

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 667**

51 Int. Cl.:
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02712360 .3**
96 Fecha de presentación: **14.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1361215**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2003**

54 Título: **Procedimiento para producir un derivado de quinolincarboxialdehído y un intermedio del mismo**

30 Prioridad:
14.02.2001 JP 2001036357

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.06.2012

73 Titular/es:
**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
KOWA HITOTSUBASHI BLDG, 7-1,
KANDANISHIKI-CHO 3-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-0054, JP**

72 Inventor/es:
**HARADA, Katsumasa;
NISHINO, Shigeyoshi;
HIROTSU, Kenji;
SHIMA, Hidetaka;
OKADA, Naoko;
HARADA, Takashi;
NAKAMURA, Akira y
ODA, Hiroyuki**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 383 667 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un derivado de quinolincarboxialdehído y un intermedio del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para producir un derivado de quinolincarboxialdehído particularmente útil como un intermedio de los agentes reductores del colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Particularmente, se refiere a un proceso para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído.

10

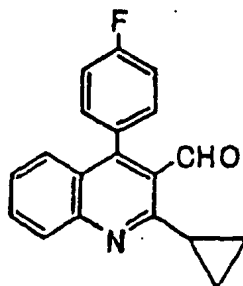
Técnica anterior

Como un proceso para producir un derivado de quinolincarboxialdehído, los documentos JP-A-1-279866, EP-A-304063 y U.S.P. 5011930 desvelan un proceso que comprende hacer reaccionar 2-amino-4'-fluorobenzofenona con isobutilacetato de etilo para obtener un derivado de quinolincarboxilato, reducirlo una vez con hidruro de diisobutilaluminio para obtener un derivado de quinolinmetanol y oxidarlo adicionalmente con clorocromato de piridinio para obtener un derivado de quinolincarboxialdehído pretendido. Sin embargo, este proceso de producción comprende un gran número de etapas y no es ventajoso como un proceso de producción industrial.

15

20

La presente invención es para proporcionar un proceso que haga posible producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído de la siguiente fórmula mediante un proceso sencillo industrialmente ventajoso.

**Descripción de la invención**

25

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído, que comprende hacer reaccionar 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo con 2-amino-4'-fluorobenzofenona para obtener 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo y reducirlo, preferentemente en presencia de un ácido. En el proceso de producción, se prefiere emplear un ácido sulfónico orgánico como el ácido.

30

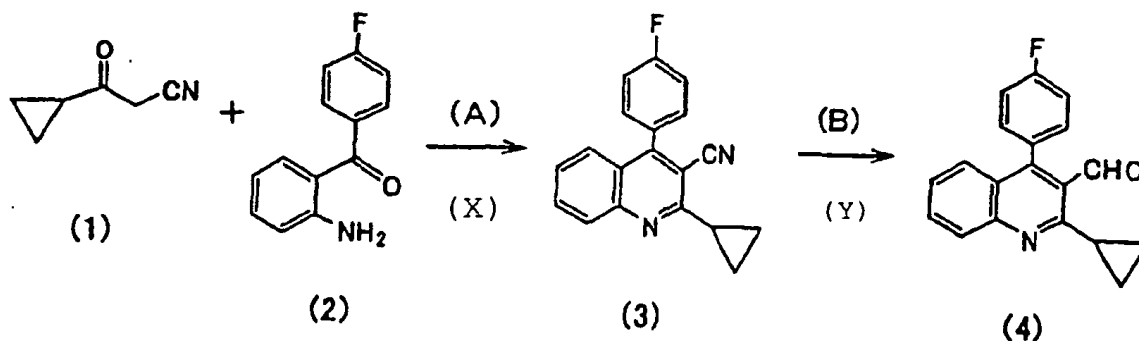
La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído, que comprende reducir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

35

El 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo anterior es una nueva sustancia y puede obtenerse, por ejemplo, empleando un proceso en el que se hace reaccionar 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo con 2-amino-4'-fluorobenzofenona, preferentemente en presencia de un ácido.

40

El proceso para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído de la presente invención transcurre de acuerdo con la siguiente trayectoria de reacción:



(X) : Ciclación, (Y) : Reducción

Ahora, se explicará a continuación cada reacción empleada en la trayectoria de reacción anterior.

(A) Etapa de reacción de ciclación

5 La etapa de reacción de ciclación de la presente invención es una etapa de hacer reaccionar 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo de fórmula (1) con 2-amino-4'-fluorobenzofenona de fórmula (2), preferentemente en presencia de un ácido para obtener un derivado de quinolincarbonitrilo [2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo] de fórmula (3).

10 Los ejemplos del ácido empleado preferentemente en la etapa de reacción de ciclación anterior incluyen ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-bromobencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; ácidos inorgánicos, tales como ácido fosfórico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico; y ácidos carboxílicos orgánicos halogenados, tales como ácido monocloroacético, ácido dicloroacético y ácido trifluoroacético. Un ácido sulfónico orgánico se
15 prefiere particularmente.

La cantidad del ácido usado en la etapa de reacción de ciclación preferentemente es de 0,1 a 5,0 mol, más preferentemente de 0,5 a 4,0 mol, particularmente preferentemente de 1,0 a 3,0 mol por 1 mol de 2-amino-4'-
20 fluorobenzofenona.

La cantidad de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo usado es preferentemente de 0,8 a 2,0 mol, más preferentemente de 1,0 a 1,5 mol, por 1 mol de 2-amino-4'-fluorobenzofenona.

La etapa de reacción de ciclación de la presente invención se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se emplea un disolvente, el tipo de disolvente no está particularmente limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción. Los ejemplos de disolvente que pueden usarse incluyen hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano, 2-metilbutano, 2-metilpentano, 3-metilhexano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano; hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno; hidrocarburos aromáticos halogenados, tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres, tales como éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano, alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol 2-butílico y alcohol 3-butílico; y ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético y ácido propiónico.
25 30

La cantidad de disolvente usado es preferentemente de 2 a 50 partes en masa, más preferentemente de 3 a 10 partes en masa, por 1 parte en masa de 2-amino-4'-fluorobenzofenona. Estos disolventes pueden usarse solos o en combinación, como una mezcla de al menos dos.
35

La etapa de reacción de ciclación de la presente invención se realiza preferentemente poniendo en contacto 2-amino-4'-fluorobenzofenona con 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo en una fase líquida, preferentemente en presencia de un ácido. Por ejemplo, se realiza por ejemplo mediante un método de mezcla de un ácido, 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo, 2-amino-4'-fluorobenzofenona y un disolvente, seguido de agitación con calentamiento en una atmósfera de nitrógeno, a presión normal, a presión o a una presión reducida. En dicho caso, la temperatura de reacción preferentemente es de 50 a 160 °C, más preferentemente de 70 a 140 °C. Adicionalmente, la reacción de ciclación puede realizarse mientras se retira el agua formada durante la reacción, según lo requiera el caso. Puede introducirse 2-amino-4'-fluorobenzofenona al sistema de reacción en un estado tal que forma una sal con el ácido anterior (por ejemplo, puede introducirse en forma de metanosulfonato de 2-amino-4'-fluorobenzofenona).
40 45

El derivado de quinolincarbonitrilo [2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo] de fórmula (3) anterior obtenido mediante la etapa de la reacción de ciclación anterior es un compuesto novedoso, y puede obtenerse mediante un método común de separación/purificación, por ejemplo por destilación, recristalización o cromatografía en columna después de completarse la reacción, por ejemplo.
50

(B) Etapa de reacción de reducción

55 La etapa de reacción de reducción empleada en la presente invención es una etapa de reducción del derivado de quinolincarbonitrilo de fórmula (3) para obtener un derivado de quinolincarboxialdehído de fórmula (4).

La etapa de reacción de reducción anterior se realiza empleando un método de reducción común que convierte a un grupo ciano en un grupo formilo. Por ejemplo, puede emplearse reducción con un compuesto de hidruro de aluminio (tal como hidruro de diisobutilaluminio), reducción con hidrógeno, ácido fórmico o formiato de amonio en presencia de níquel Raney, reducción con cloruro estannoso o reducción con hidrógeno en presencia de paladio. Preferentemente, se emplea reducción con hidruro de diisobutilaluminio (en lo sucesivo en este documento denominada reacción de reducción (a)), reducción con ácido fórmico en presencia de níquel Raney (en lo sucesivo en el este documento denominada reacción de reducción (b)) o reducción con hidrógeno en presencia de níquel Raney (en lo sucesivo en este documento denominada reacción de reducción (c)).
60 65

(1) Reacción de reducción (a): Reducción con hidruro de diisobutilaluminio

La cantidad de hidruro de diisobutilaluminio usada en la reacción de reducción (a) es preferentemente de 0,5 a 5,0 mol, más preferentemente de 0,9 a 1,5 mol, por 1 mol del derivado de quinolincarbonitrilo.

La reacción de reducción (a) se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. El disolvente usado no está particularmente limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; y éteres, tales como éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano. Preferentemente se emplea un hidrocarburo aromático, más preferentemente tolueno.

La cantidad de disolvente usado es preferentemente de 2 a 50 partes en masa, más preferentemente de 3 a 20 partes en masa por 1 parte en masa del derivado de quinolincarbonitrilo. Estos disolventes pueden usarse solos o en combinación, como una mezcla de al menos dos.

La reacción de reducción (a) se realiza preferentemente poniendo en contacto hidruro de diisobutilaluminio con el derivado de quinolincarbonitrilo en una fase líquida. Por ejemplo, se realiza por ejemplo mediante un método de mezcla de hidruro de diisobutilaluminio, el derivado de quinolincarbonitrilo y un disolvente, preferentemente con enfriamiento y haciéndolos reaccionar en una atmósfera de un gas inerte, a presión normal o a presión. En dicho caso, la temperatura de reacción es preferentemente de -50 a 60 °C, más preferentemente de -20 a 40 °C.

(2) Reacción de reducción (b): Reducción con ácido fórmico en presencia de níquel Raney

El níquel Raney empleado en la reacción de reducción (b) es una aleación que contiene níquel y aluminio como los componentes principales, y se emplea uno que tiene un contenido de níquel de preferentemente el 10 al 90% en masa, más preferentemente del 40 al 80% en masa. Normalmente se emplea níquel Raney expandido, aunque puede emplearse níquel Raney sometido a un pretratamiento por diversos métodos de estabilización o níquel Raney estabilizado. Adicionalmente, puede emplearse también uno que contiene un metal, tal como cobalto, hierro, plomo, cromo, titanio, molibdeno, vanadio, manganeso, estaño o tungsteno en el níquel Raney.

La cantidad de níquel Raney usado es preferentemente del 0,30 a 2 partes en masa, más preferentemente de 0,30 a 1,2 partes en masa, calculado como átomos de níquel por 1 parte en masa del derivado de quinolincarbonitrilo.

El ácido fórmico empleado la reacción de reducción (b) puede usarse como ácido fórmico en solitario, sin embargo, preferentemente la reacción se realiza en presencia de ácido fórmico y agua en una cantidad de 0,25 a 1 partes en volumen por 1 parte en volumen de ácido fórmico.

La cantidad de ácido fórmico usado es preferentemente de 0,25 a 50 partes en masa, más preferentemente de 1 a 40 partes en masa por 1 parte en masa del derivado de quinolincarbonitrilo.

La reacción de reducción (b) puede realizarse en presencia de un disolvente distinto de ácido fórmico y agua. El disolvente que puede emplearse no está particularmente limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y alcohol *t*-butílico; hidrocarburos alifáticos, tales como pentano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético y ácido propiónico.

La cantidad de disolvente usado preferentemente es de 0 a 60 partes en masa, más preferentemente de 0 a 10 partes en masa por 1 parte en masa del derivado de quinolincarbonitrilo. Estos disolventes pueden usarse solos o en combinación como una mezcla de al menos dos.

La reacción de reducción (b) se realiza preferentemente poniendo en contacto ácido fórmico y agua con el derivado de quinolincarbonitrilo en una fase líquida, en presencia de níquel Raney. Por ejemplo, se realiza por ejemplo mediante un método de mezcla de níquel Raney, el derivado de quinolincarbonitrilo, ácido fórmico y agua, seguido de agitación con calentamiento en una atmósfera de gas inerte, a presión normal o a presión. En dicho caso, la temperatura de reacción preferentemente es de 20 a 110 °C, más preferentemente de 30 a 80 °C.

Adicionalmente, según lo requiera el caso, por ejemplo, puede añadirse una base inorgánica, una base orgánica, una sal de platino, una sal de plomo o una sal de cadmio al sistema de reacción para ajustar la reactividad [Teruo Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, "Raney catalyst" (publicado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.), pág. 123-147, HU 45958].

El derivado de quinolincarboxialdehído como un producto final se separa y purifica mediante un método común, tal como destilación, recristalización o cromatografía en columna después de completarse la reacción, por ejemplo.

(3) Reacción de reducción (c): Reducción con hidrógeno en presencia de níquel Raney

El níquel Raney empleado en la reacción de reducción (c) es una aleación que contiene níquel y aluminio como los

componentes principales, y se emplea uno que tiene un contenido de níquel de preferentemente el 10 al 90% en masa, más preferentemente del 40 al 80% en masa. Normalmente, se emplea níquel Raney expandido, aunque puede emplearse también níquel Raney sometido a un pretratamiento por diversos métodos o níquel Raney estabilizado. Adicionalmente, puede emplearse también uno que contiene un metal, tal como cobalto, hierro, plomo, cromo, titanio, molibdeno, vanadio, manganeso, estaño o tungsteno en el níquel Raney.

La cantidad de níquel Raney usado es preferentemente de 0,001 a 2 partes en masa, más preferentemente de 0,01 a 1,2 partes en masa, calculado como átomos de níquel, por 1 parte en masa del derivado de quinolincarbonitrilo.

La reacción de reducción (c) se realiza preferentemente en presencia de un ácido y puede emplearse, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético o ácido trifluoroacético. La cantidad usada es preferentemente de 1 a 10 moles, más preferentemente de 1,5 a 5 moles por 1 mol del derivado de quinolincarbonitrilo.

La reacción de reducción (c) se realiza en un disolvente. El disolvente usado no está particularmente limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y alcohol t-butílico; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos alifáticos, tales como pentano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; y éteres, tales como éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano.

La cantidad del disolvente anterior usado es preferentemente de 1 a 50 partes en masa, más preferentemente de 2 a 20 partes en masa, por 1 parte en masa del derivado de quinolincarbonitrilo. Estos disolventes pueden usarse solos o en combinación como una mezcla de al menos dos.

La reacción de reducción (c) se realiza preferentemente poniendo en contacto hidrógeno con el derivado de quinolincarbonitrilo en una base líquida en presencia de níquel Raney. Por ejemplo, se realiza por ejemplo mediante un método de mezcla de níquel Raney, el derivado de quinolincarbonitrilo y un disolvente, seguido de agitación con calentamiento en una atmósfera de hidrógeno (que puede estar diluido con un gas inerte), a una presión de 0,1 a 5 MPa, como hidrógeno cerrado o circulante. En dicho caso, la temperatura de reacción preferentemente es de 10 a 100 °C, más preferentemente de 20 a 70 °C.

Según lo requiera el caso, por ejemplo, una base inorgánica, una base orgánica, una sal de platino, una sal de plomo o una sal de cadmio puede añadirse al sistema de reacción para ajustar la reactividad [Teruo Kubomatsu, Shinichiro Komatsu, "Raney catalyst" (publicado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.), pág. 123-147, HU 45958].

El derivado de quinolincarboxialdehído como un producto final se separa y purifica por un procedimiento común, tal como destilación, recristalización o cromatografía en columna después de completarse la reacción, por ejemplo.

Ahora, la presente invención se explicará con más detalle con referencia a los Ejemplos.

EJEMPLO 1

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 200 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro, un condensador de reflujo y un aparato de Dean-Stark, se pusieron 80 ml de tolueno y 20 ml de ciclohexano en una atmósfera de nitrógeno y 2,94 g (30,6 mmol) de ácido metanosulfónico, 3,50 g (32,1 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo y 6,59 g (30,6 mmol) de 2-amino-4'-fluorobenzofenona se añadieron al mismo con agitación. Después, la temperatura se elevó y la reacción se realizó a una temperatura de 90 a 95 °C durante 4 horas mientras se retiraba por destilación el agua formada. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 100 ml de agua y 5,5 ml (44,0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico de 8 mol/l para constituir el líquido de reacción básico. El líquido de reacción obtenido se extrajo con 200 ml de acetato de etilo dos veces, después la fase orgánica se separó, y se añadieron 2 g de sulfato de magnesio anhidro, 2 g de gel de sílice y 2 g de carbón activado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8,45 g de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido con una pureza del 99% (porcentaje de área por cromatografía líquida de alto rendimiento) (rendimiento: 95%).

Las propiedades físicas del 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo obtenido fueron las siguientes:

Punto de fusión: 161,0-161,5 °C.
 Análisis elemental: carbono 79,17%, hidrógeno 4,54%, nitrógeno 9,76%
 [Valores teóricos (C₁₉H₁₃N₂F): carbono 79,15%, hidrógeno 4,54%, nitrógeno 9,72%]
 CI-EM (m/e): 289(M+1)
 IR (método KBr, cm⁻¹): 2225, 1605, 1561, 1514, 1493, 1222, 1162, 846, 769
¹H-RMN (CDCl₃, δ (ppm)): 1,71-1,24 (2H,m), 1,37-1,43(2H,m), 2,66-2,72(1 H,m), 7,25-7,32(2H,m), 7,41-7,49(3H, m), 7,58(1 H,d,J=6,8Hz), 7,72-7,79(1H,m), 7,99(1 H, d, J=8,5Hz)

EJEMPLO 2

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 10 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro, un condensador de reflujo y un aparato de Dean-Stark, se pusieron 5 ml de éter diisopropílico en una atmósfera de nitrógeno, y 0,82 g (4,6 mmol) de ácido pirofosfórico, 0,29 g (2,5 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo y 0,50 g (2,3 mmol) de 2-amino-4'-fluorobenzofenona se añadieron al mismo con agitación a temperatura ambiente. Después, la temperatura se elevó a 70 °C y la reacción se realizó durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (análisis cuantitativo absoluto), tras lo cual se formaron 0,60 g (rendimiento: 91%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 3

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que el disolvente se cambió por dicloroetano, y la temperatura de reacción y el tiempo de reacción se cambiaron a 70 °C durante 3 horas y 90 °C durante 3 horas. Como resultado, se formaron 0,54 g (rendimiento: 82%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 4

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que el ácido se cambió por 0,66 g (7,0 mmol) de ácido monocloroacético, y el tiempo de reacción se cambió a 9 horas. Como resultado, se formaron 0,40 g (rendimiento: 60%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 5

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que el ácido se cambió por 0,22 g (2,3 mmol) de ácido sulfúrico al 96% en masa, y el disolvente se cambió por 2-butanol. Como resultado, se formaron 0,49 g (rendimiento: 75%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 6

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 50 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro y un condensador de reflujo, se pusieron 0,72 g (6,6 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo, 1,92 g (6,0 mmol) de metanosulfonato de 2-amino-4'-fluorobenzofenona, que tenía una pureza del 97,3%, y 10 ml de tolueno, en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se realizó a 80 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 7,0 ml (7,0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l al mismo para hacer básico al líquido de reacción, seguido de separación de líquidos, y la fase orgánica obtenida se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (análisis cuantitativo absoluto), tras lo cual se formaron 1,70 g (rendimiento: 98%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 7

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 300 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro, un condensador de reflujo y un aparato de Dean-Stark, se pusieron 11,6 g (106,6 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo, 31,0 g (96,9 mmol) de metanosulfonato de 2-amino-4'-fluorobenzofenona que tenía una pureza del 97,3% y 121 ml de tolueno en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se realizó a 0,04 MPa a 80 °C durante 2 horas, mientras se retiraba por destilación el agua formada. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 60 ml de agua y 13,3 ml (106,4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico de 8 mol/l se añadieron al mismo para hacer básico al líquido de reacción, seguido de separación de líquidos, y la fase orgánica obtenida se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (análisis cuantitativo absoluto), tras lo cual se formaron 27,9 g (rendimiento: 99%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 8

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 50 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro, un condensador de reflujo y un aparato de Dean-Stark, se pusieron 10,72 g (6,6 mmol) de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo, 1,92 g (6,0 mmol) de metanosulfonato de 2-amino-4'-fluorobenzofenona que tenía una pureza del 97,3% y 10 ml de tolueno, en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se realizó a 110 °C durante 2 horas mientras se retiraba por destilación el agua formada. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 7,0 ml (7,0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l al mismo para hacer básico al líquido de reacción, seguido de separación de líquidos, y la fase orgánica obtenida se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (análisis cuantitativo absoluto), tras lo cual se formaron 1,57 g (rendimiento: 91%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.

EJEMPLO 9

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 50 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro y un embudo de goteo, se pusieron 0,29 g (1,0 mmol) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo producido en el Ejemplo 1 y 2,5 ml de tolueno, en una atmósfera de argón, y se enfriaron a -10 °C en un baño de hielo. Después, mientras se mantenía la temperatura del líquido a de -10 a 0 °C, se añadieron 0,68 ml (1,0 mmol) de una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio de 1,5 mol/l, gota a gota al mismo, gradualmente. Después de completarse la adición gota a gota, la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió 1 ml de metanol al líquido de reacción obtenido, seguido de agitación durante 10 minutos, y se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico de 1 mol/l al mismo para su neutralización. Después, el líquido de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 15 ml de agua al mismo y la extracción con 30 ml de cloroformo se realizó tres veces. Después, la fase orgánica se separó y recuperó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,30 g de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído en forma de un sólido amarillo con una pureza del 99% (porcentaje de área por cromatografía líquida de alto rendimiento) (rendimiento: 88%).

Las propiedades físicas del 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído obtenido fueron las siguientes:

CI-EM (m/e): 292(M+1)
¹H-RMN (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)

EJEMPLO 10

En un matraz de vidrio que tenía un volumen interno de 5 ml, equipado con un aparato de agitación, un termómetro y un embudo de goteo, se pusieron 500 mg (1,7 mmol) del 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo producido en el Ejemplo 1, 5,0 ml (141 mmol) de una solución acuosa de ácido fórmico al 95% en volumen y 750 mg (6,4 mmol como átomos de níquel) de níquel Raney expandido hidratado (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90 (contenido de níquel: 50% en masa)), en una atmósfera de nitrógeno, y se realizó una reacción a 40 °C durante 7 horas. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el catalizador se filtró con celite y el líquido de reacción se concentró. Después, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico de 1 mol/l al concentrado obtenido, y la extracción con 50 ml de tolueno se realizó dos veces. La fase orgánica se separó y analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (análisis cuantitativo absoluto), tras lo cual se formaron 218 mg (rendimiento: 43%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído.

EJEMPLO 11

En un autoclave de policarbonato que tenía un volumen interno de 100 ml, equipado con un aparato de agitación, se añadieron 300 mg (1,0 mmol) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo producido en el Ejemplo 1, 526 mg (5,2 mmol) de ácido sulfúrico al 97% en masa, 150 mg (1,3 mmol en forma de átomos de níquel) de níquel Raney expandido hidratado (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.: NDHT-90 (contenido de níquel: 50% en masa)) y 15 ml de etanol, y se realizó una reacción a una presión de hidrógeno de 0,2 a 0,4 MPa a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción obtenido se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (análisis cuantitativo absoluto), tras lo cual se formaron 105 mg (rendimiento: 36%) de 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

De acuerdo con la presente invención, un derivado de quinolincarboxialdehído puede obtenerse con un alto rendimiento usando un compuesto fácilmente disponible mediante un proceso simple. Por consiguiente, el procedimiento para producir un derivado de quinolincarboxialdehído de la presente invención es industrialmente ventajoso.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído, que comprende reducir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.
2. El proceso para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carboxialdehído de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo con 2-amino-4'-fluorobenzofenona para obtener 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo y reducirlo.
- 10 3. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la reacción de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo con 2-amino-4'-fluorobenzofenona se realiza en presencia de un ácido.
4. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 3, en el que un ácido sulfónico orgánico se emplea como el ácido.
- 15 5. 2-Ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo.
6. Un proceso para producir 2-ciclopropil-4-(4'-fluorofenil)quinolin-3-carbonitrilo, que comprende hacer reaccionar 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo con 2-amino-4'-fluorobenzofenona.
- 20 7. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la reacción de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo con 2-amino-4'-fluorobenzofenona se realiza en presencia de un ácido.
- 25 8. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 7, en el que un ácido sulfónico orgánico se emplea como el ácido.