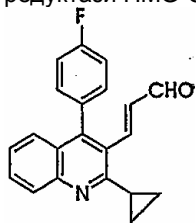
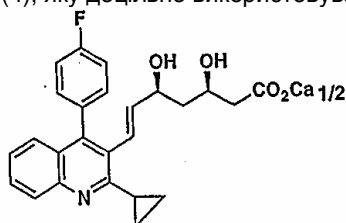


Даний винахід відноситься до способу одержання похідного хіноліну, представленого формулою (3), який доцільно використовувати як проміжну сполуку для агентів, що знижують зміст холестерину (інгібітори редуктази HMG-CoA).



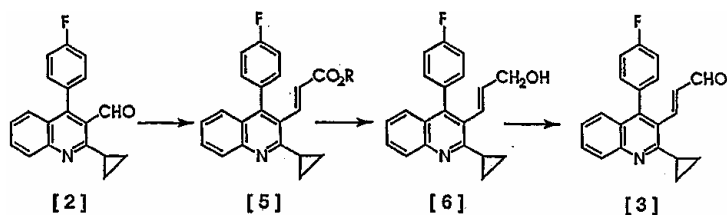
[3]

У JP-A-1-279866, EP-A-304063 і USP 5,011,930 розкрита хінолінова сполука, представлена формулою (4), яку доцільно використовувати як агента, що знижує зміст холестерину (інгібітор редуктази HMG-CoA).

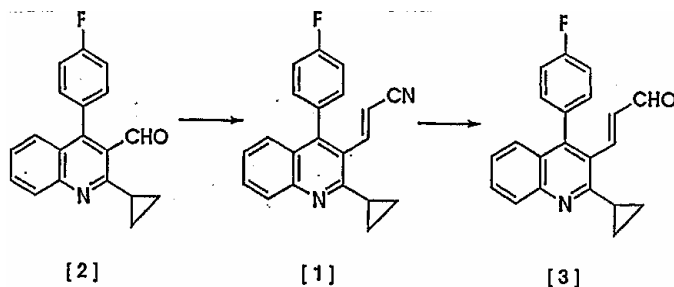


[4]

Хінолінову сполуку, представлену формулою (4), одержують у згаданих вище патентах, як показано нижче, шляхом перетворення альдегідної сполуки (2) у сполуку (5) на основі складного ефіру  $\alpha,\beta$ -ненасиченої карбонової кислоти з наступним відновленням у сполуку (6) на основі спирту й окислюванням у необхідну хінолінову сполуку (3). Незважаючи на те, що пряме відновлення сполуки на основі складного ефіру  $\alpha,\beta$ -ненасиченої карбонової кислоти в необхідну хінолінову сполуку (3) приводить до підвищення ефективності виробництва, проблема полягає в складності керування реакцією відновлення.



У результаті великих досліджень, спрямованих на рішення згаданої вище проблеми, авторами був знайдений одноетапний спосіб одержання необхідної хінолінової сполуки (3) за допомогою нітрилової сполуки (1), одержуваної в результаті реакції альдегідної сполуки (2) з діетилціанометилфосфонатом.



Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу одержання хінолінової сполуки (3) за допомогою нітрилової сполуки (1), одержуваної в результаті реакції альдегідної сполуки, представлену формулою (2), з діетилціанометилфосфонатом і його похідним (1).

Одноетапний спосіб одержання необхідної хінолінової сполуки (3) може бути здійснений за допомогою нітрилової сполуки (формула (1)), одержуваної в результаті реакції альдегідної сполуки, представлену формулою (2) з діетилціанометилфосфонатом.

Нижче надано опис способу, запропонованого відповідно до даного винаходу.

Одержання нітрилової сполуки (1)

Як розчинник, що використовують в реакції, можуть бути згадані ароматичний вуглеводень, наприклад, толуол чи ксилол, ефірний розчинник, наприклад тетрагідрофуран чи діоксан, або галогенізований розчинник, наприклад, дихлоретан чи о-дихлорбензол.

Кількість використовуваного діетилціанометилфосфонату складає від 0,5 до 5 моль, переважно від 0,9 до 1,5 моль.

Основа, наприклад гідрид натрію, гідроксид натрію, гідрид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, t-бутоксид калію чи карбонат калію, може використовуватися в кількості від 0,5 до 10 моль у залежності від розчинника і типу основи. Факультативно може бути використаний міжфазний каталізатор, наприклад, Aliquat 336, що може мати місце в тому випадку, коли, наприклад, як основа використовуються сполучення

толуолу як розчинник і (водяного) гідроксида натрію.

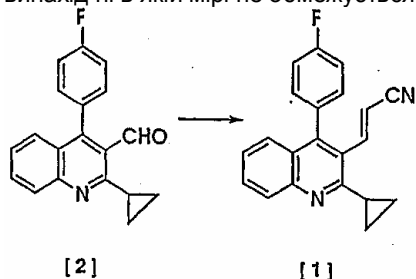
Температура реакції знаходиться в межах від -20 до 80°C, переважно в межах від 20 до 40°C.

Одержання хінолінового похідного (3)

Використання в реакції гідриду діізобутилалюмінія в якості відновлювана й ароматичного вуглеводню, наприклад толуолу чи ксилолу, як розчинника дає гарні результати. Гідрид діізобутилалюмінія використовується в кількості від 0,5 до 5моль, переважно від 0,9 до 1,5моль, а температура реакції підтримується в межах від -50 до 50°C, переважно в межах від -30 до 5°C. Реакція відновлення може бути проведена також з використанням нікелю Ренея як кістякового каталізатору гідрування в мурашиній кислоті як розчиннику.

#### ПРИКЛАД

Нижче впливає більш докладний опис даного винаходу з посиланнями на приклади. Однак даний винахід ні в якій мірі не обмежується цими конкретними прикладами. Одержання нітрилової сполуки (1)



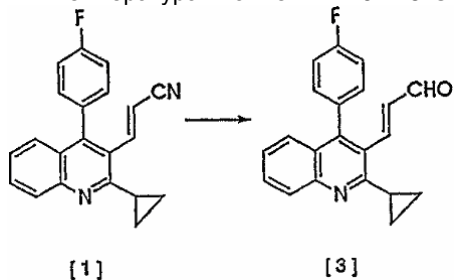
До розчину 199г (683ммоль) 2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)хінолін-3-карбоальдегіду в 960г толуолу були додані 136г (765ммоль, 1,1 еквівалент) діетилціанометилфосфонату і 5,5г (13,6ммоль, 0,02еквівалент) міжфазного каталізатора Aliquat 336.

Потім по краплях було додано 400г 20%-ного водяного розчину гідроксиду натрію, що здійснювалося протягом 0,5-1 години в умовах постійного перемішування і при підтримці внутрішньої температури на рівні 25-35°C, після чого реакційний розчин був підданий перемішуванню протягом 1 години при цій же температурі.

Після завершення реакції було додано 200г води, після чого суміш була піддана перемішуванню протягом 30 хвилин і залишена для поділу. Отриманий органічний шар був промитий 400мл 10%-ного водяного розчину гідроксиду натрію, об'єднаний з 400мл насиченого водяного розчину хлориду натрію, відрегульований до pH 7 за допомогою 1н. водяного розчину хлористоводневої кислоти і залишений для поділу. Після додавання 50г сульфату натрію отриманий органічний шар був підданий перемішуванню протягом 1 години, потім ще одному перемішуванню протягом 30 хвилин разом з 5г активованого вугілля і 20г силікагелю і фільтрації через фільтрувальну лійку з обкладкою з броунмілериту.

Розчинник був відігнаний з фільтрату в умовах зниженого тиску до одержання залишкової кількості, рівній приблизно 400г, а осаджені кристали були розплавлені in situ шляхом нагрівання і піддані дефлегмації з 580г гексану в умовах нагрівання протягом 30 хвилин, потім охолодженню до 5°C і перемішуванню при цій же температурі протягом 2 годин. Осаджені кристали були зібрані шляхом фільтрації, промиті сумішшю толуолу і гексану (при масовому співвідношенні компонентів 1:5) і гексаном і просушені, у результаті чого було отримано 189г 3-(2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-3-хінолін}проп-2-еннітрилу з виходом 88%.

Температура плавлення 176-178°C. Одержання хінолінового похідного (3)



Розчин 181г (576ммоль) 3-(2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-3-хінолін}проп-2-еннітрилу в 1812мл толуолу був охолоджений до внутрішньої температури -10°C. Потім по краплях було додано 650мл толуолового розчину (молярна концентрація 1,02моль/л) гідриду діізобутилалюмінія (663ммоль, 1,15 еквівалент), що здійснювалося протягом 1 години при внутрішній температурі, підтримуваній в межах від -10 до -5°C, після чого суміш була піддана перемішуванню протягом 1 години.

Після завершення реакції по краплях було додано 30,5г етанолу при підтримці температури в межах від -10 до -5°C, після чого суміш була піддана перемішуванню протягом 30 хвилин при цій же температурі. Потім при підтримці температури на рівні 10°C чи нижче по краплях було додано 155мл 1н. хлористоводневої кислоти, після чого суміш була піддана перемішуванню протягом 1 години. Потім при підтримці температури на цьому ж рівні по краплях було додано 9,06мл 35%-ного розчину хлористоводневої кислоти, після чого суміш була піддана перемішуванню при внутрішній температурі в межах від 25 до 30°C, а отримана суміш була відфільтрована через фільтрувальну лійку з обкладкою з броунмілериту.

Після додавання 725мл 1н. хлористоводневої кислоти фільтрат був підданий перемішуванню протягом 30 хвилин і залишений для поділу. Органічний шар був промитий 360мл 1н. хлористоводневої кислоти і 545мл насиченого водяного розчину хлориду натрію. Усі водяні шари були об'єднані і піддані екстрагуванню 725мл етилацетата, а отриманий екстракт був промитий 360мл насиченого водяного розчину хлориду натрію й об'єднаний зі згаданим вище органічним шаром. Після додавання 1090мл води суміш була відрегульована до pH 7 за допомогою насиченого водяного розчину бікарбонату натрію і промита 1090мл

води і 1090мл насиченого водяного розчину хлориду натрію.

Розчинник був відігнаний з отриманого розчину в умовах зниженого тиску, після чого було додано 360г циклогексану і 720г n-гексану. Суміш була піддана дефлегмації в умовах нагрівання протягом 30 хвилин, потім охолодженню до 0-5°C і перемішуванню при цій же температурі протягом 2 годин. Осаджені кристали були зібрані шляхом фільтрації, промиті сумішшю циклогексану і n-гексану (при масовому співвідношенні компонентів 1:5) і n-гексаном і просушені, у результаті чого було отримано 170г 3-{2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-3-хінолін}проп-2-еналу з виходом 93%.

Температура плавлення 146-147°C.