(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 221/22

(11) 공개번호 10-2005-0101177
(43) 공개일자 2005년10월20일

(21) 출원번호 10-2005-7013036
(22) 출원일자 2005년07월14일
번역문 제출일자 2005년07월14일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2004/000152
국제출원일자 2004년01월08일
(87) 국제공개번호 WO 2004/063164
국제공개일자 2004년07월29일

(30) 우선권주장 60/440,266 2003년01월15일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 핸필드, 로버트, 유진, 주니어
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리써치 앤드 디벨롭먼트
왓슨, 티머시, 제임스, 노먼
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리써치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) 아릴 융합된 폴리시클릭 락탐의 제조 방법

요약

본 발명은 신경학적 및 심리학적 질환 치료용 약제로서 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물의 합성시의 유용한 중간체인, 화학식 I의 아릴 융합된 폴리시클릭 락탐의 제조 방법에 관한 것이다.

색인어

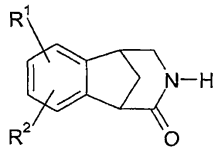
신경학적 질환, 심리학적 질환, 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물, 아릴 융합된 폴리시클릭 락탐, 탄소상 팔라듐 촉매

명세서

배경기술

본 발명은 하기 화학식 I의 아릴 융합된 폴리시클릭 락탐의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서, R^1 및 R^2는 아래에 정의한 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 신경학적 및 심리학적 질환 치료용 약제로서 활성을 보이는 특정 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물의 제조시의 유용한 중간체이다.

2000년 2월 25일 출원된 미국 특허 출원 제09/514002호에는 3-아미노메틸-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르의 제조 및 특정 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물의 합성시의 중간체로서 상기 화합물의 용도가 개시되어 있다.

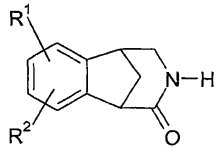
2002년 4월 4일 출원된 미국 특허 출원 제10/124,135호에는 화학식 I의 중간체로부터 아릴-융합된 아자폴리시클릭 화합물의 제조 방법이 개시되어 있다.

신경학적 및 심리학적 질환의 치료용 약제로서의 활성을 보이는 특정 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물의 합성, 조성물 및 사용 방법이 미국 특허 제6,410,550호에 개시되어 있다. 상기 특허 출원 및 특허는 그 전부가 본원에 참고로 포함된다.

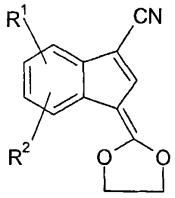
<발명의 개요>

본 발명은 수소첨가 촉매 및 산의 존재 하에 수소 기체 및 화학식 R^3OH의 알콜을 사용하여 하기 화학식 II의 화합물을 수소첨가시킴으로써 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



화학식 II



R^1 및 R^2는 수소, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 알콕시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 술포닐 알킬, 알킬아미노, 아미드, 에스테르, 아릴-알킬, 헤테로-알킬 및 아릴-알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고, R^3은 C_1-C_6 알킬이다.

촉매는 약 5% 내지 약 10% 탄소상 팔라듐이다. 바람직하게는, 촉매는 약 5% 탄소상 팔라듐이다. 바람직한 실시태양에서, R^3은 C_1 또는 C_2 알킬이다.

화학식 II의 화합물의 수소첨가에서, 니트릴기는 대응하는 아미노기로 환원된다.

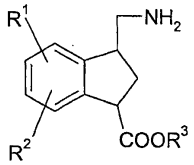
본 발명은 촉매 대 화학식 II의 화합물의 중량비 약 1:99 내지 약 10:90을 제공한다. 바람직하게는 중량비는 약 10:90이다.

탄소상 팔라듐 촉매는 물과 촉매의 혼합물로서 안전하게 보관된다. 일반적으로, 혼합물은 약 30 내지 약 60 중량%의 물을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 촉매는 약 50 중량%의 물을 포함한다.

산은 약 1:1의 산 대 아미노기의 당량비에서 존재한다. 적합한 산은 황산, 염산, 인산, 트리플루오로아세트산, 메탄 술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 아세트산, 포름산, 벤조산 및 살리실산을 포함한다. 바람직하게는, 산은 황산이다.

하기 화학식 III의 중간체 화합물은 화학식 R^3OH의 알콜을 포함하는 용매 중에서 염기로 처리함으로써 화학식 I의 화합물로 고리화된다. 바람직하게는, 염기는 I족 금속 알콕시드이다. 가장 바람직하게는, 염기는 나트륨 t-부톡시드이다.

화학식 III



화학식 III의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 고리화는 화학식 R^3OH (여기서 R^3은 C_1-C_6 알킬임)의 알콜을 포함하는 용매 중에서 수행된다. 바람직하게는, R^3은 C_1 또는 C_2 알킬이다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 화학식 III의 중간체 화합물은 화학식 III의 중간체의 사전 단리없이 화학식 I의 화합물로 고리화된다.

다른 실시태양에서, 화학식 III의 중간체 화합물은 화학식 I의 화합물로 전환되기 전에 단리된다. 화학식 III의 화합물은 R^3이 C_3 내지 C_6 알킬이고 아미노기가 산 부가염으로서 결합될 때 단리될 수 있다. 그 예는 p-톨루엔 술폰산, 만델산, 살리실산 및 타르타르산의 염을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.

바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은

10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2,4,6-트리엔-9-온;

3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

(+)-3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

(-)-3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

(+)-3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온; 및

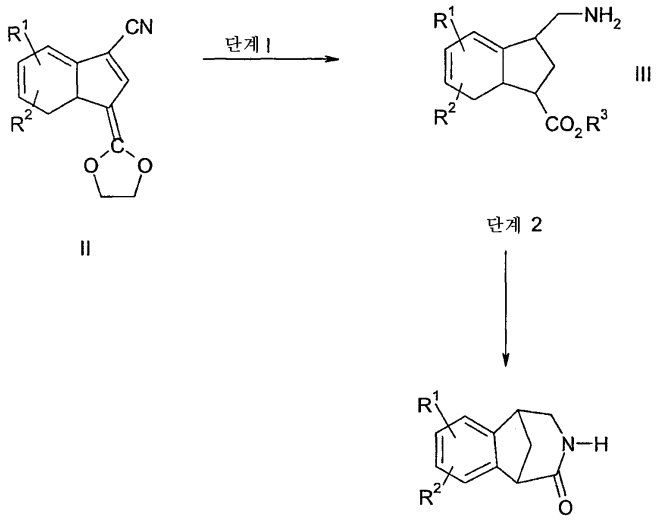
(-)-3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔

으로 이루어지는 군 중에서 선택된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 반응식 1로 제시되는 반응 순서에 의한 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

반응식 1



단계 1에서, 화학식 II의 화합물은 수소첨가 촉매, 화학식 R^3OH의 알콜 및 산의 존재 하에 화학식 III의 중간체 화합물로 수소첨가된다. 반응은 니트릴기의 대응하는 아민으로의 환원, 인덴 고리의 포화 및 케텐 아세탈의 화학식 $-CO_2R^3$의 대응하는 에스테르기로의 전환을 수반한다.

R^1 및 R^2는 수소, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 알콕시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 술포닐 알킬, 알킬아미노, 아미드, 에스테르, 아릴-알킬, 헤테로-알킬 및 아릴-알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고, R^3은 C_1-C_6 알킬이다.

단계 1 전환에 적합한 수소첨가 촉매는 일반적으로 안전상의 목적으로 촉매와 물의 혼합물로서 보관된다. 일반적으로, 수소첨가 촉매는 안전한 보관 및 처리를 위해 약 30 내지 약 60 중량%의 물을 포함한다.

물의 존재 하에 화학식 II 및 III의 화합물의 고유한 불안정성 때문에, 본 발명의 목적은 물의 도입에 대한 제한을 부여하는 촉매 및 수소첨가 조건을 선택하는 것이다. 촉매는 약 5% 내지 약 10% 탄소상 팔라듐, 바람직하게는 약 5% 탄소상 팔라듐이고, 촉매 대 화학식 II의 화합물의 중량비는 약 1:99 내지 약 10:90이다. 바람직하게는, 중량비는 약 10:90이다.

일반적으로, 반응식 1의 단계 1에 예시된 종류의 수소첨가 반응은 과량의 산의 존재 하에 수행된다. 본원에서 사용되는 용어 "과량의 산"은 화학식 III의 아미노기와 염으로서 결합되지 않은 산을 의미한다.

화학식 II의 화합물의 수소첨가를 산 대 아미노기의 당량비 약 2:1에서 수행할 때, 제조 수율이 매우 낮다. 상기 결과를 기초로 할 때 화학식 II 및 화학식 III의 화합물은 과량의 산의 존재 하에 불안정한 것으로 생각된다.

본 발명에서, 모든 산이 화학식 III의 아미노기와 염으로서 결합하도록 산 대 아미노 화합물의 당량비는 1:1이다.

수소첨가는 산, 예를 들어 황산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 또는 살리실산, 바람직하게는 황산, 포름산, 아세트산, 또는 파라-톨루엔술폰산, 가장 바람직하게는 황산의 존재 하에 수행한다. 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 프로판올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 또는 이들 용매의 임의의 혼합물, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올이다. 반응은 수소 분위기 내지 7 기압 (약 100 psi), 바람직하게는 3 내지 4 기압 (약 50 psi) 하에서 1 내지 48시간, 바람직하게는 12시간 동안 수행한다. 이에 의해 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있는 화학식 II의 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 1의 단계 1에 예시된 바와 같은 반응에 물 또는 산을 도입하는 것에 대한 제한을 부가하는 상기한 조건은 화학식 III의 중간체의 개선된 수율을 얻을 수 있는 화학적으로 안정한 환경을 제공한다.

본원에서 사용되는 용어 "불안정"은 물 또는 과량의 산의 존재 하에 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물이 겪게 되는 바람직하지 않은 화학적 부반응에 대한 잠재력을 의미한다. 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물이 바람직하지 않은 부반응을 겪을 때, 화학식 I의 화합물의 수율은 크게 저하된다. 용어 "화학적으로 안정한 환경"은 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물이 물 또는 산과의 바람직하지 않은 부반응을 겪을 비교적 낮은 잠재력을 제공하는 환경을 의미한다.

반응식 1의 단계 2는 화학식 I의 락탐의 형성이다. 화학식 III의 아미노산 에스테르는 염기, 예를 들어 나트륨 t-부톡시드, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 칼륨 메톡시드, 및 칼륨 에톡시드, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수소화나트륨, 트리에틸아민, 메틸이미다졸, 루트딘(lutdine), 피리딘, 메틸모르폴린, 에틸모르폴린 또는 디이소프로필에틸아민으로 처리된다. 바람직하게는, 염기는 I족 금속 알콕시드이다. 가장 바람직하게는, 염기는 나트륨 t-부톡시드이다. 알콕시드 염기는 바람직하게는 매우 낮은 수산화나트륨 함량을 갖는다.

적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 톨루엔, 또는 이들 용매의 임의의 혼합물, 바람직하게는 메탄올 또는 메탄올과 에틸 아세테이트의 혼합물이다. 반응은 0 내지 120 ℃의 온도, 바람직하게는 실온에서 수행된다. 반응은 화학식 I의 화합물을 생성시키기 위해 0.5시간 내지 72시간, 바람직하게는 6시간 동안 연장된다.

화학식 II 및 화학식 III의 화합물의 상기 부반응을 기초로 할 때, 단계 2의 용매는 최소량의 물을 함유한다.

바람직한 실시태양에서, 화학식 III의 중간체 화합물은 단계 2의 고리화 전에 단리되지 않는다. 염기는 화학식 III의 중간체의 여액에 직접 첨가된 후, 화학식 I의 락탐으로 고리화된다.

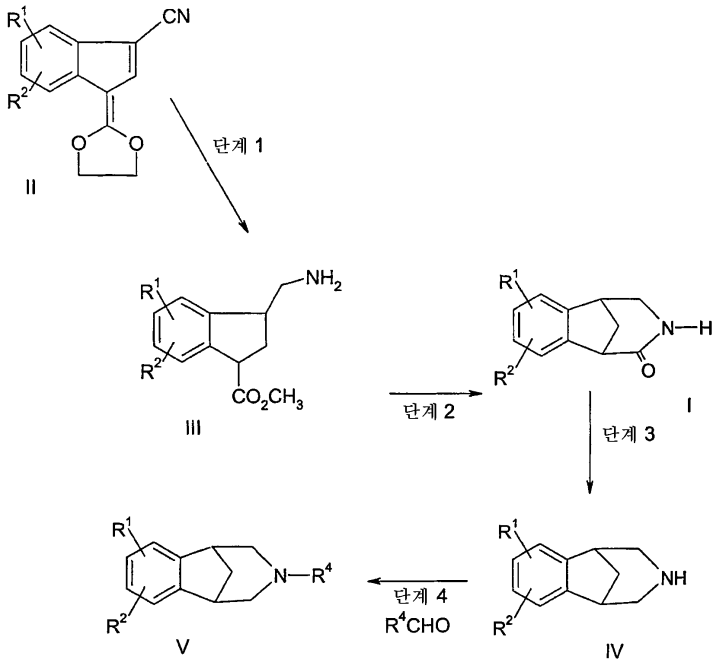
또다른 실시태양에서, R^3이 C_3 내지 C_8이고 아미노기가 산 부가염으로서 결합되는 화학식 III의 중간체 화합물이 단리될 수 있다. 그 예는 p-톨루엔 술폰산, 만델산, 살리실산, 및 타르타르산의 염을 포함하나, 이로 제한되지 않는다.

단리된 화합물의 형태로 또는 사전 단리되지 않은 용액으로서 화학식 III의 중간체는 상기 고리화 조건에 따라 화학식 I의 락탐으로 전환될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 신경학적 및 심리학적 질환 치료에 활성을 보이는 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물의 합성의 유용한 중간체이다.

화학식 II의 화합물의 화학식 IV의 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물로의 전환은 하기 반응식 2에 제시되어 있다.

반응식 2



상기 식에서, R^4는 수소, C_1-C_6 알킬, 비컨쥬게이션된 C_3-C_6 알케닐, 벤질 또는 C_1-C_6 알콕시이다.

단계 1에서, 화학식 II의 화합물의 수소첨가는 화학식 II의 중간체를 생성시키고, 이 중간체는 단계 2에서 메탄올 중에서 나트륨 t-부톡시드로 고리화되어 화학식 I의 락탐을 형성한다. 카르보닐 관능기는 단계 3에서 나트륨 보로히드라이드-보론트리플루오라이드로 환원되어 화학식 IV의 아릴 융합된 아자폴리시클릭 화합물을 생성시킨다.

화학식 IV의 구체적인 화합물의 예는 다음 화합물이다:

4-에티닐-5-클로로-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4,5-비스트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-클로로-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-아미노-10-아자-트리시클로[6.3.1.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-니트로-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-메틸-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔; 및

4,5-디플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.0^{2,7}]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-니트로-10-아자트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4,5-디니트로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4,5-디클로로-10-아자트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(+)-3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(+)-3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-에티닐-5-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(+)-4-에티닐-5-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(-)-4-에티닐-5-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔;

(+)-4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔; 및

(-)-4-플루오로-5-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔; 및

이들의 제약상 허용되는 염.

반응식 2의 단계 4에서, 화학식 V의 유도체는 화학식 IV의 2차 아민을 화학식 R^4CHO의 알데히드로 축합시켜 제조한다.

화학식 V의 화합물은 신경 니코틴 아세틸콜린 특이적 수용체 자리에 결합하고, 콜린 기능 조절에 유용하다. 상기 화합물은 염증성 장질환 (궤양성 직장염, 괴저성 농피증 및 크론 (Crohn) 질병을 포함하나 이로 제한되지 않음), 과민성 대장 증후군, 강직성 이긴장증, 만성 통증, 급성 통증, 복강 부전증, 낭염, 혈관수축, 불안증, 공황 질환, 우울증, 양극성 장애, 자폐증, 수면 장애, 시차 부적응, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 인지 장애, 고혈압, 폭식증, 거식증, 비만, 심장성 부정맥, 위산과다분비, 궤양, 갈색세포종, 진행성 핵상마비, 화학물질 의존증 및 중독 (예를 들어 니코틴 (및(또는) 담배 제품, 알콜, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 아편 또는 코카인 의존증 또는 중독), 두통, 편두통, 발작, 외상성 뇌손상 (TBI), 비만성 강박증 (OCD), 정신병, 헌팅톤 (Huntington) 무도병, 지연성 운동장애, 과운동증, 난독증, 정신분열증, 다경색성 치매, 노화 관련 인식 저하, 소박잘 간질을 포함하는 간질, 알쯔하이머(Alzheimer)형 노인성 치매 (AD), 파킨슨 (Parkinson) 질병 (PD), 주의력결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 및 튜렛 (Tourette) 증후군의 치료에 유용하다.

화학식 V의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 (이하 "활성 화합물")은 경구, 경피 (예를 들어 패치의 사용을 통해), 비내, 설하, 직장, 비경구 또는 국소 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 및 경구 투여가 바람직하다. 상기 화합물은 가장 바람직하게는 단일 또는 분할 투여로 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1500 mg의 투여량으로, 바람직하게는 1일당 약 0.1 내지 약 300 mg이 투여되지만, 치료 대상의 체중 및 상태 및 선택되는 특정 투여 경로에 따라 변경할 필요가 있을 것이다. 그러

나, 1일당 체중 1 kg당 약 0.001 mg 내지 약 10 mg의 투여 수준이 가장 바람직하게 사용된다. 또한, 치료 대상의 체중 및 상태 및 상기 의약에 대한 개체의 반응, 및 선택되는 제약 제제의 종류 및 상기 투여가 수행되는 시간 및 간격에 따라 변경할 수 있다. 일부 경우에, 상기 범위의 하한 아래의 투여 수준이 보다 적합할 수 있지만, 다른 경우에는 1일에 걸쳐 투여하기 위해 복수의 소량 투여량으로 먼저 분할될 경우 훨씬 다량의 투여량을 어떠한 유해한 부작용없이 사용할 수 있다.

활성 화합물은 상기한 다수의 투여 경로 중 임의의 경로에 의해 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합되어 투여될 수 있다. 보다 구체적으로, 활성 화합물은 매우 다양한 투여 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물은 정제, 캡슐제, 경피 패치, 로젠지제, 트로키제, 경질 캔디제, 분말제, 스프레이, 크림, 고약, 좌제, 젤리제, 겔, 페이스트, 로션, 연고, 수성 현탁액, 주사가능 용액, 엘릭시르, 시럽 등의 형태로 다양한 제약상 허용되는 불활성 담체와 조합될 수 있다. 상기 담체는 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매를 포함한다. 또한, 경구 제약 조성물은 적절하게 감미 및(또는) 풍미 처리될 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물은 약 5.0 내지 약 70 중량%의 농도 수준으로 상기 투여 형태에 존재한다.

경구 투여를 위해, 정제는 다양한 부형제, 붕해제, 윤활제 및 충전제를 포함할 수 있다.

경구 투여를 위한 수성 현탁액은 풍미제, 착색제 및 희석제를 포함할 수 있다.

비경구 투여를 위해, 활성 화합물의 용액은 적합하게 완충 처리되고, 식물유 또는 프로필렌 글리콜로 희석될 수 있다.

하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위해 제시되는 것으로서, 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

실시예 1

3-아미노메틸-인단-1-카르복실산 메틸 에스테르

제1 반응기에 3-[1,3]디옥솔란-2-일리덴-3H-인덴-1-카르보니트릴 (47.3kg, 223.9몰) 및 5% 탄소상 팔라듐 (50% 물; 4.7kg)을 충전하였다. 메탄올 (126 kg)을 제2 반응기에 충전하고, 0 ℃ 내지 5 ℃로 냉각시켰다. 황산 (22.3 kg)을 0 ℃ 내지 5 ℃에서 제2 반응기의 메탄올에 첨가하였다. 필요할 때까지 상기 산 용액을 0 ℃ 내지 5 ℃에서 유지하였다. 메탄올 (136.5 kg)을 0 ℃ 내지 5 ℃에서 제1 반응기에 충전하였다. 케텐 아세탈의 산 및 촉매로부터의 물에 대한 노출 시간을 최소화하기 위해 두 반응기를 독립적으로 퍼징하였다. 0 ℃ 내지 5 ℃에서 제1 반응기의 내용물에 제2 반응기의 메탄올/황산 용액을 충전하고, 수소첨가를 개시하기 위해 수소를 즉시 도입하였다. 제1 반응기의 내용물은 0 ℃에서 출발하여 50 ℃ 내지 55 ℃까지 서서히 상승시키면서 수소 첨가가 종료될 때까지 50 psig에서 수소첨가시켰다. 이어서, 반응 완료를 위해 반응물을 샘플링하여 완료가 확인된 후에, 제1 반응기에 질소를 퍼징하고, 20 ℃ 내지 25 ℃로 냉각시켰다. 제1 반응기의 내용물을 여과하여 사용된 촉매를 제거하고, 촉매 케이크를 메탄올 (165 kg)로 세정하였다. 제1 반응기로부터의 여액 및 메탄올 세정액을 다음 단계에 사용하기 위해 단리하지 않은 상태로 유지하였다.

실시예 2

10-아자-트리시클로[6.3.1.0.2.7]도데카-2,4,6-트리엔-9-온

실시예 1에서 얻은 메탄올 용액 (539L, 46 kg 이론치)을 제1 반응기에서 114L의 부피로 농축시켰다. 메탄올 (460L) 및 25% 나트륨 메톡시드/메탄올 용액 (124L)을 15 ℃ 내지 25 ℃에서 제2 반응기에 충전하였다. 제1 반응기의 내용물을 15 ℃ 내지 25 ℃에서 제2 반응기에 서서히 충전하였다. 제1 반응기를 메탄올 (19L)로 세정하고, 세정액을 15 ℃ 내지 25 ℃에서 제2 반응기로 이송하였다. 제2 반응기의 내용물을 15 ℃ 내지 25 ℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 샘플링하여 완료가 확인된 후에, 15 ℃ 내지 25 ℃에서 4.5 내지 5의 pH를 달성하기 위해 85% 인산 (20L)을 소량씩 첨가하였다. 제2 반응기의 내용물을 148L로 농축시키고, 물 (322 L)을 15 ℃ 내지 25 ℃에서 제2 반응기에 첨가하였다. 제2 반응기의 내용물을 367L로 농축시키고, 메틸렌 클로라이드를 15 ℃ 내지 25 ℃에서 제2 반응기에 충전하였다. 제2 반응기 내의 내용물을 15 ℃ 내지 25 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 45분 동안 정치시켰다. 층을 분리하고, 수성상을 메틸렌 클로라이드 (45L)로 역추출하였다. 다량의 생성물 함유 메틸렌 클로라이드층을 합하여 물 (91 L)로 세척하였다. 메틸렌 클로라이드층을 깨긋한 제2 반응기에 다시 충전한 후, 64L의 부피로 농축하였다. 에틸 아세테이트 (185L)를 제2 반응기에 서서히 충전하고, 제2 반응기의 내용물을 64L로 농축하였다. 에틸 아세테이트 충전 및 농축을 1회 더 반복하여 15 ℃ 내지 25 ℃에서 제2 반응기 내의 환원된 에틸 아세테이트 생성물 슬러리를 냉각시켰다. 제2 반응기 내의 내용물을 2.5시간 동안 과립화한 후, 여과하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트 (34L)로 세척하고, 생성물을 40 ℃에서 건조시켰다. 융점은 168 ℃ 내지 169 ℃이었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

수소첨가 촉매 및 산의 존재 하에 수소 기체 및 화학식 R^3OH의 알콜을 사용하여 하기 화학식 II의 화합물을 수소첨가시키는 것을 포함하며,

a. 수소첨가 촉매가 약 5% 내지 약 10%의 탄소상 팔라듐을 포함하고,

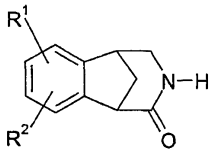
b. 수소첨가 촉매가 약 1:99 내지 약 10:90의 촉매 대 화학식 II의 화합물의 중량비로 존재하고,

c. 수소첨가 촉매가 약 30 내지 약 60 중량%의 물을 포함하고,

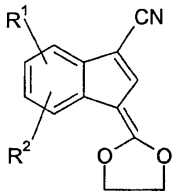
d. 니트릴기가 대응하는 아미노기로 환원되고,

e. 산이 약 1:1의 산 대 아미노기의 당량비로 존재하는 것인, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>

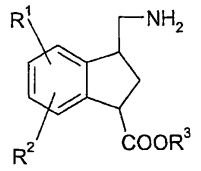


상기 식에서, R^1 및 R^2는 수소, C_1-C_5 알킬, C_1-C_5 알콕시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 술포닐 알킬, 알킬아미노, 아미드, 에스테르, 아릴-알킬, 헤테로-알킬 및 아릴-알콕시로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고, R^3은 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, a. 화학식 II의 화합물의 수소첨가가 하기 화학식 III의 중간체 화합물의 형성을 유도하고, b. 화학식 III의 중간체 화합물이, R^3이 C_1-C_6 알킬인 화학식 R^3OH의 알콜을 포함하는 용매 중에서 염기로 처리함으로써 화학식 I의 화합물로 전환되는 것인 방법.

<화학식 III>



상기 식에서, R^3은 C_1-C_8 알킬이다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 화학식 III의 중간체 화합물이 사전 단리없이 화학식 I의 화합물로 전환되는 것인 방법.

청구항 4.

제2항에 있어서, R^3이 C_3 내지 C_8 알킬이고 아미노기가 산 부가염으로서 결합되는 화학식 III의 중간체 화합물이 화학식 I의 화합물로 전환되기 전에 단리되는 것인 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 수소첨가 촉매가 약 5%의 탄소상 팔라듐을 포함하는 것인 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 촉매 대 화학식 II의 화합물의 중량비가 약 10:90인 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 수소첨가 촉매가 약 50 중량%의 물을 포함하는 것인 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 산이 황산인 방법.

청구항 9.

제2항에 있어서, 상기 염기가 I족 금속 알콕시드인 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 염기가 나트륨 t-부톡시드인 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이

10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2,4,6-트리엔-9-온;

3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

(+)-3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

(-)-3-트리플루오로메틸-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온;

(+)-3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔-9-온; 및

(-)-3-플루오로-10-아자-트리시클로[6.3.1.$0^{2,7}$]도데카-2(7),3,5-트리엔

으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 것인 방법.