

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **66150 B1**

(51) Int. Cl.

C07C 67/347 (2006.01)

C07C 69/003 (2006.01)

C07C 69/017 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 110454

(22) Заявено на 25.11.2002

(24) Начало на действие

на патента от: 31.05.2001

Приоритетни данни

(31) 0013487.4 (32) 02.06.2000 (33) GB

0002101.4 06.06.2000 SE

(41) Публикувана заявка в

бюлетин № 12 на 31.12.2009

(45) Отпечатано на 31.08.2011

(46) Публикувано в бюлетин № 8

на 31.08.2011

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. № 107314

(73) Патентоприетежател(и):

ASTRAZENECAAB,

S-151 85 SOEDERTAELJE, (SE)

(72) Изобретател(и):

Adrian CLARK

Elfyn JONES

Ulf LARSSON

Anna MINIDIS

S-151 85 Soedertaelje (SE)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев,

1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/ SE01/01240, 31.05.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2001/092200, 06.12.2001

(54) МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ ПРИ ПОЛУЧАВАНЕ НА ПРОИЗВОДНИ НА ЦИКЛОПРОПИЛКАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА

(57) Изобретението се отнася до нов метод за получаване на някои естери на циклопропил-карбоксилната киселина и други производни на циклопропил-карбоксилната киселина; до нов метод за получаване на диметил сулфоксониев метилид и диметилсулфониев метилид; до приложението на някои естери на циклопропил-карбоксилната киселина за получаване на междинни съединения, които могат да бъдат използвани в синтеза на фармацевтично активни единици; и до някои междинни съединения, осигурявани чрез тези методи.

1 претенция

BG 66150 B1

(54) МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ ПРИ ПОЛУЧАВАНЕ НА ПРОИЗВОДНИ НА ЦИКЛОПРОПИЛКАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА**Област на техниката**

Настоящото изобретение се отнася до съединения, които участват като междинни при получаването на производни на циклопропилкарбоксилната киселина и могат да бъдат използвани в синтеза на фармацевтично активни единици.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до съединенията:
(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат,

(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат и

(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноат,
които се явяват междинни в метод за получаване на съединение с формула (I):

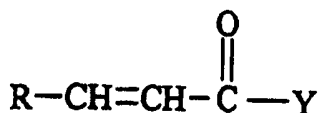


(I)

в която

R е 3,4-дифлуорофенил и

Y е (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил-1-окси, който метод включва контактуване на съединение с формула (II):



(II)

в която R и Y са, както са определени по-горе, с диметилсулфоксониев метилид в присъствието на разтворител.

Подходящ разтворител е полярен разтворител, за предпочитане диметилсулфоксид. Подходящо е реакцията да протече при температура от -10°C до 90°C, за предпочитане при 25°C.

Диметилсулфоксониевият метилид може да се получи чрез взаимодействие на триметилсулфоксониева сол със силна твърда основа, в диметилсулфоксид при стайна или повишена температура. Подходяща основа е метален хидроксид, такъв като NaOH, LiOH или алкално-метален хидрид, за предпочитане в твърда форма. Предпочитаната основа е натриев хидроксид.

За предпочитане, триметилсулфоксониевият йодид се разбърква с прахообразен натриев хидроксид в диметилсулфоксид (в отсъствие на фазово-преносим катализатор), евентуално в азотна атмосфера, при температура 20-25°C, в продължение на 90 min. Алтернативно, диметилсулфоксониевият метилид може да се получи от триметилсулфоксониева сол (за предпочитане, йодид или хлорид) като се използва натриев хидроксид в диметилсулфоксид с фазово-преносим катализатор, например тетрабутил-п-амониев бромид или с друга силна основа, като алкално-метален хидрид, в диметилсулфоксид.

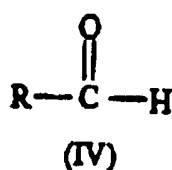
Съединението с формула (II) може да се получи чрез взаимодействие на съединение с формула (III):



(III)

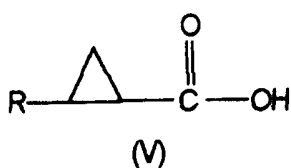
в която R е съгласно горното определение, с подходящо хлориращо средство в присъствието на инертен разтворител и евентуално на катализатор, при температура от 0 до 200°C. За предпочитане, хлориращото средство е тионилхлорид, инертният разтворител е толуен и катализаторът е пиридин. Подходяща реакционна температура е 70°C. Полученият киселинен хлорид, след това, реагира с YH или с Y⁻ (където Y⁻ е анионен вид на Y), като Y е както е определен по-горе, при повишена температура, като например 100°C.

Съединението с формула (III) може да се получи чрез стандартни химически методи, например чрез контактуване на съединение с формула (IV):



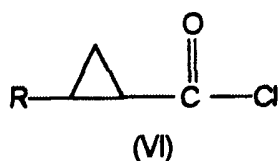
в която R е, както е дадено по-горе, с малонова киселина в присъствието на пиридин и пиперидин при повишена температура, за предпочитане при 50-90°C.

Съединението с формула (I) може да се хидролизира посредством хидролиза с основа до получаване на съединение с формула (V):



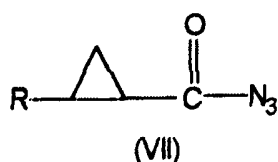
където R е съгласно горното определение. Например, естерните групи предпочитано се отстраняват чрез алкална хидролиза при използване на алкално-метален хидроксид, като натриев хидроксид или литиев хидроксид, или четвъртичен амониев хидроксид, в разтворител като вода, воден алкохол или воден тетраhydroфуран, при температура 10-100°C. Най-предпочитано основата е натриев хидроксид, разтворителят е етанол и реакционната температура е 50°C.

Съединението с формула (V) може да бъде използвано за генериране на съединение с формула (VI):



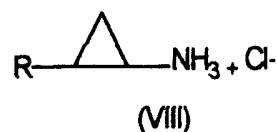
където R е съгласно горното определение, чрез реакция с тионилхлорид или друго подходящо хлориращо средство в присъствието на толуен или друг подходящ разтворител, и евентуален катализатор, предпочитано пиридин, при 0-200°C. Предпочитано температурата е 65-70°C.

Съединението с формула (VI) може да бъде използвано в синтеза на съединение с формула (VII):



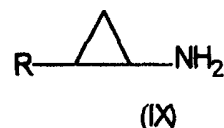
където R е съгласно горното определение, чрез реакция с алкално-метален азид (предпочитано натриев азид) в присъствието на фазово-преходен катализатор (предпочитано тетра-н-бутиламониев бромид), воден калиев карбонат и инертен разтворител (предпочитано толуен). Предпочитано реакционната температура е 0-10°C.

Съединението с формула (VI) може да бъде използвано в синтеза на съединение с формула (VIII):



където R е съгласно горното определение, чрез преустройство в толуен при температура, между 0°C и 200°C, предпочитано при реакционна температура 90-100°C, след което изоцианатното междинно съединение реагира със солна киселина при повишени температури, предпочитано 85-90°C.

Непротониран изходен амин (свободна основа) с формула (IX):

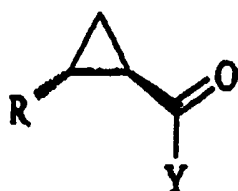


където R е съгласно горното определение, може да бъде освободен чрез нагласяване на pH на воден разтвор от солта на съединението с формула (VIII) до 10 или повече. След това той може да бъде превърнат в други соли на органични или неорганични киселини, предпочитано бадемова киселина. Солта на съединение с формула (IX) с R(-)-бадемовата киселина може да бъде получена чрез добавяне на R(-)-бадемова киселина при стайна или повишена температура към разтвор на съединение с формула (IX) в разтворител, за предпочитане етилацетат. Температурата е за предпочитане 20°C.

Съединенията с формули (I) до (IX) могат да съществуват в различни изомерни форми (като цис/транс, енантиомери или диастереоизомери). При използване на междинните съединения съгласно настоящото изобретение за получаване на производни на циклопропилкарбоксилна киселина се включват всички такива изомерни форми и смеси от тях във всякакви съот-

ношения.

Когато Y е хирал, съединението с формула (I) ще бъде смес от диастереоизомери и може да бъде разделено до получаване на диастереоизомерно обогатено съединение с формула (Ia):



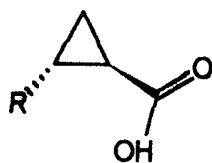
(Ia)

в която R и Y са, както са определени по-горе, чрез кристализация или чрез хроматографски методи.

За предпочитане, кристализацията се провежда *in situ*, като се следва синтеза на съединение с формула (I), както е описан по-горе, чрез нагряване на суровата реакционна смес до постигане на пълно или почти пълно разтваряне, след което се охлажда с подходяща скорост до образуване на достатъчно кристали с желаното качество.

Кристали след това се събират чрез филтриране. Алтернативно, разделянето може да бъде извършено във всеки подходящ разтворител като въглеродород, например хептан, чрез екстрахиране на съединение с формула (I) в подходящо количество от разтворителя, загряване на екстрактите до пълно разтваряне, след това изстудяване при съответна скорост до образуване на достатъчно кристали с желаното качество. Евентуално, органичните екстракти могат да бъдат промити с вода, изсушени над магнезиев сулфат и филтрирани преди описаната по-горе кристализация.

Съединението с формула (Ia) може да бъде хидролизирано до получаване на съединение с формула (Va):

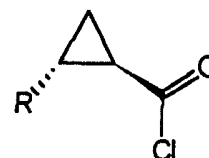


(Va)

където R е съгласно горното определение, използвайки метода, описан по-горе за хидро-

лизата на съединение от формула (I) до получаване на съединение с формула (V).

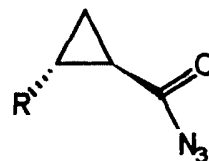
Съединението с формула (Va) може да бъде използвано за генериране на съединение с формула (VIa):



(VIa)

където R е съгласно горното определение, прилагайки метода, описан по-горе за превръщането на съединение от формула (V) до получаване на съединение с формула (VI).

Съединението с формула (VIa) може да бъде използвано за синтеза на съединение с формула (VIIa):



(VIIa)

където R е съгласно горното определение, прилагайки метода, описан по-горе за превръщането на съединение от формула (VI) до получаване на съединение с формула (VII).

Съединението с формула (VIIa) може да бъде използвано за генериране на съединение с формула (VIIIa):



(VIIIa)

където R е съгласно горното определение, прилагайки метода, описан по-горе за превръщането на съединение от формула (VII) до получаване на съединение с формула (VIII).

Съединението с формула (VIIIa) може да бъде използвано за генериране на съединение с формула (IXa):



(IXa)

в която R е, както е определено по-горе, като се прилага методът, описан по-горе, за превръщането на съединение с формула (VIII) до получаване на съединение с формула (IX).

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението е илюстрирано чрез следните неограничаващи примери.

Пример 1.

Този пример илюстрира получаването на (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропенова киселина

Разбъркана смес от пиридин (15.5 kg) и пиперидин (0.72 kg) е загрята до 90°C. Добавена е малонова киселина (17.6 kg), последвано от бавно добавяне, за повече от 50 min, на 3,4-дифлуоробензалдеhid (12.0 kg). Реакционната смес е разбърквана при 90°C още 4 h и 36 min. Добавена е вода (58.5 kg) и след това 32 l от сместа пиридин/вода са отдестилирани от реактора при понижено налягане. Реакционната смес е подкиселена до pH 1 с 37% солна киселина (6.4 kg) за 40-минутен период, след това е изстудена до 25°C при интензивно разбъркване. Твърдите вещества са събрани чрез филтриране, промити са двукратно с 1% солна киселина (34.8 l на промиване), еднократно с вода (61 l) и след това течността е напълно отделена през филтъра. Продуктът след това е изсушен във вакуум при 40°C за 24 h и 40 min, като е получен 13.7 kg кристален продукт.

Пример 2.

Този пример илюстрира получаването на (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноил хлорид.

Разбъркана смес от (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропенова киселина (8.2 kg), толуен (7.4 kg) и пиридин (0.18 kg) е загрята до 65°C и след това за 30 min е добавен тионилхлорид (7.4 kg). Реакционната смес е разбърквана още 2 h и 15 min след завършване на добавянето, след това е разрежена с толуен (8.7 kg). Излишъкът от тионилхлорид, серен диоксид и хлороводород след това са отдестилирани, заедно с толуен (10 l), при понижено налягане, до получаване на (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноил хлорид (приблизително 9 kg) в толуен.

Пример 3.

Този пример илюстрира получаването на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноат.

Разтвор на L-ментол (7.1 kg) в толуен (8.5 kg) е добавен за 20-минутен период към разтвор на (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноил хлорид (получен в Пример 2) и пиридин (0.18 kg, 2.28 mmol), разбърквайки при 65°C. Реакционната смес е разбърквана при 65°C още 4 h и 40 min след завършване на прибавянето, след това е изстудена до 25°C и бъркана 14 h. Разтворът е разрежен с толуен (16 kg), промит с 5% воден натриев хлорид (6.4 kg), след това с 6% натриев хидрогенкарбонат (6.47 kg), след това с вода (6.1 kg). Разтворът е изсушен азеотропно чрез отдестилиране на разтворителя (20 l) при понижено налягане. Добавен е диметилсулфоксид (33.9 kg) и останалият толуен е отдестилиран при понижено налягане, водещо до получаване на 47.3 kg разтвор на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноат (приблизително 13.3 kg) в диметилсулфоксид.

Пример 4.

Този пример илюстрира метод за получаване на диметилсулфоксониев метилид (диметил(метилен)оксо-ламбда⁶-сулфан).

Натриев хидроксид на прах (1.2 kg), получен чрез смилане на пелети натриев хидроксид във въртяща мелница през 1-милиметрово метално сито, и триметилсулфоксониев йодид (6.2 kg) са разбъркани в диметилсулфоксид (25.2 kg) в азотна атмосфера при 25°C за 90 min. Разтворът е използван директно в получаването на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат.

Пример 5.

Този пример илюстрира метод за получаване на диметилсулфониев метилид (диметил(метилен)-ламбда⁴-сулфан).

Натриев хидроксид на прах (970 mg), получен чрез смилане на пелети натриев хидроксид във въртяща мелница през 1-милиметрово метално сито, и триметилсулфониев йодид (4.66 g) са разбъркани в диметилсулфоксид (17 ml) в азотна атмосфера при 20-25°C за 10 min. Разтворът е използван директно в получаването на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат.

Пример 6.

Този пример илюстрира получаването на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкар-

боксилат.

Разтвор на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил 3,4-дифлуорофенил)-2-пропаноат (приблизително 8.6 kg) в диметилсулфоксид (приблизително 27.9 kg) е добавен при разбъркване за 20 min към смес от диметилсулфоксониев метилид (приблизително 2.6 kg, получен според горното описание), натриев йодид ((E)-3- (приблизително 4.2 kg), вода (приблизително 500 g) и натриев хидроксид (приблизително 56 g) в диметилсулфоксид (27.7 kg) при 25°C. Реакционната смес е бъркана за още 2 h и 50 min при 25°C, след това е използвана директно в получаването на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат.

Пример 7.

Този пример илюстрира получаването на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил) циклопропанкарбоксилат.

Суров разтвор на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил) циклопропанкарбоксилат, получен съгласно описаното в Пример 6, е загрят при разбъркване от 25°C до 50°C за период от 1 h и температурата е поддържана още 1 h. След това сместа е изстудена, разбърквайки при температура от 50°C до 35°C за 4 h, поддържана е при 35°C за 1 h, след това е изстудена до 26°C за 4 h, поддържана е при 26°C за 1 h, след това е изстудена до 19°C за 3 h и е поддържана при 19°C за 5 h и 10 min. Продуктът е кристализирал и е събран чрез филтрация, при получаване на кристално твърдо вещество (2.7 kg), което е съдържало смес от (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат (1.99 kg) и (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1S,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат (85 g).

Пример 8.

Този пример илюстрира алтернативен метод за получаване на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат.

n-Хептан (82.5 l) е отдестилиран при понижено налягане от разтвор на (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат (14.3 kg, 44.4 mmol) в хептан (128.6 l). След това сместа

е изстудена от 34°C до 24°C за период от 3 h и 20 min. След това са добавени засети кристали от (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат и сместа е изстудена до 0°C за период от 5 h и 50 min. Филтрацията е довела до получаване на смес от (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат (4.7 kg) и (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1S,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат (1.1 kg).

Пример 9.

Този пример илюстрира метод за получаване на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилна киселина.

(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат (9.6 kg, 91.8% диастереоизомерен излишък) е разтворен в етанол (13.8 kg) и загрят при бъркане до 46°C. За период от 20 min е добавен 45% воден натриев хидроксид (3.1 kg) и сместа е бъркана още 2 h и 27 min. Разтворителят (28 l) е отдестилиран от сместа при понижено налягане, след това сместа е изстудена до 24°C и разрежена с вода (29.3 kg), след което отделеният метанол е екстрахиран в толуен (3 промивания с по 3.3 kg всяко). Останалият воден материал е подкиселен до pH 2 с 37% солна киселина (3.3 l) и продуктът е екстрахиран в толуен (8.6 kg, след това още 2 промивания с 4.2 kg и 4.3 kg). Събраните толуенови екстракти са промити с 1% солна киселина (4.9 l), след това са разреждени с още толуен (4.2 kg) и са изсушени азеотропно чрез отдестилиране на разтворителя (25 l) при понижено налягане. Окончателното разреждане с толуен (24.2 kg) е последвано от отдестилиране на разтворителя при понижено налягане (10 l), водещо до получаване на разтвор, съдържащ транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилна киселина (приблизително 3.45 kg), подходяща за производството на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбонил хлорид.

Пример 10.

Този пример илюстрира метод за получаване на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбонил хлорид.

Към разтвор на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилна киселина

на (приблизително 3.45 kg) в толуен (приблизително 12-15 kg), получен според описанието погоре, е добавен пиридин (70 ml) и сместа е загрята до 65°C. За период от 1 h е добавен тионилхлорид (2.3 kg) и сместа е бъркана при 70°C за 3 h. Добавен е тионилхлорид (0.5 kg) и сместа е бъркана за още 2 h при 70°C. Същото крайно количество тионилхлорид (0.5 kg) е добавено и реакционната смес е бъркана 1 h при 70°C, след това е изстудена до 40°C. По време на отдествляването на разтворителя (приблизително 60 l) от сместа при понижено налягане е извършвано периодично добавяне на толуен (45 kg, 3 пъти по 15 kg всеки), след това разтворът на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбонил хлорид (приблизително 3.8 kg) в толуен (приблизително 6-9 l) е изстуден до 20°C.

Пример 11.

Този пример илюстрира метод за получаване на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбонил азид.

Разтвор на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбонил хлорид (приблизително 3.8 kg) в толуен (приблизително 6-9 l) при 1°C е добавен за период от 74 min към смес от натриев азид (1.24 kg), тетрабутиламониев бромид (56 g) и натриев карбонат (922 g) във вода (6.2 kg), при разбъркване при 1.5°C. Сместа е бъркана при 0°C за 1 h и 55 min, след това водният слой е разреден със студена вода (3.8 kg), разбъркан е за кратко и е отделен. Толуеновият слой е промит още веднъж при 0°C с вода (3.8 kg), след това с 20% воден натриев хлорид (3.8 l), след това е съхранен при 3°C за понататъшно използване.

Пример 12.

Този пример илюстрира метод за получаване на транс-(1R,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропиламин.

Студен разтвор на транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбонил азид, получен съгласно описаното в Пример 11, е добавен за период от 41 min към толуен (6.0 kg),

разбърквайки при 100°C. Сместа е бъркана още 55 min при 100°C, след това е изстудена до 20°C и е добавена за период от 2 h и 15 min към солна киселина (3M, 18.2 kg), бъркайки при 80°C. След 65 min разтворът е разреден с вода (34 kg) и изстуден до 25°C. Толуеновият слой е отстранен и водният слой е алкализирен до pH 12 с 45% натриев хидроксид (3.8 kg), като продуктът след това е екстрахиран в етилацетат (31 kg) и промит двукратно с вода (13.7 kg на промиване), което води до получаване на разтвор, съдържащ транс-(1R,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропиламин (2.6 kg, 91.8% енантиомерен излишък) в етилацетат (29.5 l).

Пример 13.

Този пример илюстрира метод за получаване на транс-(1R,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанаминиев (2R)-2-хидрокси-2-фенилетаноат.

R-(-)-бадемова киселина (2.26 kg) е добавена към разтвор, съдържащ транс-(1R,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропиламин (2.6 kg, 91.8% енантиомерен излишък), бъркайки при 17°C в етилацетат (45.3 l). Сместа е бъркана при 25°C 3 h и 8 min, след това е филтрирана и промита двукратно с етилацетат (13.8 kg общо). Кристалният продукт е изсушен при 40°C при понижено налягане за 23 h, което води до получаване на транс-(1R,2S)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанаминиев (2R)-2-хидрокси-2-фенилетаноат (4.45 kg).

Патентни претенции

1. Междинно съединение при получаване на производни на циклопропилкарбоксилната киселина, което е избрано от (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат, (1R, 2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил транс-(1R,2R)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропанкарбоксилат и (1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклохексил (E)-3-(3,4-дифлуорофенил)-2-пропеноат.