

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D303/00

C07D205/00 C07C233/00

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98802377.6

[43]公开日 2000年3月8日

[11]公开号 CN 1246855A

[22]申请日 1998.2.12 [21]申请号 98802377.6

[30]优先权

[32]1997.2.12 [33]US [31]60/037,608

[86]国际申请 PCT/US98/02749 1998.2.12

[87]国际公布 WO98/34584 英 1998.8.13

[85]进入国家阶段日期 1999.8.9

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 A·阿伦 A·M·蒂德里希 L·刘

W·门德尔森 K·维布

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于制备取代的 4-苯基-4-氰基环己酸的化合物和方法

[57]摘要

本发明涉及通过用溴化锂、溴化镁等处理式 II 的化合物来制备式 I 化合物的方法。

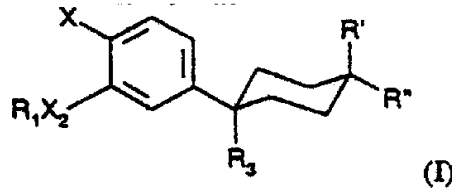


ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 一种制备式 I 化合物的方法

5



10

$R_1$  是  $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$ ,  $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ ,  $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$  或  $-(CR_4R_5)_r R_6$ , 其中所述烷基部分可任选用一个或多个卤素取代;

$m$  为 0 到 2;

$n$  为 1 到 4;

$r$  为 0 到 6;

$R_4$  和  $R_5$  独立地选自氢或  $C_{1-2}$  烷基;

15

$R_6$  是氢、甲基、羟基、芳基、卤取代的芳基、芳氧基  $C_{1-3}$  烷基、卤取代的芳氧基  $C_{1-3}$  烷基、2,3-二氢茚基、茚基、 $C_{7-11}$  多环烷基、四氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、四氢噻吩基、噻吩基、四氢噻喃基、噻喃基、 $C_{3-6}$  环烷基或含一个或两个不饱和键的  $C_{4-6}$  环烷基, 其中所述环烷基和杂环部分可任选被 1 到 3 个甲基取代或被一个乙基取代;

20

条件是:

a) 当  $R_6$  是羟基时,  $m$  为 2; 或者

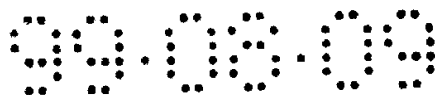
b) 当  $R_6$  是羟基时,  $r$  为 2 到 6; 或者

25

c) 当  $R_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时,  $m$  为 1 或 2; 或者

d) 当  $R_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时,  $r$  为 1 到 6;

e) 当  $n$  为 1 以及  $m$  为 0 时, 在  $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$  中  $R_6$  不是氢;



X 为  $YR_2$ 、卤素、硝基、 $NH_2$  或甲酰胺;

$X_2$  为 O 或  $NR_8$ ;

Y 为 O 或  $S(O)_m$ ;

m 是 0、1 或 2;

5  $R_2$  独立地选自任选被一个或多个卤素取代的  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ;

$R_3$  是氢、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$ 、卤取代的  $C_{1-4}$  烷基、 $-CH=CR_8$ 、 $R_8$ 、任选被  $R_8$  取代的环丙基、CN、 $OR_8$ 、 $CH_2OR_8$ 、 $NR_8R_{10}$ 、 $CH_2NR_8R_{10}$ 、 $C(Z')H$ 、 $C(O)OR_8$ 、 $C(O)NR_8R_{10}$  或  $C\equiv CR_8$ ;

$R_8$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基;

10  $R_9$  是  $R_8$  或氟;

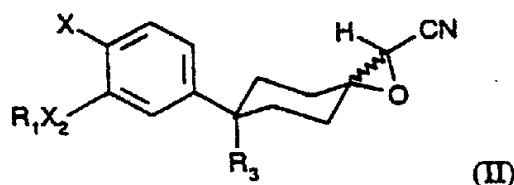
$R_{10}$  是  $OR_8$  或  $R_{11}$ ;

$R_{11}$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基;

$Z'$  是 O、 $NR_9$ 、 $NOR_9$ 、 $NCN$ 、 $C(-CN)_2$ 、 $CR_8CN$ 、 $CR_8NO_2$ 、 $CR_8C(O)OR_8$ 、 $CR_8C(O)NR_8R_9$ 、 $C(-CN)NO_2$ 、 $C(-CN)C(O)OR_9$  或  $C(-CN)C(O)NR_8R_9$ ;

15  $R'$  和  $R''$  独立地为氢或  $-C(O)OH$ ;

该方法包括将式 II 的化合物



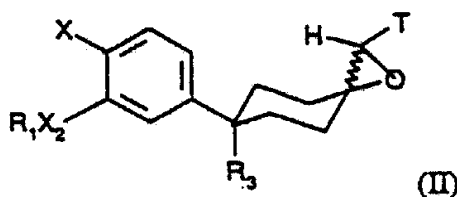
20

其中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X_2$  和 X 与式 (I) 的意义相同，在约  $60^\circ C$  到  $100^\circ C$  之间的温度和任选在一惰性气氛下，在一极性溶剂中用溴化锂处理足以使反应完成的时间。

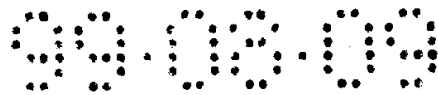
2. 权利要求 1 的方法，其中  $R_1X_2$  是环戊氧基，X 是甲氧基。

25

3. 一种式 II 的化合物



- 5  $R_1$  是  $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$ 、 $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ 、 $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$  或  $-(CR_4R_5)_r R_6$ ，其中所述烷基部分可任选用一个或多个卤素取代；
- m 为 0 到 2；
- n 为 1 到 4；
- 10  $r$  为 0 到 6；
- $R_4$  和  $R_5$  独立地选自氢或  $C_{1-2}$  烷基；
- $R_6$  是氢、甲基、羟基、芳基、卤取代的芳基、芳氧基  $C_{1-3}$  烷基、卤取代的芳氧基  $C_{1-3}$  烷基、2,3-二氢化茛基、茛基、 $C_{7-11}$  多环烷基、四氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、四氢噻吩基、噻吩基、
- 15 四氢噻喃基、噻喃基、 $C_{3-6}$  环烷基或含一个或两个不饱和键的  $C_{4-6}$  环烷基，其中所述环烷基和杂环部分可任选被 1 到 3 个甲基取代或被一个乙基取代；
- 条件是：
- a) 当  $R_6$  是羟基时，m 为 2；或者
- 20  $b)$  当  $R_6$  是羟基时，r 为 2 到 6；或者
- c) 当  $R_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时，m 为 1 或 2；或者
- d) 当  $R_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时，r 为 1 到 6；
- 25  $e)$  当 n 为 1 以及 m 为 0 时，在  $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$  中  $R_6$  不是氢；
- X 为  $YR_2$ 、卤素、硝基、 $NH_2$  或甲酰胺；
- $X_2$  为 O 或  $NR_6$ ；
- Y 为 O 或  $S(O)_m$ ；



$m'$  是 0、1 或 2;

$R_2$  独立地选自任选被一个或多个卤素取代的  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

$R_3$  是氢、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、卤取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{CH}=\text{CR}_8, \text{R}_9$ 、任选被  $\text{R}_8$  取代的环丙基、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}_8$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_8$ 、 $\text{NR}_8\text{R}_{10}$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}_8\text{R}_{10}$ 、  
5  $\text{C}(\text{Z}')\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_{10}$  或  $\text{C}\equiv\text{CR}_8$ ;

$\text{R}_8$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

$\text{R}_9$  是  $\text{R}_8$  或氟;

$\text{R}_{10}$  是  $\text{OR}_8$  或  $\text{R}_{11}$ ;

$\text{R}_{11}$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

10  $\text{Z}'$  是  $\text{O}$ 、 $\text{NR}_9$ 、 $\text{NOR}_8$ 、 $\text{NCN}$ 、 $\text{C}(-\text{CN})_2$ 、 $\text{CR}_8\text{CN}$ 、 $\text{CR}_8\text{NO}_2$ 、 $\text{CR}_8\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、  
 $\text{CR}_8\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_8$ 、 $\text{C}(-\text{CN})\text{NO}_2$ 、 $\text{C}(-\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$  或  $\text{C}(-\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_8$ ; 和

$\text{T}$  是  $\text{CN}$  或  $\text{SO}_2\text{R}$ ，其中  $\text{R}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{0-3}$  烷基苯基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中在所得到的化合物中  $\text{R}_1\text{X}_2$  是环戊氧基， $\text{X}$  是甲氧基。

15 5. 此中所述的发明，包括如权利要求 1 所述的制备式 I 化合物的方法或者是在该方法中的中间体或中间步骤。



## 说明书

用于制备取代的 4-苯基-4-氟基环己酸的化合物和方法

### 5 发明范围

本发明涉及制备 4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环己酸和其类似物的中间体和合成途径。这种酸和其所谓的类似物能选择性抑制在磷酸二酯酶同工酶 IV(后文简称为 PDE IV)中的催化位点并因此所述酸可用于治疗众多可通过影响 PDE IV 酶和其亚型而减轻的  
10 疾病。

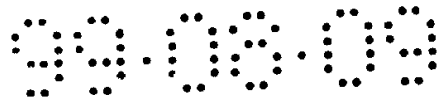
### 发明领域

支气管哮喘是一种复杂的、多因素疾病，其特征在于气管的可逆变窄和呼吸道对外部刺激的过度反应性。

由于多种介质导致哮喘的发展，所以用于这种疾病的新治疗剂的  
15 验证变得困难。因此，似乎消除单种介质的影响未必可以对慢性哮喘的所有三个部分起重大影响。可代替“介质方法”的另一种方法是调节引起该疾病的病理生理的细胞的活性。

这种方法之一是升高 cAMP(环 3',5'-单磷酸腺苷)的水平。环 AMP 已经显示出其为介导对众多激素、神经递质和药物的生物反应的  
20 第二信使[Krebs Endocrinology Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]。当适当的激动剂结合到特定细胞表面的受体上时，腺苷酸环化酶被激活，其加速将  $Mg^{+2}$ -ATP 转化为 cAMP。

环 AMP 调节了大部分(如果不是全部)引起外源(过敏性)哮喘的病  
25 理生理的细胞的活性。这样，升高 cAMP 将产生以下有利作用：1) 松弛气管平滑肌，2) 抑制肥大细胞介质释放，3) 抑制嗜中性粒细胞脱粒，4) 抑制嗜碱性粒细胞脱粒，和 5) 抑制单核细胞和巨噬细胞激活。所以，激活腺苷酸环化酶或抑制磷酸二酯酶的化合物能有效抑制气



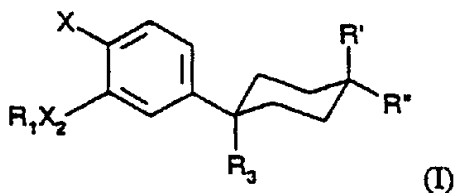
管平滑肌和多种多样的炎性细胞不适当的激活。cAMP 失活的主要细胞机制是通过一个或多个家族的称为环核苷酸磷酸二酯酶(PDEs)的同工酶的 3'-磷酸二酯键的水解。

现已知道一种独特的环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)的同工酶 PDE IV 起了在气管平滑肌和炎性细胞中破坏 cAMP 的作用。 [Torphy, "Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" in New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd., 1989]. 研究表明这种酶的抑制不仅引起气管平滑肌松弛, 而且抑制肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜中性粒细胞的脱粒及其抑制单核细胞和嗜中性粒细胞的激活。此外, 当靶细胞的腺苷酸环化酶活性通过适合的激素或内分泌物提高时, PDE IV 抑制剂的这种有益作用得到了显著地增强, 而且如同体内的情况。因此, PDE IV 抑制剂能有效用于哮喘(病人)的肺, 其前列腺素 E<sub>2</sub> 和前列环素(腺苷酸环化酶的激活剂)的水平被提高。这种化合物将提供独特的药物治疗支气管哮喘的途径并且具有显著超过目前市场上药剂的疗效。

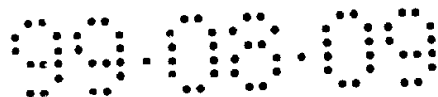
本发明的方法和中间体提供了制备用于治疗哮喘和其它可通过影响 PDE IV 酶和其亚型减轻的疾病的某些 4-取代的-4-(3, 4-二取代苯基)环己酸的途径。特别令人感兴趣的终产物全面说明于 1996 年 9 月 3 日授权的美国专利 5552483 中。至于其所公开的资料和说明, 只要是对理解本发明和其实施所需的均全部通过引用并入本文。

### 本发明简述

本发明涉及制备式 I 化合物的方法



R<sub>1</sub> 是  $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$ 、 $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ 、-



$(\text{CR}_4\text{R}_5)_n\text{O}(\text{CR}_4\text{R}_5)_m\text{R}_6$  或  $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_r\text{R}_6$ , 其中所述烷基部分可任选用一个或多个卤素取代;

m 为 0 到 2;

n 为 1 到 4;

5 r 为 0 到 6;

$\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地选自氢或  $\text{C}_{1-2}$  烷基;

$\text{R}_6$  是氢、甲基、羟基、芳基、卤取代的芳基、芳氧基  $\text{C}_{1-3}$  烷基、卤取代的芳氧基  $\text{C}_{1-3}$  烷基、2,3-二氢化茛基、茛基、 $\text{C}_{7-11}$  多环烷基、四氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、四氢噻吩基、噻吩基、10 四氢噻喃基、噻喃基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基或含一个或两个不饱和键的  $\text{C}_{4-6}$  环烷基, 其中所述环烷基和杂环部分可任选被 1 到 3 个甲基取代或被一个乙基取代;

条件是:

a) 当  $\text{R}_6$  是羟基时, m 为 2; 或者

15 b) 当  $\text{R}_6$  是羟基时, r 为 2 到 6; 或者

c) 当  $\text{R}_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时, m 为 1 或 2; 或者

d) 当  $\text{R}_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时, r 为 1 到 6;

20 e) 当 n 为 1 以及 m 为 0 时, 在  $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_n\text{O}(\text{CR}_4\text{R}_5)_m\text{R}_6$  中  $\text{R}_6$  不是氢;

$\text{X}$  为  $\text{YR}_2$ 、卤素、硝基、 $\text{NH}_2$  或甲酰胺;

$\text{X}_2$  为 O 或  $\text{NR}_8$ ;

$\text{Y}$  为 O 或  $\text{S}(\text{O})_m$ ;

m 是 0、1 或 2;

25  $\text{R}_2$  独立地选自任选被一个或多个卤素取代的  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_3$  是氢、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、卤取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{CH}=\text{CR}_8\text{R}_9$ 、任选被  $\text{R}_8$  取代的环丙基、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}_8$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_8$ 、 $\text{NR}_8\text{R}_{10}$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}_8\text{R}_{10}$ 、 $\text{C}(\text{Z}')\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_{10}$  或  $\text{C}\equiv\text{CR}_8$ ;



$R_8$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基;

$R_9$  是  $R_8$  或氟;

$R_{10}$  是  $OR_8$  或  $R_{11}$ ;

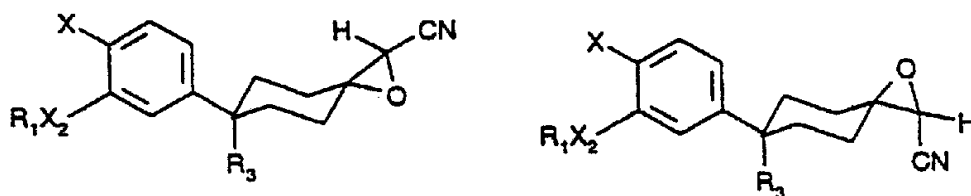
$R_{11}$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基;

5  $Z'$  是 O、 $NR_9$ 、 $NOR_9$ 、 $NCN$ 、 $C(-CN)_2$ 、 $CR_8CN$ 、 $CR_8NO_2$ 、 $CR_8C(O)OR_8$ 、 $CR_8C(O)NR_8R_8$ 、 $C(-CN)NO_2$ 、 $C(-CN)C(O)OR_8$  或  $C(-CN)C(O)NR_8R_8$ ;

$R'$  和  $R''$  独立地为氢或  $-C(O)OH$ ;

该方法包括将式 II(a) 或 II(b) 的化合物

10



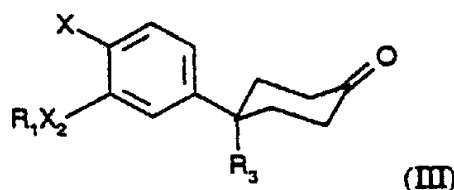
15

其中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X_2$  和  $X$  与式 (I) 的意义相同, 在约  $60^\circ C$  到  $100^\circ C$  之间的温度和任选在一惰性气氛下, 在一极性溶剂中用溴化锂或溴化镁处理足以使反应完成的时间。

本发明也涉及式 II 本身的化合物。

另一方面, 本发明涉及用异香草醛制备式 III 的酮的一罐法,

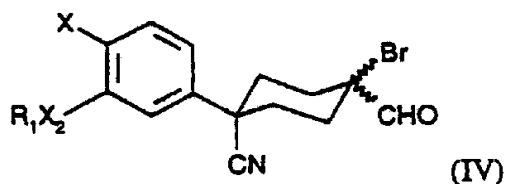
20



其中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X_2$  和  $X$  与式 (I) 的意义相同, 该法本文将在下面更全面描述。

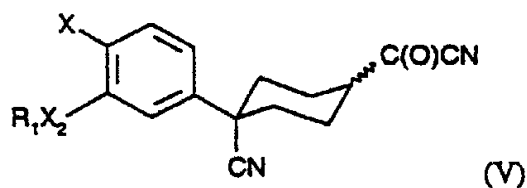
25

第三方面, 本发明涉及一种制备式 I 化合物的方法, 该方法包括在一种相容的溶剂诸如含少量水的二甲基甲酰胺中使用一种碱金属氰化物如  $LiCN$  处理式 (IV) 的化合物



5 在式 IV 中,  $R_1$ 、 $X$  和  $X_2$  与式 (I) 的意义相同。

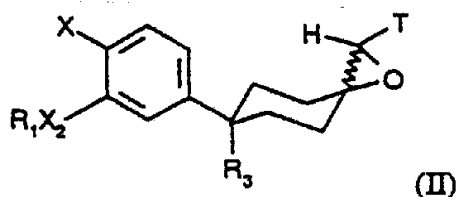
在另一种实施方案中本发明涉及一种制备式 I 化合物的方法, 包括用水处理式 V 的酰基腈



10

在式 V 中  $X$ 、 $X_2$  和  $R_1$  基团与式 (I) 的意义相同。

在再一种实施方案中本发明涉及式 II 的化合物



15

$R_1$  是  $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$ 、 $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ 、  
 $(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$  或  $-(CR_4R_5)_r R_6$ , 其中所述烷基部分可任选用一个  
 或多个卤素取代;

20

$m$  为 0 到 2;

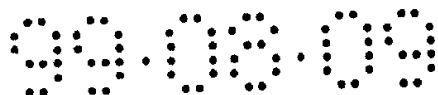
$n$  为 1 到 4;

$r$  为 0 到 6;

$R_4$  和  $R_5$  独立地选自氢或  $C_{1-2}$  烷基;

25

$R_6$  是氢、甲基、羟基、芳基、卤取代的芳基、芳氧基  $C_{1-3}$  烷基、  
 卤取代的芳氧基  $C_{1-3}$  烷基、2,3-二氢化茚基、茚基、 $C_{7-11}$  多环烷基、  
 四氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、四氢噻吩基、噻吩基、  
 四氢噻喃基、噻喃基、 $C_{3-6}$  环烷基或含一个或两个不饱和键的  $C_{4-6}$  环



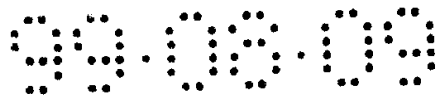
烷基，其中所述环烷基和杂环部分可任选被 1 到 3 个甲基取代或被一个乙基取代；

条件是：

- a) 当  $R_6$  是羟基时， $m$  为 2；或者
- 5 b) 当  $R_6$  是羟基时， $r$  为 2 到 6；或者
- c) 当  $R_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时， $m$  为 1 或 2；或者
- d) 当  $R_6$  是 2-四氢吡喃基、2-四氢噻喃基、2-四氢呋喃基或 2-四氢噻吩基时， $r$  为 1 到 6；
- 10 e) 当  $n$  为 1 以及  $m$  为 0 时，在  $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$  中  $R_6$  不是氢；  
 $X$  为  $YR_2$ 、卤素、硝基、 $NH_2$  或甲酰胺；  
 $X_2$  为  $O$  或  $NR_8$ ；  
 $Y$  为  $O$  或  $S(O)_m$ ；  
 $m'$  是 0、1 或 2；
- 15  $R_2$  独立地选自任选被一个或多个卤素取代的  $-CH_3$  或  $-CH_2CH_3$ ；  
 $R_3$  是氢、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、 $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$ 、卤取代的  $C_{1-4}$  烷基、 $-CH=CR_8$ 、 $R_8$ 、任选被  $R_8$  取代的环丙基、 $CN$ 、 $OR_8$ 、 $CH_2OR_8$ 、 $NR_8R_{10}$ 、 $CH_2NR_8R_{10}$ 、 $C(Z')H$ 、 $C(O)OR_8$ 、 $C(O)NR_8R_{10}$  或  $C\equiv CR_8$ ；  
 $R_8$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基；
- 20  $R_8$  是  $R_8$  或氟；  
 $R_{10}$  是  $OR_8$  或  $R_{11}$ ；  
 $R_{11}$  是氢或任选被 1 到 3 个氟取代的  $C_{1-4}$  烷基；  
 $Z'$  是  $O$ 、 $NR_9$ 、 $NOR_8$ 、 $NCN$ 、 $C(-CN)_2$ 、 $CR_8CN$ 、 $CR_8NO_2$ 、 $CR_8C(O)OR_8$ 、 $CR_8C(O)NR_8R_8$ 、 $C(-CN)NO_2$ 、 $C(-CN)C(O)OR_9$  或  $C(-CN)C(O)NR_8R_8$ ；和
- 25  $T$  是  $CN$  或  $SO_2R$ ，其中  $R$  是  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{0-3}$  烷基苯基。

本发明的具体实施方案

本发明涉及制备某些 4-取代的-4-(3,4-二取代苯基)环己酸的九步合成法。其原料是异香草醛，3-羟基-4-甲氧基苯甲醛或其类似物。



“类似物”是指另一种符合式 I 定义中  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $X_2$  和  $X$  定义的 3 和/或 4 位取代基。

通过本发明方法制备的化合物是 PDE IV 抑制剂。它们可用于治疗众多如在 1996 年 9 月 3 日授权的美国专利 5552438 中所述的疾病。

5 可通过本发明方法制备的优选的化合物如下：

对于所有列出式的化合物来说，优选的  $R_1$  取代基是  $\text{CH}_2$ -环丙基、 $\text{CH}_2$ - $\text{C}_{5-6}$  环烷基、未取代或用  $\text{OHC}_{7-11}$  多环烷基取代的  $\text{C}_{4-6}$  环烷基、(3-或 4-环戊烯基)、苯基、四氢呋喃-3-基、苄基或未取代或被 1 个或多个氟取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}_3$  和  $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ 。

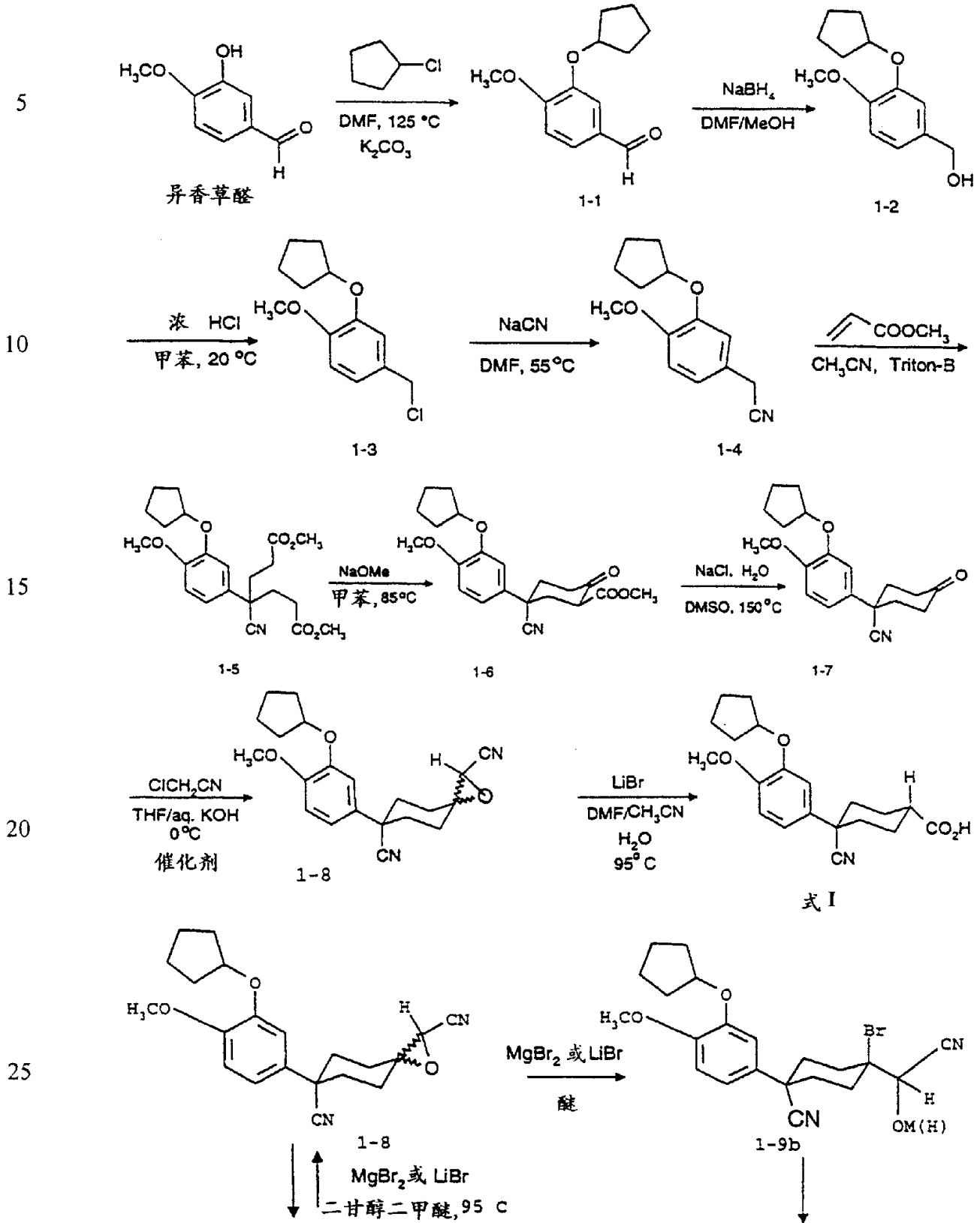
10 对于式 (I)、(II) 或 (III) 来说，优选的  $X$  基团是  $\text{YR}_2$  并且  $Y$  为氧。优选的式 (I) 的  $X_2$  基团是氧。优选的  $R_2$  基团是未取代或被一个或多个卤素取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基。所述卤素原子优选为氟和氯，更优选氟。更优选  $R_2$  基团为甲基或氟取代的烷基具体为  $\text{C}_{1-2}$  烷基诸如  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$  或  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$  部分。最优选的是  $-\text{CHF}_2$  和  $-\text{CH}_3$  部分。

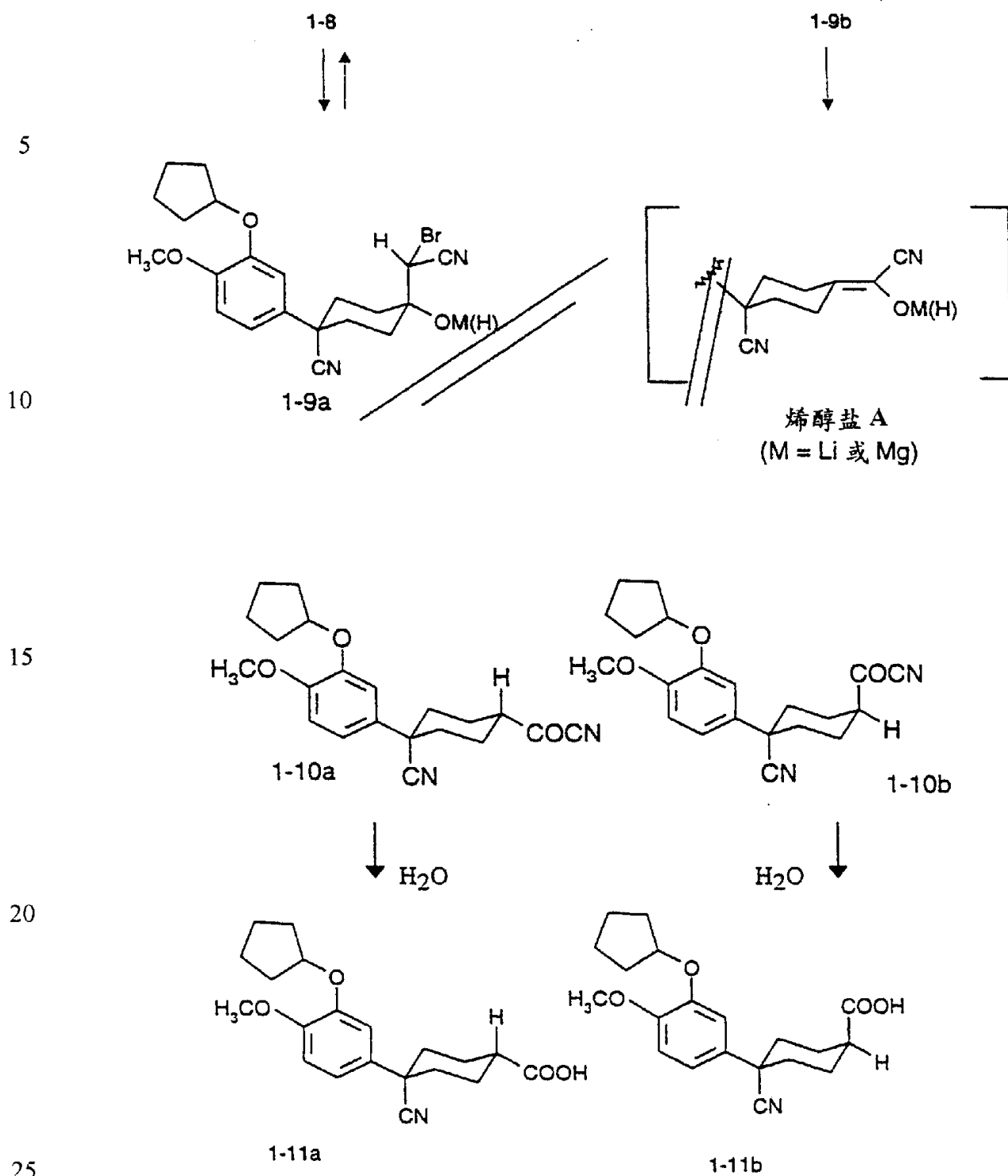
15 最优选的化合物是  $R_1$  为  $-\text{CH}_2$ -环丙基、环戊基、3-羟基环戊基、甲基或  $\text{CF}_2\text{H}$ ， $X$  为  $\text{YR}_2$ ， $Y$  为氧， $X_2$  为氧以及  $R_2$  为  $\text{CF}_2\text{H}$  或甲基并且  $R_3$  为  $\text{CN}$  的化合物。

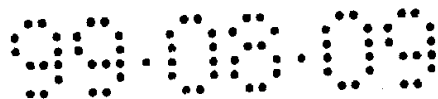
20 本发明的代表性示意图式列于图式 I 中。这个图式使用了具体实施例来说明本发明使用的通用方法。

25

图式 I







参见图式 I, 异香草醛即 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛是一种易得的原料。它可用如图式中氯代环戊烷表示的  $R_1X$  ( $X = Cl, Br$  和  $I$ ) 烷基化。首先反应容器用一种惰性气体如氮气冲洗。然后将一种极性溶剂诸如二甲基甲酰胺 (DMF) 加入到容器中, 再加入异香草醛, 然后

5  $R_1X$  加合物和一些碱。使用相对于异香草醛约 2 当量的  $R_1X$  加合物。同样使用相对于异香草醛约 2 当量的碱。所述碱可以是无机碱或者是碳酸盐。这里所用的是碳酸钾。将容器内容物加热到约  $125^\circ C$  达约 90-120 分钟 (反应达到完全)。将容器内容物冷却到环境温度、过滤除去无机盐并用一种醇诸如甲醇洗涤。滤液包含标记为 1-1 的醛。

10 然后用一种无机还原剂将所述醛还原成醇。具体用硼氢化钠处理来自前面反应的滤液并且处理后得到总收率为 97% (异香草醛计) 的所需醇 1-2。这可通过将滤液冷却到约  $0^\circ C$  后加入还原剂 (这里为硼氢化钠) 来获得。使用了约 0.25-0.5 当量的这种还原剂。在还原剂加入时以及此后的约 30 到 40 分钟内温度被保持在约  $0^\circ C$ 。让温度上升到约室温后, 将约一半当量的  $HCl$  加入到反应器中。然后将所述醇提取到一种有机溶剂 (这里为甲苯) 中并用稀的碳酸氢钠溶液洗

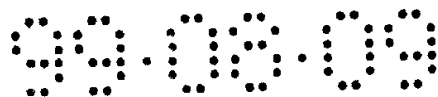
15 涤。

然后在环境温度下将上面含所述醇的有机层用过浓盐酸处理, 处理后得到所需的苜基氯 1-3。将所述氯化物作为在一种酰胺溶剂 (这里是 DMF) 中的重量/重量 (w/w) 溶液分离并用约 50 摩尔% 过量的氯化钠在适度升高的温度 (这里是  $55^\circ C$ ) 下处理。得到所需的腈 1-4。将这种腈作为在一种适用的溶剂诸如无水乙腈中的 w/w 溶液分离并直接用于下一步中。

20

在所述腈溶液中加入丙烯酸甲酯。将其冷却到约  $-10^\circ C$  并缓慢用催化量的在溶剂 (与用于溶解所述腈的溶剂相同) 中的 Triton-B 处理。加入的丙烯酸甲酯过量 3 到 4 倍。反应在所述丙烯酸酯加入后 30 到 45 分钟内完成, 庚二酸酯产物 1-5 作为在甲苯中的 w/w 溶液形式分离并在约  $75^\circ C$  下用约 2 当量的甲氧钠处理得到  $\beta$ -酮-酯产物 1-6。

25



让反应溶液冷却并用无机酸诸如 6N 盐酸中和到 pH7。往所述溶液中加入二甲基亚砷、氯化钠、水并加热到例如约 150°C 使其脱羧基形成 1-7。从所述溶剂系统中分离出灰白色固体物形式的所述酮 1-7。

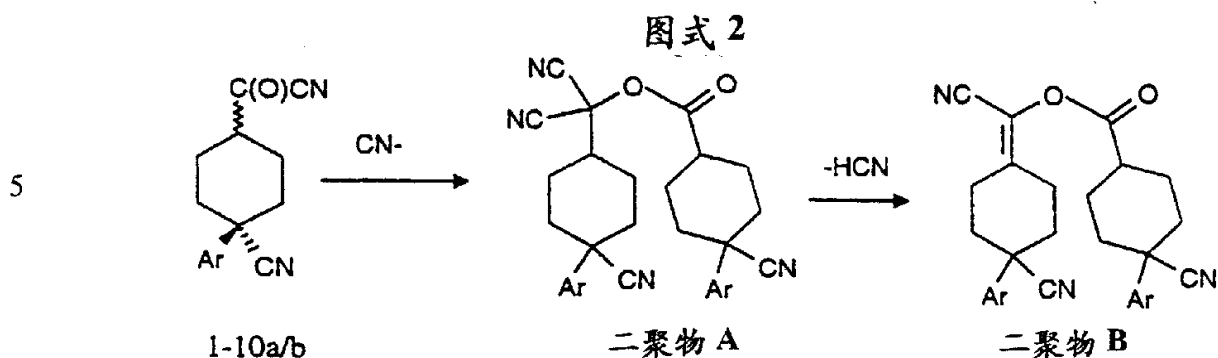
5 通过在一种无机碱和催化量的氯化苄基三乙铵(BTEAC)的存在下用氯乙腈处理所述酮，由酮来制备二腈 1-8。将所述酮加入到强碱(氢氧化钾水溶液)和可与水混溶的溶剂诸如四氢呋喃的混合物中。在约 0°C 左右的低温下加入稍微过量的氯乙腈。在该温度下让反应进行通常约 1 小时。分离出通常为结晶态的产物。

10 使用路易斯酸催化剂将所述二腈转变成环己烷羧酸，也需要水使反应生成酸。没有水的情况下，中间体 1-10a 和 1-10b 可能二聚。通过在容器中加入溶剂(这里是 DMF)、乙腈和水以及路易斯酸(约 1.5 当量)(这里是 LiBr)，用一种惰性气体吹扫容器，加入二腈 IIa 或 IIb 或 IIa 和 IIb 的混合物并且将容器和其内容物加热到约 100°C 达数小时诸如 8 小时来进行所述反应。所述酸通过常规方法分离。

15 应该指出该反应(即所述环氧化物向所述酸的转化)涉及几种不需要分离的中间体。现已发现用 LiBr 处理所述环氧化物得到中间体 1-9a 和 1-9b。当将 LiBr 加入到反应罐中时形成中间体 1-9a。但是在所述的反应条件下中间体 1-9a 转变回到所述环氧化物。中间体 1-9b 也被形成，但是显然其快速反应形成会产生所述产物的中间体诸如  
20 烯醇盐 A (1-10a 和 1-10b) 等。因此看来似乎形成了 1-9a 和 1-9b，但是 1-9a 转变回到所述环氧化物并最终形成 1-9b，其又转变成其它  
形成 1-11a 和 1-11b 酸的中间体的途径。在 1-9a 和 1-9b 中附加说明的标示“OM(H)”根据反应条件不同是指所述醇的金属盐或醇本身。相信中间体 1-9b 通过所提出的括号中的中间体转变成式 1-10a 和 1-  
25 10b 的酰基腈。所提出的括号中的中间体(烯醇盐)的存在没有完全被证实。尽管没有直接观察到 1-10a 和 1-10b 的酰基腈的存在，但是借助于双缩合产物二聚物 B 被分离以及它类似于所报告的化合物(这里类似的双缩合物是一种酰基腈的产物)的事实间接证明了这些化合



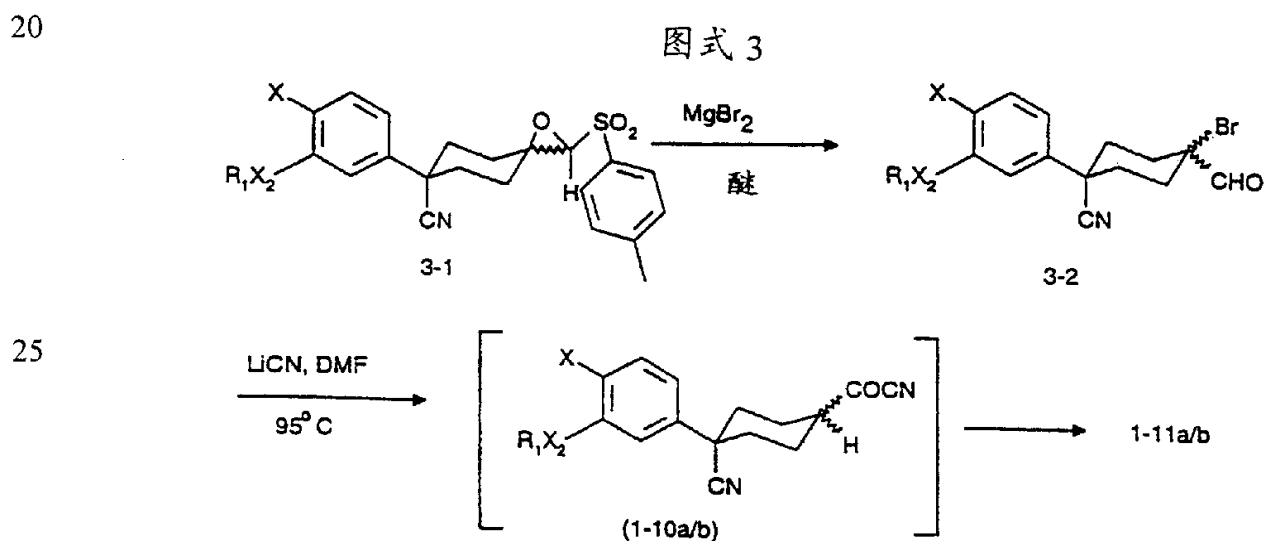
物的存在。



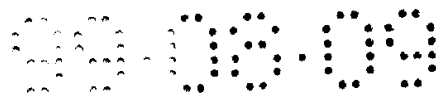
10 已知二聚物诸如二聚物 A 通过在 HCN 的存在下由酰基腈 1-10a/b 的同类物形成 (Thesing, J.; Witzel, D.; Brehm, A. *Angew. Chem.*, 1956, 68, 425; 和 Hunig, S.; Schaller, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 36)。

15 此外, 制备了中间体 1-10a 和 1-10b 的可信样品并发现暴露于水时转变成酸 1-11a 和 1-11b。横键(equatorial)异构体 1-10a 以约 98:2 的横键/竖键(axial)比率转变成所述酸, 而竖键异构体 1-10a 异构化成 perponderance 的横键异构体 1-11a (77:23)。相信竖键酰基腈通过所提出的括号内的烯醇盐中间体转变成横键酰基腈。

其次, 下列反应图式说明了用式(IV)的溴代醛制备式(I)的所述酸。



25



下列实施例用来上面本发明的具体情况，但并不构成对本发明的限制。本发明者所要保留的权利是所附的权利要求书中所提出的。

### 具体实施例

#### 实施例 1

##### 5 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛的制备

用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和带氮气进口的回流冷凝器的 12 升园底烧瓶。往烧瓶中装入二甲基甲酰胺(2.4L)、异香草醛(350 g, 2.3 mol, 1 当量)、氯代环戊烷(481 g, 4.6 mol, 2.0 当量)和碳酸钾(634 g, 4.6 mol, 2.0 当量)。将剧烈搅拌的悬浮液加  
10 热到 125℃ 两小时或直到没有异香草醛。将反应物冷却到 20-30℃ 并过滤除去无机盐。滤饼用甲醇(1.0L)洗涤。

直接将含产物 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛的透明、淡棕色滤液(DMF 和甲醇)在下一步使用(100% 溶液收率)。

#### 实施例 2

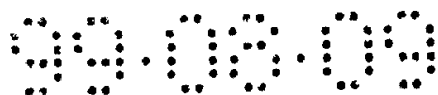
##### 15 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醇的制备

用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和带氮气进口的回流冷凝器的 12 升园底烧瓶。往烧瓶中装入二甲基甲酰胺(2.4L)、甲醇(1.0 L)和 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛(506 g, 2.3 mol, 1 当量)。将烧瓶中的内容物冷却到 0-5℃ 后，加入硼氢化钠(32.2 g, 0.85 mol, 0.37  
20 当量)。将反应在 0-5℃ 维持 30 分钟后加热到 20-25℃ 再维持 2 小时或直到醛消失。用 20 分钟加入 6N 盐酸溶液(195 mL, 1.17 mol, 0.51 当量)。将反应物减压浓缩并冷却到 20-25℃。

往烧瓶中加入去离子水(1.9 L)和甲苯(1.9 L)。分层后，分离出有机层并用去离子水(2 × 800 mL)洗涤两次。收集甲苯溶液形式(97  
25 % 溶液收率)的产物 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醇并直接在下一步使用。

#### 实施例 3

##### 4-氯甲基-2-环戊氧基-1-甲氧基苯的制备



用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和带氮气进口的回流冷凝器的 12 升园底烧瓶。往烧瓶中装入甲苯溶液形式的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醇(495 g, 2.2 mol, 1 当量)。在 22℃ 下往剧烈搅拌的反应物中加入浓盐酸(600 g, 2.75 当量)。将反应在 20-25℃ 维持 30 分钟。分离出上面的有机层并弃去下面的酸层。往上面的有机层中加入 10% 碳酸氢钠溶液(550 g, 0.65 mol, 0.36 当量)和叔丁基甲基醚(814 g)。剧烈搅拌烧瓶中的内容物并让其沉降。分离出甲苯和叔丁基甲基醚溶液形式的产物 4-氟甲基-2-环戊氧基-1-甲氧基苯(96.8% 溶液收率)。将其直接用于下一步。

10

#### 实施例 4

#### 4-氟甲基-2-环戊氧基-1-甲氧基苯的制备

用氮气清洗配有顶部搅拌器和蒸馏装置的 12 升园底烧瓶。往烧瓶中装入甲苯和叔丁基甲基醚溶液形式的 4-氟甲基-2-环戊氧基-1-甲氧基苯(519 g, 2.15 mol, 1.0 当量)。将反应物在减压下浓缩成残渣。往 12 升烧瓶中装入 DMF(1.44 kg)和氟化钠(142 g, 2.9 mol, 1.35 当量)。将反应物加热到 55℃ 6 小时或直到通过苄基氟的消失而确认反应完成。将反应物减压下浓缩成残渣。往烧瓶中加入叔丁基甲基醚(2.30 kg)和去离子水(800 mL)。剧烈搅拌烧瓶中的内容物并让其沉降。分离出上面的有机层, 用去离子水(3 × 800 mL)洗涤和减压浓缩成残渣。往烧瓶加入乙腈(1.26 kg)并连续蒸馏直到收集到另外的 400 mL 溶剂。分离出乙腈溶液形式的产物 4-氟甲基-2-环戊氧基-1-甲氧基苯(92.2% 收率)。将其直接用于下一步中。

15

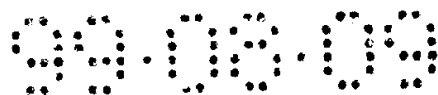
20

#### 实施例 5

#### 二甲基-4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基)庚二酸酯的制备

用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和带氮气进口的回流冷凝器的 12 升园底烧瓶。往烧瓶中装入乙腈溶液形式的 4-氟甲基-2-环戊氧基-1-甲氧基苯(460 g, 1.99 mol, 1.0 当量)和丙烯酸甲酯(520 g, 6.0 mol, 3.0 当量)。将烧瓶的内容物冷却到 -10℃。往等压加料

25



漏斗装入乙腈(1.1 L)和氢氧化苄基三甲基铵(40% w/w 甲醇溶液, 25 g, 0.06 mol, 0.03 当量)。将加料漏斗中的内容物加到烧瓶中。观察到放热现象, 搅拌 30 分钟后将烧瓶的内容物冷却到 20°C。将反应物减压下浓缩成残渣。往残渣中加入甲苯(2.6 L)。将这种二甲基-4-  
5 氧基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基)庚二酸酯溶液(90% 溶液收率)直接在下一步使用。

#### 实施例 6

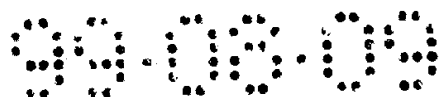
#### 4-氧基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基)环己-1-酮的制备

用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和带氮气进口的回流冷凝  
10 器的 12 升园底烧瓶。往烧瓶中装入二甲基-4-氧基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基)庚二酸酯(720 g, 1.78 mol, 1 当量)甲苯溶液和甲醇钠(25 重量% 甲醇溶液, 545 g, 2.67 mol, 1.5 当量)。将反应物加热到 70-75°C 2 小时或直到庚二酸酯消失而确定反应完全。将反应物冷却到 25°C。加入 6N 盐酸溶液将 pH 调节到 6.8-7.2。将反应物  
15 在真空下浓缩成残渣。往烧瓶中装入二甲基亚砷(3.3 L)、去离子水(250 mL)和氯化钠(250 g)。

将烧瓶中的内容物加热到 145-155°C 并保持在该温度 2 小时。将反应物冷却并真空下浓缩成残渣。往残渣中加入水(1.9 L)、乙酸乙酯(1.25 L)和叔丁基甲基醚(620 mL)。搅拌所述溶液并让其沉降。  
20 分层并用乙酸乙酯(1.25 L)重新萃取水层。将合并的有机层用去离子水(2 × 2.5 L)洗涤两次。分离出有机层并减压浓缩成残渣。往残渣中加入异丙醇(1.66 L)并加热形成溶液后缓慢加入己烷(1.66 L)。用 30 分钟将悬浮液冷却到 5°C 并保持在 0-5°C 两小时。将产物过滤并在 0°C 用 50/50 异丙醇/己烷(840 mL)混合物洗涤。将产物干燥得  
25 到 4-氧基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基)环己-1-酮[315 g, 56% 回收率(庚二酸酯计)]。

#### 实施例 7

顺-(+/-)-6-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-氧代二环[2.5]辛



## 烷-2,6-二腈的制备

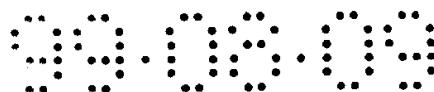
用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和氮气进口的5升园底烧瓶。往烧瓶中装入50%氢氧化钾(220 g)和四氢呋喃(550 mL)。一边在室温下搅拌一边加入氯化苄基三乙铵(8.1 g, 0.035 mol, 0.05当量)。将溶液冷却到0°C。在室温下往等压加料漏斗中装入含四氢呋喃(550 mL)、4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苄基)环己-1-酮(230 g, 0.73 mol, 1.0当量)和氯乙腈(59 g, 0.78 mol, 1.07当量)的溶液。一边在0°C下搅拌烧瓶的内容物,一边用15分钟加入等压加料漏斗中的溶液。将温度维持在0°C和5°C之间并搅拌1小时。将反应物加温到25°C、用水(900 mL)和乙酸乙酯(900 mL)稀释。搅拌所述溶液并让其沉降30分钟。分层后,分离出有机层并真空蒸馏成残渣。加入甲醇(540 mL)并将溶液加热到40°C。用90分钟冷却到20°C的同时加入己烷(540 mL)。继续冷却并且产物在10°C开始结晶。将悬浮液冷却到-5°C并保持在-5-0°C两小时。将产物过滤并在0°C用50/50 甲醇/己烷混合物(300 mL)洗涤。产物干燥后得到白色结晶固体形式的顺-(+/-)-6-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苄基]-1-氧代二环[2.5]辛烷-2,6-二腈(190 g, 73%)。

### 实施例 8

#### 1-9a 的制备

在一个具塞的12英钱螺旋塞管形瓶中加入二甘醇二甲醚(5.92 g)和实施例7的环氧腈(0.70 g, 1当量)。搅拌该混合物并在油浴中加热5分钟。然后加入MgBr<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(0.906 g, 1.55当量)。3小时后检测不到原料的存在。将反应混合物冷却后与5%柠檬酸水溶液/乙酸乙酯混合并且摇晃混合和分层。用乙醚/乙酸乙酯进行第二次提取使得一部分有色物进入有机层;但是下一次提取则没有颜色。合并有机层并用水和盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥。产物从己烷中结晶;熔点(mp)151-152°C。

元素分析: C - 58.20, H - 5.82, Br - 18.44, N - 6.46;实测



值 C - 58.32, H - 5.73, Br - 18.48, N - 6.34. 其结构通过从甲醇中获得的晶体样品的 X-射线结构测定证实.

#### 实施例 9

##### 1-9b 的制备

5 往在乙醚中的 Mg (0.189 g, 2.02 当量) (用研钵和研杵磨光) 中加入在少量乙醚中的 1,2-二溴乙烷 (1.55 g, 2.06 当量) 以引发格利雅反应。当大多数镁被消耗掉并且不再观察到乙烷逸出时, 再将反应物在室温下搅拌 0.5 小时, 然后在环境温度下加入在极少量干燥四氢呋喃中的实施例 7 的环氧化物 (1.41 g, 1 当量)。在室温下反应约  
10 70 小时后获得比率为 6:1 的溴代氨基醇 (1-9b) 和溴代氨基醇 (1-9a)。通过制备高效液相色谱 (HPLC) 分离出油状的 1-9b 产物。其结构通过碳和质子核磁共振 (NMR) 证实。

#### 实施例 10

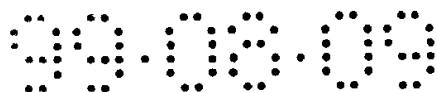
##### 化合物 3-1 (环氧砜) 的制备

15 往一个配有磁力搅棒和橡胶隔片的 25 毫升园底烧瓶中装入 1.00 g 4-氨基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基-苯基) 环己-1-酮、0.70 g 氯甲基对甲苯基砜和 7 mL 四氢呋喃。将其搅拌, 然后加入 3 mL 50% (w/w) NaOH 水溶液和 benzyltrimethyl (0.05 g)。在室温下将该悬浮液剧烈搅拌 2 小时。将反应溶液转移到加入了 50 mL 乙酸乙酯的分液漏  
20 斗中并用 6N HCl 酸化。保留有机层、用去离子水洗涤两次、用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并过滤除去盐。

#### 实施例 11

##### 化合物 3-2 (溴代醛) 的制备

25 在氮气气氛下往在乙醚中的 Mg (0.048 g, 1.03 当量, 0.021 mol; 用研钵和研杵磨光) 中加入 1,2-二溴乙烷 (0.40g, 1.06 当量, 0.02 mol)。加入两滴在乙醚中的碘开始反应, 之后将反应物温和加热。形成格利雅试剂后, 将反应瓶冷却到约 5°C 并加入在乙醚/二氯甲烷中的实施例 10 的环氧砜 (0.93 g, 1 当量, 0.002 mol)。反应后进行



薄层层析(TLC)分离(条件: 硅胶, 用 40:40:20:4 的环己烷:甲苯:乙腈:乙酸展开)。将反应物在 5℃ 搅拌 2 小时。通过往反应混合物中加入水和乙醚/TBME 并分离有机层将产物分离。将其用水和盐水洗涤并经  $MgSO_4$  干燥。使用己烷和乙酸乙酯的混合物(5-40% 乙酸乙酯)将蒸发得到的油状物在 40 克硅胶上快速层析分离。获得含大致相等比例

5 的横键和竖键异构体(通过质子 NMR 测定)的透明油(0.49 g)。质谱表明在  $m/e$  405 的分子离子含 1 个溴原子 [ $C_{20}H_{24}BrNO_3$ ]。

### 实施例 12

C-4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-r-环己烷羧酸的制备

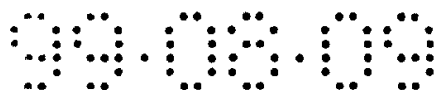
10 用氮气清洗配有顶部搅拌器、内温度计和带氮气进口的回流冷凝器的 5 升园底烧瓶。往烧瓶中装入二甲基甲酰胺(580 g)、乙腈(480 g)、溴化锂(72 g, 0.83 mol, 1.62 当量)和去离子水(20 g, 1.1 mol, 2.2 当量)。在 25-30℃ 的温度和氮气气氛下搅拌所述溶液, 接着加入

15 顺-(+/-)-6-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-氧代二环[2.5]辛烷-2,6-二腈(180 g, 0.51 mol, 1.0 当量)。将反应器加热到 90-95℃ 达 8 小时或直到通过所述环氧腈消失确认反应完成。将烧瓶的内容物冷却到 20℃, 接着加入氢氧化钠溶液(92 g 氢氧化钠, 2.3mol, 4.5 当量, 溶解于 200 mL 去离子水中)。将悬浮液在 20℃ 搅拌 30 分钟

20 后加入次氯酸钠(600 mL, 0.46 mol, 0.9 当量)。将烧瓶中的内容物搅拌 90 分钟后加入叔丁基甲基醚(2.27 kg)和 6N HCl(644 mL, 3.86 mol, 7.5 当量)。用叔丁基甲基醚(454 g)反萃取底部水层, 并用去离子水(4 × 800 mL)洗涤合并的有机层四次。将有机层浓缩成残渣。往烧瓶中加入乙酸乙酯(900 g)并加热至回流。将烧瓶的内容物冷却到 50℃ 后加入己烷(672 g)。将烧瓶的内容物冷却到 0℃ 并保持 1 小

25 时。将产物过滤并用冷的乙酸乙酯/己烷(1/9, 175 g)洗涤。产物干燥后得到灰白色粉末状的 C-4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-r-环己烷羧酸。

### 实施例 13



C-4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)- $\gamma$ -环己烷酰氯的制备  
在一个配有氮气流的双颈烧瓶中混合 C-4-氟基-4-(3-环戊氧基-  
4-甲氧基苯基)- $\gamma$ -环己烷羧酸(1.372 g, 1 当量, 0.004 mol)和草酰  
氯(4.568 g, 9 当量, 0.036 mol)。然后加入一滴二甲基甲酰胺。将  
5 该混合物在环境温度下搅拌过夜。在高真空下蒸发后得到标题产物。

#### 实施例 14

1-10a 形式的 4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)- $\gamma$ -环己烷  
酰基脒的制备

10 在一个烧瓶中, 将在实施例 12 制备的酰氯(0.217 g, 0.006 mol,  
1 当量)溶解于  $\text{CDCl}_3$ (2.34 mL) 中。往该溶液(冷却到  $5^\circ\text{C}$ ) 中加入三  
甲基甲硅烷基氟化物(0.07 g, 1.3 当量, 0.008 mol)和催化量的  
 $\text{ZnI}_2$ (0.004 g)。将溶液回流过夜。得到 0.211 g 标题产物。IR:  $\text{COCN}$ ,  
 $\nu$  2220  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C=O}$ ,  $\nu$  1720  $\text{cm}^{-1}$ 。通过在热水中水解所述酰基脒测定  
1-10a 的异构体纯度, 产物基本上是纯的化合物 1-11a。

#### 15 实施例 15

1-10b 形式的 4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)- $\gamma$ -环己烷  
酰基脒的制备

20 在一个类似于实施例 14 的实验中, 所述羧酸用草酰氯和催  
化量的二甲基甲酰胺转变成相应的酰氯。这种酰氯被直接转变成相  
应的酰基脒 1-10b, 实施例 14 所制备化合物的异构体。通过将这种  
酰基脒在热水中搅拌 20 小时水解来测定异构体纯度。分析 HPLC 测  
定表明 96% 以上的产物具有 1-10b 的形式。