



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월22일
(11) 등록번호 10-1257217
(24) 등록일자 2013년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 51/08 (2006.01) C07C 57/62 (2006.01)
C07C 253/14 (2006.01) C07C 255/35 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7027903
(22) 출원일자(국제) 2009년05월08일
심사청구일자 2010년12월27일
(85) 번역문제출일자 2010년12월10일
(65) 공개번호 10-2011-0010633
(43) 공개일자 2011년02월01일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/003288
(87) 국제공개번호 WO 2009/149797
국제공개일자 2009년12월17일
(30) 우선권주장
08158022.7 2008년06월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020050104369 A*
WO2006133559 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
키에시 파르마슈티시 엡스. 피. 에이.
이탈리아공화국 파르마 43100, 26/A 비아 팔레르모
(72) 발명자
폴레아스, 베노이트
이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르모
키에시 파르마슈티시 엡스. 피. 에이.내
봇테, 후베르트
이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르모
키에시 파르마슈티시 엡스. 피. 에이.내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
조철현

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 박범용

(54) 발명의 명칭 1-(2-할로비페닐-4-일)-시클로프로판카르복실릭 एस이드 유도체를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식(I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 제조공정에서의 유용한 중간체에 관한 것이다.

(72) 발명자

데라크로익스, 토마스

이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르
모 키에시 파르마슈티시 옛스. 피. 에이. 내

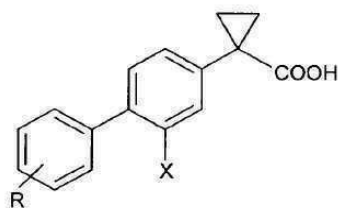
피벤티, 파우소토

이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르
모 키에시 파르마슈티시 옛스. 피. 에이. 내

특허청구의 범위

청구항 1

아래의 단계를 포함하는 화학식(I)의 화합물 및 이들의 염을 제조하는 방법.

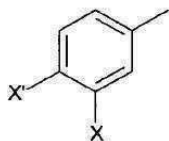


(I)

여기서 X는 불소;

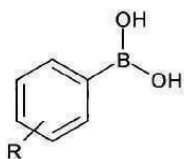
R 은 3',4'-디클로로페닐;

(i) 화학식(II)의 화합물이 화학식(III)의 화합물과 반응하여 화학식(IV)의 화합물을 생성하는 단계



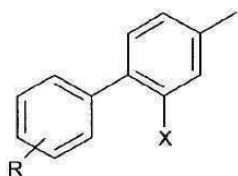
(II)

여기서 X는 상기에 정의되어 있고, X'는 클로린, 브로민, 이오딘 및 트리플레이트 그룹(CF_3SO_3)을 포함하는 그룹에서 선택된 것임.



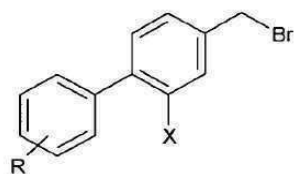
(III)

여기서 R은 상기된 정의와 같음.



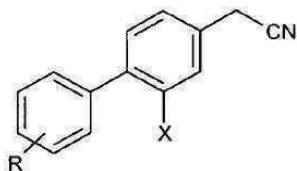
(IV)

(ii) 화학식(IV)의 화합물의 라디칼 브롬화반응(radical bromination)으로 화학식(V)의 화합물을 생성하는 단계;



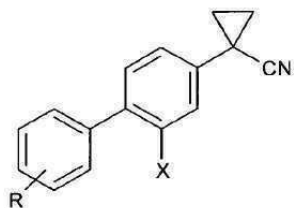
(V)

(iii) 화학식(V)의 화합물을 그에 상응하는 화학식(VI)의 니트릴 유도체로 전환시키는 단계;



(VI)

(iv) 화학식(VI)의 화합물이 1,2-디브로모에탄과 반응하여 화학식(VII)의 화합물을 생성하는 단계; 및



(VII)

(v) 화학식(VII)의 화합물의 가수분해로 화학식(I)의 화합물을 얻는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물을 분리하고 결정화하는 단계를 추가로 포함하고 있는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 결정화는 n-헵탄과 이소프로필 알코올의 혼합물을 사용하여 행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 (i) 단계는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 활성화된 숯에서의 팔라듐, 알루미늄에서의 팔라듐을 포함하는 그룹에서 선택된 팔라듐 촉매의 존재하에 실시하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 팔라듐 촉매는 활성화된 숯에서의 팔라듐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중의 어느 하나의 항에 있어서, (ii)단계는 용매로서 아세토니트릴을 사용하며 벤조일 페록사이드의 촉매로서의 적당량의 존재하에서 N-브로모숙신이미드(bromosuccinimide)와 행해지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판 카르복실릭 엑시드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 제조방법은 아래의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법:

- i) 4-브로모-3-플루오로-톨루엔이 3,4-디클로로페닐보로닉 엑시드와 반응하여 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐을 생성하는 단계;
- ii) 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐의 라디칼 브롬화반응으로 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐을 생성하는 단계;
- iii) 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐을 이에 상응하는 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-시아노메틸-비페닐로 전환하는 단계;
- iv) 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-시아노메틸-비페닐이 1,2-디브로모에탄과 반응하여 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판니트릴을 생성하는 단계; 및
- v) 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판니트릴의 가수분해로 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판카르복실릭 엑시드를 얻는 단계.

청구항 9

제1항에서의 상기 (i) 내지 (v)의 단계, 및 추가적인 (vi) 단계로써 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 첨가제와 상기 (v) 단계의 화학식 (I)의 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

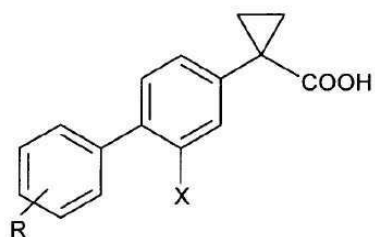
청구항 12

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.



[0002]

[0003] 본 발명은 또한 제조공정에서의 유용한 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 알츠하이머병은 병리조직학적인 관점에서 알츠하이머 환자 뇌의 유조직에서 세포밖과 혈관주위의 노인성반과 세포내의 신경섬유다발의 분산된 존재에 의해 특징될 수 있는 퇴행성 신경질환이다.

[0005] 노인성반(Neuritic plaques)은 주로 단백질의 집합체로 구성되어 있는데, 이는 β -아미로이드(βA)로 알려진 39-43 아미노산 레지듀를 가지고, 다수의 아미노산, $A\beta_{39}$, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ and $A\beta_{43}$ 에 의존한다.

[0006] 종래에는 γ -세크레타제로 알려진, 아스파틸 프로테아제 작용이 있는 고분자/다중단백질 효소집합체(macromolecular/multiprotein enzymatic complex)와의 상호작용에 의해, 예를들어 42 아미노산($A\beta_{42}$)를 포함하는 β -아미로이드의 신경독성 이소폼의 생성을 대부분 줄일 수 있는 화합물이 알려져 있다.

[0007] 특히 WO 2004/074232는 고리형 산소화 효소(cyclooxygenase-enzymes) 작용과 같은 다른 중요한 물질 대사에 영향을 미치지 않으면서도 γ -세크레타제 작용을 조절할 수 있는 화학식(I)의 1-(2-할로비페닐-4-일)-시클로프로판카르복실릭 엑시드, X와 R은 아래에 정의되어 있음,을 개시하였다.

[0008] 상기 화합물을 제조하는 중요한 중간 단계는 적당한 페닐보로닉 엑시드 또는 이들의 에스테르와 3,4-디할로-시클로프로판카르복실릭 엑시드와의 수주기 반응이다.

[0009] WO 2004/074232에서, 3,4-디할로-시클로프로판카르복실릭 엑시드는 3,4-디할로-톨루엔으로부터 얻어지는데, 이는 카본 테트라클로라이드(CCl_4)에서 라디컬 브롬화반응에 의하여 적당한 벤질 브로마이드로 변환된다; 얻은 브로마이드는 3,4-디할로페닐아세토니트릴로 변환된다; 후자는 1,2 디브로모에탄과 반응하여 3,4-디할로페닐시클로프로판니트릴로 변환되고, 이는 결국 가수분해되어서 원하는 3,4-디할로-시클로프로판카르복실릭이 된다.

[0010] 그러나 WO 2004/074232에 기재된 공정은 낮은 수율(12-14%)과 산업적으로 사용하기에 어려운 많은 제약을 가지고 있다.

[0011] 예를들어, 라디컬 브롬화공정은 상당한 양의 비스-할로겐테이티드 부산물(bis-halogenated side-product)을 발생시키고, 수율을 저하시키며, 상당히 독성이고 오존을 파괴하고 온실가스인 CCl_4 를 사용한다.

[0012] 나아가, 마지막의 수주기 커플링 반응은 낮은 수율과 얻은 산물을 손실없이 정제하는 것이 매우 어렵다는 문제가 있다. 예를들어, 정제를 위하여 일반적으로 실리카 겔 크로마토그래피가 사용되는데, 실리카 겔 크로마토그래피의 스케일 업은 지루하고, 많은 양의 용매를 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 WO 2004/074232에 개시된 것을 대체할 수 있으면서도 상기된 단점을 가지고 있지 않은 화학식(I)의 1-(2-할로비페닐-4-일)-시클로프로판카르복실릭 엑시드 유도체의 제조방법을 제공함에 그 목적이 있다.

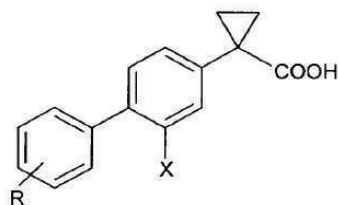
[0014] 본 발명의 목적은 첫단계로서 수주기 반응을 실시함으로써 달성될 수 있다.

[0015] 나아가, 다른 단계, 특히 라디컬 브롬화단계에서의 수율을 개선하기 위한 다른 조건들을 제시한다.

[0016] 본 발명의 제조방법은 크로마토그래피 정제 단계가 없이 고순도로 화학식(I)의 화합물을 매우 높은 수율로 제조할 수 있으므로, 특히 대량생산에서 더욱 효과적임이 증명되었다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명의 주제는 화학식(I)의 화합물 및 이들의 염을 제조하는 방법이다.



[0018]

[0019] (I)

[0020] 여기서 X는 할로겐 원자;

[0021] R 은 아래에서 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹을 의미함:

[0022] - 할로겐 원자들;

[0023] - CF_3 ;

[0024] - $\text{CH}=\text{CH}_2$;

[0025] - CN ;

[0026] - CH_2OH

[0027] - NO_2 ;

[0028] - 메틸렌디옥시;

[0029] - 에틸렌디옥시;

[0030] - 시클로알킬;

[0031] - 페닐;

[0032] - OR_1 또는 NHCOR_1 여기서 R_1 은 CF_3 , 알켄일, 알킨일; 벤질; 및 페닐로 구성된 그룹에서 선택된 것임;

[0033] - SR_2 , SOR_2 or COR_2 여기서 R_2 는 알킬;

[0034] 상기 제조방법은 개략도 1에서 보는 바와 같이, 아래의 단계를 포함한다.

[0035] (i) 화학식(II)의 화합물, 여기서X는 상기에 정의되어 있고, X'는 클로린, 브로민, 이오딘 및 트리플레이트 그룹(CF_3SO_3)을 포함하는 그룹에서 선택된 것,이 화학식(III)의 화합물,여기서 R은 상기된 정의와 같음,과 반응하여 화학식(IV)의 화합물을 생성하는 단계.

[0036] (ii) 화학식(IV)의 화합물의 라디칼 브롬화반응(radical bromination)으로 화학식(V)의 화합물을 생성하는 단계;

[0037] (iii) 화학식(V)의 화합물을 그에 상응하는 화학식(VI)의 니트릴 유도체로 전환시키는 단계;

[0038] iv) 화학식(VI)의 화합물이 1,2-디브로모에탄과 반응하여 화학식(VII)의 화합물을 생성하는 단계; 및

[0039] v) 화학식(VII)의 화합물의 가수분해로 화학식(I)의 화합물을 얻는 단계.

[0040] 바람직하게, 라디칼 브롬화반응은 용매로서 아세토니크릴과 벤조일 페록사이드[PhCOO]₂의 촉매로서의 적당량의 존재하에서 N-브로모숙신이미드(bromosuccinimide)와 행해진다.

[0041] 본 발명은 또한 상기에 기술된 반응의 안정적인 중간체로서 얻어지는 화합물(VII)와도 관련된다.

[0042] 나아가 본 발명은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 첨가물의 혼합물을 포함하는 (i) 내지 (v) 단계와 추가적인 (vi) 단계를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법과도 관련된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 정의

[0044] 본 명세서에서 사용되는 용어는 아래의 의미를 가진다.

[0045] “할로젠원자”는 불소, 염소, 브롬, 요오드를 포함한다.

[0046] “알킬”은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸과 같은 직쇄 또는 분기된 C₁-C₄ 알킬이다.

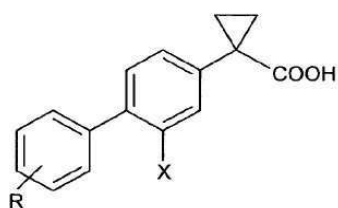
[0047] “알켄일”은 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 이소부테닐과 같은 직쇄 또는 분기된 C₂-C₆ 알켄일, 또는 직쇄 또는 분기된 헥세닐 및 헥세닐(hexenyl)이다. “알킨일”도 유사한 방법으로 정의될 수 있다.

[0048] “사이클로알킬”은 3 내지 8 탄소원자를 포함하는 시클릭 비방향족 탄화수소(cyclic non-aromatic hydrocarbon)를 의미한다. 예시로서는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실과 시클로헵틸을 포함한다.

[0049] “포화된 헤테로시클릭(Saturated heterocyclic)”은 적어도 4개의 탄소원자와 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 질소, 산소 및 황에서 선택된 1 내지 4 헤테로원자를 포함하는 포화된 헤테로시클릭 그룹을 의미한다.

[0050] 발명의 상세한 설명

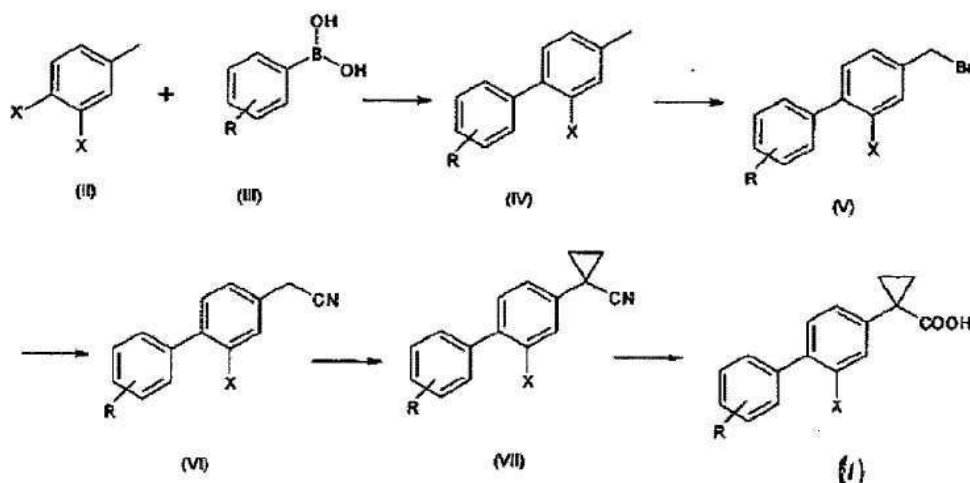
[0051] 본 발명은 개략도 1에 따른 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.



(I)

[0052]

- [0053] 여기서,
- [0054] X와 R은 상기에 정의되어 있고,
- [0055] R이 시클로알킬이며, 상기 링은 알킬, CF₃, OH 및 옥소 그룹에서 개별적으로 선택된 하나 또는 그이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 것이다.
- [0056] 바람직하게 시클로알킬 그룹은 C₃-C₆ 시클로알킬이다.
- [0057] R이 페닐이면, 상기 링은 할로겐원자, CF₃, OCF₃, OH, 알킬 및 포화된 헤테로시클릭에서 개별적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0058] 포화된 헤테로시클릭 그룹은 바람직하게 피롤리딘, 이미다졸리딘과 이소자졸리딘(isoxazolidine)과 같이, 5 또는 6원자 및 하나 또는 2개의 질소 원자 또는 하나 질소원자와 하나 산소 원자를 가지는 모노시클릭 링이다.



- [0059]
- [0060] 개략도 1

- [0061] 첫단계(1단계)에서, 화학식(II), 여기서 X는 할로겐 원자 바람직하게는 불소이고 X'는 염소, 브롬, 요오드 및 CF₃SO₃그룹(트리플레이트)으로 구성된 그룹에서 선택된 것,의 화합물은 화학식(III)의 페닐 보로닉 엑시드, 여기서 R은 할로겐 원자들, 바람직하게는 염소; CF₃; CH=CH₂ CN; CH₂OH; NO₂; 메틸렌디옥시; 에틸렌디옥시; 시클로알킬; 페닐; OR₁ 또는 NHCOR₁ 여기서 R₁은 CF₃, 알켄일, 알킨일; 벤질; 페닐; SR₂, SOR₂ 및 COR₂ 여기서 R₂는 알킬,에서 개별적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹을 의미,과 반응한다.

- [0062] 화학식(II)와 화학식(III)의 화합물은 상업적으로 구할 수도 있고 또는 본 발명이 속하는 기술분야에서 속하는 자에게 널리 알려진 방법에 의해 제조될 수도 있다.

- [0063] 바람직하게는 수즈키 반응 또는 미야우라-수즈키 반응으로 알려진 이 반응은 화학식(II)의 화합물로서 4-브로모-3-플루오로-톨루엔과 화학식(III)의 화합물로서 3,4-디클로로-페닐보로닉 엑시드를 사용하여 행해진다.

- [0064] 팔라듐 촉매에 의존하는 상기 반응은 보로닉 엑시드 대신에 알킬 보로닉 에스테르를 사용하여 실시될 수도 있다.

- [0065] 바람직하게는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 [Pd(PPh₃)₄], 탄소에서의 팔라듐(Pd on C)으로 알려진 활성화된 숯에서의 팔라듐(palladium on activated charcoal), 알루미늄에서의 팔라듐(palladium on

alumina)과 같은 팔라듐 촉매가 촉매로서 사용될 수 있다.

[0066] 탄소에서의 팔라듐이 저렴하고 다루기 편리하므로 바람직하다.

[0067] 일반적으로, 1단계는 유기 용매의 존재하에 실시된다.

[0068] 바람직한 유기용매는 에탄올, 아세톤, 테트라하이드로푸란(THF), 이소프로필 알콜, N-메틸피롤리돈(NMP), 디옥산 및 이들의 물과의 혼합물을 포함한다.

[0069] 유기용매를 조합해서도 사용할 수 있다.

[0070] 바람직하게, 반응은 용매의 환류 온도에서 행해진다.

[0071] Pd(PPh)₃ 가 사용될 경우에는 바람직한 용매는 디옥산/물 2:1 v/v의 혼합물이고, Pd/C 가 사용될 경우에는 바람직한 용매는 에탄올이다.

[0072] 바람직하게, 1단계는 염기의 존재하에 실시된다. 염기는 Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH, 및 KOH을 포함한다. 바람직한 염기는 Na₂CO₃이다.

[0073] 선택적으로 트리페닐포스핀(P(Ph)₃), 폴리메틸하이드로실록산(polymethylhydrosiloxane(PMHS)), 테트라부틸암모늄 브로마이드(tetrabutylammonium bromide(TBAB)), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO)) 또는 NaI와 같은 첨가제가 선택적으로 반응 중간에 첨가될 수 있다.

[0074] 바람직하게는 1단계는 화합물(II)에 대하여 화합물(III)이 다소 과량인 상태에서 실시된다.

[0075] 1단계의 반응을 수행하는 바람직한 상태는 아래와 같다.

[0076] - 용매: 20 부피 에탄올;

[0077] - 염기 : 2 equivalents Na₂CO₃;

[0078] - 촉매 : C 10%에서의 13% W/W Pd

[0079] - 온도 : 환류

[0080] 일반적으로, 화학식(IV)의 화합물은 70% 이상의 수율, 바람직하게는 80% 이상의 수율로 얻어진다.

[0081] 화학식(IV)의 화합물은 바람직하게는 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-메틸-비페닐이다.

[0082] 2단계에서는 화학식(IV)의 화합물은 라디칼 브롬화반응(radical bromination)으로 화학식(V)의 화합물, 여기서 X와 R은 상기에 정의됨,을 생성한다.

[0083] 화합물(IV)는 미정제품일 수도 있고, 또는 표준 절차에 의해 사전에 결정화될 수도 있다.

[0084] 바람직하게 라디칼 브롬화반응(radical bromination)은 벤조일 페록사이드[PhCOO]₂의 촉매로서의 적당량과 용매로서의 아세토니트릴의 존재하에서 N-브로모숙신이미드(bromosuccinimide)와 실시한다.

[0085] 일반적으로, 반응은 용매 환류 온도에서 실시된다.

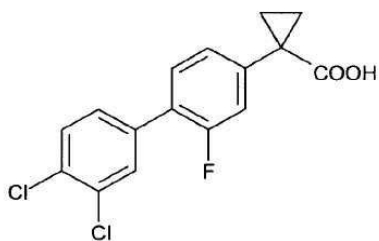
[0086] 바람직하게는, 디브롬화된 산물(dibrominated product)의 형성을 최소화시키기 위하여, 2단계는 NBS가 약간 과량, 바람직하게는 화합물(IV) 1몰에 대하여 1.05몰 상당량,인 상태에서 PhCOO₂ 0.04당량의 존재하에 실시한다.

[0087] 일반적으로, 화학식(V)의 화합물, 바람직하게는 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐,은 85% 이상

의 수율, 바람직하게는 90%이상의 수율로 얻어진다.

- [0088] 선택적으로, 화학식(V)의 화합물은 표준 절차에 의해 결정화에 의해 정제될 수 있다.
- [0089] 세 번째 단계(3단계)에서 화학식(V)의 화합물은 이에 대응하는 화학식(VI), 여기서 X와 R은 상기에 정의되어 있음,의 니트릴 유도체로 전환된다.
- [0090] 소듐 시아나이드 또는 다른 적합한 염이 사용될 수 있다.
- [0091] 바람직하게, 3단계는 에탄올 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 에탄올과 같은 유기 용매에서 실시된다.
- [0092] 3단계의 온도는 바람직하게는 약 20 내지 약 60℃, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 50℃이다.
- [0093] 바람직하게는 3단계는 과량 물의 소듐 시아나이드로 실시한다. 바람직하게는 화합물(V) 1당량에 대하여 소듐 시아나이드 1.2 몰당량 내지 1.0 몰당량, 더욱 바람직하게는 1.05 몰당량이 사용된다.
- [0094] 일반적으로 화학식(VI)의 화합물, 바람직하게는 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-시아노메틸-비페닐,은 50% 이상의 수율, 바람직하게는 약 55~60%의 수율로 얻어진다.
- [0095] 선택적으로 상기 화합물은 표준 절차, 바람직하게는 에탄올에서의 슬러링(slurring),에 따른 결정화에 의해 정제될 수 있다.
- [0096] 4단계에서, 화학식(VI)의 화합물은 1,2-디브로모에탄과 반응하여 화학식(VII)의 화합물, 여기서 X와 R은 상기에 정의되어 있음,을 생성한다.
- [0097] 바람직하게 4단계는 에탄올 또는 아세토니트릴 또는 이들의 물과의 혼합물과 같은 유기용매에서 실시된다.
- [0098] 바람직하게 상기 시클로프로판네이션(cyclopropanation) 단계는 30% NaOH 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(TBAC) 또는 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB)의 존재하에서 상 전이 촉매 반응으로 실시된다.
- [0099] 4단계의 온도는 약 20 내지 약 50℃로 유지하는 것이 바람직하다.
- [0100] 일반적으로 화학식(VII)의 화합물, 바람직하게는 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판니트릴,은 60%이상의 수율, 바람직하게는 65~70%의 수율로 얻는다.
- [0101] 선택적으로, 상기 화합물은 표준 절차, 바람직하게는 결정화 용매로서 n-헵탄을 이용,에 의한 결정화에 의해 정제될 수 있다.
- [0102] 다섯 번째 단계(5단계)는 화학식(VII)의 화합물은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진자에게 널리 알려진 방법으로 가수분해되어서 원하는 화학식(I)의 화합물을 얻는다.
- [0103] 바람직하게는 가수분해는 강염기, 바람직하게는 환류하의 KOH,의 존재하에서 메탄올과 물의 혼합물에서 행해진다.
- [0104] 일반적으로 화학식(I)의 화합물, 바람직하게는 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판카르복실릭 엑시드,은 65%이상의 수율로 얻는다.
- [0105] 화학식(I)의 화합물은 당 업계에 널리 알려진 방법으로 세정, 여과 및 분리될 수 있다.
- [0106] 상기 화합물은 표준 절차에 의해 결정화에 의해 정제되고, 크로마토그래피에 의한 최종 정제를 사용하지 않고도 예들들어 95%이상의 높은 화학적 순도를 가질 수 있다.
- [0107] n-헵탄과 이소프로필 알콜의 혼합물로부터의 결정화는 특히 선호된다.
- [0108] 본 공정의 전체적인 수율은 적어도 20%, 바람직하게는 25% 이상, 더욱 바람직하게는 30% 초과한다.
- [0109] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식(I), 여기서 x는 불소, R은 염소,의 화합물을 제조하는 공정을 제공한다.

[0110] 본 발명의 보다 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명은 화학식 (I a)를 가지는 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로 [1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판-카르복실릭 엑시드를 제조하는 공정을 제공한다.



[0111]

[0112] (I a)

[0113] 얻어진 화합물 (I)은 추가적으로 이 분야에 알려진 다양한 기술에 의하여 약학적으로 수용가능한 염으로 변형될 수도 있다.

[0114] 약학적으로 수용 가능한 염은 산성기가 적당한 염기성과 반응하여 생성하는 예를들어 소듐염, 포타슘, 칼슘, 마그네슘과 암모늄 염과 같은 것을 포함한다.

[0115] 본 발명에 의한 제조방법으로 얻어지는 화학식 (I)의 화합물은 알츠하이머병과 같은 퇴행성신경질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약학 조성물의 제재로서 사용될 수 있다.

[0116] 상기 약학 조성물, 바람직하게는 구강용,은 적어도 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물과 예를들어 레밍톤스 약학 과학 핸드북 17판(Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed.,) Mack Pub., N.Y., U.S.A.에 기재된 것들과 같은 약학적으로 수용가능한 첨가제 및/또는 담체를 포함한다.

[0117] 본 발명은 아래의 실시예에서 보다 자세하게 설명된다.

[0118] 실시예 1

[0119] 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-메틸-비페닐의 제조

[0120] 3-플루오로-4-브로모톨루엔(50 g, 0.265 mol)과 3,4-디클로로페닐브로믹 엑시드(53 g, 0.278 mol)가 에탄올(970ml)에 용해되고, 소듐 카보네이트(56.1 g, 0.529 mol)가 첨가된다. 참숯(6.6 g)에서의 팔라듐 10%가 첨가되고, 혼합물은 질소 환경하에서 4시간동안 환류된다. 반응 혼합물이 냉각, 여과 및 농축되고, 이소프로필 아세테이트(250ml)가 첨가되고, 용액은 다시 농축된다. 잔류물은 이소프로필 아세테이트(250ml)와 1M 소듐 하이드록사이드(250ml)에 용해된다. 유기상이 분리, 물(125ml) 세척, 하이드로젠 클로라이드 3M로 중화, 소금물(250ml) 세척 및 농축된다.

[0121] 잔류물에 아세토니트릴/물 1/1 v/v (150ml)첨가, 가열해서 40°C에서 용해하고 0-5°C로 냉각시킨 다음 이 온도에서 30분간 쪼인다.

[0122] 화합물 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-메틸-비페닐은 분말로서 결정화되는데, 이는 여과, 아세토니트릴/물 1/1 v/v (25 ml) 세정 및 40°C에서 건조하여 분말로서 결정화된다.(56 g, 86% 수율)

[0123] HPLC-UV 순도 (210 nm): 95.0%

[0124] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.73 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.14 (m, 2H); 2.36 (s, 3H)

[0125] 실시예 2

[0126] 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐의 제조

[0127] 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-메틸-비페닐(29 g, 0.114 mol), N-브로모숙셀이미드(N-bromosuccinimide) (21.2 g, 0.119 mol), 벤조일 페록사이드(1.4 g, 0.004 mol)가 아세토니트릴(190ml)에 용해된다.

[0128] 혼합물은 3시간동안 환류되고, 냉각되고, 물(54 ml)에서의 소듐 설파이트(2.2 g) 용액이 첨가되고, 30분동안 저은 후에 상 분리를 위하여 놓아둔다.

[0129] 하층 수상(lower aqueous phase)이 분리되고, 디클로로메탄(29 ml)으로 추출한다. 상층은 진공하에 농축되고, 물(10 ml)과 디클로로메탄(58 ml)를 첨가하고 젖는다. 유기상은 분리, 결합되고, 물 (29 ml)를 2번 씻고, 진공하에 농축한다.

[0130] 화합물 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐이 유기 오일로서 분리된다.(35.7 g, 94% 수율).

[0131] HPLC-UV 순도 (250 nm): 77.1%

[0132] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.87-7.12 (m, 6H); 4.76 (s, 2H)

[0133] 실시예 3

[0134] 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-시아노메틸-비페닐의 제조

[0135] 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-브로모메틸-비페닐(35.0 g, 0.105 mol)과 소듐 시아나이드(5.4 g, 0.110 mol)가 에탄올(228 ml)과 물(25 ml)의 혼합물에 용해되고, 3시간동안 50°C로 가열된다. 용액은 진공하에서 농축되고, 잔류물은 에탄올/물 1/1 v/v (35 ml)에 분산되고, 30분동안 0-5°C로 냉각된다.

[0136] 얻어진 고체는 여과후에 진공하의 40°C에서 건조된다. 미정제품은 에탄올(56 ml)에 20-25°C에서 30분동안 분산되고, 여과 및 진공하의 40°C에서 건조된다.

[0137] 화합물 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-시아노메틸-비페닐이 옅은 브라운색 파우더로서 얻어진다.(16.8 g, 57% 수율).

[0138] HPLC-UV 순도 (250 nm): 92.3%.

[0139] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.78 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.34(m, 2H); 4.14 (s, 1H).

[0140] 실시예 4

[0141] 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판니트릴의 제조

[0142] 3',4'-디클로로-2-플루오로-4-시아노메틸-비페닐(9.0 g, 0.032 mol), 1,2-디브로모에탄(9.0 g, 0.048 mol), 테트라부틸암모늄 클로라이드(1.2 g, 0.043 mol), 톨루엔(60 ml) 및 물(9 ml)가 반응기에 채워진다. 소듐 하이드록사이드30% aq. (60 g, 0.45 mol)이 20-25°C에서 30분동안 방울방울 첨가되고 반응 혼합물은 6시간동안 젖는다. 유기상은 분리되고, 물(12 ml), 하이드로젠 클로라이드 3 M aq. (36 ml), 최종적으로 물(12 ml)로 연속해서 씻는다.

[0143] 용액은 농축되고, n-헵탄(18 ml)이 80°C에서 첨가된다. 용액은 0-5°C로 냉각되고 30분간 젖는다. 용액으로부터 결정화된 산출물은 여과되고, n-헵탄(5 ml)로 씻고 진공하의 40°C에서 건조된다.

- [0144] 화합물 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판니트릴이 노란색 파우더로서 얻어진다.(6.4 g, 65% 수율).
- [0145] HPLC-UV 순도 (250 nm): 98.2%.
- [0146] ^1H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.78 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.30 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.63 (m, 2H).
- [0147] 실시예 5
- [0148] 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판카르복실릭 엑시드의 제조
- [0149] 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판니트릴(14.3 g, 0.047 mol)이 메탄올(143 ml)과 물(71.5 ml)의 혼합물에 용해되고, 포타슘 하이드록사이드(35.1 g, 0.563 mol)가 첨가되고, 혼합물은 48 시간동안 환류된다. 반응 혼합물은 냉각되고, 20-25⁰C에서 물(57 ml)에서의 수용성 하이드로젠 클로라이드 36% (57 ml)의 용액에 붓는다. 서스펜전은 저어지고 여과된다. 고체는 반복적으로 물로 씻고, 진공하 40⁰C에서 건조된다. 미정제품은 환류하는 2-프로판올(178 ml)에서 용해되고, 용액에 활성화된 카본(0.3 g)가 첨가되고, 환류하면서 저은 후에 여과하고, 농축하고, n-헵탄(116 ml)이 첨가된다. 뜨거운 용액은 0-5⁰C로 냉각되고, 결정화된 고체는 여과되고, 2-프로판올로 씻고, 진공하 40⁰C에서 건조된다. 화합물 1-(3',4'-디클로로-2-플루오로[1,1'-비페닐]-4-일)-시클로프로판카르복실릭 엑시드가 하얀 파우더로서 얻어진다.(10.3 g, 68% 수율).
- [0150] HPLC-UV 순도 (255 nm): 99.8%
- [0151] ^1H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 12.51 (bs, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.30 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.22 (m, 2H).
- [0152] MS (ESr, 40 V): 323 (NT); 279.
- [0153] 녹는범위: 199-200⁰C.