



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 502 721** (13) **C2**

(51) МПК  
C07C 51/09 (2006.01)  
C07C 17/14 (2006.01)  
C07C 17/26 (2006.01)  
C07C 253/14 (2006.01)  
C07C 255/35 (2006.01)  
C07C 57/62 (2006.01)  
C07C 25/18 (2006.01)  
A61K 31/192 (2006.01)  
C07C 51/08 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010146299/04, 08.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
11.06.2008 EP 08158022.7

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2012 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 27.12.2013 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: PERETTO, I. ET. AL: "Synthesis and Biological Activity of Flurbiprofen Analogues as Selective Inhibitors of beta-Amyloid Secretion" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 18, 2005, pages 5705-5720. WO 2004/074232 A1, 02.09.2004. WO 2006/133559 A1, 21.12.2006. EA 200700860 A1, 26.10.2007.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.01.2011

(86) Заявка РСТ:  
EP 2009/003288 (08.05.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/149797 (17.12.2009)

Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,  
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ФОЛЛЕ Бенуа (IT),  
БОТТ Юбер (IT),  
ДЕЛАКРУА Тома (IT),  
ПИВЕТТИ Фаусто (IT)

(73) Патентообладатель(и):

Къези Фармачеутичи С.п.А. (IT)

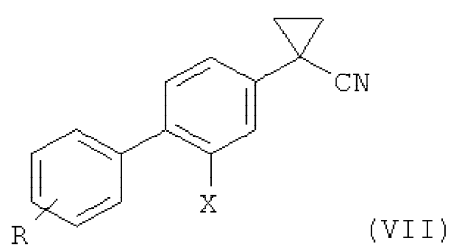
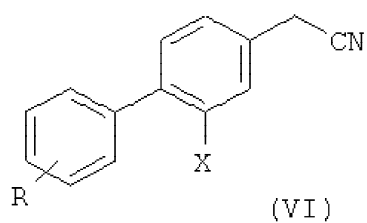
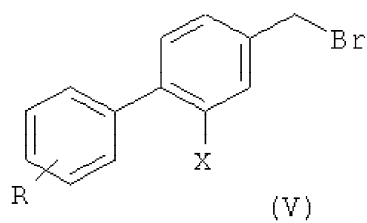
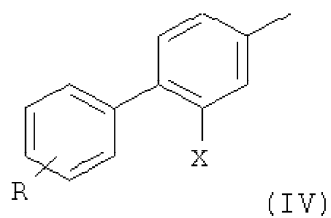
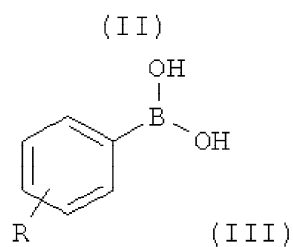
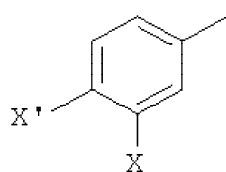
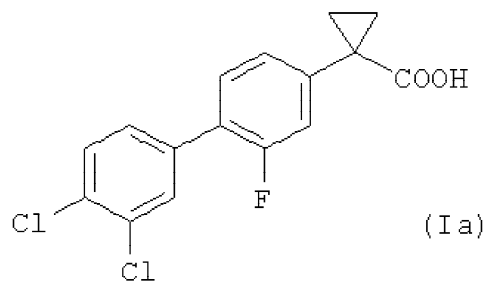
## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(2-ГАЛОГЕНОБИФЕНИЛ-4-ИЛ)-ЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения соединения общей формулы (Ia), включающему следующие стадии: 1) взаимодействие соединения формулы (II), где X представляет собой атом фтора, и X' выбран из группы, состоящей из атомов хлора, брома, йода и трифлатной группы (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), с соединением формулы (III), где R представляет собой два

атома хлора, в присутствии палладиевого катализатора, с образованием соединения формулы (IV); 2) радикальное бромирование соединения формулы (IV) с использованием N-бромсукцинимид в присутствии каталитического количества бензоилпероксида, с образованием соединения формулы (V); 3) превращение соединения формулы (V) в соответствующее нитрильное производное формулы (VI); 4) взаимодействие

соединения формулы (VI) с 1,2-дибромэтаном с образованием соединения формулы (VII); и 5) гидролиз соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (Ia). Способ обеспечивает более высокий выход соединения формулы (Ia) с высокой химической чистотой без стадии хроматографической очистки. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 5 пр.



RU 2502721 C2

RU 2502721 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07C 51/09* (2006.01)  
*C07C 17/14* (2006.01)  
*C07C 17/26* (2006.01)  
*C07C 253/14* (2006.01)  
*C07C 255/35* (2006.01)  
*C07C 57/62* (2006.01)  
*C07C 25/18* (2006.01)  
*A61K 31/192* (2006.01)  
*C07C 51/08* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010146299/04, 08.05.2009**(24) Effective date for property rights:  
**08.05.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**11.06.2008 EP 08158022.7**(43) Application published: **20.07.2012 Bull. 20**(45) Date of publication: **27.12.2013 Bull. 36**(85) Commencement of national phase: **11.01.2011**(86) PCT application:  
**EP 2009/003288 (08.05.2009)**(87) PCT publication:  
**WO 2009/149797 (17.12.2009)**

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",  
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**FOLLE Benua (IT),  
BOTT Juber (IT),  
DELAKRUA Toma (IT),  
PIVETTI Fausto (IT)**

(73) Proprietor(s):

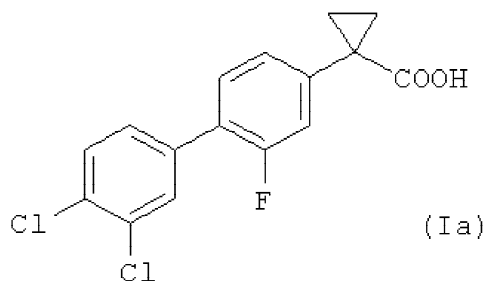
**K'ezi Farmaceutichi S.p.A. (IT)**

**(54) METHOD OF PRODUCING 1-(2-HALOGEN BIPHENYL-4-YL)-CYCLOPROPANE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES**

(57) Abstract:

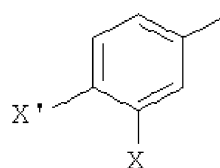
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to an improved method of producing a compound of formula

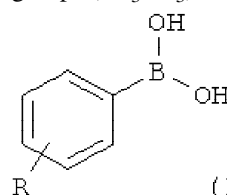


comprising the steps: 1) reacting a compound of

formula

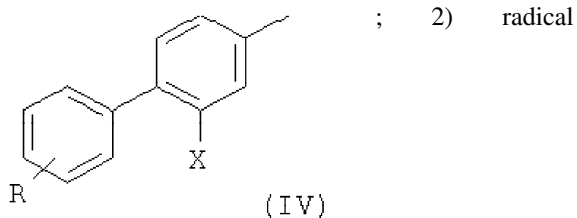


(II)

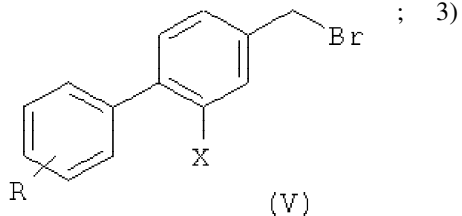
fluorine atom, and X<sup>1</sup> is selected from a group consisting of chlorine, bromine and iodine atoms and a triflate group (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), with a compound of formula

(III)

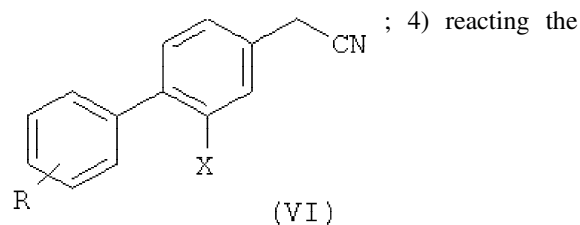
denotes two chlorine atoms, in the presence of a palladium catalyst to form a compound of formula



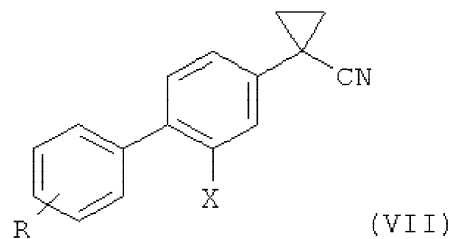
bromination of the compound of formula (IV) with N-bromosuccinimide in the presence of a catalytic amount of benzoyl peroxide to form a compound of formula



converting the compound of formula (V) to the corresponding nitrile derivative of formula



compound of formula (VI) with 1,2-dibromoethane to form a compound of formula ; and 5)



hydrolysis of the compound of formula (VII) to obtain a compound of formula (Ia).

EFFECT: invention provides higher output of the compound with higher chemical purity without a chromatographic purification step.

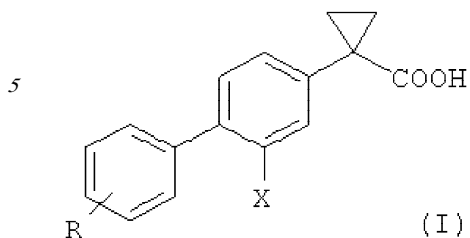
8 cl, 5 ex

R U 2 5 0 2 7 2 1 C 2

R U 2 5 0 2 7 2 1 C 2

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к способу получения соединения формулы (I):



10 Изобретение также относится к промежуточным соединениям, используемым в этом способе.

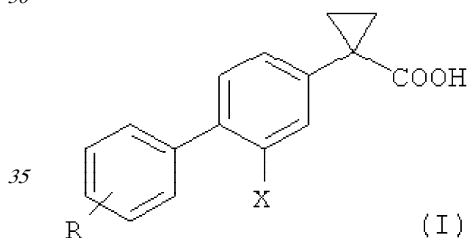
## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Болезнь Альцгеймера является нейродегенеративным расстройством, которое характеризуется с гистопатологической точки зрения распространенным присутствием внеклеточных и периваскулярных нейритических (амилоидных) бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков в церебральной паренхиме

20 пациентов с болезнью Альцгеймера. Нейритические бляшки состоят в основном из агрегатов белка с 39-43 аминокислотными остатками, известного как  $\beta$ -амилоид ( $\beta$ A) и, в зависимости от числа аминокислот,  $A\beta_{39}$ ,  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$  и  $A\beta_{43}$ .

25 В данной области известны соединения, которые могут снижать продуцирование наиболее нейротоксичной изоформы  $\beta$ -амилоида, а именно формы, содержащей 42 аминокислоты ( $A\beta_{42}$ ), взаимодействуя с макромолекулярным/мультибелковым ферментативным комплексом с аспартилпротеазной активностью, известным как  $\gamma$ -секретаза.

30 В частности, в WO 2004/074232 раскрыты производные 1-(2-галогенобифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты общей формулы (I),



где X и R такие, как определено ниже,

40 способные модулировать  $\gamma$ -секретазную активность, не оказывая влияния на другие важные метаболические процессы, такие как активность ферментов-циклооксигеназ.

Ключевой промежуточной стадией получения указанных соединений является реакция Сузуки подходящей фенилбороновой кислоты или ее сложного эфира с 3,4-дигалогено-циклопропанкарбоновой кислотой.

45 В WO 2004/074232 3,4-дигалогено-циклопропанкарбоновую кислоту получают, начиная с 3,4-дигалогено-толуола, который превращают в соответствующий бензилбромид путем радикального бромирования в четыреххлористом углероде ( $CCl_4$ ), полученный бромид превращают в 3,4-дигалогенофенилацетонитрил, последний подвергают взаимодействию с 1,2-дибромэтаном с получением

50 соответствующего 3,4-дигалогено-фенилциклопропаннитрила, который в конце гидролизуют с получением целевой 3,4-дигалогено-циклопропанкарбоновой кислоты.

Однако способ, описанный в WO 2004/074232, дает низкий суммарный выход (12-

14%) и страдает серьезными ограничениями для промышленного использования.

Например, на стадии радикального бромирования образуется значительное количество бис-галогенированного побочного продукта, что отрицательно сказывается на выходе, и используется ССЦ, который является высокотоксичным газом, истощающим озоновый слой и вызывающим парниковый эффект.

Кроме того, конечная реакция сочетания Сузуки дает низкий выход, и полученный продукт трудно поддается очистке кристаллизацией без снижения выхода. Например, для такой очистки используют хроматографию на силикагеле, но увеличение масштабов хроматографии на силикагеле затягивает процесс и требует больших объемов растворителей.

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в создании способа получения производных 1-(2-галогенобифенил-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты формулы (I), альтернативного способу, раскрытому в WO 2004/074232, и не имеющего всех вышеупомянутых недостатков.

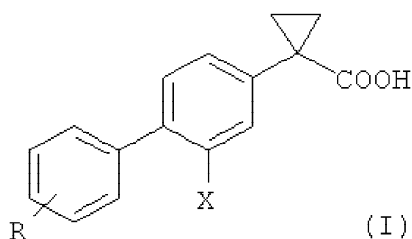
Настоящее изобретение решает эту задачу путем проведения реакции Сузуки в качестве первой стадии.

Кроме того, введены другие условия увеличения выхода на других стадиях, в частности на стадии радикального бромирования.

Оказалось, что способ по изобретению более эффективен, особенно для крупномасштабного производства, поскольку обеспечивает более высокий выход соединений формулы (I) с высокой химической чистотой без стадии хроматографической очистки.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объектом настоящего изобретения является способ получения соединения общей формулы (I) и его солей



где

X представляет собой атом галогена, предпочтительно атом фтора;

R представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из:

- атомов галогенов, предпочтительно атома хлора;

- CF<sub>3</sub>;

- CH=CH<sub>2</sub>;

- CN;

- CH<sub>2</sub>OH;

- NO<sub>2</sub>;

- метилendiокси;

- этилендиокси;

- циклоалкила, предпочтительно C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

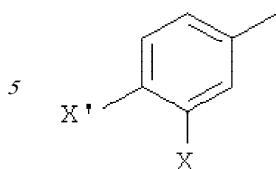
- фенила;

- OR<sub>1</sub> или NHCOR<sub>1</sub>, где R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из CF<sub>3</sub>, алкенила, алкинила, бензила и фенила;

- SR<sub>2</sub>, SOR<sub>2</sub> или COR<sub>2</sub>, где R<sub>2</sub> представляет собой алкил;

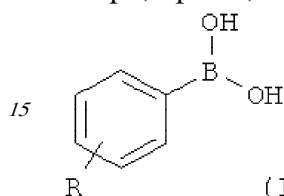
включающий следующие стадии в соответствии со схемой 1:

1) взаимодействие соединения формулы (II)



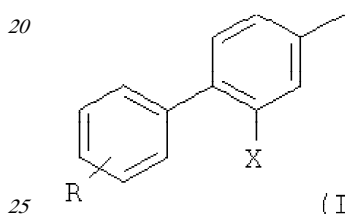
(II)

10 где X такой, как определено выше, и X' выбран из группы, состоящей из атомов хлора, брома, йода и трифлатной группы (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), с соединением формулы (III)



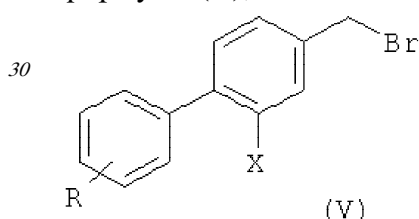
(III)

20 где R такой, как определено выше, с образованием соединения формулы



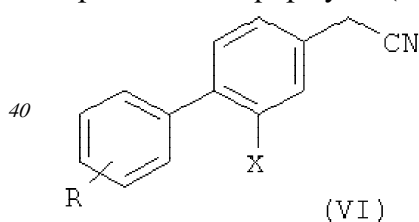
(IV)

30 2) радикальное бромирование соединения формулы (IV) с образованием соединения формулы (V);



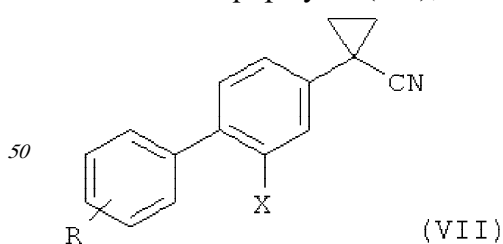
(V)

40 3) превращение соединения формулы (V) в соответствующее нитрильное производное формулы (VI);



(VI)

50 4) взаимодействие соединения формулы (VI) с 1,2-дибромэтаном с образованием соединения формулы (VII); и



(VII)

5) гидролиз соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (I).

Предпочтительно, радикальное бромирование проводят с N-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии каталитического количества бензоилпероксида  $[\text{PhCOO}]_2$  и ацетонитрила в качестве растворителя.

Изобретение также относится к соединению формулы (VII), которое получено как стабильный промежуточный продукт реакции, описанной выше.

Изобретение также относится к способу приготовления фармацевтической композиции, включающему стадии (1)-(5) и дополнительную стадию (6), включающую смешивание с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термины, использованные в описании изобретения, имеют следующие значения:

Термин "атомы галогенов" охватывает атомы фтора, хлора, брома и йода.

Термин "алкил" означает прямоцепочечный или разветвленный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил.

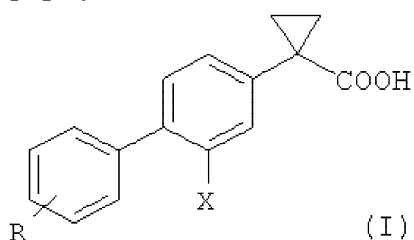
Термин "алкенил" означает прямоцепочечный или разветвленный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенил, такой как винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, изобутенил, или прямоцепочечный или разветвленный пентенил и гексенил. Термин "алкинил" толкуется аналогичным образом.

Термин "циклоалкил" означает циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "насыщенная гетероциклическая группа" означает насыщенную гетероциклическую группу, имеющую по меньшей мере 4 атома углерода и по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Примеры включают пиперидил или тетрагидрофурил.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложен способ получения соединения общей формулы (I) в соответствии со схемой 1,



где

X и R такие, как определено выше.

В случаях, когда R представляет собой циклоалкил, указанное кольцо возможно замещено одной или более группами, независимо выбранными из групп алкил,  $\text{CF}_3$ , OH и оксо.

Предпочтительно, циклоалкильная группа представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкил.

В случаях, когда R представляет собой фенил, указанное кольцо возможно замещено одной или более группами, независимо выбранными из атомов галогенов,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , OH, алкила и насыщенной гетероциклической группы.

Насыщенная гетероциклическая группа представляет собой предпочтительно моноциклическое кольцо, имеющее 5 или 6 атомов и один или два атома азота или один атом азота и один атом кислорода, например пирролидин, имидазолидин и



## ИЗОКСАЗОЛИДИН.

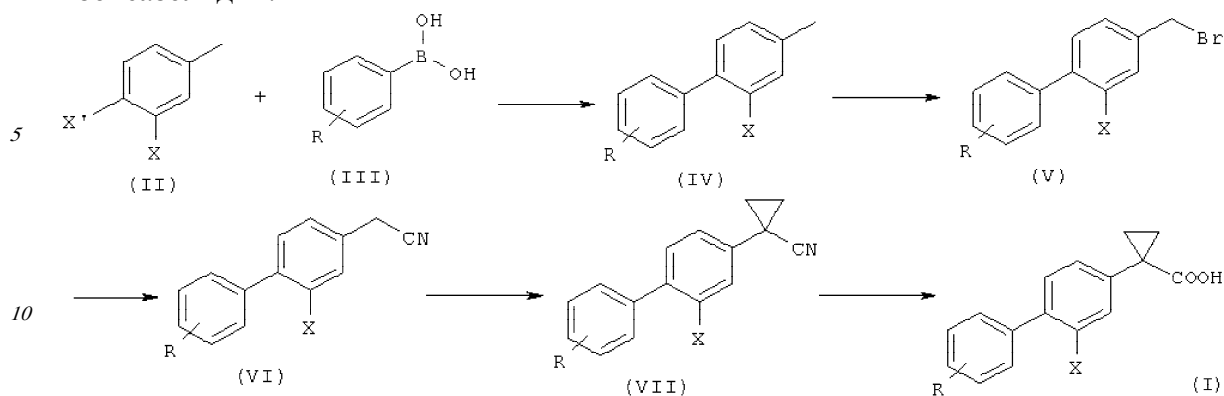


СХЕМА 1

На первой стадии (стадия 1) соединение, имеющее формулу (II), где X представляет собой атом галогена, предпочтительно атом фтора, и X' выбран из группы, состоящей из атомов хлора, брома, йода и группы CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (трифлат), подвергают взаимодействию с фенилбороновой кислотой формулы (III), где R представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из атомов галогенов, предпочтительно атома хлора; CF<sub>3</sub>; CH=CH<sub>2</sub>; CN; CH<sub>2</sub>OH; NO<sub>2</sub>; метилendiокси; этилендиокси; циклоалкила; фенила; OR<sub>1</sub> или NHCOR<sub>1</sub>, где R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из CF<sub>3</sub>, алкенила, алкинила, бензила, фенила; SR<sub>2</sub>, SOR<sub>2</sub> и COR<sub>2</sub>, где R<sub>2</sub> представляет собой алкил.

Соединения формулы (II) и (III) коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными специалисту.

Предпочтительно, это взаимодействие, известное как реакция Сузуки или реакция Мияура-Сузуки, проводят с использованием 4-бром-3-фтор-толуола в качестве соединения формулы (II) и 3,4-дихлор-фенилбороновой кислоты в качестве соединения формулы (III).

Указанное взаимодействие, которое протекает на палладиевом катализаторе, можно также проводить с использованием алкилбороновых эфиров вместо бороновых кислот.

Предпочтительно, в качестве катализатора может быть использован любой палладиевый катализатор, например тетраakis(трифенилфосфин)палладий [Pd(PPh)<sub>3</sub>], палладий на активированной угле, также известный как палладий на углероде (Pd на C), палладий на оксиде алюминия.

Предпочтительно, используют Pd на C, поскольку он дешевле и легче в обращении.

Обычно стадию (1) проводят в присутствии органического растворителя. Органические растворители, которые могут быть предпочтительно использованы, включают этанол, ацетон, тетрагидрофуран (THF), изопропиловый спирт, N-метилпирролидон (NMP), диоксан и их смеси с водой.

Комбинация органических растворителей также может быть использована.

Предпочтительно, взаимодействие проводят при температуре дефлегмации растворителя.

Когда используют Pd(PPh)<sub>3</sub>, предпочтительным растворителем является смесь диоксан/вода 2:1 об./об., а когда используют Pd/C, предпочтительным растворителем является этанол.

Предпочтительно, стадию (1) проводят в присутствии основания.

Основания, которые могут быть предпочтительно использованы, включают  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  и  $\text{KOH}$ . Предпочтительным основанием является  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

5 Возможно, в реакционную среду могут быть добавлены добавки, такие как трифенилфосфин ( $\text{P}(\text{Ph}_3)$ ), полиметилгидросилоксан (PMHS), бромид тетрабутиламмония (ТВАВ), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) или  $\text{NaI}$ .

Предпочтительно, стадию (1) проводят с использованием небольшого молярного избытка соединения формулы (III) по отношению к соединению формулы (II).

10 Предпочтительные условия взаимодействия на стадии (1) следующие:

- растворитель: 20 объемов этанола;
- основание: 2 эквивалента  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ;
- катализатор: 13% масс./масс.10%  $\text{Pd}$  на  $\text{C}$ .
- 15 - температура: температура дефлегмации.

Обычно соединение формулы (IV) получают с выходом выше 70%, предпочтительно выше 80%.

Соединение формулы (IV) предпочтительно представляет собой 3',4'-дихлор-2-фтор-4-метил-бифенил.

20 На второй стадии (стадия 2) соединение формулы (IV) подвергают радикальному бромированию с образованием соединения формулы (V), где X и R такие, как определено выше.

Соединение формулы (IV) может представлять собой неочищенный продукт или может быть предварительно подвергнуто кристаллизации стандартными методами.

25 Предпочтительно, радикальное бромирование проводят с N-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии каталитического количества бензоилпероксида [ $\text{PhCOO}$ ]<sub>2</sub> и ацетонитрила в качестве растворителя.

Как правило, реакцию проводят при температуре дефлегмации растворителей.

30 Предпочтительно, для того чтобы минимизировать образование дибромированного продукта, стадию (2) проводят с небольшим избытком NBS, предпочтительно от 1,05 моль эквивалентов до 1 моль эквивалента соединения формулы (IV), и в присутствии 0,04 эквивалента  $\text{PhCOOO}_2$ .

35 Как правило, соединение формулы (V), которое предпочтительно представляет собой 3',4'-дихлор-2-фтор-4-бром-метил-бифенил, получают с выходом выше 85%, предпочтительно выше 90%.

Возможно, соединение формулы (V) может быть дополнительно очищено кристаллизацией стандартными методами.

40 На третьей стадии (стадия 3) соединение формулы (V) превращают в соответствующее нитрильное производное формулы (VI), где X и R такие, как определено выше.

Могут быть использованы цианид натрия или другие подходящие соли.

45 Предпочтительно, стадию (3) проводят в органическом растворителе, таком как этанол или ацетонитрил, предпочтительно этанол.

Температура на стадии (3) предпочтительно составляет от 20°C до примерно 60°C, более предпочтительно от примерно 40°C до примерно 50°C.

Предпочтительно, стадию (3) проводят с молярным избытком цианида натрия.

50 Используют предпочтительно от 1,2 моль эквивалента до 1,0 моль эквивалента цианида натрия, и предпочтительно от 1,05 моль эквивалента до 1 эквивалента соединения формулы (V).

Как правило, соединение формулы (VI), которое предпочтительно представляет

собой 3',4'-дихлор-2-фтор-4-цианометил-бифенил, получают с выходом выше 50%, предпочтительно примерно 55-60%.

Возможно, указанное соединение может быть дополнительно очищено кристаллизацией стандартными методами, предпочтительно путем суспендирования в этаноле.

На четвертой стадии (4) соединение формулы (VI) подвергают взаимодействию с 1,2-дибромэтаном с образованием соединения формулы (VII), где X и R такие, как определено выше.

Предпочтительно, стадию (4) проводят в органическом растворителе, таком как этанол или ацетонитрил или их смеси с водой.

Предпочтительно, указанную стадию циклопропанирования проводят как каталитическую реакцию фазового перехода в присутствии 30% NaOH и хлорида тетрабутиламмония (ТВАС) или бромида тетрабутиламмония (ТВАВ).

Температуру на стадии (4) предпочтительно поддерживают от примерно 20°C до примерно 50°C.

Как правило, соединение формулы (VII), которое предпочтительно представляет собой 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропаннитрил, получают с выходом выше 60%, предпочтительно примерно 65-70%.

Возможно, указанное соединение может быть дополнительно очищено кристаллизацией стандартными методами, предпочтительно с использованием н-гептана в качестве кристаллизационного растворителя.

На пятой стадии (стадия 5) соединение формулы (VII) гидролизуют с получением целевого соединения формулы (I) способами, известными специалисту в данной области.

Предпочтительно, гидролиз проводят в смеси метанола и воды в присутствии сильного основания, предпочтительно KOH, в условиях дефлегмации.

Как правило, соединение формулы (I), которое предпочтительно представляет собой 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту, получают с выходом выше 65%.

Промывка, фильтрование и выделение соединения формулы (I) могут быть проведены различными методами, известными в данной области.

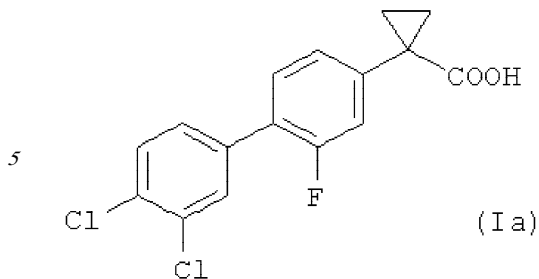
Указанное соединение может быть дополнительно очищено кристаллизацией стандартными методами и получено с высокой химической чистотой, например с чистотой выше 95%, без использования конечной очистки хроматографией.

Кристаллизация из смеси н-гептана и изопропилового спирта особенно предпочтительна.

Суммарный выход при осуществлении данного способа обычно составляет по меньшей мере 20%, предпочтительно 25% или выше, более предпочтительно выше 30%.

В предпочтительном воплощении изобретения предложен способ получения соединения формулы (I), где X представляет собой атом фтора, и R представляет собой атом хлора.

В более предпочтительном воплощении изобретения предложен способ получения 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропан-карбоновой кислоты, имеющей формулу (Ia)



10 Полученное соединение формулы (I) может быть дополнительно превращено в соответствующие фармацевтически приемлемые соли различными способами, известными в данной области.

15 Фармацевтически приемлемые соли включают соли, в которых кислотную функциональную группу подвергают взаимодействию с соответствующим основанием с образованием, например, натриевой, калиевой, кальциевой, магниевой и аммониевой соли.

20 Соединения формулы (I), полученные способом по изобретению, могут быть использованы в приготовлении фармацевтических композиций для лечения и/или предупреждения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера.

25 Указанные фармацевтические композиции, предпочтительно для перорального применения, содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и/или носителями, описанными, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Изобретение иллюстрируется приведенными ниже конкретными Примерами.

#### Пример 1

Получение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-метил-бифенила

30 3-Фтор-4-бромтолуол (50 г, 0,265 моль) и 3,4-дихлорфенилбороновую кислоту (53 г, 0,278 моль) растворяют в этаноле (970 мл) и добавляют карбонат натрия (56,1 г, 0,529 моль). Добавляют 10% палладий на угле (6,6 г), и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и концентрируют, добавляют изопропилацетат (250 мл), и затем раствор снова концентрируют. Остаток растворяют в изопропилацетате (250 мл) и 1М растворе гидроксида натрия (250 мл). Органическую фазу отделяют, промывают водой (125 мл), нейтрализуют 3М раствором соляной кислоты, промывают рассолом (250 мл) и концентрируют.

40 В остаток добавляют смесь ацетонитрил/вода 1/1 об./об. (150 мл), нагревают до 40°C до растворения, а затем охлаждают до 0-5°C и перемешивают в течение 30 минут при этой температуре.

45 Соединение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-метил-бифенил кристаллизуется в виде порошка, который отфильтровывают, промывают смесью ацетонитрил/вода 1/1 об./об. (25 мл) и сушат при 40°C (выход 56 г, 86%).

ВЭЖХ-УФ (высокоэффективная хроматография в сочетании со спектрометрией в ультрафиолетовой области) чистота (210 нм): 95,0%.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 7.73 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.14 (m, 2H); 2.36 (s, 3H).

#### 50 Пример 2

Получение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-бром-метил-бифенила

3',4'-Дихлор-2-фтор-4-метил-бифенил (29 г, 0,114 моль), N-бромсукцинимид (21,2 г, 0,119 моль), бензоилпероксид (1,4 г, 0,004 моль) растворяют в ацетонитриле (190 мл).

Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждают, добавляют раствор сульфита натрия (2,2 г) в воде (54 мл), перемешивают в течение 30 минут и затем оставляют стоять для разделения фаз.

Нижнюю водную фазу отделяют и экстрагируют дихлорметаном (29 мл).

Верхнюю фазу концентрируют под вакуумом, добавляют воду (10 мл) и дихлорметан (58 мл) и перемешивают. Органические фазы отделяют и объединяют, промывают дважды водой (29 мл) и концентрируют под вакуумом.

Соединение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-бром-метил-бифенил выделяют в виде оранжевого масла (выход 35,7 г, 94%).

ВЭЖХ-УФ чистота (250 нм); 77,1%

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 7.87-7.12 (m, 6H); 4.76 (s, 2H).

Пример 3

Получение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-цианометил-бифенила

3',4'-Дихлор-2-фтор-4-бром-метил-бифенил (35,0 г, 0,105 моль) и цианид натрия (5,4 г, 0,110 моль) растворяют в смеси этанола (228 мл) и воды (25 мл), затем нагревают при 50°C в течение 3 часов. Раствор концентрируют под вакуумом, и остаток суспендируют в смеси этанол/вода 1/1 об./об. (35 мл) и охлаждают при 0-5°C в течение 30 мин.

Полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат при 40°C под вакуумом. Неочищенный продукт суспендируют в этаноле (56 мл) при 20-25°C в течение 30 минут, фильтруют и сушат при 40°C под вакуумом.

Соединение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-цианометил-бифенил получают в виде светло-коричневого порошка (выход 16,8 г, 57%).

ВЭЖХ-УФ чистота (250 нм): 92,3%.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 7.78 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.34 (m, 2H); 4.14(s, 1H).

Пример 4

Получение 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропаннитрила

3',4'-Дихлор-2-фтор-4-цианометил-бифенил (9,0 г, 0,032 моль), 1,2-дибромметан (9,0 г, 0,048 моль), хлорид тетрабутиламмония (1,2 г, 0,043 моль), толуол (60 мл) и воду (9 мл) загружают в реактор.

По каплям добавляют 30% водный раствор гидроксида натрия (60 г, 0,45 моль) в течение 30 минут при 20-25°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 6 часов. Органическую фазу отделяют и промывают последовательно водой (12 мл), 3M водным раствором соляной кислоты (36 мл) и в конце водой (12 мл).

Раствор концентрируют, затем добавляют н-гептан (18 мл) при 80°C.

Раствор охлаждают до 0-5°C и перемешивают в течение 30 мин.

Продукт кристаллизуется из раствора, его отфильтровывают, промывают холодным н-гептаном (5 мл) и сушат при 40°C под вакуумом.

Соединение 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропаннитрил получают в виде желтого порошка (выход 6,4 г, 65%).

ВЭЖХ-УФ чистота (250 нм): 98,2%.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 7.78 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.30 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.63(m, 2H).

Пример 5

Получение 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты

1-(3',4'-Дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропаннитрил (14,3 г, 0,047 моль) растворяют в смеси метанола (143 мл) и воды (71,5 мл), порциями добавляют

гидроксид калия (35,1 г, 0,563 моль), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48 часов.

Реакционную смесь охлаждают и вливают в раствор 36% водной соляной кислоты (57 мл) в воде (57 мл) при 20-25°C. Суспензию перемешивают и фильтруют.

5 Твердое вещество повторно промывают водой и сушат при 40°C под вакуумом.

Неочищенный продукт растворяют в 2-пропанол (178 мл) при температуре дефлегмации, к этому раствору добавляют активированный уголь (0,3 г), перемешивают при температуре дефлегмации, фильтруют, концентрируют и

10 добавляют н-гептан (116 мл). Горячий раствор охлаждают до 0-5°C, и кристаллическое твердое вещество отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и сушат при 40°C под вакуумом.

Соединение 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропанкарбоновую кислоту получают в виде белого порошка (выход 10,3 г, 68%).

15 ВЭЖХ-УФ чистота (255 нм): 99,8%.

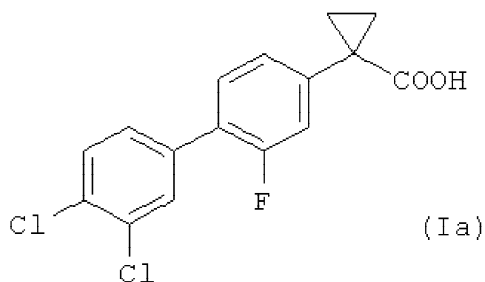
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 12.51 (bs, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.30 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.22 (m, 2H).

МС (ЭРИ<sup>-</sup>, 40 В) (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией с регистрацией отрицательных ионов при 40 В): 323 (M<sup>-</sup>); 279.

Температура плавления: 199-200°C.

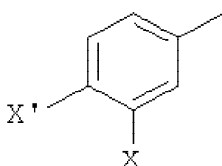
#### Формула изобретения

#### 1. Способ получения соединения общей формулы (Ia)

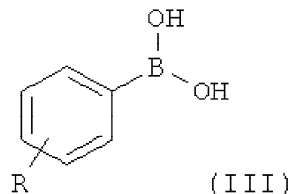


35 включающий следующие стадии:

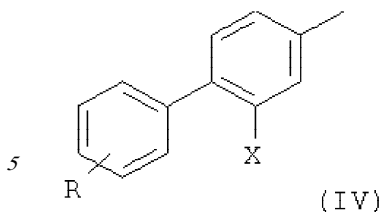
1) взаимодействие соединения формулы (II),



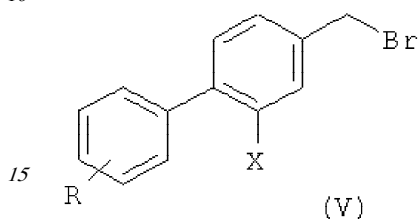
45 где X представляет собой атом фтора, и X' выбран из группы, состоящей из атомов хлора, брома, йода и трифлатной группы (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), с соединением формулы (III),



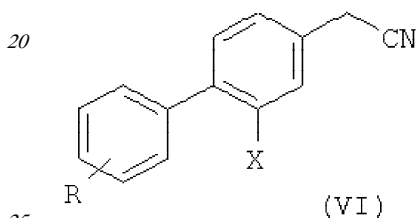
где R представляет собой два атома хлора, в присутствии палладиевого катализатора, с образованием соединения формулы (IV);



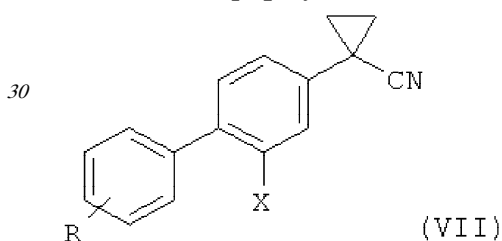
2) радикальное бромирование соединения формулы (IV) с использованием N-бромсукцинимид в присутствии каталитического количества бензоилпероксида, с  
10 образованием соединения формулы (V);



3) превращение соединения формулы (V) в соответствующее нитрильное производное формулы (VI);



4) взаимодействие соединения формулы (VI) с 1,2-дибромэтаном с образованием  
соединения формулы (VII); и



5) гидролиз соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (Ia).

2. Способ по п.1, дополнительно включающий стадии выделения и кристаллизации  
соединения формулы (Ia).

3. Способ по п.2, где кристаллизацию проводят с использованием смеси n-гептана и  
40 изопропилового спирта.

4. Способ по п.1, где палладиевый катализатор на стадии (1) выбран из группы,  
состоящей из тетракис(трифенилфосфин)палладия, палладия на активированном угле  
и палладия на оксиде алюминия.

5. Способ по п.4, где палладиевый катализатор представляет собой палладий на  
45 активированном угле.

6. Способ по п.1, где стадию (2) проводят с использованием ацетонитрила в  
качестве растворителя.

7. Способ по п.1, включающий следующие стадии:

50 1) взаимодействие 4-бром-3-фтор-толуола с 3,4-дихлорфенилбороновой кислотой с  
образованием 3',4'-дихлор-2-фтор-4-метил-бифенила;

2) радикальное бромирование 3',4'-дихлор-2-фтор-4-метил-бифенила с  
образованием 3',4'-дихлор-2-фтор-4-бромметил-бифенила;

3) превращение 3',4'-дихлор-2-фтор-4-бромметил-бифенила в соответствующий 3',4'-дихлор-2-фтор-4-цианометил-бифенил;

4) взаимодействие 3',4'-дихлор-2-фтор-4-цианометил-бифенила с 1,2-дибромэтаном с образованием 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропаннитрила; и

5) гидролиз 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропаннитрила с получением 1-(3',4'-дихлор-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-циклопропанкарбоновой кислоты.

8. Способ приготовления фармацевтической композиции, включающий стадии (1)-(5) из п.1 и дополнительную стадию (6), включающую смешивание с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

15

20

25

30

35

40

45

50