



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 214 402** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 215/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

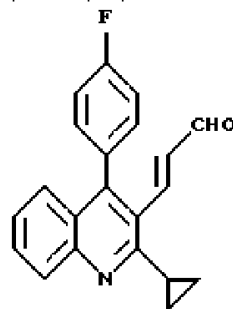
(21), (22) Заявка: 2001105200/04, 22.07.1999
(24) Дата начала действия патента: 22.07.1999
(30) Приоритет: 23.07.1998 JP 10/207911
(43) Дата публикации заявки: 27.02.2003
(46) Дата публикации: 20.10.2003
(56) Ссылки: RU 2114620 C1, 10.07.1998. DE 3905908 A1, 06.09.1990. EP 0535548 A1, 07.04.1993. US 5102888 A, 07.04.1992.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 23.02.2001
(86) Заявка РСТ: JP 99/03923 (22.07.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 00/05213 (03.02.2000)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
НИССАН КЕМИКАЛ ИНДАСТРИЗ, ЛТД. (JP)
(72) Изобретатель: ОХАРА Йосио (JP), СУЗУКИ Микио (JP), ЯНАГАВА Йосинобу (JP), ТАКАДА Ясутака (JP)
(73) Патентообладатель:
НИССАН КЕМИКАЛ ИНДАСТРИЗ, ЛТД. (JP)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-((2-ЦИКЛОПРОПИЛ-4-(4-ФТОРФЕНИЛ)-3-ХИНОЛИЛ)ПРОП-2-ЕНАЛЯ И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(57) Изобретение относится к способу получения 3-((2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил)проп-2-еналю формулы (3), которое является промежуточным соединением в синтезе восстанавливающих холестерин агентов. Указанный способ включает взаимодействие 2-циклопропил-4-(4-фторфенил)хинолин-3-карбоальдегида с диэтилцианометилфосфонатом в присутствии основания при температуре 20 - 40 °С с получением 3-((2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил)проп-2-енонитрила и взаимодействие 3-((2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил)проп-2-енонитрила с диизобутилалюминийгидридом при

температуре (-5) - (-10)°С с получением целевого соединения. Также описано промежуточное соединение 3-((2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил)проп-2-енонитрил. Технический результат: упрощение процесса. 2 с.п. ф-лы.



(3)



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 214 402** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 215/12**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

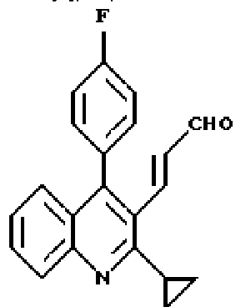
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001105200/04, 22.07.1999
(24) Effective date for property rights: 22.07.1999
(30) Priority: 23.07.1998 JP 10/207911
(43) Application published: 27.02.2003
(46) Date of publication: 20.10.2003
(85) Commencement of national phase: 23.02.2001
(86) PCT application:
JP 99/03923 (22.07.1999)
(87) PCT publication:
WO 00/05213 (03.02.2000)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
NISSAN KEMIKAL INDASTRIZ, LTD. (JP)
(72) Inventor: OKhARA Josio (JP),
SUZUKI Mikio (JP), JaNAGAVA Josinobu
(JP), TAKADA Jasutaka (JP)
(73) Proprietor:
NISSAN KEMIKAL INDASTRIZ, LTD. (JP)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **METHOD FOR PREPARING 3-[2-CYCLOPROPYL-4-(4-FLUOROPHENYL)-3-QUINOLYL]PROP-2- ENAL AND INTERMEDIATE COMPOUND**

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to method for preparing 3-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]prop-2-enal of the formula (3) that is an



(3)

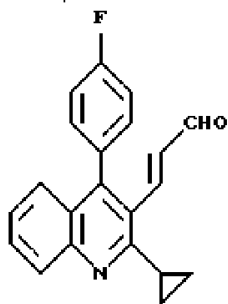
intermediate compound in synthesis of cholesterol-reducing agents. Indicated method involves interaction of 2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinoline-3-carbaldehyde with diethylcyanomethylphosphonate in the presence of a base at temperature from 20 to 40 C to yield 3-(2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl)-prop-2-enitrile and the further interaction of 3-(2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl)-prop-2-enitrile with diisobutylaluminium hydride at temperature from 5 to 10 C to yield the end compound. Invention describes also an intermediate compound 3-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-prop-2-enitrile. EFFECT: improved preparing method, simplified process. 3 cl, 1 ex

RU 2 214 402 C2

RU 2 214 402 C2

Область изобретения

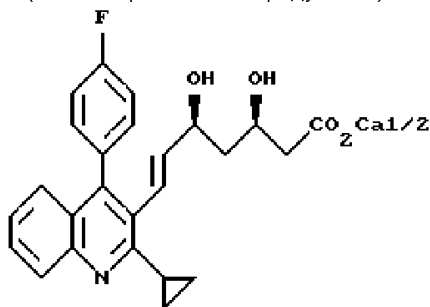
Настоящее изобретение относится к способу получения производного хинолина, представленного формулой (3), которое может быть полезным промежуточным соединением для получения восстанавливающих холестерин агентов (ингибиторов HMG-CoA редуктазы).



[3]

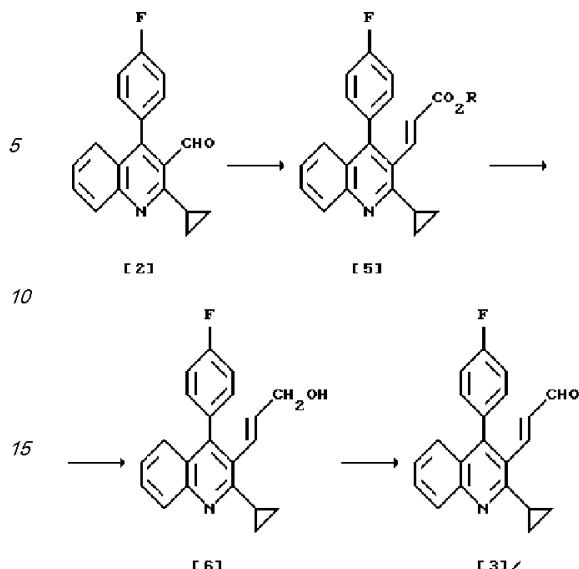
Уровень техники

Соединение хинолина, представленное формулой (4), раскрыто в JP-A1-279866, EP-A-304063 и в патенте США 5011930 как полезный восстанавливающий холестерин агент (ингибитор HMG-CoA редуктазы).



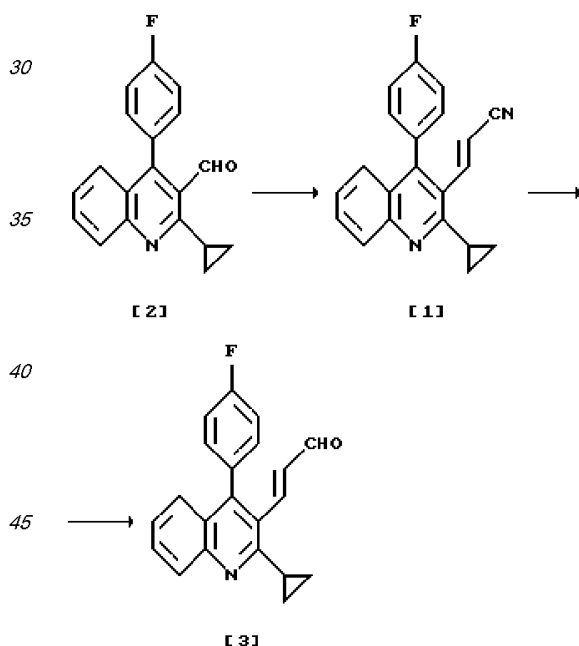
[4]

Соединение хинолина, представленное формулой (4), получают в вышеуказанных патентах как представлено далее, превращая альдегид (2) в сложный эфир α,β -ненасыщенной карбоновой кислоты (5), с последующим восстановлением до спирта (6) и окислением до целевого соединения хинолина (3). Хотя непосредственное восстановление сложного эфира α,β -ненасыщенной карбоновой кислоты до целевого соединения хинолина (3) обеспечило бы эффективность получения, проблема состоит в трудности контроля за такой схемой.



20 Содержание изобретения

В результате интенсивных исследований для решения вышеуказанной проблемы авторы настоящего изобретения нашли одностадийный способ получения целевого хинолина (3) через соединение нитрила (1), получаемого при взаимодействии альдегида, представленного формулой (2), с диэтилцианометилфосфонатом.



50 А именно, настоящее изобретение относится к способу получения производного хинолина (3) через соединение нитрила (1), получаемого при взаимодействии альдегида (2) с диэтилцианометилфосфонатом и его промежуточным соединением (1).

55 Одностадийное получение целевого хинолина (3) можно осуществить через соединение нитрила (формула (1)), получаемого при взаимодействии альдегида, представленного формулой (2) с диэтилцианометилфосфонатом.

60 Предпочтительный вариант осуществления изобретения

Далее описывается способ осуществления изобретения.

Получение соединения нитрила (1)

В качестве растворителей, которые можно использовать в этой реакции, можно указать

ароматические углеводороды, такие как толуол или ксилол, эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран или диоксан, или галогенированные растворители, такие как дихлорэтан или о-дихлорбензол.

Используют от 0,5 до 5-кратного количества молей, предпочтительно от 0,9 до 1,5-кратного количества молей диэтилцианометилфосфоната.

Можно использовать основание, такое как гидрид натрия, гидроксид натрия, гидрид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия или карбонат калия, в количестве молей, кратном от 0,5 до 10, в зависимости от типа растворителя и основания. Можно, в некоторых случаях, использовать катализатор переноса фазы, такой как Aliquat 336, например, если толуол в качестве растворителя объединяют с (водным) гидроксидом натрия в качестве основания.

Температура реакции находится в интервале от -20 до 80°C, предпочтительно в интервале от 20 до 40°C.

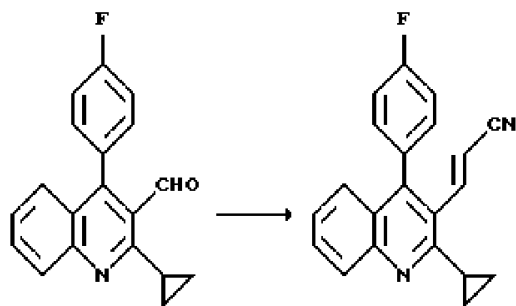
Получение производного хинолина (3)

Использование в реакции диизобутилалюминийгидрида в качестве восстанавливающего агента и ароматического углеводорода, такого как толуол или ксилол, в качестве растворителя дает хорошие результаты. Диизобутилалюминийгидрид используют в 0,5-5-кратном количестве молей, предпочтительно в 0,9-1,5-кратном количестве молей, а температура находится в интервале от -50 до 50°C, предпочтительно в интервале от -30 до 5°C. Возможно также восстановление никелем Рэнея в муравьиной кислоте в качестве растворителя.

Примеры

Далее настоящее изобретение будет раскрыто более подробно со ссылкой на примеры. Однако эти конкретные примеры ни коим образом не ограничивают настоящее изобретение.

Получение нитрила (1)



К раствору 199 г (683 ммоль) 2-циклопропил-4-(4-фторфенил)хинолин-3-карбоальдегида в 960 г толуола добавляют 136 г (765 ммоль, 1,1 экв) диэтилцианометилфосфоната и 5,5 г (13,6 ммоль, 0,02 экв) Aliquat 336.

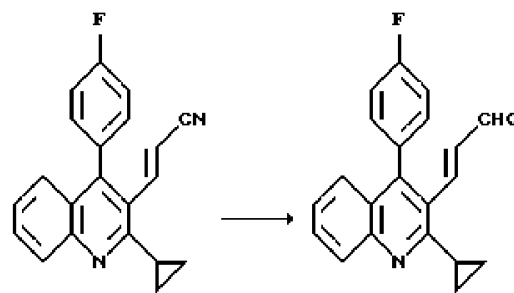
По каплям добавляют 400 г 20%-ного водного гидроксида натрия в течение 0,5-1 часа, причем температуру внутри реактора поддерживают при 25-35°C, и реакционный раствор перемешивают при этой же температуре в течение 1 часа.

После завершения реакции добавляют 200 г воды и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут и

оставляют для разделения. Полученный органический слой промывают 400 мл 10%-ного насыщенного водного гидроксида натрия, объединяют с 400 мл насыщенного водного хлорида натрия, pH доводят до pH 7 с помощью 1 н. водной соляной кислоты и оставляют для разделения. После добавления 50 г сульфата натрия полученный органический слой перемешивают в течение 1 часа, затем перемешивают еще в течение 30 минут вместе с 5 г активированного угля и 20 г силикагеля и фильтруют через воронку со слоем целита.

Растворитель отгоняют из фильтрата при пониженном давлении до тех пор, пока не останется около 400 г, и выпавшие в осадок кристаллы плавят *in situ*, нагревая и кипятя с обратным холодильником вместе с 580 г гексана в течение 30 минут, затем охлаждают до 5°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов. Выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием, промывают смесью толуол-гексан (1: 5, вес/вес) и гексаном и сушат, получая 189 г 3-(2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил)-проп-2-енитрила с выходом 88%. Т. плавления 176-178°C.

Получение производного хинолина (3)



Раствор 181 г (576 ммоль)

3-(2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил)проп-2-енитрила в 1812 мл толуола охлаждают до температуры внутри реактора -10°C. По каплям добавляют 650 мл 1,02 М раствора диизобутилалюминийгидрида (663 ммоль, 1,15 экв) в толуоле в течение 1 часа, при этом температуру внутри реактора поддерживают в интервале от -10 до -5°C, и полученную смесь перемешивают при той же самой температуре в течение 1 часа.

После этой реакции добавляют по каплям 30,5 г этанола, при этом температуру поддерживают в интервале от -10 до -5°C, и полученную смесь перемешивают при той же самой температуре в течение 30 минут. По каплям добавляют 155 мл 1 н. соляной кислоты, поддерживая температуру при 10°C или ниже, и полученную смесь перемешивают при этой же температуре в течение 1 часа. Затем по каплям добавляют 9,06 мл 35% соляной кислоты, поддерживая ту же самую температуру, и полученную смесь перемешивают при температуре внутри реактора 25-30°C; полученную смесь фильтруют через воронку со слоем целита.

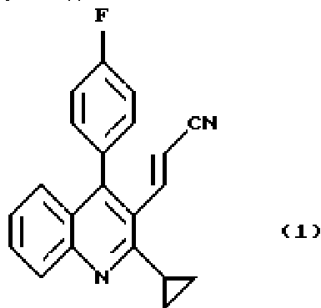
После добавления 725 мл 1 н. соляной кислоты фильтрат перемешивают в течение 30 минут и оставляют для разделения. Органический слой промывают 360 мл 1 н. соляной кислоты и 545 мл насыщенного водного хлорида натрия. Все водные слои

объединяют и снова экстрагируют 725 мл этилацетата, экстракты промывают 360 мл насыщенного водного хлорида натрия и объединяют с вышеуказанным органическим слоем. После добавления 1090 мл воды pH смеси доводят до pH 7 с помощью насыщенного водного бикарбоната натрия и промывают 1090 мл воды и 1090 мл насыщенного водного хлорида натрия.

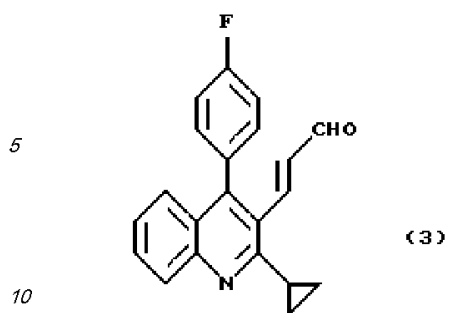
Растворитель отгоняют из полученного раствора при пониженном давлении и добавляют 360 г циклогексана и 720 г н-гексана. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут, затем охлаждают до 0-5°C и перемешивают при той же самой температуре в течение 2 часов. Выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием, промывают смесью циклогексан-н-гексан (1: 2, вес/вес) и н-гексаном и сушат, получая 3-(2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолил) проп-2-енала с выходом 93%. Т. плавления: 146-147°C.

Формула изобретения:

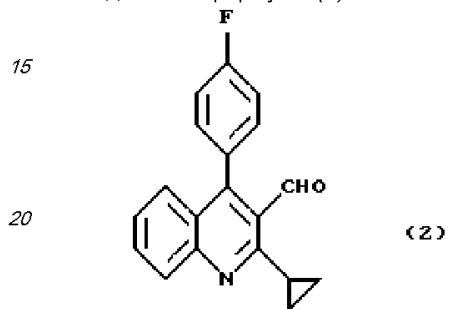
1. Соединение нитрила, представленное формулой (I)



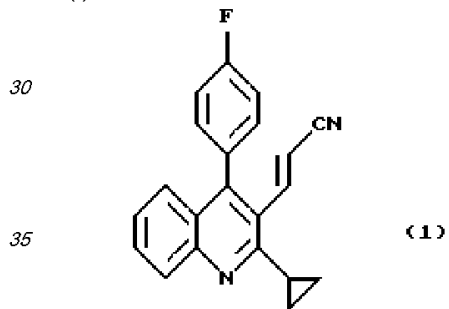
2. Способ получения производного хинолина формулы (3)



который заключается во взаимодействии соединения формулы (2)



с диэтилцианометилфосфонатом в присутствии основания при температуре 20-40°C с получением соединения формулы (I)



и далее во взаимодействии соединения (1) с диизобутилалюминийгидридом при температуре (-5)-(-10)°C с получением соединения формулы (3).

45

50

55

60