부터 염-함유 수성 상을 분리하는 것은 [1.1.1]프로펠란을 적어도 부분적으로 정제하는 방법을 제공하며, 이어서 이것은, 예를 들어 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 바와 같이, 연속 유동 반응기를 연장시킴으로써 또는 연속 유동 반응기 내에서 후속 스테이지에서 단리되거나 추가로 반응될 수 있다. 따라서, 다양한 실시 형태에서, 연속 유동 반응기 내에서 수성 조성물을 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 염과 혼합하여 염-함유 수성 상을 형성한 후에, 상기 공정은 단계(236)에서, 생성된 [1.1.1]프로펠란으로부터 염-함유 수성 상을 분리함으로써 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물을 생성하는 단계(240)를 추가로 포함한다. 분리는 다양한 방식으로, 예를 들어 실시예 28 및 도 7에 도시된 바와 같이 막 분리를 사용함으로써 수행될 수 있다. 증류 단계(232)가 정제 단계(234, 236)에 대한 대안으로서 도 2에 나타나 있지만, 당업자는 이들 단계의 순서가 변경될 수 있고/있거나 이들 단계가 조합될 수 있음을 이해할 것이다. 예를

들어, 일 실시 형태(도시되지 않음)에서, 증류(232)는 각각의 단계(234, 236) 전이나 후에, 그리고/또는 단계 (240) 후에 수행될 수 있다.

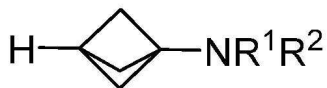
[0062] [1.1.1]프로펠란 유도체를 제조하기 위한 연속 유동 공정

[0063] 다양한 실시 형태는 [1.1.1]프로펠란 유도체를 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 선택된 시약과, 생성된 [1.1.1]프로펠란을 선택된 시약과 반응시켜 원하는 [1.1.1]프로펠란 유도체를 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 이러한 반응에 사용되는 [1.1.1]프로펠란 조성물은 적어도 부분적으로 정제된 것, 예컨대 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물이다. 당업자는 [1.1.1]프로펠란 조성물이 본 명세서에 기재된 바와 같은 연속 유동 공정으로 제조되고, 이어서 [1.1.1]프로펠란 유도체를 제조하는 데 사용되기 전에 단리될 수 있음을 이해할 것이다. 그러나, 그러한 단리는 반드시 필요한 것은 아니다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 생성된 [1.1.1]프로펠란 조성물은, 예를 들어 사실상 도 2에 도시된 연속 유동 공정에 추가의 스테이지를 추가함으로써, 단리 없이, [1.1.1]프로펠란 유도체를 제조하기 위한 연속 유동 공정에서 직접 사용될 수 있다. 제조될 수 있는 [1.1.1]프로펠란 유도체의 예가 도 1c 및 도 1d에 도시되어 있으며 하기에 더 상세히 설명되어 있다.

[0064] 일 실시 형태는 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(DABP)을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공하며, 상기 연속 유동 공정은 연속 유동 반응기 내에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 생성된 [1.1.1]프로펠란 조성물(예컨대, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물)을 2,3-부탄다이온과, 생성된 [1.1.1]프로펠란을 2,3-부탄다이온과 반응시켜 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 일 실시 형태에서, 반응 조건은 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 2,3-부탄다이온을 광원에 노출시키는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서, 광원은 자외선 광원, 예를 들어 약 350 nm 내지 약 380 nm 범위의 방사선원이다. 400 W 수는 램프와 같은 다양한 광원이 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 광원은 발광 다이오드를 포함한다. 연속 유동 반응기는 바람직하게는 자외 방사에 대해 적어도 부분적으로 투과성인 튜브, 예컨대 석영 튜브를 포함한다. 그러한 실시 형태에서, 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 2,3-부탄다이온의 혼합물을 수용하도록 구성된, 튜브 내에 포함된 섹션이 광원에 대한 노출을 위해 충분히 길기만 한다면, 연속 유동 반응기 전체가 그러한 투명한 튜브로 반드시 구성될 필요는 없다.

[0065] 일 실시 형태는 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다:

[0066] [화학식 (I)]



[0067]

[0068] 화학식 (I)에서, R¹ 및 R²는 각각 개별적으로, 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 모노사이클릭 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 (C₆₋₁₀ 아릴)알킬, 선택적으로 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C₅₋₁₀ 헤테로아릴)알킬, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

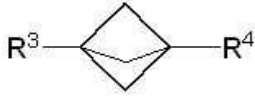
또는 R¹과 R²와 이들이 함께 부착되어 있는 질소는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다. 다양한 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 제조 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 마그네슘 아미드 시약과, [1.1.1]프로펠란을 마그네슘 아미드 시약과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된

다. 다양한 실시 형태에서, 마그네슘 아마이드 시약은 R^1R^2NMgCl , R^1R^2NMgBr , $R^1R^2NMgCl \cdot LiCl$ 및 $R^1R^2NMgBr \cdot LiBr$ 로부터 선택되는 적어도 하나를 포함한다.

[0069] 일 실시 형태는 화학식 (II)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다:

[0070] [화학식 (II)]

[0071]



[0072] 화학식 (II)에서, R^3 은 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

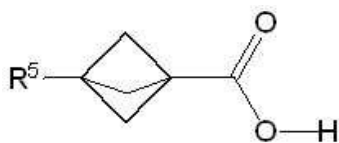
[0073] 화학식 (II)에서, R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0074] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (II)의 화합물의 제조 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다. 화학식 R^3-MX^1 및 화학식 R^4-X^2 에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로, 할라이드 및 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 R^3-MX^1 에서, M은 마그네슘 또는 리튬이다. 예를 들어, 화학식 R^3-MX^1 의 시약은 화학식 R^3-MgX^1 의 그리냐르(Grignard) 시약일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 Pd 촉매 및 Ni 촉매로 이루어진 군으로부터 선택되는 전이 금속 촉매의 존재를 포함한다. 예를 들어, 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 연속 유동 반응기 내에서 전이 금속 촉매를, [1.1.1]프로펠란, 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물을 포함하는 앞서 형성된 혼합물과 혼합하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 반응 조건은 아연 염, 예컨대 $ZnCl_2$ 및/또는 $ZnBr_2$ 의 존재를 포함한다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 반응 조건은 연속 유동 반응기 내에서 아연 염을, [1.1.1]프로펠란, 화학식 R^3-MX^1 의 시약 및 화학식 R^4-X^2 의 화합물과 혼합하는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서는, 아연 염을 [1.1.1]프로펠란 및 화학식 R^3-MX^1 의 시약의 첨가 후에 혼합한다. 아연 염이 첨가된 후에, 이어서 화학식 R^4-X^2 의 화합물 및 전이 금속 촉매를 그 혼합물에 첨가한다.

[0075] 일 실시 형태는 화학식 (III)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다:

[0076] [화학식 (III)]

[0077]

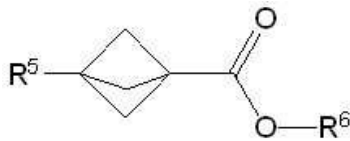


[0078] 에서, R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0079] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (III)의 화합물의 제조 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 이산화탄소와, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 이산화탄소와 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다. 화학식 R^5X^3 에서, R^5 는 상기에 정의된 바와 같으며, X^3 은 리튬 할라이드, 리튬 유사할라이드, 아연 할라이드, 아연 유사할라이드, 마그네슘 할라이드, 및 마그네슘 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 일 실시 형태는 화학식 (IV)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다:

[0081] [화학식 (IV)]



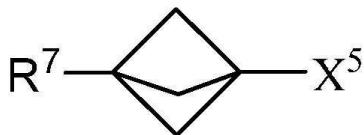
[0082]

[0083] 화학식 (IV)에서, R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6 은 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴이다.

[0084] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (IV)의 화합물의 제조 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 화학식 R^5X^3 의 화합물 및 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5X^3 의 화합물과 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 (IV)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다. 화학식 R^5X^3 에서, R^5 는 상기에 정의된 바와 같으며, X^3 은 리튬 할라이드, 리튬 유사할라이드, 마그네슘 할라이드, 및 마그네슘 유사할라이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 $X^4-CO_2R^6$ 에서, R^6 은 상기에 정의된 바와 같으며, X^4 는 할라이드 또는 유사할라이드이다.

[0085] 일 실시 형태는 화학식 (V)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다:

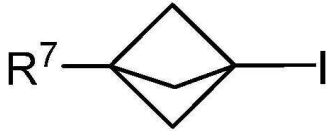
[0086] [화학식 (V)]



[0087]

[0088] 화학식 (V)에서, X^5 는 요오다이드(I) 또는 브로마이드(Br)이고, R^7 은 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, X^5 는 요오다이드이고, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (Va)로 나타낸다:

[0089] [화학식 (Va)]

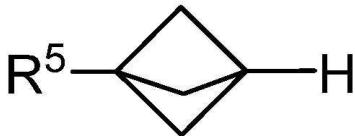


[0090]

[0091] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (V)의 화합물의 제조 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 화학식 R^7-X^5 의 화합물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^7-X^5 의 화합물과 반응시켜 화학식 (V)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다. 화학식 R^7-X^5 및 화학식 (Va)에서, R^7 은 화학식 (V)의 화합물에 대하여 상기에 정의된 바와 같다.

[0092] 일 실시 형태는 화학식 (VI)의 화합물을 제조하기 위한 연속 유동 공정을 제공한다:

[0093] [화학식 (VI)]



[0094]

[0095] 화학식 (VI)에서, R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{5-10} 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 헥테로아릴 및 선택적으로 치환된 헥테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0096] 다양한 실시 형태에서, 화학식 (VI)의 화합물의 제조 공정은 연속 유동 반응기 내에서 [1.1.1]프로펠란 조성물을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 물과, [1.1.1]프로펠란을 화학식 R^5-X^3 의 화합물 및 물과 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 생성하도록 선택된 반응 조건 하에서, 혼합하는 단계를 포함한다. [1.1.1]프로펠란 조성물은 전통적인 배치 방법에 의한 방식 또는 본 명세서에 기재된 연속 유동 방법에 의한 방식을 포함한 다양한 방식으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 본 명세서에 기재된 바와 같은 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 반응 조건은 반응 동안 형성된 불용성 성분에 의한 연속 유동 반응기의 막힘을 최소화하도록 선택된다. 화학식 R^5X^3 은 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[0097] 실시예 1 내지 실시예 4

[0098] 도 3에 개략적으로 도시된 바와 같이 정적 혼합기(305), T-혼합기(310) 및 2개의 스테이지(315, 320)로 관형 반응기(300)를 구성하였다. 유기금속 시약(메틸리튬(MeLi), 디에틸에테르 중 1.6 M)의 여과된 스트림(325)을 예비냉각시키고, 예비냉각된 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판(2-메틸테트라하이드로푸란(2-MeTHF) 중 1.0 M)의 스트림과, 관형 반응기(300) 내에서 혼합기(305, 310)를 사용하여 혼합하여 [1.1.1]프로펠란, LiCl 염, LiBr 염 및 메틸브로마이드를 형성하였다. 메틸리튬의 화학량론은 2.2 당량이었으며, 4.4 mL/min의 총 유량을 사용하였다. 주사기 펌프(335, 340)를 사용하여 유기금속 시약 및 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 전달함으로써 유량을 제어하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 제1 스테이지(315)에서 별도의 0.2 mL 냉각 루프(345, 350)를 사용하여 유기금속 시약 및 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판 각각에 대해 혼합 전 예비냉각을 달성하였다. 혼합기(305, 310)는 도 3에 도시된 바와 같이 제1 스테이지(315)에 위치하고, 반응기 튜브의 직경과 대략 동일한 직경을 갖는 29-요소 인라인 정적 혼합기(305) 및 T-접합부(T-혼합기)(310)를 포함하였다. 정적 혼합기(305)는 층류 상태로의 혼합을 달성하도록 카운터헬릭스(counterhelice)를 포함한다. 제1 스테이지(315)에서의 체류 시간은 0.5분이고, 제2 스테이지(320)에서의 체류 시간은 2.0분이었다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 생성된 [1.1.1]프로펠란(390)을 -78°C 의 온도에서 수집하였다.

[0099] 생성된 [1.1.1]프로펠란(390)의 수율에 대한 반응 온도의 영향이 표 2에 나타낸 바와 같이 결정되었다. 상세하

계는, 제1 스테이지(315)의 온도는 -40℃ 내지 0℃의 범위에 걸쳐 변동시킨 반면, 제2 스테이지(320)는 0℃에서 유지하였다.

[0100] [표 2]

번호	제 1 스테이지(℃)	수율
1	-40	45
2	-20	57
3	-10	64
4	0	62

[0101]

[0102] 표 2에 나타난 데이터는, 예시된 반응 조건 하에서 제1 스테이지 반응 온도를 증가시키는 것이 수율에 유익한 효과를 가졌음을 나타낸다. 관형 반응기(300) 내에서의 약간의 염 침전이 -20℃에서 관찰되었으며(실시예 2), 약간의 염 막힘 문제가 0℃에서 관찰되었다(실시예 4). 양쪽 스테이지(315, 320)가 실시예 4에서는 0℃였으며, 이에 따라 총 체류 시간이 2.5분이고 총 부피가 11 mL일 때의 0℃에서의 단일 스테이지의 영향을 예시한다는 것에 유의하여야 한다.

[0103] 실시예 5 내지 실시예 7

[0104] 도 4에 개략적으로 도시된 바와 같이 정적 혼합기(305), T-혼합기(310) 및 2개의 스테이지(315, 320)로 구성된 관형 반응기(300) 내에서 [1.1.1]프로펠란의 수율에 대한 체류 시간의 영향을 결정하였다. 다양한 양의 1/8 인치 튜브를 제2 스테이지의 하류 부분에 추가함으로써 제2 스테이지의 체류 시간을 변동시켰다. 그 밖의 반응기 구성 및 반응 조건은 실시예 3에 대해 전술된 바와 같았다.

[0105] [표 3]

번호	부피(mL)	체류 시간(제 2 스테이지)	수율
5	8.8	2.0 분	57
6	17.6	4.0 분	60
7	26.4	6.0 분	52

[0106]

[0107] 표 3에 제시된 결과는, 생성된 [1.1.1]프로펠란의 수율이 예시된 반응 조건 하에서 제2 스테이지(0℃)의 체류 시간에 대해 비교적 민감하지 않음을 나타낸다. 그러나, 침전된 염에 의한 막힘 수준의 증가가 더 긴 체류 시간에서 관찰되었다. 염 막힘은 최단 체류 시간에서는 대체로 부재하였다(실시예 5).

[0108] 실시예 8 및 실시예 9

[0109] 도 5a에 개략적으로 도시된 바와 같이 인라인 정적 혼합기(305), T-혼합기(310) 및 2개의 스테이지(315, 320)로 구성된 관형 반응기(300) 내에서, 유기금속 시약으로서 MeLi 대신에 MeLi-LiBr 착물(326)을 사용한 것의 영향을 결정하였다. 사용된 MeLi-LiBr 착물(326)은 다이에틸에테르 중 1.43 M 용액으로서, 이는 사전여과를 필요로 하지 않았다.

[0110] 실시예 8의 경우, 그 밖의 반응기 구성 및 반응 조건은 실시예 3에 대해 전술된 바와 같았다. 도 5a는 상당한 반응기 막힘(355)이 예시된 조건 하에서 일어났음을 예시한다.

[0111] 실시예 9의 경우, 반응기 구성 및 반응 조건은, 도 5b에 도시된 바와 같이, 관형 반응기(300)가 제1 스테이지(315)에서 MeLi-LiBr 착물(326)을 위한 예비냉각 루프를 포함하지 않고, 더 큰 직경의 정적 혼합기(306)(반응기 튜브 직경의 약 2배)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 8에 기재된 바와 같았다. 막힘은 발생하지 않았으며, 생성된 [1.1.1]프로펠란(390)의 80% 수율이 얻어졌다.

[0112] 실시예 10 내지 실시예 15

[0113] 유기금속 시약으로서 MeLi 또는 MeLi-LiBr 착물 대신에 페닐리튬(PhLi)을 사용한 것의 영향을 결정하였다. 반응기 구성 및 반응 조건은, MeLi-LiBr 착물(326) 대신에 다이부틸 에테르 중 1.9 M 용액으로서의 PhLi를 사용하고, 제2 스테이지(320)를 실온에서 수행하고, 제1 스테이지(315)의 반응 온도를 표 4에 나타난 바와 같이 변동시킨 것을 제외하고는, 실시예 8에 기재되고 도 5a에 개략적으로 도시된 바와 같았다. 실시예 10 내지 실시예

14에 대해서는 더 작은 직경의 정적 혼합기(305)(반응기 튜브 직경과 대략 동일함)를 사용하고, 실시예 15에 대해서는 더 큰 직경의 T-혼합기(310)(반응기 튜브 직경의 약 2배)와 함께 더 큰 직경의 정적 혼합기(305)(반응기 튜브 직경의 약 2배)를 사용하였다. 체류 시간은 제1 스테이지에서 0.55분이었고, 제2 스테이지(실온)에서 2.2분이었다.

[0114] [표 4]

번호	제 1 스테이지(°C)	주석
10	20	더 작은 직경의 혼합기, 염 막힘
11	0	더 작은 직경의 혼합기, 염 막힘
12	-10	더 작은 직경의 혼합기, 염 막힘
13	-30	더 작은 직경의 혼합기, 염 막힘
14	-60	더 작은 직경의 혼합기, PhLi 막힘
15	-30	더 큰 직경의 혼합기, 58% 수율의 [1.1.1]프로펠란

[0115]

[0116] 표 4에 제시된 결과는, MeLi 또는 MeLi-LiBr 착물과 대비하여, PhLi의 사용이 실시예 10 내지 실시예 14의 반응기 구성 및 반응 조건 하에서 반응기 막힘을 야기하는 경향이 더 크다는 것을 나타낸다. 그러나, 그러한 막힘 문제는 실시예 15에서 더 큰 직경의 정적 혼합기, 더 큰 직경의 T-혼합기 및 -30°C의 제1 스테이지 온도를 사용함으로써 감소되었다.

[0117] 실시예 16 내지 실시예 24

[0118] 반응기 구성 및 반응 조건은, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 위한 용매로서 (2-MeTHF 대신에) 테트라하이드로푸란(THF)을 사용하고, 제1 스테이지의 반응 온도, 제2 스테이지의 체류 시간, PhLi의 당량 및 정적 혼합기의 크기를 표 5에 나타낸 바와 같이 변동시킨 것을 제외하고는, 실시예 15에 기재된 바와 같았다.

[0119] [표 5]

번호	제 1 스테이지(°C)	체류 시간 (제 2 스테이지, 분)	PhLi의 당량	수율(%)	주석
16	-30	2.2	2.2	70	더 큰 직경의 혼합기
17	-20	2.2	2.2	--	더 작은 직경의 혼합기, 막힘
18	-20	2.2	2.2	68	더 큰 직경의 혼합기
19	-10	2.2	2.2	68	더 큰 직경의 혼합기
20	-10	4.4	2.2	72	더 큰 직경의 혼합기
21	0	2.2	2.2	74	더 큰 직경의 혼합기
22	0	4.4	2.2	73	더 큰 직경의 혼합기
23	0	2.2	2.0	73	더 큰 직경의 혼합기
24	0	2.2	2.1	81	더 큰 직경의 혼합기

[0120]

[0121] 실시예 10 내지 실시예 15와 대비하여, 표 5에 제시된 결과는, 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 위한 용매로서 2-MeTHF 대신에 THF를 사용함으로써 다양한 반응기 구성 및 반응 조건 하에서 막힘의 감소와 함께, 생성된 [1.1.1]프로펠란의 더 높은 수율이 얻어질 수 있음을 나타낸다. 실시예 24에서, 2.1 당량의 PhLi를 사용하였을 때, [1.1.1]프로펠란의 최고 수율(81%)이 얻어졌다.

[0122] 실시예 25 내지 실시예 27

[0123] 반응기 구성 및 반응 조건은, PhLi(327)의 당량을 표 6에 나타낸 바와 같이 변동시키고, 관형 반응기(300)를 도

6에 도시된 바와 같이, 제1 스테이지(0℃)에서 상기 다양한 실시예에서 사용된 더 작은 수평으로 배향된 인라인 정적 혼합기 대신에 더 큰 직경(반응기 튜브 직경의 약 2배)의 수직으로 배향된 인라인 정적 혼합기(305)로 구성된 것을 제외하고는, 실시예 21에 기재된 바와 같았다. 표 6에 제시된 결과는, 예시된 반응기 구성 및 반응 조건 하에서 막힘의 감소와 함께, 생성된 [1.1.1]프로펠란의 더 높은 수율이 얻어질 수 있음을 나타낸다. 이들 결과는 또한 2.1 당량의 PhLi를 사용하였을 때 [1.1.1]프로펠란의 최고 수율(86%)이 얻어졌고(실시예 27), 더 큰 직경의 수직으로 배향된 인라인 정적 혼합기(305)의 사용이 이들 반응 조건 하에서 수율을 향상시켰음(실시예 24와 실시예 27 비교)을 보여준다.

[0124] [표 6]

번호	PhLi 의 당량	수율(%)
25	2.2	69
26	2.1	86
27	2.0	72

[0125]

[0126] 실시예 28

[0127] 도 7에 개략적으로 도시된 바와 같이, 2개의 정적 혼합기(305, 306) 및 3개의 스테이지(315, 320, 321)로 구성된 관형 반응기(300)를 사용하여 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물(390)을 제조하였다. 도 3 및 도 4와 대비하여, 도 7의 구성은 제1 스테이지(315)(-10℃)에서 더 큰 직경(반응기 튜브 직경의 약 2배)의 수직으로 배향된 인라인 정적 혼합기(306)를 이용한다. 도 7의 구성은 또한 (도 3 및 도 4의 것들과 대비하여) 제3 스테이지(321)를 추가하며, 여기서 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 염을 첨가된 물(360)과 혼합하여 염-함유 수성상을 형성하고, 이어서 이것을 도시된 막 분리기(365)를 통해 생성된 [1.1.1]프로펠란으로부터 분리하여, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 조성물(390)을 생성한다.

[0128] 도 7은 2개의 스테이지(315, 320)에서 메틸리튬의 스트림(325)을 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판의 스트림(330)과 혼합하여 [1.1.1]프로펠란을 생성하는 것을 도시하는데, 이는, 더 큰 직경의 수직으로 배향된 정적 혼합기(306)를 사용하여 제1 스테이지에서 혼합을 제공한 것을 제외하고는, 실시예 3에서 전술적으로 전술된 바와 같다. 도 7에 도시된 바와 같이, 제2 스테이지(320)(0℃)로부터 나오는, 생성된 [1.1.1]프로펠란 및 염을 제3 스테이지(321)에서 물(360)과 혼합하였다. 물(360) 스트림을 2.0 mL/min의 유량으로 관형 반응기(300) 내로 펌핑하고, 정적 혼합기(305a) 및 T-혼합기(310a)를 사용하여, 나오는 [1.1.1]프로펠란/염 스트림과 신속하게 혼합하였다. 이어서, 유기 상([1.1.1]프로펠란을 함유함)과 수성 상(염을 함유함)의 혼합물을 막 분리기(365)를 사용하여 인라인으로 분리하여, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 용액 스트림(390)을 생성하였다.

[0129] 실시예 29

[0130] 도 8에 개략적으로 도시된 바와 같이 정적 혼합기(305), T-혼합기(310) 및 승온 스테이지(322)로 관형 반응기(300)를 구성하였다. 3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔(1 당량), CHBr₃(5 당량), 18-크라운-6(5 몰%), 피나콜(8.5 몰%), 및 메틸렌 클로라이드(4 부피)를 함유하는 유기 스트림(328)을 관형 반응기(300) 내에서 혼합기(305, 310)를 사용하여 약 70℃에서 33% NaOH 수용액 스트림(329)과 혼합하여 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판(330)을 형성하였다. 배압 조절기(370)를 사용하여 그리고 주사기 펌프(335, 340)를 사용하여 유기 스트림 및 수성 스트림을 전달함으로써 유량을 제어하였다. 혼합기(335, 340)는 도 8에 도시된 바와 같이 승온 스테이지(322)에 위치하고, 반응기 튜브의 직경과 대략 동일한 직경을 갖는 29-요소 인라인 정적 혼합기(305) 및 T-접합부(T-혼합기)(310)를 포함하였다. 정적 혼합기(305)는 층류 상태로의 2상 스트림의 혼합을 달성하도록 카운터헬릭스를 포함한다. 승온 스테이지(322)에서의 체류 시간은 약 1시간이었다. 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판(330)의 수율은 약 9%였다.

[0131] 실시예 30 내지 실시예 38

[0132] 도 9에 개략적으로 도시된 바와 같이 정적 혼합기(305), T-혼합기(310) 및 승온 스테이지(323)로 관형 반응기(300)를 구성하였다. 인돌린 및 아이소프로필 MgCl·LiCl을 함유하는 일련의 마그네슘 아미드 용액(331)("터보" 인돌린 용액)을 표 7에 나타낸 용매로 제조하였다. 승온 스테이지(323)에서의 체류 시간 및 온도를 변동시키는 것의 영향을 평가하였다. 각각의 실시예에서는, 지시된 마그네슘 아미드 용액(331)을 관형

반응기(300) 내에서 혼합기(305, 310)를 사용하여 약 65°C에서 테트라하이드로푸란 중 [1.1.1]프로펠란(332)의 여과된 용액과 혼합하여 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)인돌린(391)을 형성하였다. 배압 조절기(370)를 사용하여 그리고 주사기 펌프(335, 340)를 사용하여 2개의 시약 스트림을 전달함으로써 유량을 제어하였다. 혼합기(305, 310)는 도 9에 도시된 바와 같이 승온 스테이지(323) 앞에 위치하고, 반응기 튜브의 직경과 대략 동일한 직경을 갖는 29-요소 인라인 정적 혼합기(305) 및 T-접합부(T-혼합기)(310)를 포함하였다. 정적 혼합기(305)는 층류 상태로의 합해진 스트림의 혼합을 달성하도록 카운터헬릭스를 포함한다. 용매, 및 승온 스테이지(323)에서의 체류 시간 및 온도를 표 7에 나타낸 바와 같이 변동시켰다.

[0133] [표 7]

번호	용매	온도 (°C)	체류 시간(분)	수율, %	주석
30	Bu ₂ O/THF	65	148	30	염 막힘
31	Bu ₂ O/THF	65	65	12	염 막힘
32	Bu ₂ O/THF	65	32	27	
33	Bu ₂ O/THF	65	16	22	
34	THF	75	16	20	
35	THF	85	16	11	
36	THF	95	16	19	
37	THF	105	16	30	
38	THF	105	8	14	

[0134]

[0135] 표 7에 제시된 결과는 더 짧은 체류 시간, 더 높은 반응 온도, 및 용매로서 THF의 사용이 염에 의한 반응기 막힘을 더 적게 하였음을 보여준다(예를 들어, 실시예 30과 실시예 37 비교).

[0136] 실시예 39 내지 실시예 41

[0137] 반응기 구성 및 반응 조건은, 인돌린 대신에 (R)-*N*-벤질-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민을 사용하여 마그네슘 아미드 용액을 제조하고 체류 시간을 표 8에 제시된 바와 같이 변동시킨 것을 제외하고는, 실시예 37 및 실시예 38에 기재된 바와 같았다.

[0138] [표 8]

번호	체류 시간(분)	수율, %
39	32	-
40	16	38
41	8	33

[0139]

[0140] 표 8에 제시된 결과는, 실시예 30 내지 실시예 38에서와 같이 구성된 반응기가 (R)-*N*-벤질-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민과 [1.1.1]프로펠란의 "터보" 아미드 반응에 사용되어 (R)-*N*-(1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-일)-*N*-벤질 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민을 형성할 수 있었음을 보여준다.

[0141] 실시예 42 내지 실시예 44

[0142] 도 10에 개략적으로 도시된 바와 같이 배압 조절기(370), 인라인 유동 적외선(IR) 모니터(375), 및 온도 프로브(381)가 구비된 365 nm LED(100 W)(380)로 관형 반응기(300)를 구성하였다. (문헌[K.R. Mondanaro and W.P. Dailey, Org. Synth. 75 (1998) p. 98]에 따라 제조된) 펜탄/Et₂O 중 [1.1.1]프로펠란의 증류된 용액을 1.13 몰당량의 2,3-부탄다이온과 혼합하여 혼합물(333)을 형성하고, 이것을 다양한 체류 시간으로 반응기(300)를 통해 유동시켜 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄(392)의 수율에 대한 영향을 결정하였다. 표 9에 제시된 결과는 365 nm LED 라이트(380)에 대한 노출 후 약 2.5분 이내에 반응이 안정 상태에 도달하였으며, 이때 정량적 가스 크로마토그래피(GC) 및 농도 검정에 기초하여 추정된 수율은 70% 초과임을 나타낸다.

[0143] [표 9]

번호	체류 시간	[1.1.1]프로펠란의 GC 면적 %	생성물의 GC 면적 %	추정된 수율(%)
42	10	6	91	N.D.
43	5	6	91	71%
44	2.5	6	91	72%

[0144]

[0145] 실시예 45 내지 실시예 47

[0146] 반응기 구성 및 반응 조건은, 증류 또는 수성 켄칭(aqueous quench) 중 어느 하나를 사용하여 실시예 1 내지 실시예 4 및 실시예 25 내지 실시예 28에 기재된 MeLi 또는 PhLi 공정으로부터 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 용액을 생성한 후, 수성 상을 분리한 것을 제외하고는, 실시예 42 내지 실시예 44에 기재된 바와 같았다. 표 10에서의 결과는 증류된 [1.1.1]프로펠란이 수성 후처리에 의해 단리된 [1.1.1]프로펠란보다 더 유리한 반응 속도를 가짐을 보여준다.

[0147] [표 10]

조건	45: 증류되지 않은 [1.1.1]프로펠란	46: 증류된 [1.1.1]프로펠란	47: 증류되지 않은 [1.1.1]프로펠란
유기금속 시약	MeLi	PhLi	PhLi
수성 켄칭	있음	없음	있음
90% 초과 생성물 전환율(GC)에 대한 체류 시간	60 분	2.5 분	30 분

[0148]

[0149] 실시예 48

[0150] 도 11에 개략적으로 도시된 바와 같은 반응기(300) 구성은 하기와 같았다: PhLi 스트림 및 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판 스트림(327, 330)의 예비냉각을 위한 2 x 0.5 mL의 각각의 FEP 튜브(1/16" OD, 1/32" ID)(301), 이어서 T-혼합기(310) 및 1/4" Koflo 정적 혼합기(21개의 요소, 7")(305). 이들 부품을 제1 스테이지(315)를 위한 0°C 얼음/물 배스 중에 담갔다. 관형 반응기(300)의 제2 스테이지(320) 내의 다른 11 mL의 1/8" OD FEP 튜브(302)가 22 내지 23°C의 주위 온도에서 정적 혼합기(305)를 뒤따랐다. 관형 반응기(300)의 제2 스테이지(320)로부터 빠져나가는 조(stream) 스트림 [1.1.1]프로펠란(390)을 드라이아이스-냉각된 플라스크 내에 수집하고, 이어서 회전증발기(rotavap)를 통해 증류시켜 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란을 생성하였다. 제3 스테이지(324)에서, 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란을 2,3-부탄다이온과 혼합하여 혼합물(333)을 형성하였다. 이어서, 실시예 42 내지 실시예 44에 관하여 전반적으로 전술된 방식으로 혼합물(300)을 제4 스테이지(385)에서 반응기(300)를 통해 유동시켜 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]헵탄(392)을 생성하였다. 추가의 실험 상세사항들이 하기에 제공된다.

[0151] 유동 광반응기(380): 1 x 100 W 365 nm UV LED 칩. 램프로부터의 광을 원형 FEP 코일 반응기의 상부에 집속시켰다. 부피 15 mL 코일의 FEP 반응기를 광반응기(380)의 반사 돔(약 10 cm 직경)의 오후한 면에 배치하였다. 공기 피지를 사용하여 광 노출 및 가능한 반응 발열로부터 발생된 열을 제거하였다. 30 psi 배압 조절기(370)를 반응기(300)의 단부 부근에 배치하였다.

[0152] 스톡 용액 A 및 B를 하기와 같이 제조하였다:

[0153] 스톡 용액 A(330): 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판을 용해시켜 THF 중 1.00 M 용액을 제조하였다. 전량 칼 피셔 적정(Coulometric Karl Fisher titration)으로 용액의 수분 농도가 392 ppm인 것으로 결정되었다.

[0154] 스톡 용액 B(327): Bu₂O 중 PhLi(1.9 M) 용액.

[0155] 스테이지 1 내지 스테이지 3(315, 320, 324): 스톡 용액 A(330) 및 스톡 용액 B(327)를 226분 동안 반응기(300)의 제1 스테이지(315)에 각각 1.8 mL/min(1.8 mmol/min, 1.00 당량) 및 2.00 mL/min(3.8 mmol/min, 2.1 당량)으로 펌핑하였다(총 407 mmol의 1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판). 조 생성물(390)을 드라이아이스 펠릿으로 냉각된 플라스크 내에 수집하였다. 수집된 조 슬러리 물질(390)을 드라이아이스 응축기

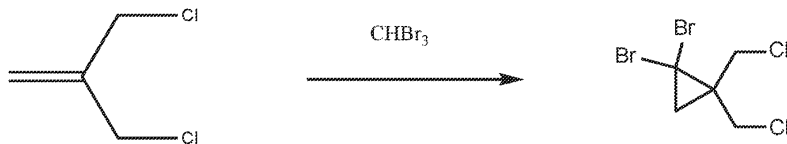
를 사용하여 Buchi 다이아프램 펌프 진공 하에서 Buchi 회전증발기를 사용하여 제3 스테이지(324)에서 증류시켰다. 잔류 슬러리를 THF와 2회 공비증류시키고(매회 100 mL씩), 실질적으로 염-무함유인 [1.1.1]프로펠란 용액을 얻었다(총 632 g 또는 707 mL).

[0156] 스테이지 4(385): 제3 스테이지(324)로부터의 [1.1.1]프로펠란 용액(707 mL, 0.6 M)을 2,3-부탄다이온(50.3 g, 584 mmol, 1.4 당량)과 혼합하고 THF(364 mL)로 희석시켜 1120 mL의 부피(약 0.36 M [1.1.1]프로펠란 이론적 농도)를 갖는 혼합물(333)을 제조하였다.

[0157] 혼합물(333)을 2.5분의 체류 시간으로 광반응기(380)를 통해 6 mL/min으로 펌핑하였다. 총 실행 시간은 대략 3 시간 15분이었다. GC 검정은 면적 기준으로 98% 초과 전환율을 나타내었다. 수집된 용액(392)을 50 내지 100 mL로 농축시키고 실온에서 침강시켜 생성물을 결정화하였다. 헥산(약 400 mL)을 첨가하여 결정화를 유도하였다. 25 g 생성물의 제1 수득물을 수집하였다. 모액을 농축시키고 -78°C에서 TBME/헥산(50/50)으로부터 2회 추가로 결정화하여 추가 11 g의 생성물을 얻었다. 총 36 g의 1,3-다이아세틸바이사이클로[1.1.1]펜탄을 얻었다(2 단계에 걸쳐 58%의 단리 수율; 100 W 램프 또는 120 g/kWh를 사용하여 12 g/h 생산성).

도면

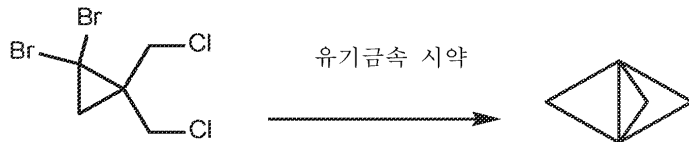
도면1a



3-클로로-2-(클로로메틸)프로프-1-엔

1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸)사이클로프로판

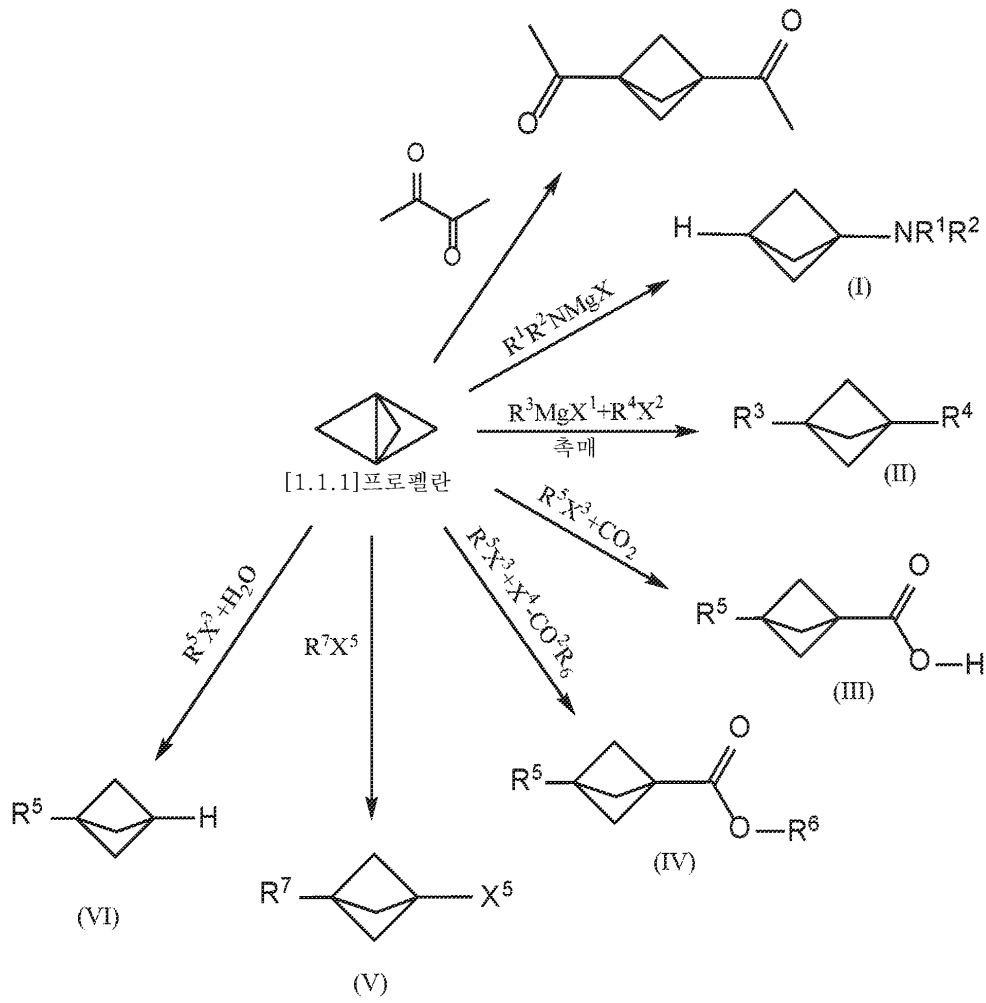
도면1b



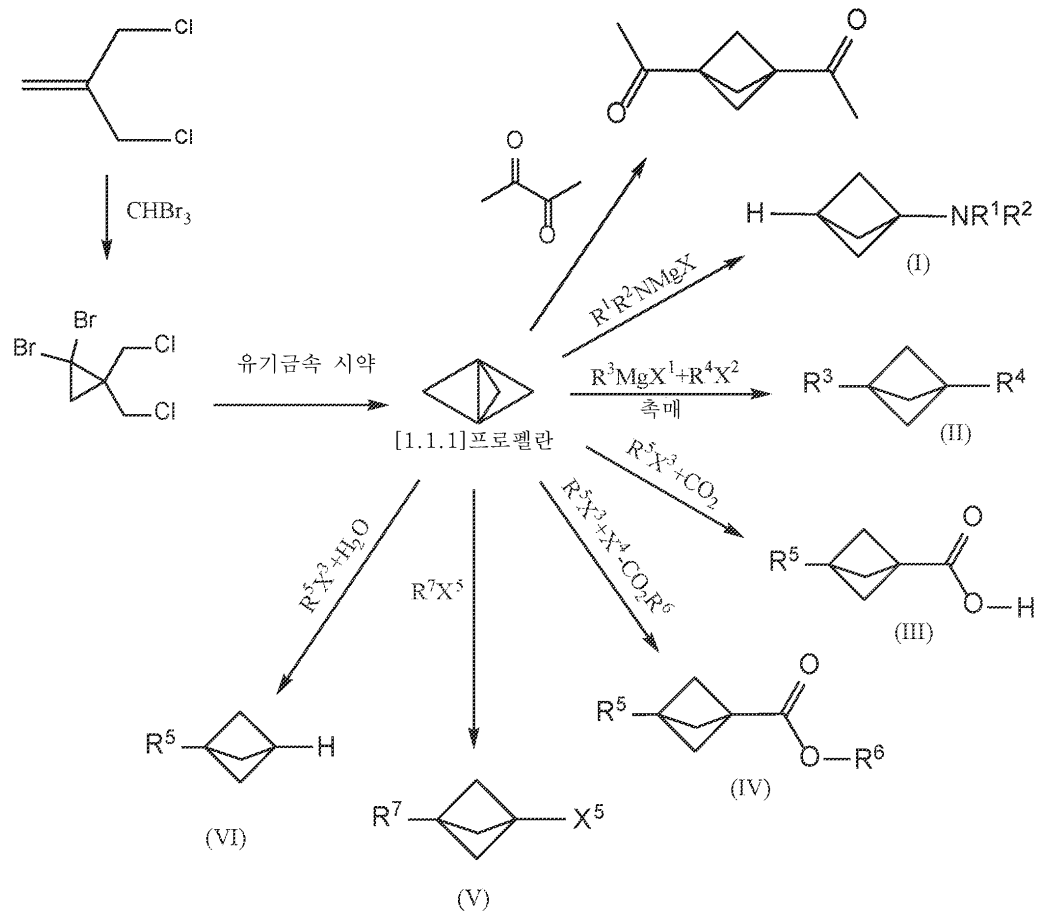
1,1-다이브로모-2,2-비스(클로로메틸) 사이클로프로판

[1.1.1]프로펠란

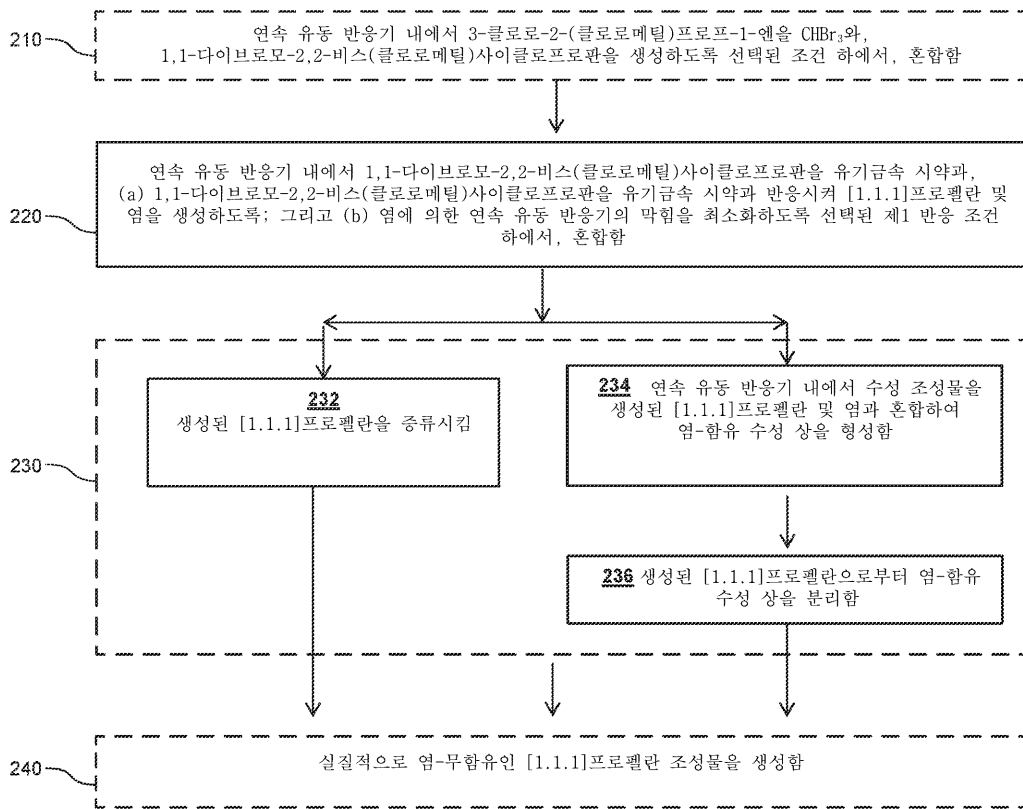
도면1c



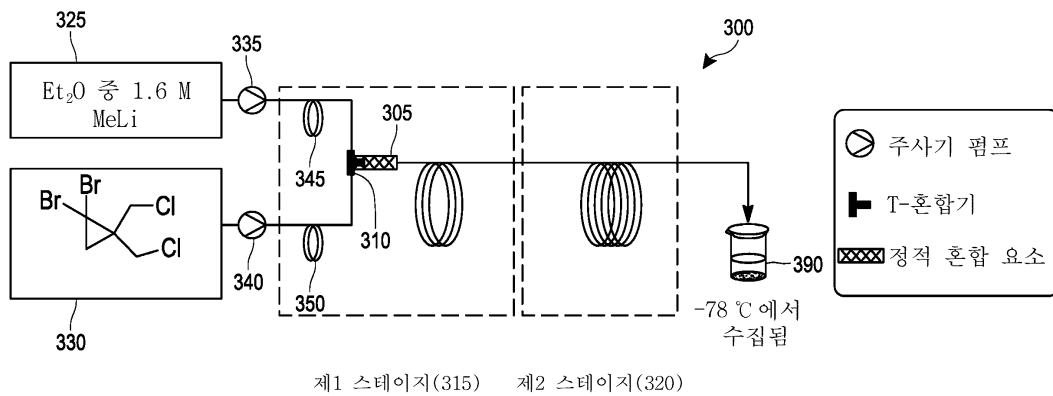
도면1d



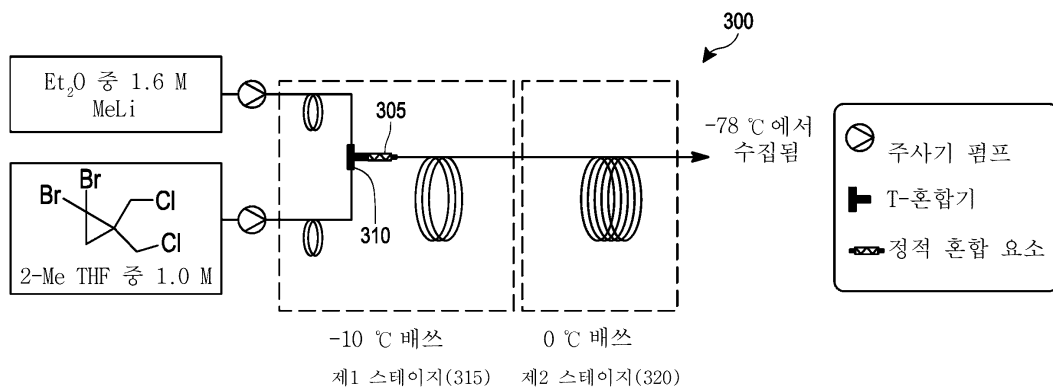
도면2



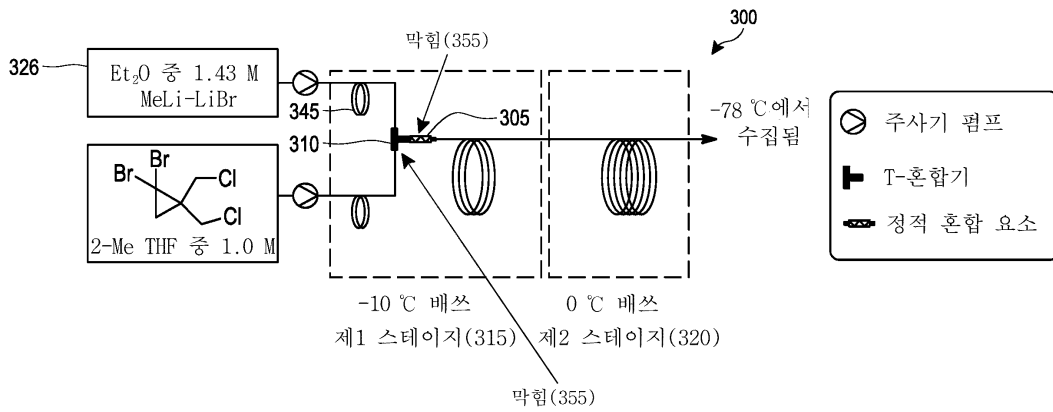
도면3



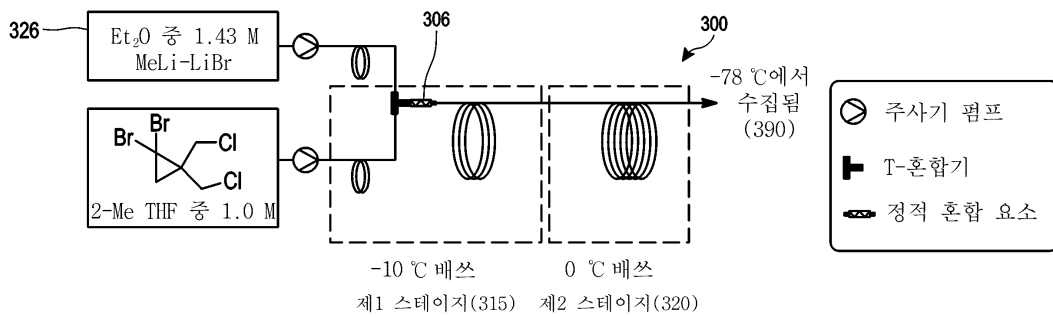
도면4



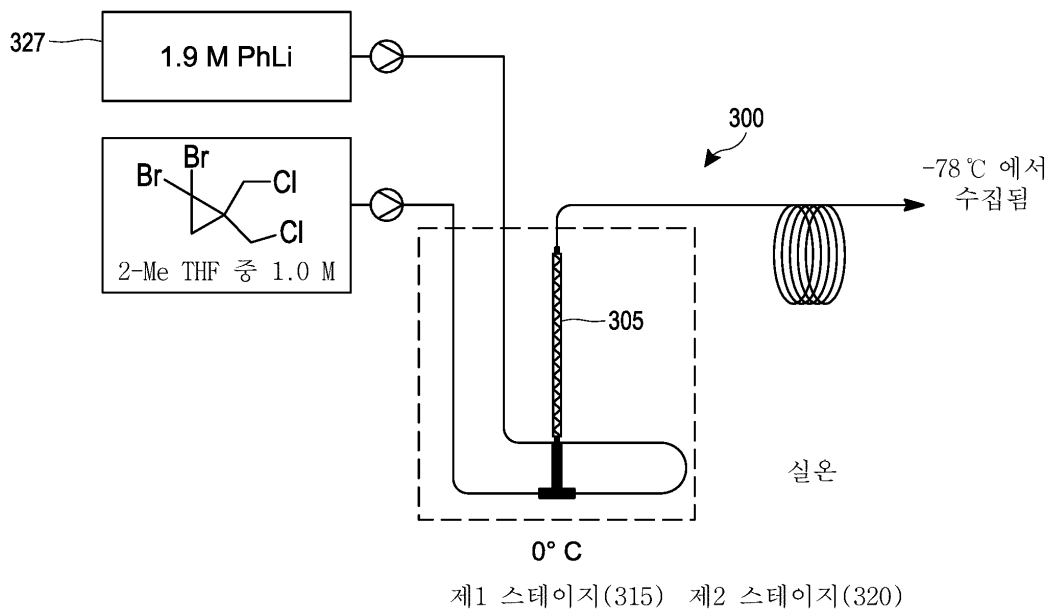
도면5a



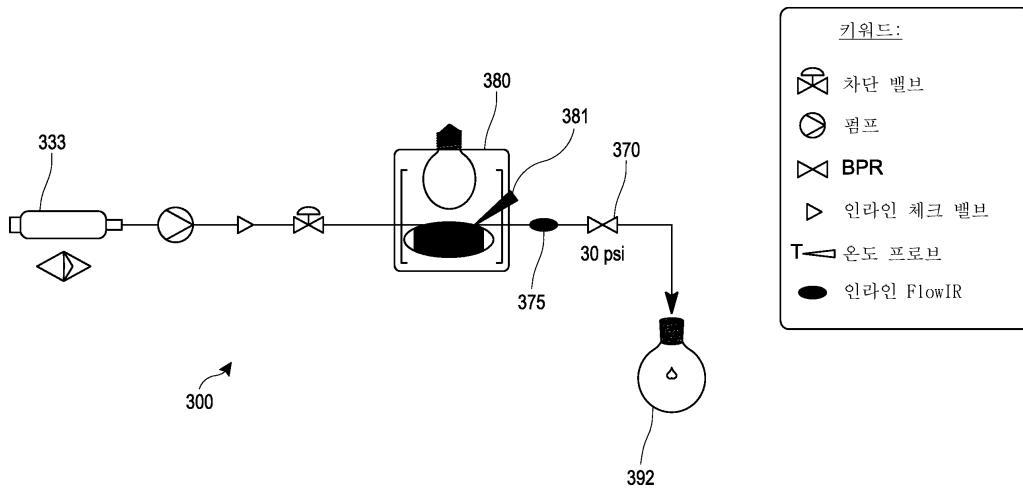
도면5b



도면6



도면10



도면11

