



HU000230371B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 371**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 03846**(22) A bejelentés napja: **2002. 02. 14.**(51) Int. Cl.: **C07D 215/14** (2006.01)**C07D 215/54** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2004. 03. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2016. 03. 29.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/JP 02/01261

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 02064569

(30) Elsőbbségi adatok: 2001-36357 2001. 02. 14. JP	(73) Jogosult(ak): Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokió (JP)
(72) Feltaláló(k): Harada, Katsumasa, Yamaguchi (JP) Nishino, Shigeyoshi, Yamaguchi (JP) Hirotsu, Kenji, Yamaguchi (JP) Shima, Hidetaka, Yamaguchi (JP) Okada, Naoko, Yamaguchi (JP) Harada, Takashi, Yamaguchi (JP) Nakamura, Akira, Yamaguchi (JP) Oda, Hiroyuki, Yamaguchi (JP)	(74) Képviselő: Advopatent Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest

(54) **Eljárás kinolin-karboxaldehid-származék és közbenső termék előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására.

Az eljárás értelmében 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt redukálnak. A

2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt 3-ciklopropil-oxo-propán-nitril és 2- amino-4'-fluor-benzofenon
reagáltatásával állítják elő. Az utóbbi reakciót előnyösen sav jelenlétében kivitelezik.

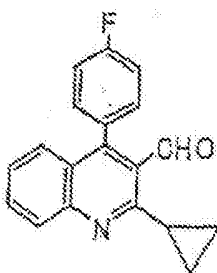
A találmány a 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril közbenső termékre és annak előállítási eljárására is
kiterjed.

ELJÁRÁS KINOLIN-KARBOXALDEHID-SZÁRMAZÉK ÉS KÖZBENSŐ TERMÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A jelen találmány tárgya eljárás egy kinolin-karboxaldehyd-származék előállítására, amely különösen koleszterin-csökkentő szerek (HMG-CoA reduktáz-gátlók) közbelső termékeként használható. A találmány közelebbről 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehyd előállítására vonatkozik.

A JP-A-1-279866 számú japán és az EP-A-304063 számú európai közrebecsátási iratban és az 5 011 930 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kinolin-karboxaldehyd-származék előállítására olyan eljárást közölnek, amely szerint 2-amino-4'-fluor-benzofenont és etil-izobutiril-acetátot reagáltatnak, és a reakciótermék kinolin-karboxilát-származékot diizobutil-alumínium-hidriddel redukálják. A redukció eredményeként képződött kinolin-metanol-származékot piridínium-klór-kromáttal oxidálják, így a kívánt kinolin-karboxaldehyd-származékot kapják. Ez az előállítási eljárás azonban nagyszámú lépésből áll, és mint ipari előállítási eljárás nem előnyös.

A jelen találmány olyan eljárást bocsát rendelkezésre, amely a



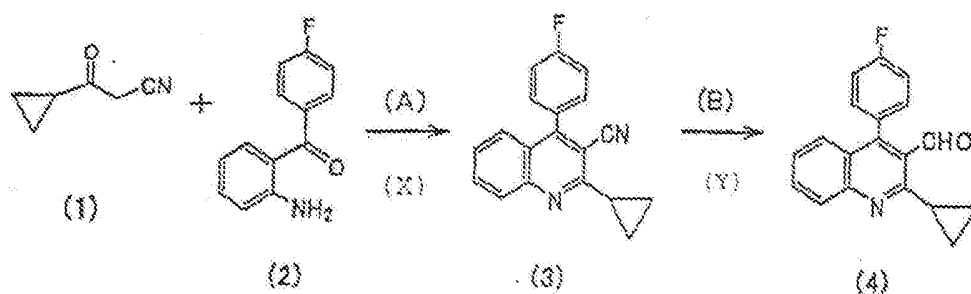
képletű 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbox-aldehid előállítását iparilag előnyös egyszerű módon teszi lehetővé.

A jelen találmány tárgya eljárás 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására, amely során 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt és 2-amino-4'-fluor-benzofenont reagáltatunk, így 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt kapunk, amelyet előnyösen sav jelenlétében - redukálunk. Az előállítási eljárásban savként előnyösen egy szerves szulfonsavat alkalmazunk.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására, amely a 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril redukcióját foglalja magában.

A fenti 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril egy új anyag, amely előállítható például 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitril és 2-amino-4'-fluor-benzofenon - előnyösen sav jelenlétében - végzett reagáltatásával.

A 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására alkalmas jelen találmány szerinti eljárás lépései a következő reakcióvázlaton láthatók:



(X): gyűrűzárás; (Y): redukció

A fenti reakcióvázlatban szereplő reakciókat a következőkben magyarázzuk meg.

(A) Gyűrűzárási reakciólépés

A jelen találmány szerinti gyűrűzárási reakciólépés egy olyan lépés, amelyben az (1) képletű 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt és a (2) képletű 2-amino-4'-fluor-benzofenont – előnyösen sav jelenlétében – reagáltatjuk a (3) képletű kinolin-karbonitril-származék, a 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására.

A fenti gyűrűzárási reakciólépésben előnyösen alkalmazott sav lehet szerves szulfonsav, például metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, p-bróm-benzol-szulfonsav és p-toluol-szulfonsav; szervetlen sav, például foszforsav, pirofoszforsav, polifoszforsav, kénsav és hidrogén-klorid; és halogénezett szerves karbonsav, például monoklór-ecetsav, diklór-ecetsav és trifluor-ecetsav. Különösen előnyös sav egy szerves szulfonsav.

A gyűrűzárási reakciólépésben alkalmazott savnak a 2-amino-4'-fluor-benzofenon 1 moljára számított mennyisége előnyösen 0,1 és 5,0 mol, előnyösebben 0,5 és 4,0 mol,

különösen előnyösen 1,0 és 3,0 mol között van.

Az alkalmazott 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilnek a 2-amino-4'-fluor-benzofenon 1 moljára számított mennyisége előnyösen 0,8 és 2,0 mol, előnyösebben 1,0 és 1,5 mol között van.

A jelen találmány gyűrűzárási reakciólépését oldószer jelenlétében vagy távollétében végezzük. Ha oldószert alkalmazunk, az oldószer típusa nincs korlátozva, ha az nem akadályozza a reakciót. Az alkalmazható oldószerek többek között az alifás szénhidrogének, így a pentán, a hexán, a heptán, a 2-metil-bután, a 2-metil-pentán, a 2-metil-hexán, a ciklopentán, a ciklohexán és a cikloheptán; a halogénezett alifás szénhidrogének, így a metilén-klorid, a kloroform és a diklóretán; az aromás szénhidrogének, így a benzol, a toluol, a xilol és a mezítilén; a halogénezett aromás szénhidrogének, így a klór-benzol és a diklór-benzol; az éterek, így a diizopropil-éter, a tetrahidrofurán és a dioxán; az alkoholok, így a metanol, az etanol, az izopropil-alkohol, a 2-butil-alkohol; és a szerves karbonsavak, így az ecetsav és a propionsav.

Az alkalmazott oldószer mennyisége a 2-amino-4'-fluor-benzofenon 1 moljára számítva előnyösen 2 és 50 tömegrész között, előnyösebben 3 és 10 tömegrész között van. Ezek az oldószerek alkalmazhatók önmagukban vagy legalább kettő kombinációjaként.

A jelen találmány szerinti gyűrűzárási reakciólépést előnyösen a 2-amino-4'-fluor-benzofenon és a 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrol folyadékfázisban, előnyösen sav jelenlétében való reagáltatásával végezzük. Például úgy, hogy a savat, a 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt és a 2-amino-4'-fluor-benzofenont egy oldószerrel összekeverjük, majd az elegyet nitrogénatmoszférában, normális, fokozott vagy csökkentett nyomáson melegítés közben keverjük. Ebben az esetben a reakcióhőmérséklet előnyösen 50 °C és 160 °C, előnyösebben 70 °C és 140 °C között van. A gyűrűzárási reakciólépés kivitelezhető továbbá a reakció alatt képződő víz eltávolításával is, ha ezt a helyzet megkívánja. A 2-amino-4'-fluor-benzofenont hozzáadhatjuk a reakcióelegyhez a fenti savval alkotott só formájában, például 2-amino-4'-fluor-benzofenon-metán-szulfonátként is.

A fenti gyűrűzárási reakciólépében kapott (3) képletű kinolin-karbonitril-származék, a 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril egy új vegyület, és a reakció befejeződése után egy szokásos szeparációs/tisztítási eljárással, például desztillációval, átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiás eljárással elkülöníthető.

(B) Redukciós reakciólépés

A jelen találmányban alkalmazott redukciós reakciólépés a kinolin-karbonitril-származék redukciójából áll, amely során (4) képletű kinolin-karboxaldehid-származékot kapunk.

A fenti redukciós reakciólépést egy szokásos redukciós eljárással hajtjuk végre, amellyel egy cianocsoportot formilcsoporttá alakítunk. A redukciót végezhetjük például egy alumínium-hidriddel (például diizobutil-alumínium-hidriddel), hidrogénnel, hangyasavval vagy ammónium-formáttal Raney-nikkel jelenlétében, ón(II)-kloriddal, vagy hidrogénnel palládium jelenlétében. Előnyösen diizobutil-alumínium-hidriddel végzett redukciót (amelyre ezután (a) redukciós reakcióként hivatkozunk), hangyasavval Raney-nikkel jelenlétében végzett redukciót (amelyre ezután (b) redukciós reakcióként hivatkozunk) vagy hidrogénnel Raney-nikkel jelenlétében végzett redukciót alkalmazunk (amelyre ezután (c) redukciós reakcióként hivatkozunk).

(1) (a) Redukciós reakció: redukció diizobutil-alumínium-hidriddel

A reakcióban használt diizobutil-alumínium-hidrid mennyisége előnyösen 0,5 és 5,0 mol között, előnyösebben 0,9 és 1,5 mol között van a kinolin-karbonitril-származék 1 moljára számítva.

Az (a) redukciós reakciót oldószer jelenlétében vagy távollétében végezzük. Az oldószer típusa nincs korlátozva, ha az nem akadályozza a reakciót; az alkalmazható oldószerek többek között az aromás szénhidrogének, mint a benzol, a toluol és a xilol; az éterek, mint a diizopropil-éter, a tetrahidrofuran és a dioxán. Előnyösen aromás szénhidrogéneket, különösen előnyösen toluolt használunk.

Az alkalmazott oldószer mennyisége a kinolin-karbonitril-származék 1 tömegrészére számítva előnyösen 2 és 50 tömegrész között, előnyösebben 3 és 20 tömegrész között van. Ezek az oldószerek alkalmazhatók önmagukban vagy legalább kettő kombinációjaként.

Az (a) redukciós reakciót előnyösen kinolin-karbonitril-származék diizobutil-alumínium-hidriddel folyadékfázisban való érintkeztetésével végezzük; például diizobutil-alumínium-hidrid, a kinolin-karbonitril-származék és egy oldószer összekeverésével, előnyösen hűtés közben, közömbös gázatmoszférában, normál vagy fokozott nyomáson. Ebben az esetben a reakciót hőmérséklet előnyösen $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösebben $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ között van.

(2) (b) Redukciós reakció: redukció hangyasavval Raney-nikkel jelenlétében

A (b) redukciós reakcióban alkalmazott Raney-nikkel egy olyan ötvözet, amelynek fő összetevője a nikkel és az alumínium, és amelynek nikkel-tartalma előnyösen 10 és 90 tömeg% között, még előnyösebben 40 és 80 tömeg% között van. Általában expandált Raney-nikkelt alkalmazunk, de különböző módokon előkezelt vagy stabilizált Raney-nikkelt is használhatunk. Ezen túlmenően más fémeket, így kobaltot, vasat, ólmot, krómot, titánt, molibdént, vanádiumot, mangánt, ónt vagy volfrámot tartalmazó Raney-nikkelt is alkalmazhatunk.

Az alkalmazott Raney-nikkel mennyisége a kinolin-karbo-

nitril-származék 1 tömegrészére számítva előnyösen 0,30 és 2 tömegrész között, előnyösebben 0,30 és 1,2 tömegrész között van.

A (b) redukciós reakcióban a hangyasav alkalmazható önmagában, azonban a reakciót előnyösen hangyasav és víz jelenlétében végezzük, ahol a víz mennyisége 0,25 és 1 térfogatrész a hangyasav 1 térfogatrészére számítva.

A (b) redukciós reakcióban alkalmazott hangyasav mennyisége a kinolin-karbonitril-származék 1 tömegrészére számítva előnyösen 0,25 és 50 tömegrész között, előnyösebben 1 és 40 tömegrész között van.

A (b) redukciós reakció hangyasavtól és víztől eltérő oldószer jelenlétében is megvalósítható. Az alkalmazható oldószer típusa nincs különösebben korlátozva, ha az oldószer nem gátolja a reakciót, ilyen oldószerek például az amidok, így az N,N-dimetil-formamid; az alkoholok, így a metanol, az etanol, az izopropil-alkohol és a terc-butil-alkohol; az alifás szénhidrogének, így a pentán és a ciklohexán; az aromás szénhidrogének, így a toluol és a xilol; és a szerves karbonsavak, így az ecetsav és a propionsav.

Az alkalmazott oldószer mennyisége a kinolin-karbonitril-származék 1 tömegrészére számítva előnyösen 0 és 60 tömegrész között, előnyösebben 0 és 10 tömegrész között van. Ezek az oldószerek önmagukban vagy legalább kettő kombinációjaként használhatók.

A (b) redukciós reakciót előnyösen a kinolin-karbonitril-

-származék hangyasavval és vízzel folyadékfázisban, Raney-nikkel jelenlétében való érintkeztetésével végezzük. A reakciót megvalósíthatjuk például úgy, hogy a Raney-nikkelt, a kinolin-karbonitril-származékot, a hangyasavat és a vizet összekeverjük, majd az elegyet melegítés közben, közömbös gázatmoszférában, normál vagy fokozott nyomáson keverjük. Ebben az esetben a reakcióhőmérséklet előnyösen 20 °C és 110 °C, előnyösebben 30 °C és 80 °C között van.

Továbbá, ha a helyzet megkívánja, szervetlen bázist, szerves bázist, platinasót, ólomsót vagy kadmiumsót is adhatunk a reakciórendszerhez a reaktivitás beállítása céljából [Terou Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, „Raney Catalyst” (kiadó: Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) 123-147. oldal, HU 45958].

A kinolin-karboxaldehid-származékot mint végterméket a reakció befejeződése után elkülönítjük és egy szokásos eljárással, például desztillációval, átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk.

(3) (c) Redukciós eljárás: Redukció hidrogénnel Raney-nikkel jelenlétében

A (c) redukciós reakcióban alkalmazott Raney-nikkel egy olyan ötvözet, amelynek fő összetevője a nikkel és az alumínium, és amelynek nikkeltartalma előnyösen 10 és 90 tömeg% között, előnyösebben 40 és 80 tömeg% között van. Általában expandált Raney-nikkelt alkalmazunk, de különböző módokon előkezelt vagy stabilizált Raney-nikkelt is

használhatunk. Emellett más fémeket, így kobaltot, vasat, ólmot, krómot, titánt, molibdént, vanádiumot, mangánt, ónt vagy volframot tartalmazó Raney-nikkelt is alkalmazhatunk.

A reakcióban használt Raney-nikkel mennyisége a kinolin-karbonitril-származék 1 tömegrészére számítva előnyösen 0,001 és 2 tömegrész között, előnyösebben 0,01 és 1,2 tömegrész között van.

A (c) redukciós reakciót előnyösen sav jelenlétében végezzük, alkalmazható sav például a kénsav, a metán-szulfonsav, az ecetsav vagy a trifluor-ecetsav. A sav mennyisége a kinolin-karbonitril-származék 1 moljára számítva 1-10 mol, előnyösebben 1,5-5 mol.

A (c) redukciós reakciót oldószer jelenlétében végezzük. Az alkalmazható oldószer típusa nincs különösebben korlátozva, ha az oldószer nem gátolja a reakciót. Ilyen oldószer például a víz; az alkoholok, így a metanol, az etanol, az izopropil-alkohol és a terc-butil-alkohol; az amidok, így az N,N-dimetil-formamid; az alifás szénhidrogének, így a pentán és a ciklohexán; az aromás szénhidrogének, így a toluol és a xilol; a karbonsavak, így a hangyasav, az ecetsav és a propionsav; és az éterek, így a diizopropil-éter, a tetrahydrofuran és a dioxán.

Az alkalmazott fenti oldószer mennyisége a kinolin-karbonitril-származék 1 tömegrészére számítva előnyösen 1 és 50 tömegrész között, előnyösebben 2 és 20 tömegrész között

van. Ezeket az oldószereket önmagukban vagy legalább kettő kombinációjaként használhatjuk.

A (c) redukciós reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a kinolin-karbonitril-származékot hidrogénnel folyadékfázisban Raney-nikkel jelenlétében érintkeztetjük. A reakciót megvalósíthatjuk például úgy, hogy a Raney-nikkelt, a kinolin-karbonitril-származékot és egy oldószert összekeverünk, majd az elegyet melegítés közben hidrogénatmoszférában (amelyet egy közömbös gázzal hígíthatunk) 0,1 és 5 MPa közötti nyomáson, zárt rendszerben vagy hidrogén áramoltatása közben keverjük. Ebben az esetben a reakcióhőmérséklet előnyösen 10 °C és 100 °C, előnyösebben 20 °C és 70 °C között van.

Ha a helyzet megkívánja, például egy szerves bázist, szerves bázist, platinasót, ólomsót vagy kadmiumsót is adhatunk a reakciórendszerhez a reaktivitás beállításához [Terou Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, „Raney Catalyst” (kiadó: Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) 123-147. oldal, HU 45958].

A kinolin-karboxaldehid-származék végterméket a reakció befejezése után elkülönítjük és egy szokásos eljárással, például desztillációval, átkristályosítással vagy oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk.

A jelen találmány további részleteit példákra való hivatkozással írjuk le.

1. példa

Egy 200 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel, visszafolyató hűtővel és egy Dean-Stark vízleválasztóval van ellátva, nitrogénatmoszféra alatt 80 ml toluolt és 20 ml ciklohexánt helyezünk, majd a fenti elegyhez keverés közben 2,94 g (30,6 mmol) metán-szulfonsavat, 3,50 g (32,1 mmol) 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt és 6,59 g (30,6 mmol) 2-amino-4'-fluor-benzofenont adunk. Ezután a hőmérsékletet emeljük, és a reagáltatást 90-95 °C-on 4 órán át végezzük, miközben a képződött vizet az elegyből kidesztilláljuk. A reakció befejeződése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk és 5,5 ml (44,0 mol) 8 mol/liter koncentrációjú vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ezután 200 ml etil-acetáttal két alkalommal extraháljuk, a szerves réteget elválasztjuk, és 2 g vízmentes magnézium-szulfát, 2 g szilikagél és 2 g aktív szén hozzáadása után egy órán át keverjük. Ezt követően szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 8,45 g 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt kapunk halványsárga szilárd anyag alakjában, amelynek tisztasága 99% (nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással meghatározott terület%) (hozam: 95%).

A kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril fizikai tulajdonságai a következők:

olvadáspont: 161,0-161,5 °C;

elemanalízis a $C_{19}H_{13}N_2F$ összegképletre:

számított: szén: 79,15 %; hidrogén: 4,54 %; nitrogén: 9,72 %;

talált: szén: 79,17 %; hidrogén: 4,54 %; nitrogén: 9,76 %.

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

IR (KBr, cm^{-1}): 2225, 1605, 1561, 1514, 1493, 1222, 1162, 846, 769

^1H -NMR (CDCl_3 , 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).

2. példa

Egy 10 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel, visszafolyató hűtővel és egy Dean-Stark vízleválasztóval van ellátva, nitrogénatmoszféra alatt 5 ml diizopropil-étert helyezünk, majd szobahőmérsékleten, keverés közben 0,82 g (4,6 mmol) pirofoszforsavat, 0,29 g (2,5 mmol) 3-ciklopropil-3'-oxo-propán-nitrilt és 0,50 g (2,3 mmol) 2-amino-4'-fluor-benzofenont mérünk. Ezután a hőmérsékletet 70 °C-ra emeljük, és a reagáltatást 3 órán át végezzük. A reakció befejeződése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással analizáljuk (abszolút mennyiségi analízis), amely szerint 0,60 g (hozam: 91 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril képződik.

3. példa

A reakciót a 2. példa szerinti módon végezzük, de oldószerként diklór-etánt alkalmazunk, és a reagáltatást 70 °C reakcióhőmérséklet és 3 óra reakcióidő helyett 90 °C hőmérsékleten és 3 órán át végezzük. Ilyen körülmények között 0,54 g (hozam: 82 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-harbonitril képződik.

4. példa

A reakciót a 2. példa szerinti módon végezzük, de savként 0,66 g (7,0 mmol) monoklór-ecetsavat alkalmazunk, és a reakcióidőt 9 órára változtatjuk. Ilyen körülmények között 0,40 g (hozam: 60 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril képződik.

5. példa

A reakciót a 2. példa szerinti módon végezzük, de savként 0,22 g (2,3 mmol) 96 %-os kénsavat, oldószerként 2-butanolt alkalmazunk. Ilyen körülmények között 0,49 g (hozam: 75 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril képződik.

6. példa

Egy 50 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel és visszafolyatós hűtővel van ellátva, nitrogénatmoszféra alatt,

0,72 g (6,6 mmol) 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt, 1,92 g (6,0 mmol) 97,3 % tisztaságú 2-amino-4'-fluor-benzofenon-metán-szulfonátot és 10 ml toluolt helyezünk, és a reagáltatást 80 °C-on 2 órán át végezzük. A reakció befejeződése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 7,0 ml (7,0 mmol) 1 mol/liter koncentrációjú vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, ezután a fázisokat elválasztjuk, és a szerves réteget nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiás eljárással (abszolút mennyiségi analízis) analizáljuk, amely szerint 1,70 g (hozam: 98 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril képződik.

7. példa

Egy 300 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel, visszafolyató hűtővel és egy Dean-Stark vízleválasztóval van ellátva, nitrogénatmoszféra alatt 11,6 g (106,6 mmol) 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt, 31,0 g (96,9 mmol) 97,3 %-os tisztaságú 2-amino-4'-fluor-benzofenon-metán-szulfonátot és 121 ml toluolt helyezünk, majd a reagáltatást 0,04 MPa nyomáson, 80 °C-on 2 órán át végezzük, miközben a képződött vizet az elegyből kidesztilláljuk. A reakció befejeződése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 60 ml vízzel hígítjuk és 13,3 ml (106,4 mmol) 8 mol/liter koncentrációjú vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ezután a fázisokat elválasztjuk, és a szerves

réteget nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással (abszolút mennyiségi analízis) analizáljuk, amely szerint 27,9 g (hozam: 99 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril képződik.

8. példa

Egy 50 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel, visszafolyató hűtővel és egy Dean-Stark vízleválasztóval van ellátva, nitrogénatmoszféra alatt 10,72 g (6,6 mmol) 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt, 1,92 g (6,0 mmol) 97,3 %-os tisztaságú 2-amino-4'-fluor-benzofenon-metán-szulfonátot és 10 ml toluolt helyezünk. A reagáltatást 110 °C-on 2 órán át végezzük, miközben a képződött vizet az elegyből kidesztilláljuk. A reakció befejeződése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 7,0 ml (7,0 mmol) 1 mol/liter koncentrációjú vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves réteget nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással (abszolút mennyiségi analízis) analizáljuk, amely szerint 1,57 g (hozam: 91 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril képződik.

9. példa

Egy 50 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel van ellátva, argonatmoszféra alatt 0,29 g (1,0 mmol) 1. példában kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-

-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt és 2,5 ml toluolt helyezünk, majd az elegyet jégfürdőben $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. Ezután a folyadék hőmérsékletét $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartva, 0,68 ml (1,0 mmol) 1. példában kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt és 2,5 ml toluolt helyezünk, majd az elegyet jégfürdőben $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. Ezután a folyadék hőmérsékletét $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartva, 0,68 ml (1,0 mmol) 1,5 mol/l koncentrációjú toluolos diizobutil-amumínium-hidrid-oldatot adunk hozzá cseppenként. A cseppenkénti adagolás befejezése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd egy órán át keverjük. A reakció befejeződése után a kapott folyékony reakcióelegyhez 1 ml metanolt adunk, majd 10 perces keverés után az elegyet 15 ml 1 mol/liter koncentrációjú sósavval semlegesítjük. Ezután a folyékony reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 15 ml vizet adunk, és az elegyet 30 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Ezt követően a szerves réteget elválasztjuk, kinyerjük és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így 0,30 g 99 %-os tisztaságú 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid terméket kapunk sárga szilárd anyag formájában (nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással meghatározott területszázalék).

A kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid fizikai tulajdonságai a következők:

CI-MS (m/e): 292 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 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)

10. példa

Egy 5 ml-es üveglombikba, amely keverővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel van ellátva, nitrogénatmoszféra alatt 500 mg (1,7 mmol) 1. példában kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt, 5,0 ml (141 mmol) 95 %-os vizes hangyasavoldatot és 750 mg (6,4 mmol a nikkelatomokra számítva) hidratált expandált Raney-nikkelt [Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd. terméke, NDHT-90 (nikkeltartalom: 50 % tömegszázalék)] helyezünk, és a reagáltatást 40 °C-on 7 órán át végezzük. A reakció befejeződése után a folyékony reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a katalizátort celiten át kiszűrjük, és a reakcióelegyet bepároljuk. Ezután 5 ml 1 mol/l koncentrációjú sósavat adunk a visszamaradó koncentrátumhoz, és az elegyet 50 ml toluóllal kétszer extraháljuk. A szerves réteget elválasztjuk, és nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással analizáljuk (abszolút kvantitatív analízis), amely szerint 218 mg (hozam: 43 %) 2-ciklorpopil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid képződik.

11. példa

Egy 100 ml-es polikarbonát autoklávba, amely keverővel van ellátva, 300 mg (1,0 mmol) 1. példában kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt, 526 mg (5,2 mmol) 97 tömeg%-os kénsavat, 150 mg (1,3 mmol a nikkelatomokra számítva) hidratált expandált Raney-nikkelt [Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd. terméke, NDHT-90 (nikkeltartalom: 50 % tömegszázalék)] és 15 ml etanolt helyezünk, és a reagáltatást 0,2 és 0,4 MPa közötti hidrogénnyomáson szobahőmérsékleten 2 órán át végezzük. A kapott folyékony reakcióelegyet nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás eljárással analizáljuk (abszolút mennyiségi analízis), amely szerint 105 mg (hozam: 36 %) 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid képződik.

A jelen találmány szerint egy kinolin-karboxaldehid-származék nagy hozamban állítható elő egy könnyen hozzáférhető vegyületből, egyszerű eljárással. Ennek megfelelően az eljárás a jelen találmány szerinti kinolin-karboxaldehid-származék előállítására ipari szempontból előnyös.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására, azzal jellemezve, hogy 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt redukálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karboxaldehid előállítására, azzal jellemezve, hogy 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt 2-amino-4'-fluor-benzofenonnal reagáltatunk, és a kapott 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitrilt redukáljuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt és a 2-amino-4'-fluor-benzofenont sav jelenlétében reagáltatjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savként szerves szulfonsavat alkalmazunk.

5. 2-Ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril.

6. Eljárás 2-ciklopropil-4-(4'-fluor-fenil)-kinolin-3-karbonitril előállítására, azzal jellemezve, hogy 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt 2-amino-4'-fluor-benzofenonnal reagáltatunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3-ciklopropil-3-oxo-propán-nitrilt és a 2-amino-4'-fluor-benzofenont sav jelenlétében reagáltatjuk.

8. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savként szerves szulfonsavat alkalmazunk.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGYIRODA
1255 Budapest, Pf.: 80.

I.

