



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046576 B

(45) 授权公告日 2013.08.21

(21) 申请号 200980119664.7

C07C 253/14(2006.01)

(22) 申请日 2009.05.08

C07C 255/35(2006.01)

(30) 优先权数据

C07C 57/62(2006.01)

08158022.7 2008.06.11 EP

C07C 25/18(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010.11.29

WO 2006133559 A1, 2006.12.21, 说明书第43页实施例13.

(86) PCT申请的申请数据

CN 1751018 A, 2006.03.22, 说明书全文.

PCT/EP2009/003288 2009.05.08

WO 2006133559 A1, 2006.12.21, 说明书第43页实施例13.

(87) PCT申请的公布数据

W02009/149797 EN 2009.12.17

Peretto I. 等. Synthesis and Biological Activity of Flurbiprofen Analogues as Selective Inhibitors of β -Amyloid1-42 Secretion. 《JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY》. 2005, 第48卷(第18期), 第5705-5720页.

(73) 专利权人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

(72) 发明人 B·弗里斯 H·波蒂

T·德拉克罗克斯 F·皮维蒂

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

审查员 洪梦实

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07C 51/09(2006.01)

C07C 17/14(2006.01)

C07C 17/26(2006.01)

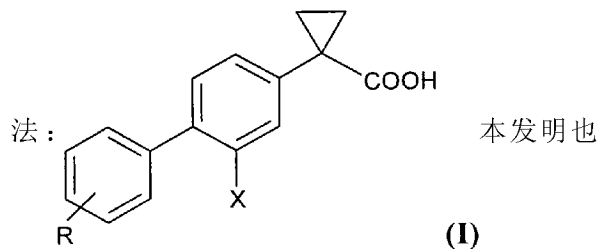
权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

制备 1-(2- 卤素联苯-4-基)-环丙烷甲酸的衍生物的方法

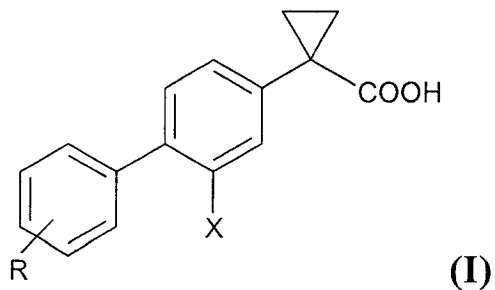
(57) 摘要

本发明涉及制备根据式 (I) 的化合物的方



涉及在该方法中有用的中间体。

1. 制备通式 (I) 的化合物及其盐的方法



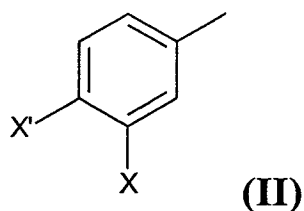
其中

X 是氟；

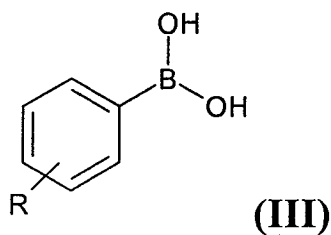
R 代表一个或多个卤素原子；

所述方法包括下述步骤：

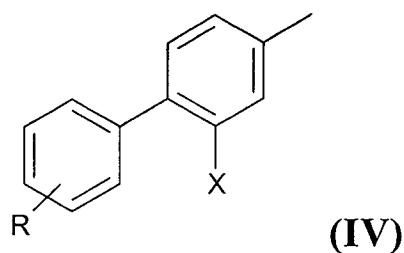
(i) 使式 (II) 的化合物



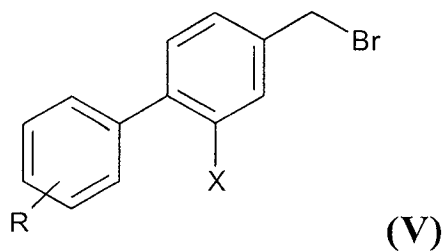
其中 X 如上所定义, 且 X' 选自: 氯、溴、碘和三氟甲基磺酸酯基团 (CF_3SO_3)
与式 (III) 的化合物反应



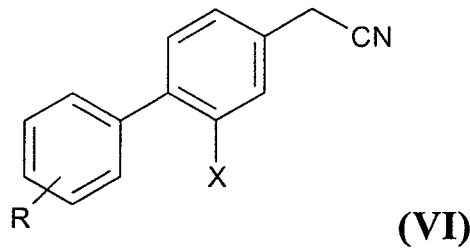
其中 R 如上所定义,
形成式 (IV) 的化合物；



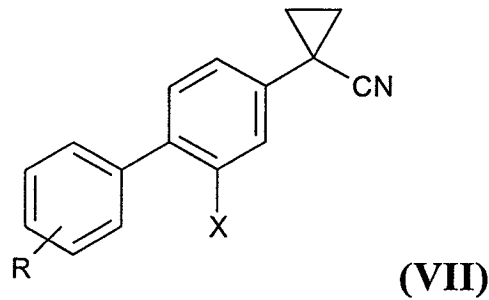
(ii) 对式 (IV) 的化合物进行自由基溴化, 形成式 (V) 的化合物；



iii) 将式 (V) 的化合物转化成对应的式 (VI) 的腈衍生物；



iv) 使式 (VI) 的化合物与 1,2- 二溴乙烷反应, 形成式 (VII) 的化合物 ; 和



v) 水解式 (VII) 的化合物, 得到式 (I) 的化合物。

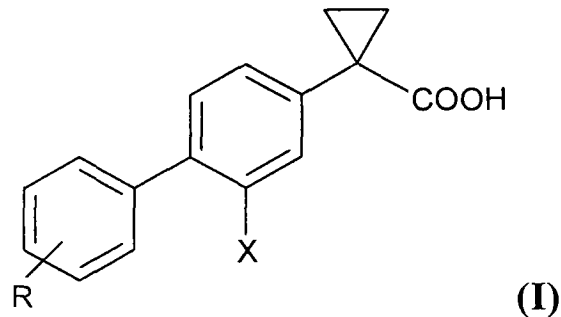
2. 权利要求 1 所述的方法, 另外包括分离和结晶式 (I) 化合物的步骤。
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中使用正庚烷和异丙醇的混合物进行结晶。
4. 权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中在有钯催化剂存在下进行步骤 (i), 所述钯催化剂选自四 (三苯基膦) 合钯、在活性炭上的钯和在氧化铝上的钯。
5. 权利要求 4 所述的方法, 其中所述钯催化剂是在活性炭上的钯。
6. 前述权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中使用乙腈作为溶剂, 在有催化量的过氧化苯甲酰存在下, 用 N- 溴琥珀酰亚胺进行步骤 (ii)。
7. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述卤素原子是氯。
8. 权利要求 7 所述的方法, 其中式 (I) 化合物是 1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷甲酸。
9. 权利要求 8 所述的方法, 包括下述步骤:
 - (i) 使 4-溴-3-氟-甲苯与 3,4-二氯苯基硼酸反应, 形成 3',4'-二氯-2-氟-4-甲基-联苯;
 - (ii) 对 3',4'-二氯-2-氟-4-甲基-联苯进行自由基溴化, 形成 3',4'-二氯-2-氟-4-溴甲基-联苯;
 - (iii) 将 3',4'-二氯-2-氟-4-溴甲基-联苯转化成对应的 3',4'-二氯-2-氟-4-氰基甲基-联苯;
 - (iv) 使 3',4'-二氯-2-氟-4-氰基甲基-联苯与 1,2-二溴乙烷反应, 形成 1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙腈; 和
 - (v) 水解 1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙腈, 得到 1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷甲酸。
10. 制备药物组合物的方法, 其包括权利要求 1 的步骤 (i)-(v) 和额外步骤 (vi), 后者包括与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合。

制备 1-(2- 卤素联苯 -4- 基) - 环丙烷甲酸的衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备根据式 (I) 的化合物的方法：

[0002]



[0003] 本发明也涉及在该方法中有用的中间体。

背景技术

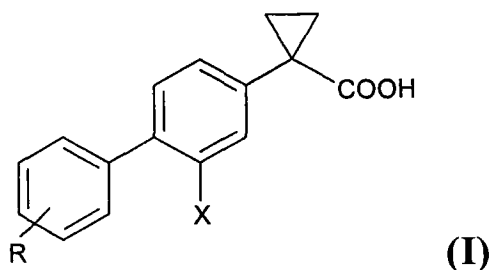
[0004] 从组织病理学观点看,阿尔茨海默氏病是一种特征在于阿尔茨海默病患者大脑薄壁组织中存在的细胞外和血管周围的神经炎性斑块和细胞内神经原纤维缠结扩散的神经变性障碍。

[0005] 神经炎性斑块主要由具有 39-43 个氨基酸残基的蛋白的聚集体组成,所述蛋白称作 β -淀粉样蛋白 (βA),且根据氨基酸的数目,称作 $A\beta_{39}$ 、 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{43}$ 。

[0006] 在本领域,已经报道了可以减少 β -淀粉样蛋白的最大神经毒性同种型(即含有 42 个氨基酸的形式 ($A\beta_{42}$)) 的生成的化合物,通过它们与具有天冬氨酰蛋白酶活性的大分子/多蛋白酶促复合物(称作 γ -分泌酶)的相互作用来实现。

[0007] 具体地,WO 2004/074232 公开了通式 (I) 的 1-(2- 卤素联苯 -4- 基) - 环丙烷甲酸的衍生物

[0008]



[0009] 其中 X 和 R 在下面定义,

[0010] 其能调节 γ -分泌酶活性,而不影响其它重要的代谢过程,诸如环加氧酶-酶活性。

[0011] 制备所述化合物的关键中间步骤是合适的苯基硼酸或其酯与 3,4-二卤素-环丙烷甲酸之间的 Suzuki 反应。

[0012] 在 WO 2004/074232 中,从 3,4-二卤素-甲苯开始得到 3,4-二卤素-环丙烷甲酸,

所述 3,4-二卤素-甲苯被在四氯化碳 (CCl₄) 中的自由基溴化 (radical bromination) 转化成对应的苄基溴;得到的溴化物被转化成 3,4-二卤素苄基乙腈;后者与 1,2-二溴乙烷反应,得到对应的 3,4-二卤素苄基环丙腈,其最后水解成希望的 3,4-二卤素-环丙烷甲酸。

[0013] 但是,在 WO 2004/074232 中所述的方法提供低的总产率 (12-14%),且对于工业应用而言具有几个限制。

[0014] 例如,自由基溴化步骤产生大量对它的产率有害的二卤代的副产物,且包含 CCl₄ 的使用,所述 CCl₄ 是高毒性的、消耗臭氧的并且是温室气体。

[0015] 另外,最后的 Suzuki 偶联反应提供差的产率,且得到的产物难以通过结晶不损失产率地进行纯化。例如,硅胶色谱法已经用于这样的纯化,但是硅胶色谱法的放大 (scale-up) 是使人厌烦的,且需要大量溶剂。

[0016] 因此,本发明的一个目的是,提供作为在 WO 2004/074232 中公开的方法的替代方法的制备式 (I) 的 1-(2-卤素联苯-4-基)-环丙烷甲酸的衍生物的方法,且不具有所有上述缺点。

[0017] 通过进行 Suzuki 反应作为第一步,实现本发明的目的。

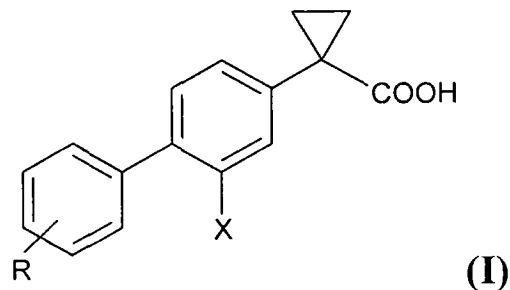
[0018] 此外,已经引入了改善其它步骤、尤其是自由基溴化步骤的产率的不同条件。

[0019] 本发明的方法被证实是更有效的,特别是对于大规模生产,会以高化学纯度提供式 (I) 化合物的更高产率,不需要色谱纯化步骤。

发明内容

[0020] 本发明的主题是制备通式 (I) 的化合物或其盐的方法

[0021]



[0022] 其中

[0023] X 是卤素原子,优选氟;

[0024] R 代表独立地选自下述的一个或多个基团:

[0025] - 卤素原子,优选氯;

[0026] -CF₃;

[0027] -CH = CH₂;

[0028] -CN;

[0029] -CH₂OH;

[0030] -NO₂;

[0031] - 亚甲二氧基;

[0032] - 亚乙二氧基;

[0033] - 环烷基,优选 C₃-C₆ 环烷基;

[0034] - 苯基；

[0035] $-OR_1$ 或 $NHCOR_1$, 其中 R_1 选自 $:CF_3$ 、链烯基、炔基、苄基和苯基；

[0036] $-SR_2$ 、 SOR_2 或 COR_2 , 其中 R_2 是烷基；

[0037] 所述方法包括根据方案 1 的下述步骤：

[0038] (i) 使式 (II) 的化合物（其中 X 如上所定义，且 X' 是氯、溴、碘或三氟甲基磺酸酯 (triflate) 基团 (CF_3SO_3)）与式 (III) 的化合物（其中 R 如上所定义）反应，形成式 (IV) 的化合物；

[0039] (ii) 对式 (IV) 的化合物进行自由基溴化，形成式 (V) 的化合物；

[0040] (iii) 将式 (V) 的化合物转化成对应的式 (VI) 的腈衍生物；

[0041] (iv) 使式 (VI) 的化合物与 1,2-二溴乙烷反应，形成式 (VII) 的化合物；和

[0042] (v) 水解式 (VII) 的化合物，得到式 (I) 的化合物。

[0043] 有利地，在有催化量的过氧化苯甲酰 $[PhCOO]_2$ 和乙腈溶剂存在下，用 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS) 进行自由基溴化。

[0044] 本发明也涉及化合物 (VII)，其已经作为上述反应的稳定中间体得到。

[0045] 本发明另外涉及制备药物组合物的方法，所述方法包括步骤 (i)-(v) 和混合一种或多种药学上可接受的赋形剂的额外步骤 (vi)。

[0046] 定义

[0047] 在本说明书中使用的术语具有下述含义：

[0048] “卤素原子”包括氟、氯、溴和碘。

[0049] “烷基”是指直链或支链 C_1 - C_4 烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

[0050] “链烯基”是指直链或支链 C_2 - C_6 链烯基，诸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基或直链或支链戊烯基和己烯基。以类似的方式理解术语“炔基”。

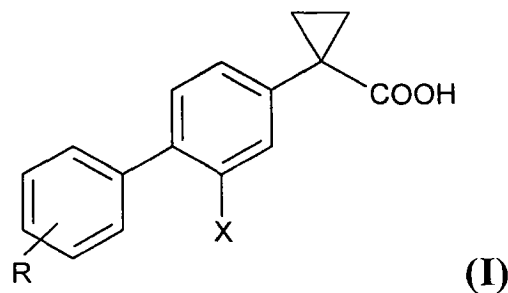
[0051] “环烷基”是指含有 3-8 个碳原子的环状非芳族烃基。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0052] “饱和的杂环”是指具有至少 4 个碳原子和至少 1 个杂原子、优选 1-4 个杂原子的饱和杂环基团，所述杂原子选自氮、氧和硫。实例包括哌啶基或四氢呋喃基。

[0053] 发明详述

[0054] 本发明提供了根据方案 1 制备通式 (I) 化合物的方法

[0055]



[0056] 其中

[0057] X 和 R 如上所定义。

[0058] 当 R 是环烷基时，所述环任选地被独立地选自下述的一个或多个基团取代：烷基、

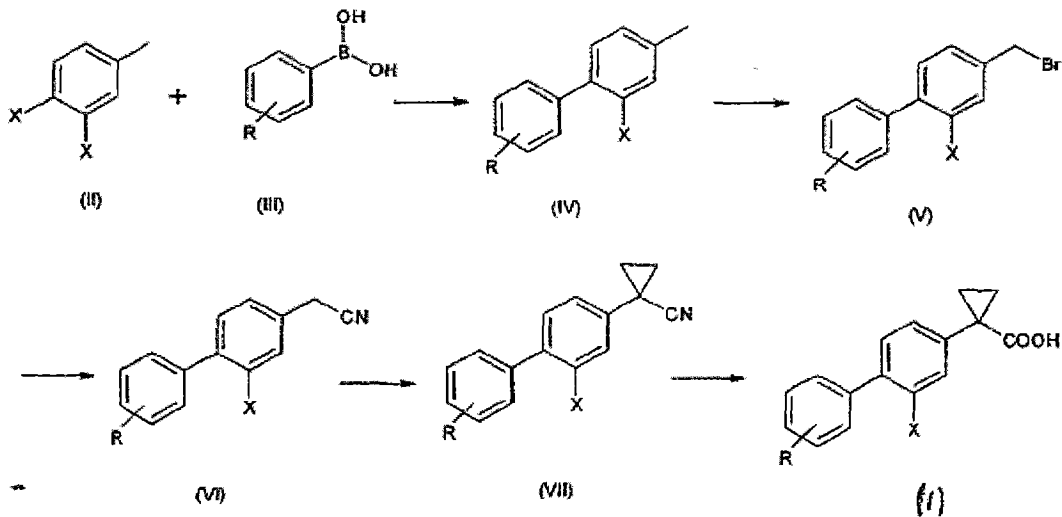
CF₃、OH 和氧代基团。

[0059] 优选地,所述环烷基是 C₃-C₆ 环烷基。

[0060] 当 R 是苯基时,所述环任选地被独立地选自下述的一个或多个基团取代:卤素原子、CF₃、OCF₃、OH、烷基和饱和的杂环。

[0061] 饱和的杂环基团优选地是具有 5 或 6 个原子和 1 或 2 个氮原子或 1 个氮原子和 1 个氧原子的单环,诸如吡咯烷、咪唑烷和异噁唑烷。

[0062]



[0063] 方案 1

[0064] 在第一步(步骤 i)中,使具有式 (II) 的化合物(其中 X 是卤素原子,优选氟,且 X' 选自氯、溴、碘和 CF₃SO₃ 基团(三氟甲基磺酸酯))与式 (III) 的苯基硼酸反应,在式 (III) 中,R 代表独立地选自下述的一个或多个基团:卤素原子,优选氯;CF₃;CH=CH₂;CN;CH₂OH;NO₂;亚甲二氧基;亚乙二氧基;环烷基;苯基;OR₁ 或 NHCOR₁,其中 R₁ 选自:CF₃、链烯基、炔基;苯基;苯基;SR₂、SOR₂ 和 COR₂,其中 R₂ 是烷基。

[0065] 式 (II) 和 (III) 的化合物可商业上得到,或可以根据熟练人员熟知的方法制备。

[0066] 优选地,使用 4-溴-3-氟-甲苯作为式 (II) 的化合物,并使用 3,4-二氯-苯基硼酸作为式 (III) 的化合物,进行称作 Suzuki 反应或 Miyaura-Suzuki 反应的反应。

[0067] 使用烷基硼酸酯替代硼酸,也可以进行所述依赖于钯催化剂的反应。

[0068] 有利地,任何钯催化剂诸如四(三苯基膦)合钯 [Pd(PPh)₃]₂、也称作炭载钯 (Pd/C) 的在活性炭上的钯、在氧化铝上的钯,可以用作催化剂。

[0069] 优选地使用 Pd/C,因为它不太昂贵,且更容易处理。

[0070] 通常,在有有机溶剂存在下进行步骤 (i)。可以有利地使用的有机溶剂包括乙醇、丙酮、四氢呋喃 (THF)、异丙醇、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、二噁烷和其与水的混合物。

[0071] 也可以使用有机溶剂的组合。

[0072] 有利地,在溶剂回流温度进行反应。

[0073] 当使用 Pd(PPh)₃ 时,优选的溶剂是二噁烷/水的 2:1v/v 混合物,而当使用 Pd/C 时,优选的溶剂是乙醇。

[0074] 优选地,在有碱存在下进行步骤 (i)。

[0075] 可以有利地使用的碱包括： Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 NaOH 和 KOH 。优选的碱是 Na_2CO_3 。

[0076] 任选地，诸如三苯基膦 ($\text{P}(\text{Ph}_3)$)、聚甲基氢硅氧烷 (PMHS)、溴化四丁基铵 (TBAB)、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 或 NaI 等添加剂，可以加入反应介质中。

[0077] 优选地，使用相对于化合物 (II) 轻微摩尔过量的化合物 (III) 进行步骤 (i)。

[0078] 进行步骤 (i) 的反应的优选条件报告如下：

[0079] 溶剂：20 体积的乙醇；

[0080] 碱：2 当量的 Na_2CO_3 ；

[0081] 催化剂：13% w/w Pd/C 10%。

[0082] 温度：回流。

[0083] 通常，以高于 70%、优选高于 80% 的产率得到式 (IV) 的化合物。

[0084] 式 (IV) 的化合物优选地是 3',4'-二氯-2-氟-4-甲基-联苯。

[0085] 在第二步 (步骤 ii) 中，对式 (IV) 的化合物进行自由基溴化，形成式 (V) 的化合物，其中 X 和 R 如上所定义。

[0086] 化合物 (IV) 可以是粗产物，或可以根据标准程序事先结晶。

[0087] 有利地，在有催化量的过氧化苯甲酰 [PhCOO]₂ 和乙腈溶剂存在下，用 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS) 进行自由基溴化。

[0088] 通常，在溶剂回流温度进行反应。

[0089] 优选地，为了使二溴化的产物形成最小化，使用轻微过量的 NBS、优选 1.05 摩尔当量至 1 摩尔当量的化合物 (IV)，且在 0.04 当量的 PhCOO 存在下，进行步骤 (ii)。

[0090] 通常，以高于 85%、优选高于 90% 的产率，得到式 (V) 的化合物，它优选地是 3',4'-二氯-2-氟-4-溴甲基-联苯。

[0091] 任选地，通过根据标准程序的结晶，可以进一步纯化式 (V) 的化合物。

[0092] 在第三步 (步骤 iii) 中，将式 (V) 的化合物转化成对应的式 (VI) 的腈衍生物，其中 X 和 R 如上所定义。

[0093] 可以使用氰化钠或其它合适的盐。

[0094] 有利地，在有机溶剂诸如乙醇或乙腈、优选乙醇中进行步骤 (iii)。

[0095] 在步骤 (iii) 中使用的温度优选地是约 20°C 至约 60°C、更优选约 40°C 至约 50°C。

[0096] 优选地，用摩尔过量的氰化钠进行步骤 (iii)。有利地，使用 1.2 摩尔当量至 1.0 摩尔当量的氰化钠和优选 1.05 摩尔当量至 1 当量的化合物 (V)。

[0097] 通常，以高于 50%，优选约 55-60% 的产率，得到式 (VI) 的化合物，它优选地是 3',4'-二氯-2-氟-4-氰基甲基-联苯。

[0098] 任选地，通过根据标准程序的结晶，优选通过在乙醇中制浆 (slurring)，可以进一步纯化所述化合物。

[0099] 在第四步 (iv) 中，使式 (VI) 的化合物与 1,2-二溴乙烷反应，形成式 (VII) 的化合物，其中 X 和 R 如上所定义。

[0100] 有利地，在有机溶剂诸如乙醇或乙腈或其与水的混合物中进行步骤 (iv)。

[0101] 优选地，在有 30% NaOH 和氯化四丁基铵 (TBAC) 或溴化四丁基铵 (TBAB) 存在下，进行所述环丙烷化步骤，作为相转移催化反应。

[0102] 步骤 (iv) 的温度优选地维持在约 20°C 至约 50°C。

[0103] 通常,以高于 60%、优选约 65-70% 的产率,得到式 (VII) 的化合物,它优选地是 1-(3',4'-二氯-2-氟 [1,1'-联苯]-4-基)-环丙腈。

[0104] 任选地,通过根据标准程序的结晶,优选使用正庚烷作为结晶溶剂,可以进一步纯化所述化合物。

[0105] 在第五步(步骤 v)中,根据本领域技术人员熟知的方法,水解式 (VII) 的化合物,得到希望的式 (I) 的化合物。

[0106] 优选地,在回流下,在有强碱、优选 KOH 存在下,在甲醇和水的混合物中进行水解。

[0107] 通常,以高于 65% 的产率,得到式 (I) 的化合物,它优选地是 1-(3',4'-二氯-2-氟 [1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷甲酸。

[0108] 通过本领域已知的多种技术,可以洗涤、过滤和分离式 (I) 的化合物。

[0109] 通过根据标准程序的结晶,可以进一步纯化所述化合物,且无需使用最后的色谱法纯化,以高化学纯度例如高于 95% 得到。

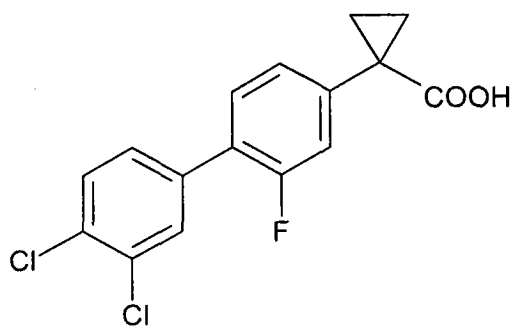
[0110] 从正庚烷和异丙醇的混合物中结晶,是特别优选的。

[0111] 该方法的总产率通常是至少 20%,优选等于或高于 25%,更优选高于 30%。

[0112] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了制备式 (I) 的化合物(其中 X 是氟且 R 是氯)的方法。

[0113] 在一个更优选的实施方案中,本发明提供了制备具有式 (Ia) 的 1-(3',4'-二氯-2-氟 [1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷-甲酸的方法

[0114]



(Ia)

[0115] 根据本领域已知的不同技术,可以将得到的化合物 (I) 进一步转化成对应的药学上可接受的盐。

[0116] 药学上可接受的盐包括这样的盐,其中酸官能团与适当的碱反应,形成例如钠、钾、钙、镁和铵盐。

[0117] 通过本发明的方法得到的式 (I) 的化合物可以用于制备药物组合物,后者用于治疗 and / 或预防诸如阿尔茨海默氏病等神经变性病。

[0118] 所述药物组合物(优选口服)包含与药学上可接受的赋形剂和 / 或载体的混合的至少一种式 (I) 化合物,前者例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII 版, Mack Pub., N. Y., U. S. A 中所述的那些。

[0119] 下面的实施例更详细地解释了本发明。

[0120] 实施例 1

[0121] 3',4'-二氯-2-氟-4-甲基-联苯的制备

[0122] 将 3-氟-4-溴甲苯 (50g, 0.265mol) 和 3,4-二氯苯基硼酸 (53g, 0.278mol) 溶于乙醇 (970ml) 中, 并加入碳酸钠 (56.1g, 0.529mol)。加入在炭上的钯 10% (6.6g), 在氮气氛下将混合物回流 4 小时。将反应混合物冷却、过滤和浓缩, 加入醋酸异丙酯 (250ml), 然后再次浓缩溶液。将残余物溶于醋酸异丙酯 (250ml) 和 1M 氢氧化钠 (250ml) 中。分离有机相, 用水 (125ml) 洗涤, 用氯化氢 3M 中和, 用盐水 (250ml) 洗涤, 并浓缩。

[0123] 向残余物加入乙腈/水 1/1v/v (150ml), 加热至 40°C 至融解, 然后冷却至 0-5°C, 并在该温度搅拌 30min。

[0124] 化合物 3',4'-二氯-2-氟-4-甲基-联苯结晶为粉末, 将其过滤, 用乙腈/水 1/1v/v (25ml) 洗涤, 并在 40°C 干燥 (56g, 86% 产率)。

[0125] HPLC-UV 纯度 (210nm) :95.0%

[0126] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) :7.73 (m, 2H) ;7.49 (m, 2H) ;7.14 (m, 2H) ;2.36 (s, 3H)

[0127] 实施例 2

[0128] 3',4'-二氯-2-氟-4-溴甲基-联苯的制备

[0129] 将 3',4'-二氯-2-氟-4-甲基-联苯 (29g, 0.114mol)、N-溴琥珀酰亚胺 (21.2g, 0.119mol)、过氧化苯甲酰 (1.4g, 0.004mol) 溶于乙腈 (190ml) 中。

[0130] 将混合物回流 3 小时, 然后冷却, 加入亚硫酸钠 (2.2g) 在水 (54ml) 中的溶液, 搅拌 30min, 然后静置以分离相。

[0131] 分离下面的水相, 并用二氯甲烷 (29ml) 萃取。

[0132] 在真空下浓缩上面的相, 加入水 (10ml) 和二氯甲烷 (58ml), 并搅拌。分离有机相并合并, 用水 (29ml) 洗涤 2 次, 并在真空下浓缩。

[0133] 分离化合物 3',4'-二氯-2-氟-4-溴甲基-联苯, 为橙色油 (35.7g, 94% 产率)。

[0134] HPLC-UV 纯度 (250nm) :77.1%

[0135] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) :7.87-7.12 (m, 6H) ;4.76 (s, 2H)

[0136] 实施例 3

[0137] 3',4'-二氯-2-氟-4-氰基甲基-联苯的制备

[0138] 将 3',4'-二氯-2-氟-4-溴甲基-联苯 (35.0g, 0.105mol) 和氰化钠 (5.4g, 0.110mol) 溶于乙醇 (228ml) 和水 (25ml) 的混合物中, 然后在 50°C 加热 3 小时。在真空下浓缩溶液, 将残余物悬浮于乙醇/水 1/1v/v (35ml) 中, 并在 0-5°C 冷却 30min。

[0139] 过滤得到的固体, 并在真空下在 40°C 干燥。将粗产物悬浮于 20-25°C 的乙醇 (56ml) 中 30min, 过滤, 并在真空下在 40°C 干燥。

[0140] 得到化合物 3',4'-二氯-2-氟-4-氰基甲基-联苯, 为浅褐色粉末 (16.8g, 57% 产率)。

[0141] HPLC-UV 纯度 (250nm) :92.3%。

[0142] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) :7.78 (m, 2H) ;7.60 (m, 2H) ;7.34

[0143] (m, 2H) ;4.14 (s, 1H)。

[0144] 实施例 4

[0145] 1-(3',4'-二氯-2-氟 [1,1'-联苯]-4-基)-环丙腈的制备

[0146] 将 3',4'-二氯-2-氟-4-氰基甲基-联苯 (9.0g, 0.032mol)、1,2-二溴甲烷 (9.0g, 0.048mol)、氯化四丁基铵 (1.2g, 0.043mol)、甲苯 (60ml) 和水 (9ml) 装入反应器中。

[0147] 在30min内在20-25℃滴加氢氧化钠30%水溶液(60g,0.45mol),将反应混合物搅拌6小时。分离有机相,并依次在水(12ml)、氯化氢3M水溶液(36ml)和最后的水(12ml)中洗涤。

[0148] 浓缩溶液,然后在80℃加入正庚烷(18ml)。

[0149] 将溶液冷却至0-5℃,并搅拌30min。

[0150] 过滤从该溶液中结晶的产物,用冷的正庚烷(5ml)洗涤,并在真空下在40℃干燥。

[0151] 得到化合物1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙腈,为黄色粉末(6.4g,65%产率)。

[0152] HPLC-UV 纯度(250nm):98.2%。

[0153] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz):7.78(m,2H);7.60(m,2H);7.30(m,2H);1.84(m,2H);1.63(m,2H)。

[0154] 实施例5

[0155] 1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷甲酸的制备

[0156] 将1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙腈(14.3g,0.047mol)溶于甲醇(143ml)和水(71.5ml)的混合物中,分份加入氢氧化钾(35.1g,0.563mol),并将混合物回流48小时。

[0157] 冷却反应混合物,并在20-25℃倒入氯化氢水溶液36%(57ml)在水(57ml)中的溶液中。搅拌悬浮液,并过滤;用水重复洗涤固体,并在真空下在40℃干燥。将粗产物溶于回流的2-丙醇(178ml)中,向溶液中加入活性炭(0.3g),在回流搅拌,并过滤,浓缩,加入正庚烷(116ml)。将热溶液冷却至0-5℃,过滤结晶的固体,用2-丙醇洗涤,并在真空下在40℃干燥。

[0158] 得到化合物1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷甲酸,为白色粉末(10.3g,68%产率)。

[0159] HPLC-UV 纯度(255nm):99.8%

[0160] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz):12.51(bs,1H);7.78(m,2H);7.54

[0161] (m,2H);7.30(m,2H);1.48(m,2H);1.22(m,2H)。

[0162] MS(ESI-,40V):323(M⁻);279。

[0163] 融化范围:199-200℃。