



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76984** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 215/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 7-ХІНОЛІНІЛ-3,5-ДИГІДРОКСИГЕПТ-6-ЕНОАТУ

1

2

(21) 2003098877

(22) 22.03.2002

(24) 16.10.2006

(86) PCT/JP02/02779, 22.03.2002

(31) 2001-106820

(32) 05.04.2001

(33) JP

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Токунага Кенічі, JP, Козава Масамі, JP, Сузукі Кенджі, JP

(73) НІСАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., JP

(56) XP002952452, NARASAKA K; HONG CHANG PAI, CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1980, P.: 1415-1418

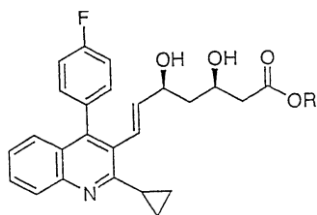
EP, 0 164 049, A2, 1985

EP, 0 304 063, A2, 1989

JP, 08-092217, 1996

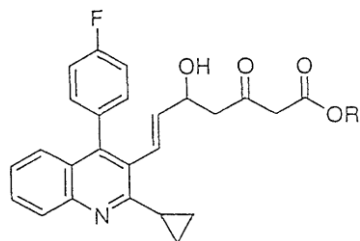
WO, 99/32434, A1, 1999

(57) 1. Спосіб отримання 7-хінолініл-3,5-дигідроксигепт-6-еноату, представленого формулою (IV):



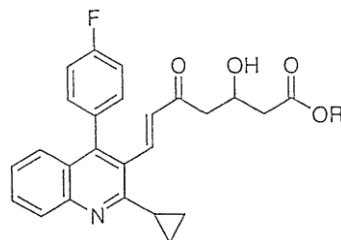
(IV)

(де R - алкільна група або арильна група), із застосуванням боргідриду натрію, який **відрізняється** тим, що боргідрид натрію використовують для відновлення сполуки, яка представлена формулою (I):



(I)

(де R визначено вище), або сполуки, яка представлена формулою (II):



(II)

(де R визначено вище), у присутності борвмісної сполуки, яка представлена формулою (III):

R'OBR''2

(III)

(де R' і R'', незалежно один від одного, - алкільна група), після чого кінцеву реакційну суміш піддають обробці водним розчином перексиду водню.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука, яка представлена формулою (I) або (II), є оптично активною речовиною.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в сполуці, яка представлена формулою (III), R' - метильна група, а R'' - етильна група.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кінцеву обробку водним розчином перексиду водню здійснюють у присутності неорганічної основи.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що як неорганічну основу використовують карбонат натрію або карбонат калію.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що обробку водним розчином перексиду водню здійснюють в двофазній системі з органічним розчинником, який відділяють від води.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник, який відділяють від води, використовують толуол.

(13) **C2**

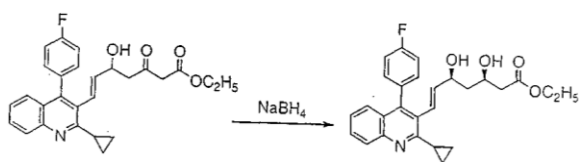
(11) **76984**

(19) **UA**

Даний винахід стосується способу одержання 7-хінолініл-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату.

Більш конкретно, винахід стосується високопродуктивного і ефективного способу одержання (Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату, який доцільно використовувати як проміжну сполуку для синтезу інгібітору HMG-Co редуктази як засобу для зниження вмісту холестеролу.

(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноат являє собою проміжну сполуку, яку доцільно використовувати як проміжну сполуку для синтезу інгібітору HMG-Co редуктази, а щодо способу його одержання, то такий спосіб з використанням боргідриду натрію (NaBH_4) розкритий у JP-A-1-279866, патенті U.S. 5,856,336 або EP 0304063 B1:



Крім того, відомо, що під час одержання 1,3-діолу шляхом відновлення β -гідроксикетону боргідридом натрію дозволяється, як і в даному винаході, присутність борвмісної сполуки, завдяки чому має місце реакція вибіркового відновлення, при цьому у 1) JP-A-61-40243 або EP 0164049 A2 розкрита реакція, яку проводять у присутності триетилборану, у 2) Chemistry Letters, 1980, 1415 розкрита реакція, яку проводять у присутності трибутилборану, а у 3) Chemistry Letters, 1987, 1923 розкрита реакція, яку проводять у присутності діетилметоксиборану.

Крім того, під час обробки борвмісної сполуки після завершення реакції відновлення згідно з 1) і 2) реакційний розчин разом із тетрагідрофураном як реакційним розчинником вливають в 30%-ний водний розчин пероксиду водню, після чого для здійснення операції екстрагування з метою отримання продукту додають розчинник, який відділяється від води, а згідно з 3) після завершення реакції додають метанол і здійснюють азеотропічну операцію з використанням метанолу, після чого з метою отримання продукту здійснюють звичайну операцію екстрагування.

Як і в попередній практиці, при проведенні реакції відновлення β -гідроксикетону у присутності борвмісної сполуки для ефективного отримання продукту після завершення реакції відновлення борвмісну сполуку необхідно піддати обробці.

Використання способу обробки борвмісної сполуки після завершення реакції, як це викладено в згаданих вище 1), 2) і 3), не викликає особливо серйозної проблеми при отриманні невеликої кількості продукту на рівні лабораторного експерименту, проте при нарощуванні виробництва способи, згадані 1) і 2), пов'язані з проблемою очищення рідких відходів, що забруднюють навколишнє середовище, і це обумовлено, в першу чергу, використанням великої кількості водного розчину пероксиду водню, а при здійсненні способу, згаданого в

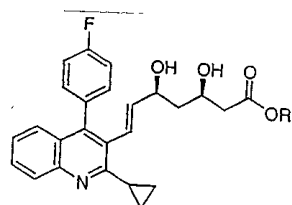
3), обробку борвмісної сполуки неможливо повністю завершити, якщо не використовувати велику кількість метанолу, що викликає певні труднощі, з точки зору ефективності виробництва. Таким чином, будь-який з цих способів навряд чи можна розглядати як корисний, з точки зору промислового виробництва, спосіб.

Крім того, відносно сполуки, запропонованої відповідно до даного винаходу, було також встановлено, що з метою відділення необхідної речовини від продукту, отриманого після завершення реакції відновлення, обробку борвмісної сполуки необхідно здійснювати після завершення реакції відновлення, інакше необхідну речовину легко відділити неможливо.

Відповідно, задачею даного винаходу є створення способу отримання (Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату.

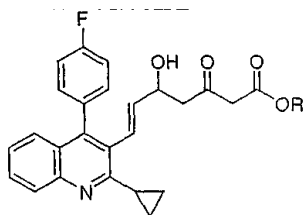
Авторами даного винаходу були проведені різноманітні дослідження з метою рішення цих проблем, і в результаті був розроблений промислово корисний спосіб отримання продукту з урахуванням можливості згаданих вище очищення відпрацьованої рідини і підвищення ефективності виробництва, який і став предметом даного винаходу.

Більш конкретно, згідно з даним винаходом запропонований спосіб отримання 7-хінолініл-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату, який представлений формулою (IV):



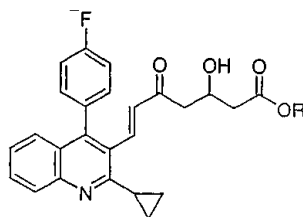
(IV)

(де R являє собою алкільну групу або арильну групу), який характеризується тим, що сполуку, яка представлена формулою (I):



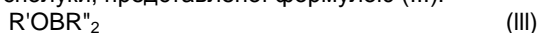
(I)

(де R - як визначено вище), або сполуку, яка представлена формулою (II)



(II)

(де R - як визначено вище), піддають відновленню боргідридом натрію у присутності борвмісної сполуки, представлені формулою (III):



(де R' і R'' незалежно один від одного являють собою алкільну групу), після чого кінцеву реакційну суміш піддають обробці водним розчином пероксиду водню.

Нижче слідує більш докладний опис даного винаходу.

Спочатку слідує пояснення деяких термінів, прийнятих в даному описі.

В даному описі "n" означає "нормальний", "i" означає "ізо", "s" означає "вторинний", "t" означає "третинний", "c" означає "цикло", "p" означає "пара" і "o" означає "орто".

Заступник R являє собою алкільну групу або арильну групу.

Алкільна група являє собою лінійну, розгалужену або циклічну алкільну групу і може, наприклад, бути алкільною групою C₁₋₄, такою як, наприклад, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, c-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, c-бутил, 1-метил-c-пропіл або 2-метил-c-пропіл.

Арильна група може бути, наприклад, фенільною групою.

Як замісник R доцільно назвати, наприклад, метил і етил,

Замісники R' і R'' незалежно один від одного являють собою алкільну групу.

Така алкільна група являє собою лінійну, розгалужену або циклічну алкільну групу і може, наприклад, бути алкільною групою C₁₋₄, такою як, наприклад, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, c-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, c-бутил, 1-метил-c-пропіл або 2-метил-c-пропіл.

Як замісники R' і R'' доцільно назвати, наприклад, метил і етил.

Сполука, яка представлена формулою (I) або (II), як відправний матеріал може бути отримана, наприклад, способами, розкритими в JP-A-1-279866, JP-A-8-92217 і JP-A-8-127585.

Даний винахід може бути застосований як спосіб отримання згаданого вище продукту, в якому сполука, яка представлена формулою (I) або (II), як відправний матеріал є оптично активною речовиною. Саме до такої оптично активної речовини можна віднести форму 5S (I) або форму 3R (II).

Як борвмісну сполуку формули (III), можна, як правило, використовувати комерційний продукт. В даному контексті може бути згаданий, наприклад, діетилметоксиборан, дибутилметоксиборан, діетилетоксиборан або дибутилетоксиборан. Більш доцільно використовувати діетилметоксиборан.

Кількість борвмісної сполуки, що підлягає використанню, знаходиться в межах від 0,1 молярної частини до 5 молярних частин, переважно в межах від 0,8 молярної частини до 3 молярних частин, а більш переважно в межах від 1 молярної частини до 1,5 молярних частин, виходячи з основи відправного матеріалу.

Кількість боргідриду натрію, що підлягає використанню як поновлюючий агент, знаходиться в межах від 0,5 молярної частини до 5 молярних частин, переважно в межах від 0,8 молярної час-

тини до 2,5 молярних частин, виходячи з основи відправного матеріалу.

Вибір розчинника, що підлягає використанню в реакції відновлення, нічим конкретно не обмежений з тією лише умовою, щоб він був інертний до процесу протікання реакції. В даному контексті можуть бути згадані, наприклад, ароматичні вуглеводні, такі як, наприклад, бензол, толуол, ксилол, мезитилен, хлорбензол або дихлорбензол, аліфатичні вуглеводні, такі як, наприклад, n-гексан, циклогексан, n-октан або n-декан, галогеновані вуглеводні, такі як, наприклад, дихлорметан, дихлоретан, хлороформ або тетраглідродифуран, прості ефіри, такі як, наприклад, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, t-бутилметиловий ефір або диметоксидетан, або спирти, такі як, наприклад, метанол, етанол, n-пропанол, i-пропанол або n-бутанол. Доцільно використовувати, наприклад, толуол, тетрагідродифуран або метанол. Більш переважним є змішаний розчинник, що складається з тетрагідродифурану і метанолу.

Кількість розчинника, який підлягає використанню для проведення реакції, знаходиться в межах від 2 масових частин до 100 масових частин, переважно в межах від 5 масових частин до 30 масових частин, виходячи з основи відправного матеріалу.

Температура реакції знаходиться, як правило, в межах від -100°C до 0°C, переважно в межах від -100°C до -30°C, більш переважно в межах від -90°C до -60°C.

Метод проведення реакції відновлення боргідридом натрію відповідно до даного винаходу може бути або таким, при якому основу формули (I) або (II) і борвмісну сполуку формули (III) розчиняють в розчиннику, після чого до нього при заданій температурі може бути доданий боргідрид натрію, або таким, при якому борвмісну сполуку формули (III) і боргідрид натрію спочатку поміщають в розчинник, а потім до нього по краплях додають основу формули (I) або (II).

Даний винахід характеризується тим, що після завершення реакції відновлення обробку борвмісної сполуки здійснюють за допомогою водного розчину пероксиду водню. Проте у разі, коли як розчинник для проведення реакції використовують ароматичний вуглеводень, аліфатичний вуглеводень, водонерозчинний простий ефір або таке інше, реакційну суміш доцільно спочатку промити водою, а потім для подальшої обробки додати до неї водний розчин пероксиду водню.

Крім того, у разі, коли для проведення реакції відновлення використовують водорозчинний розчинник, наприклад, тетрагідродифуран або спирт, доцільно спочатку додати розчинник, який відділяється від води, наприклад, толуол, після чого відігнати водорозчинний розчинник, призначений для проведення реакції, а потім з метою здійснення обробки додати водний розчин пероксиду водню.

Як розчинник, призначений для обробки водним розчином пероксиду водню, доцільно використовувати розчинник, який відділяється від води. В цьому контексті доцільно згадати, наприклад, ароматичні вуглеводні, такі як, наприклад, бензол, толуол, ксилол, мезитилен, хлорбензол або одихлорбензол, аліфатичні вуглеводні, такі як, на-

приклад, п-гексан, циклогексан, п-октан або п-декан, або галогеновані вуглеводні, такі як, наприклад, дихлорметан, дихлоретан, хлороформ або тетраглідроксид вуглецю. Більш доцільно використовувати толуол.

Кількість розчинника, який підлягає використанню, знаходиться в межах від 2 масових частин до 100 масових частин, переважно в межах від 5 масових частин до 30 масових частин, виходячи з основи відправного матеріалу.

Що стосується водного розчину пероксиду водню, який підлягає використанню, то його концентрація конкретно не обмежена, проте з погляду ефективності роботи з ним та усього іншого, перевага віддається комерційно доступному 35%-ному водному розчину пероксиду водню, з яким зручно працювати.

Кількість водного розчину пероксиду водню, який підлягає використанню, може бути узятя у великому надлишку з метою прискорення реакції, проте з точки зору захисту навколишнього середовища, вона знаходиться в межах від 1 еквімолярної частини до 50 молярних частин, переважно в межах від 1 еквімолярної частини до 20 молярних частин, виходячи з основи відправного матеріалу.

Температура знаходиться в межах від 0°C до 110°C, переважно в межах від 10°C до 50°C.

Час обробки варіюється залежно від типу розчинника, який підлягає використанню, кількості пероксиду водню і температури, однак складає, як правило, від 1 до 100 годин.

Крім того, реакцію можна прискорити, якщо під час обробки водним розчином пероксиду водню буде присутня неорганічна основа.

Неорганічною основою може бути, наприклад, гідроксид, такий як, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калія, гідроксид магнію або гідроксид кальцію, або карбонат, такий як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калія, карбонат магнію або карбонат кальцію. Більш доцільно використовувати карбонат натрію або карбонат калія.

Кількість неорганічної основи, яка підлягає використанню, знаходиться в межах від 0,1 молярної частини до 20 молярних частин, переважно в межах від 0,5 молярної частини до 5 молярних частин, виходячи з основи відправного матеріалу.

Після завершення реакції водний розчин пероксиду водню відділяють, потім промивають водою і, якщо це необхідно, здійснюють обробку поновлюючим агентом, наприклад, сульфідом натрію, після чого здійснюють перекристалізацію з толуолу або змішаного розчинника, що складається з толуолу і іншого розчинника, з метою виділення (Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату.

Крім того, при необхідності отримання високо-чистого (Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату перекристалізацію здійснюють із змішаного розчинника, що складається з етилацетата і п-гептана.

Приклади

Нижче слідує докладний опис даного винаходу, що ведеться з посиланням на приклади, які, проте, жодною мірою не обмежують його об'єм і суть.

В даному випадку кількісний аналіз методом

ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) (Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату проводився за наступних умов.

Колонка: L-Column ODS (виробництво Foundation Chemical Evaluation and Research Institute, Японія)

Елюент: етанол/тетрагідрофуран/ацетат амоніа (0,01моль) = 45/3/52

Температура колонки: 40°C

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі при вимірюванні: 254nm

Час утримування: близько 27 хвилин

Приклад 1

Після промивання азотом реакційної колби в неї завантажили тетрагідрофуран (148,7г) і метанол (54,9г), в яких розчинили етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-5-гідрокси-3-оксо-гепт-6-еноат (29,90г, 66,8ммоль), після чого розчин охолодили до -75°C.

Після промивання азотом іншої реакційної колби в неї завантажили тетрагідрофуран (43,2г) і діетилметоксиборан (розчин 1,0моль/розчин тетрагідрофурану, 80мл), після чого додатково додали боргідрид натрію (3,31г, 87,5ммоль). Отриману суспензію охолодили до -75°C, після чого до неї по краплях додали раніше отриманий розчин етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-5-гідрокси-3-оксо-гепт-6-еноату/тетрагідрофуран/метанол при температурі від -75°C до -70°C.

Після завершення покралінного додавання суміш піддали подальшому перемішуванню протягом однієї години при температурі -75°C, а потім реакційний розчин по краплях додали в реакційну колбу, в котрій знаходилися оцтова кислота (6,5мл) і толуол (10г), заправлені для гасіння реакції.

Реакційний розчин нагріли до температури в межах від 35°C до 40°C, після чого в умовах зниженого тиску відігнали тетрагідрофуран і метанол. Після відгонки з метою розрідження додали толуол (311г), а органічний шар двічі промили водою (230г).

В результаті було отримано 379,6г органічного шару.

Отриманий органічний шар піддали кількісному аналізу методом ВЕРХ, внаслідок чого було встановлено, що вміст в ньому продукту в концентрованій формі (включаючи боран-координовану форму) склала 27,93г (вихід: 93%).

Крім того, органічний шар дослідили методом ЯМР (ядерний магнітний резонанс) на присутність продукту, тобто етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату і його боран-координованої форми, внаслідок чого була констатована присутність 20% боран-координованої форми.

Потім з отриманого органічного шару узяли 17,7г (що містили 1,30г, 2,9ммоль етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату) і додали безводний карбонат натрію (307мг, 2,9ммоль) і 35%-ний водний розчин пероксиду водню (2,8г, 29ммоль), після чого суміш піддали перемішуванню при температурі в межах від 30°C до 35°C протягом 3 годин.

Отриманий реакційний розчин дослідили методом ЯМР на присутність боран-координованої форми, внаслідок чого була констатована її повна відсутність (0%).

Після завершення обробки водним розчином пероксиду водню відділили рідку фракцію, після чого з метою промивки додали воду (3,8г), потім промили 4%-ним водним розчином піросульфату натрію (4,0г), а потім додатково двічі промили водою (3,8г).

Отриманий органічний шар піддали кількісному аналізу методом ВЕРХ, внаслідок чого було встановлено, що вміст в ньому етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату склав 1,28г.

Органічний шар нагріли до температури в межах від 40°C до 50°C, після чого в умовах зниженого тиску відігнали толуол.

Після відгонки продукт піддали перекристалізації з етилацетату (2,56г) і n-гептану (4,39г), внаслідок чого було отримано 1,22г етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату у вигляді кристалів.

Приклад 2

З 379,6г органічного шару, який містив 27,93г продукту, тобто етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноат (включаючи 20% боран-координованої форми), які були отримані відповідно до методики, описаної в прикладі 1, узяли 17,7г (що містили 1,30г, 2,9ммоль етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату), до яких додали 50%-ний водний розчин карбонату калія (800мг, 2,9ммоль) і 35%-ний водний розчин пероксиду водню (2,8г, 29ммоль), після чого отриману суміш піддали перемішуванню протягом 3 годин при температурі в межах від 30°C до 35°C.

Отриманий реакційний розчин дослідили методом ЯМР на присутність боран-координованої форми, внаслідок чого була констатована її повна відсутність (0%).

Після завершення обробки водним розчином

пероксиду водню здійснили промивку водою і усе таке інше, відповідно до методики, описаної в прикладі 1.

Отриманий органічний шар піддали кількісному аналізу методом ВЕРХ, внаслідок чого було встановлено, що вміст в ньому етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату склав 1,20г.

Органічний шар нагріли до температури в межах від 40°C до 50°C, після чого в умовах зниженого тиску відігнали толуол.

Після відгонки продукт піддали перекристалізації з етилацетату (2,56г) і n-гептану (4,39г), внаслідок чого було отримано 1,14г етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату у вигляді кристалів.

Контрольний приклад

З 379,6г органічного шару, який містив 27,93г продукту, тобто етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноат (включаючи 20% боран-координованої форми), які були отримані відповідно до методики, описаної в прикладі 1, узяли 17,7г (що містили 1,30г, 2,9ммоль етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноату) і безпосередньо нагріли до температури в межах від 40°C до 50°C, не піддавши, проте, запропонованої відповідно до даного винаходу обробці водним розчином пероксиду водню, після чого в умовах зниженого тиску відігнали толуол.

Після відгонки продукт спробували перекристалізувати з етилацетату (2,56г) і n-гептану (4,39г), проте продукт не піддався перекристалізації, після чого масляний шар просто відділили і встановили, що етил-(Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноат у вигляді кристалів отримати не можливо.

Відповідно до даного винаходу можна отримати (Е)-7-[2-циклопропіл-4-(4-фторфеніл)-хінолін-3-іл]-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноат, що являє собою проміжну сполуку, яка є корисною для синтезу інгібітору HMG-CoA редуктази, при хорошому виході і промисловій доцільності.