

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 024

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/14 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-2251**
(22) Přihlášeno: **14.02.2002**
(30) Právo přednosti: **14.02.2001 JP 2001 36357**
(40) Zveřejněno: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)
(47) Uděleno: **18.02.2015**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **01.04.2015**
(Věstník č. 13/2015)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/001261**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/064569**

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0 304 063; WO 00/05213.

(73) Majitel patentu:
NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, 101-
0054Tokyo, JP

(72) Původce:
Katsumasa Harada, 755-0067 Yamaguchi, JP
Shigeyoshi Nishino, 755-0067 Yamaguchi, JP
Kenji Hirotsu, 755-0067 Yamaguchi, JP
Hidetaka Shima, 755-0067 Yamaguchi, JP
Naoko Okada, 755-0067 Yamaguchi, JP
Takashi Harada, 755-0067 Yamaguchi, JP
Akira Nakamura, 755-0067 Yamaguchi, JP
Hiroyuki Oda, 755-0067 Yamaguchi, JP

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, 140 00
Praha 4

(54) Název vynálezu:
**Způsob výroby derivátů
chinolinkarboxaldehydu a jeho
meziproduktů**

(57) Anotace:
Způsob výroby 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-
3-karboxaldehydu, redukcí 2-cyklopropyl-4-(4'-
fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu, který se připraví
reakcí 3-cyklopropyl-3-oxopropannitrilu s 2-amino-4'-
fluorbenzofenonem.

CZ 305024 B6

Způsob výroby derivátů chinolinkarboxaldehydu a jeho meziproduktůOblast techniky

5

Předkládaný vynález se vyznačuje způsobem výroby derivátů chinolinkarboxaldehydu, který je významný jako meziprodukt prostředku pro snižování hladiny cholesterolu (inhibitorů HMG-CoA reductasy). Zvláště se vyznačuje způsobem výroby 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)-chinolin-3-karboxaldehydu.

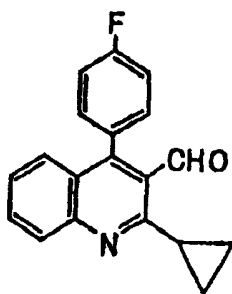
10

Dosavadní stav techniky

Jako způsob výroby derivátů chinolinkarboxaldehydu popisují JP-A-1-279866, EP-A-304063 a U.S.P. 5011930 proces, který se vyznačuje reakcí 2-amino-4'-fluorbenzofenonu s ethylisobutyrylacetátem za vzniku derivátu chinolinkarboxylátu, přičemž tento redukovan diisobutylaluminiumhydridem poskytne derivát chinolinetanolu, jehož další oxidací pyridiniumchlorochromátem se získá požadovaný derivát chinolinkarboxaldehydu. Tento způsob výroby však zahrnuje velké množství reakčních kroků a není výhodný jako průmyslový výrobní proces.

20

Předkládaný vynález se vyznačuje tím, že předkládá způsob, umožňující výrobu 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu níže uvedeného vzorce pomocí průmyslově výhodného jednoduchého procesu.



25

Podstata vynálezu

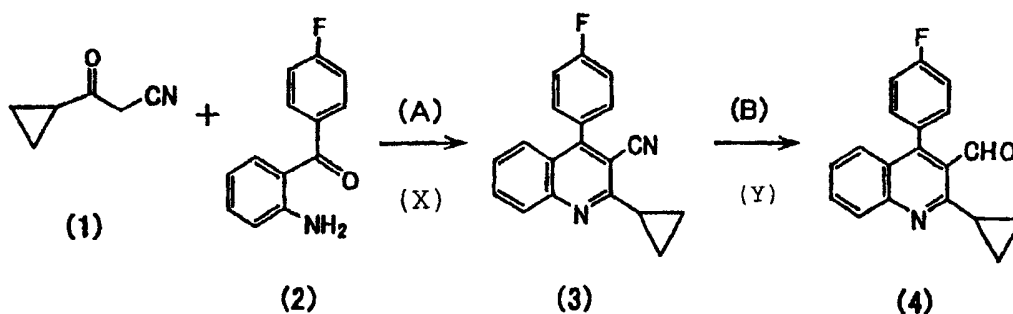
Předkládaný vynález se vyznačuje způsobem výroby 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu, který obsahuje reakci 3-cyklopropyl-3-oxopropionitrilu s 2-amino-4'-fluorbenzofenonem za vzniku 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu a následnou redukcí, s výhodou v přítomnosti kyseliny. Ve výrobním procesu se s výhodou používá jako kyseliny organické sulfonové kyseliny.

30

Předkládaný vynález se dále vyznačuje způsobem výroby 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu, který obsahuje redukcí 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu. Tento 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitril je novou látkou, kterou lze získat například reakcí 3-cyklopropyl-3-oxopropionitrilu s 2-amino-4'-fluorbenzofenonem, s výhodou v přítomnosti kyseliny.

35

Způsob výroby 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu podle vynálezu se provádí podle následujícího reakčního schématu.



(X): Cyklizace, (Y): Redukce

5 Nyní bude každá z reakcí uvedených v tomto reakčním schématu vysvětlena.

(A) Reakční krok cyklizace

10 Reakční krok cyklizace podle vynálezu se vyznačuje reakcí 3-cyklopropyl-3-oxopropanitrilu vzorce 1 s 2-amino-4'-fluorbenzofenonem vzorce 2 s výhodou prováděnou v přítomnosti kyseliny za vzniku derivátu chinolinkarbonitrilu [2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu] vzorce 3.

15 Příklady kyselin s výhodou použitých při tomto reakčním kroku cyklizace zahrnují organické sulfonové kyseliny jako methansulfonovou kyselinu, ethansulfonovou kyselinu, benzensulfonovou kyselinu, p-brombensulfonovou kyselinu a p-toluensulfonovou kyselinu; anorganické kyseliny jako kyselinu fosforečnou, kyselinu pyrofosforečnou, kyselinu polyfosforečnou, kyselinu sírovou a kyselinu chlorovodíkovou; a halogenované organické karboxylové kyseliny jako monochloroctovou kyselinu, dichloroctovou kyselinu a trifluoroctovou kyselinu. Zvláště výhodná je organická sulfonová kyselina.

Množství kyseliny použité v reakčním kroku cyklizace je s výhodou od 0,1 do 5,0 mol, s větší výhodou od 0,5 do 4,0 mol a se zvláštní výhodou od 1,0 do 3,0 mol na 1 mol 2-amino-4'-fluorbenzofenonu.

25 Použité množství 3-cyklopropyl-3-oxopropanitrilu je s výhodou od 0,8 do 2,0 mol, s větší výhodou od 1,0 do 1,5 mol na 1 mol 2-amino-4'-fluorbenzofenonu.

30 Reakční krok cyklizace podle vynálezu se provádí v přítomnosti nebo bez přítomnosti rozpouštědla. Při použití rozpouštědla není jako druh nijak omezen, pokud neinhibuje reakci. Příklady rozpouštědel, která mohou být použita, zahrnují alifatické uhlovodíky jako pentan, heptan, 2-methylbutan, 2-methylpentan, 2-methylhexan, cyklopentan, cyklohexan a cykloheptan; halogenované alifatické uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform a dichlorethan; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen, xylen a mesitylen; halogenované aromatické uhlovodíky jako chlorbenzen a dichlorbenzen; ethery jako diisopropylether, tetrahydrofuran a dioxan, alkoholy jako methanol, ethanol, isopropylalkohol, 2-butylalkohol a t-butylalkohol; a organické karboxylové kyseliny jako octovou kyselinu a propionovou kyselinu.

40 Množství použitého rozpouštědla je s výhodou od 2 do 50 hmotn. dílů, s větší výhodou od 3 do 10 hmotn. dílů na 1 hmotn. díl 2-amino-4'-fluorbenzofenonu. Tato rozpouštědla mohou být použita buď samostatně, nebo ve směsích obsahujících nejméně 2 rozpouštědla.

45 Reakční krok cyklizace podle vynálezu se s výhodou provádí reakcí 2-amino-4'-fluorbenzofenonu s 3-cyklopropyl-3-oxopropanitrem v kapalně fázi, s výhodou v přítomnosti kyseliny. Například se provádí třeba smícháním kyseliny, 3-cyklopropyl-3-oxopropanitrilu, 2-amino-4'-fluorbenzofenonu a rozpouštědla s následným mícháním při zahřívání v atmosféře dusíku, za

normálního tlaku, za vyššího tlaku či za nižšího tlaku. V takovém případě je reakční teplota s výhodou od 50 do 160 °C, s větší výhodou od 70 do 140 °C. Dále může být cyklizační reakce prováděna podle potřeby za odstraňování vody, která se tvoří během reakce. 2-Amino-4'-fluorbenzofenon se může do reakčního systému dodat v takové formě, že vytvoří s výše uvedenou kyselinou sůl (například se může použít 2-amino-4'-fluorbenzofenon-methansulfonát).

Derivát chinolinkarbonitrilu [2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitril] výše uvedeného vzorce 3, který se získá reakčním krokem cyklizace, je novou látkou a může být izolován běžnou separační / čistící metodou, například destilací, rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií po ukončení popsané reakce.

(B) Reakční krok redukce

Reakční krok redukce použitý v předkládaném vynálezu je redukcí derivátu chinolinkarbonitrilu vzorce 3, čímž se získá derivát chinolinkarboxyaldehydu vzorce 4.

Reakční krok redukce se provádí použitím obecného redukčního postupu, při němž se kyanoskupina převádí na formylovou skupinu. Například se může použít redukce aluminiumhydridovou látkou (třeba diisobutylaluminiumhydridem), redukce vodíkem, mravenčí kyselinou nebo amoniumformiátem v přítomnosti Raneyova niklu, redukce chloridem cítným nebo redukce vodíkem v přítomnosti palladia. S výhodou se používá redukce diisobutylaluminiumhydridem (od tohoto místa označovanou jako redukční reakce (a)), redukce mravenčí kyselinou v přítomnosti Raneyova niklu (od tohoto místa označovanou jako redukční reakce (b)) nebo redukce vodíkem v přítomnosti Raneyova niklu (od tohoto místa označovanou jako redukční reakce (c)).

(1) Redukční reakce (a): Redukce diisobutylaluminiumhydridem

Množství diisobutylaluminiumhydridu použitého v redukční reakci (a) je s výhodou od 0,5 do 5,0 mol, s větší výhodou od 0,9 do 1,5 mol, na 1 mol derivátu chinolinkarbonitrilu.

Redukční reakce (a) se provádí v přítomnosti nebo bez přítomnosti rozpouštědla. Použité rozpouštědlo není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a jeho příklady zahrnují aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen; a ethery jako diisopropylether, tetrahydrofuran a dioxan. S výhodou se používá aromatický uhlovodík, s větší výhodou toluen.

Množství použitého rozpouštědla je s výhodou od 2 do 50 hmotn. dílů, s větší výhodou od 3 do 20 hmotn. dílů na 1 hmotn. díl derivátu chinolinkarbonitrilu. Rozpouštědla mohou být použita samostatně nebo ve směsích minimálně dvou rozpouštědel.

Redukční reakce (a) se provádí s výhodou reakcí diisobutylaluminiumhydridu s derivátem chinolinkarbonitrilu v kapalné fázi. Například se provádí smíšením diisobutylaluminiumhydridu, derivátu chinolinkarbonitrilu a rozpouštědla s výhodou za chlazení a v atmosféře inertního plynu, za normálního tlaku nebo za zvýšeného tlaku. V takovém případě je reakční teplota s výhodou od -50 do 60 °C, s větší výhodou od -20 do 40 °C.

(2) Redukční reakce (b): Redukce mravenčí kyselinou v přítomnosti Raneyova niklu

Raneyův nikl se v redukční reakci (b) používá jako slitina obsahující jako hlavní složky nikl a hliník, přičemž obsah niklu tvoří s výhodou od 10 do 90 hmotn. %, s větší výhodou od 40 do 80 hmotn. %. Obvykle se používá pěnový Raneyův nikl, avšak může se použít i Raneyův nikl předem ošetřený různými způsoby nebo stabilizovaný Raneyův nikl. Dále se mohou použít i takové slitiny Raneyova niklu, které obsahují kov jako kobalt, železo, olovo, chrom, titan, molybden, vanad, mangan, cín či wolfram.

Množství použitého Raneyova niklu je s výhodou od 0,30 do 2 hmotn. dílů, s větší výhodou od 0,30 do 1,2 hmotn. dílu, počítáno na atom niklu, na 1 hmotn. díl derivátu chinolinkarbonitrilu.

5 Mravenčí kyselina použitá v redukční reakci (b) může být samotná mravenčí kyselina, avšak s výhodou se reakce provádí v přítomnosti mravenčí kyseliny a vody v množství od 0,25 do 1 obj. dílu na 1 obj. dílu mravenčí kyseliny.

Množství použité mravenčí kyseliny je s výhodou od 0,25 do 50 hmotn. dílů, s větší výhodou od 1 do 40 hmotn. dílů na 1 hmotn. díl derivátu chinolinkarbonitrilu.

10 Redukční reakce (b) se provádí v přítomnosti rozpouštědla jiného než mravenčí kyselina a voda. Rozpouštědlo, které lze použít, není nijak limitováno, pokud neinhibuje reakci a jeho příklady zahrnují amidy jako N,N-dimethylformamid; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropylalkohol a t-butylalkohol; alifatické uhlovodíky jako pentan a cyklohexan; aromatické uhlovodíky jako toluen a xylen; a organické karboxylové kyseliny jako octovou kyselinu a propionovou kyselinu.

Množství použitého rozpouštědla je s výhodou od 0 do 60 hmotn. dílů, s větší výhodou od 0 do 10 hmotn. dílů na 1 hmotn. díl derivátu chinolinkarbonitrilu. Tato rozpouštědla mohou být použita samostatně nebo ve směsích alespoň dvou rozpouštědel.

20 Redukční reakce (b) se s výhodou provádí reakcí mravenčí kyseliny a vody s derivátem chinolinkarbonitrilu v kapalně fázi v přítomnosti Raneyova niklu. Například se provádí smíšením Raneyova niklu, derivátu chinolinkarbonitrilu, mravenčí kyseliny a vody, následným mícháním při zahřívání v atmosféře inertního plynu, za normálního tlaku a za zvýšeného tlaku. V takovém případě je reakční teplota s výhodou od 20 do 110 °C, s větší výhodou od 30 do 80 °C.

30 Dále se může podle potřeby do reakčního systému přidat anorganická báze, organická báze, sůl platiny, sůl olova nebo sůl kadmia, pro zvýšení reaktivity [Teruo Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, „Raney catalyst“ (publikováno společností Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.), str. 123–147, HU 45958].

Derivát chinolinkarboxaldehydu jako konečný produkt se oddělí a čistí obecným způsobem jako destilací, rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií po ukončení reakce. (3) Redukční reakce (c): Redukce vodíkem v přítomnosti Raneyova niklu.

35 Raneyův nikl se v redukční reakci (c) používá jako slitina obsahující jako hlavní složky nikl a hliník, přičemž obsah niklu je s výhodou od 10 do 90 hmotn. %, s větší výhodou od 40 do 80 hmotn. %. Obvykle se používá pěnový Raneyův nikl, avšak může se použít i Raneyův nikl předem ošetřený různými způsoby nebo stabilizovaný Raneyův nikl. Dále se mohou použít i takové slitiny Raneyova niklu, které obsahují kov jako kobalt, železo, olovo, chrom, titan, molybden, vanad, mangan cín či wolfram.

Množství použitého Raneyova niklu je s výhodou od 0,001 do 2 hmotn. dílů, s větší výhodou od 0,01 do 1,2 hmotn. dílů, počítáno na atom niklu, na 1 hmotn. díl derivátu chinolinkarbonitrilu.

45 Redukční reakce (c) se s výhodou provádí v přítomnosti kyseliny a například je možno použít kyselinu sírovou, methansulfonovou kyselinu, octovou kyselinu nebo trifluoroctovou kyselinu. Použité množství je s výhodou od 1 do 10 mol, s větší výhodou od 1,5 do 5 mol, na 1 mol derivátu chinolinkarbonitrilu.

50 Redukční reakce (c) se provádí v rozpouštědle. Použití rozpouštědla není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a jeho příklady zahrnují vodu; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropylalkohol a t-butylalkohol; amidy jako N,N-dimethylformamid; alifatické uhlovodíky jako pentan a cyklohexan; aromatické uhlovodíky jako toluen a xylen; karboxylové kyseliny jako mravenčí

kyselinu, octovou kyselinu a propionovou kyselinu; a ethery jako diisopropylether, tetrahydrofuran a dioxan.

5 Množství použitého rozpouštědla je s výhodou od 1 do 50 hmotn. dílů, s větší výhodou od 2 do 20 hmotn. dílů na 1 hmotn. díl derivátu chinolinkarbonitrilu. Tato rozpouštědla mohou být použita samostatně nebo ve směsi alespoň dvou rozpouštědel.

10 Redukční reakce (c) se s výhodou provádí reakcí vodíku s derivátem chinolinkarbonitrilu v kapalné fázi v přítomnosti Raneyova niklu. Například se provádí smíšením Raneyova niklu, derivátu chinolinkarbonitrilu a rozpouštědla, následným mícháním při zahřívání, v atmosféře vodíku, (který může být naředěn inertním plynem), za tlaku od 0,1 do 5 MPa, v uzavřeném reakčním systému nebo za cirkulace vodíku. V takovém případě je reakční teplota s výhodou od 10 do 100 °C, s větší výhodou od 20 do 70 °C.

15 Podle potřeby se může do reakčního systému přidat anorganické báze, organická báze, sůl platiny, sůl olova nebo sůl kadmia, pro zvýšení reaktivity [Teruo Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, „Raney catalyst“ (publikováno společností Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.), str. 123–147, HU 45958].

20 Derivát chinolinkarboxaldehydu jako konečný produkt se oddělí a čistí obecným způsobem jako destilací, rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií po ukončení reakce.

25 Příklady uskutečnění vynálezu

Příklad 1

30 Do skleněné baňky o vnitřním objemu 200 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a azeotropickým nástavcem, se dá 80 ml toluenu, 20 ml cyklohexanu do atmosféry dusíku a k tomu se za míchání přidá 2,94 g (30,6 mmol) methansulfonové kyseliny, 3,50 g (32,1 mmol) 3-cyklopropyl-3-oxopropannitrilu a 6,59 g (30,6 mmol) 2-amino-4'-fluorbenzofenonu. Poté se zvýší teplota a reakce se provádí při teplotě od 90 do 95 °C po dobu 4 hodin, dokud dochází k destilaci tvořící se vody. Po ukončení reakce se reakční kapalina ochladí na pokojovou teplotu a přidá se 100 ml vody a 5,5 ml (44,0 mmol) vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 8 mol/l, aby se reakční kapalina stala bazickou. Získaná reakční kapalina se dvakrát vytřepe 35 200 ml ethylacetátu, poté se oddělí organická vrstva a přidají se 2 g bezvodého síranu hořečnatého, 2 g silikagelu a 2 g aktivního uhlí, načež se směs míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Po odfiltrování se filtrát zakoncentruje za sníženého tlaku a získá 8,45 g 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu jako světle žluté pevné látky o čistotě 99 % (plocha procent podle kapalinové chromatografie s vysokou rozlišivostí) (výtěžek: 95 %).

Fyzikální vlastnosti získaného 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu byly:

45 Teplota tání: 161,0 až 161,5 °C.

Elementární analýza: uhlík 79,17 %, vodík 4,54 %, dusík 9,76 %

[Teoretický výpočet (C₁₉H₁₃N₂F): uhlík 79,15 %, vodík 4,54 %, dusík 9,72 %]

CI-MS (m/e): 289 (M+1)

50 IR (KBr, cm⁻¹): 2225, 1605, 1561, 1514, 1493, 1222, 1162, 846, 769

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1,71 – 1,24 (2H, m), 1,37 – 1,43 (2H, m), 2,66 – 2,72 (1H, m), 7,25 – 7,32 (2H, m), 7,41 – 7,49 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,72 – 7,79 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Příklad 2

Do skleněné baňky o vnitřním objemu 10 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a azeotropickým nástavcem, se dá 5 ml diisopropyletheru do atmosféry dusíku a k tomu se za míchání a při pokojové teplotě přidá 0,82 g (4,6 mmol) kyseliny pyrofosforečné, 0,29 g (2,5 mmol) 3-cyklopropyl-3-oxopropannitrilu a 0,50 g (2,3 mmol) 2-amino-4'-fluorbenzofenonu. Poté se zvýší teplota na 70 °C a reakce probíhá po dobu 3 hodin, dokud dochází k destilaci tvořící se vody. Po ukončení reakce se reakční kapalina ochladí na pokojovou teplotu a analyzuje se kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišivostí (zcela kvantitativní analýza), načež se získá 0,60 g (výtěžek: 91 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 3

Reakce se provádí stejným způsobem jako v příkladu 2 s tou výjimkou, že rozpouštědlem je dichlorethan a reakční teplota a reakční doba se změní na 70 °C po 3 hodiny a 90 °C po 3 hodiny. Tím se získá 0,54 g (výtěžek: 82 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 4

Reakce se provádí stejným způsobem jako v příkladu 2 s tou výjimkou, že kyselinou je monochloroctová kyselina a reakční doba se změní na 9 hodin. Tím se získá 0,40 g (výtěžek: 60 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 5

Reakce se provádí stejným způsobem jako v příkladu 2 s tou výjimkou, že množství kyseliny je změněno na 0,22 g (2,3 mmol) 96 hmotn. % kyseliny sírové a jako rozpouštědlo se použije 2-butanol. Tím se získá 0,49 g (výtěžek: 75 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 6

Do skleněné baňky o vnitřním objemu 50 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a azeotropickým nástavcem, se dá v atmosféře dusíku 0,72 g (6,6 mmol) 3-cyklopropyl-3-oxopropannitrilu a 1,92 g (6,0 mmol) 2-amino-4'-fluorbenzofenonmethansulfonátu o čistotě 97,3 % a 10 ml toluenu a reakce se provádí při 80 °C a po dobu 2 hodin. Po ukončení reakce se reakční kapalina ochladí na pokojovou teplotu, přidá se k ní 7,0 ml (7,0 mmol) vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1 mol/l, aby se reakční směs stala bazickou, načež následuje oddělení kapalin a získaná organická vrstva se analyzuje kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišivostí (zcela kvantitativní analýza) a získá se 1,70 g (výtěžek: 98 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 7

Do skleněné baňky o vnitřním objemu 300 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a azeotropickým nástavcem, se dá v atmosféře dusíku 11,6 g (106,6 mmol) 3-cyklopropyl-3-oxopropannitrilu a 31,0 g (96,9 mmol) 2-amino-4'-fluorbenzofenonmethansulfonátu o čistotě 97,3 % a 121 ml toluenu a reakce se provádí za tlaku 0,04 MPa při 80 °C po dobu

2 hodin, přičemž se destilací odstraňuje vznikající voda. Po ukončení reakce se reakční kapalina ochladí na pokojovou teplotu, přidá se k ní 60 ml vody a 13,3 ml (106,4 mmol) vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 8 mol/l, aby se reakční kapalina stala bazickou, načež následuje oddělení kapalin a získaná organická vrstva se analyzuje kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišivostí (zcela kvantitativní analýza) a získá se 27,9 g (výtěžek: 99 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 8

Do skleněné baňky o vnitřním objemu 50 ml, opatřené míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem a azeotropickým nástavcem, se vnese do atmosféry dusíku 10,72 g (6,6 mmol) 3-cyklopropyl-3-oxopropannitrilu a 1,92 g (6,0 mmol) 2-amino-4'-fluorbenzofenonmethansulfonátu o čistotě 97,3 % a 10 ml toluenu a reakce se provádí při tlaku 110 °C po dobu 2 hodin, přičemž se destilací odstraňuje vznikající voda. Po ukončení reakce se reakční kapalina ochladí na pokojovou teplotu, přidá se k ní 7,0 ml (7,0 mmol) vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1 mol/l, aby se reakční kapalina stala bazickou, načež následuje oddělení kapalin a získaná organická vrstva se analyzuje kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišivostí (zcela kvantitativní analýza) a získá se 1,57 g (výtěžek: 91 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu.

Příklad 9

Do skleněné baňky o vnitřním objemu 50 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a přikapávací nálevkou se vnese v atmosféře argonu 0,29 g (1,0 mmol) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu, připraveného podle příkladu 1 a 2,5 ml toluenu a ochladí se na -10 °C v ledové lázni. Poté při udržování teploty kapaliny od -10 do 0 °C se přidá po kapkách 0,68 ml (1,0 mmol) roztoku diisobutylaluminiumhydridu o koncentraci 1,5 mol/l, v toluenu. Po ukončení přikapávání se zvýší teplota na pokojovou, načež se směs 1 hodinu míchá. Po ukončení reakce se přidá 1 ml methanolu, aby se směs stala kapalnou, míchá se 10 minut a pak se přidá 15 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 mol/l, kvůli neutralizaci. Poté se reakční kapalina zakoncentruje za sníženého tlaku, přidá se 15 ml vody a vytřepe se třikrát 30 ml chloroformu. Poté se oddělí a shromáždí organická vrstva, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci se filtrát zakoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 0,30 g 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu jako žluté pevné látky o čistotě 99 % (plocha procent podle kapalinové chromatografie s vysokou rozlišivostí) (výtěžek: 88 %).

Fyzikální vlastnosti získaného 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu byly: CI-MS (m/e): 292 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm): 1,07 – 1,13 (2H, m), 1,36 – 1,58 (2H, m), 3,19 – 3,24 (1H, m), 7,23 – 7,72 (6H, m), 7,73 – 7,77 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,07 (1H, s).

Příklad 10

Do skleněné baňky o vnitřním objemu 5 ml, opatřené míchadlem, teploměrem a přikapávací nálevkou se dá v atmosféře dusíku 500 mg (1,7 mmol) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu, připraveného podle příkladu 1, 5,0 ml vodného roztoku mravenčí kyseliny, 95 obj. %, a 750 mg (6,4 mmol podle atomu niklu) hydratovaného pěnového Raneyova niklu (vyrobeného společností Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90 (obsah niklu: 50 hmotn. %) a reakce se provádí při 40 °C po dobu 7 hodin. Po ukončení reakce se reakční kapalina ochladí na pokojovou teplotu, katalyzátor se zfiltruje přes celit a reakční kapalina se zakoncentruje.

K získanému koncentrátu se poté přidá 5 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 mol/l, načež se provede vytřepání dvakrát 50 ml toluenu. Organická vrstva se oddělí a analyzuje pomocí kapalinové chromatografie s vysokou rozlišivostí (zcela kvantitativní analýza) a získá se 218 mg (výtěžek: 43 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu.

5

Příklad 11

Do polykarbonátového autoklávu o vnitřním objemu 100 ml, vybaveném míchadlem, se dá 300 mg (1,0 mmol) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitrilu, připraveného podle příkladu 1, 526 mg (5,2 mmol) kyseliny sírové o koncentraci 97 hmotn. %, 150 mg (1,3 mmol na atom niklu) hydratovaného pěnového Raneyova niklu (vyrobeného společností Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90 (obsah niklu: 50 hmotn. %)) a 15 ml ethanolu a reakce se provádí za tlaku vodíku od 0,2 do 0,4 MPa a pokojové teploty po dobu 2 hodin. Získaná reakční kapalina byla analyzována kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišivostí (zcela kvantitativní analýza) a získá se 105 mg (výtěžek: 36 %) 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu.

20 Průmyslová využitelnost

Podle vynálezu se derivát chinolinkarboxaldehydu získá ve vysokém výtěžku při použití jednoduše dostupné sloučeniny a jednoduchým postupem. Proto je postup výroby chinolinkarboxaldehydu podle vynálezu průmyslově výhodný.

25

P A T E N T O V É N Á R O K Y

30

1. Způsob výroby 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karboxaldehydu, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že se redukuje 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitril.
- 35 2. Způsob výroby podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že 3-cyklopropyl-3-oxopropanitril reaguje s 2-amino-4'-fluorbenzofenonem za vzniku 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitril, který se redukuje.
- 40 3. Způsob výroby podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že reakce 3-cyklopropyl-3-oxopropanitrilu s 2-amino-4'-fluorbenzofenonem probíhá v přítomnosti kyseliny.
4. Způsob výroby podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako kyselina se použije organická sulfonová kyselina.
- 45 5. 2-Cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-karbonitril.

50

Konec dokumentu
