



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201711995 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：105119678

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 23 日

(51) Int. Cl. : C07D231/12 (2006.01)

C07D231/14 (2006.01)

(30) 優先權：2015/06/26 歐洲專利局

15290166.6

(71) 申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

法國國家研究科學中心 (法國) CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE (FR)

法國

(72) 發明人：潘芝諾克 塞爾吉 PAZENOK, SERGII (UA)；沃爾斯 尚 皮耶 VORS, JEAN-PIERRE (FR)；勒魯 菲德烈克 LEROUX, FREDERIC R. (FR)；史密特 艾蒂安 SCHMITT, ETIENNE (FR)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 31 頁

(54) 名稱

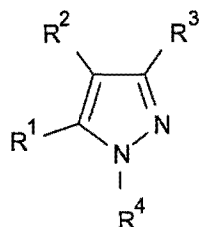
由 α, α -二鹵烷基胺及酮亞胺製備含鹵烷氧基-及鹵烷硫基之經取代之吡唑之方法PROCESS FOR PREPARING SUBSTITUTED PYRAZOLES CONTAINING HALOALKOXY-AND HALOALKYLTHIO GROUPS FROM α, α -DIHALOALKYLAMINES AND KETIMINES

(57) 摘要

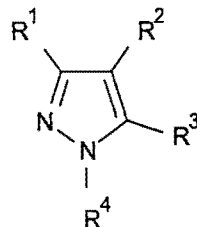
本發明係關於製備含有鹵烷氧基-及鹵烷硫基基團之經 3,5-雙取代之吡唑的新穎方法。

The present invention relates to a novel process for preparing 3,5-bis substituted pyrazoles containing haloalkoxy- and haloalkylthio groups.

特徵化學式：



(Ia)



(Ib)

發明摘要

※ 申請案號：105119678

※ 申請日：105. 6. 23

※IPC 分類：C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

由 α, α -二鹵烷基胺及酮亞胺製備含鹵烷氧基-及鹵烷硫基之經取代之吡唑之方法

PROCESS FOR PREPARING SUBSTITUTED PYRAZOLES
CONTAINING HALOALKOXY- AND HALOALKYLTHIO
GROUPS FROM α, α -DIHALOALKYLAMINES AND
KETIMINES

【中文】

本發明係關於製備含有鹵烷氧基-及鹵烷硫基基團之經 3,5-雙取代之吡唑的新穎方法。

【英文】

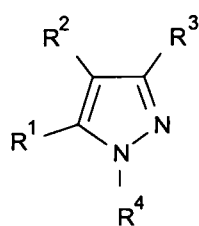
The present invention relates to a novel process for preparing 3,5-bis substituted pyrazoles containing haloalkoxy- and haloalkylthio groups.

【代表圖】

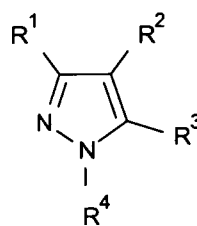
【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(Ia)



(Ib)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

由 α, α -二鹵烷基胺及酮亞胺製備含鹵烷氧基-及鹵烷硫基之經取代之吡唑之方法

PROCESS FOR PREPARING SUBSTITUTED PYRAZOLES
CONTAINING HALOALKOXY- AND HALOALKYLTHIO
GROUPS FROM α, α -DIHALOALKYLAMINES AND
KETIMINES

【技術領域】

本發明係關於製備含鹵烷氧基-及鹵烷硫基基團之經 3,5-雙取代之吡唑的新穎方法。

【先前技術】

聚氟烷基吡唑基羧酸衍生物及 3,5-雙(鹵烷基)吡唑為活性殺真菌組成份之有價值的先質(WO 2003/070705、WO 2008/013925、WO 2012/025557)。

吡唑羧酸衍生物典型的係藉由將具有兩個釋離基之丙烯酸衍生物與肼進行反應而製得(WO 2009/112157 及 WO 2009/106230)。WO 2005/042468 係揭示藉由將醯基鹵與二烷基胺基丙烯酸酯進行反應且隨即將其等用烷基肼予以環化而製備 2-二鹵醯基-3-胺基丙烯酸酯之方法。WO 2008/022777 係說明藉由將 α, α -二氟烷基胺於路易士酸存在之下與丙烯酸衍生物進行反應且隨即將其與烷基肼進行反應而製備 3-二鹵甲基吡唑-4-羧酸衍生物之方法。

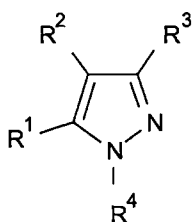
3,5-雙(氟烷基)吡唑係藉由將雙全氟烷基二酮(如 1,1,1,5,5,5-六氟乙醯丙酮)與肼(參見 Pashkevich et al., Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1),

105-7)進行反應而製備，其產率僅為 27 - 40%。該聚氟烷基二酮類之合成、單離及純化極為複雜因該化合物通常極易揮發並為劇毒。

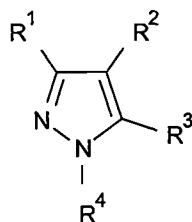
【發明內容】

鑑於上述已知技藝，本發明之目的在於提供無前述缺點之製法且因此得到一 3,5-雙(鹵烷基)吡唑衍生物之高產率途徑。

上述目的係藉由製備式(Ia)及(Ib)之 3,5-雙(鹵烷基)吡唑而達成，



(Ia)



(Ib)

其中

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

R^2 係選自 H、鹵素、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、 CN 及 $(C=O)NR^6R^7$ ；

R^3 係各自獨立選自 C_1 - C_6 -鹵烷基烷基；

R^4 係選自 H、 C_1 - C_8 -烷基、芳基、吡啶基；

R^5 係選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員環，其特點為於步驟(A1)中，式(II)之 α,α -二鹵烷基胺，

(V-1)

其中

A-為 BF_4 、 AlCl_3F 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl ；

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

R^2 係選自 H、鹵素、 COOH 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ 、 CN 及 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^3 係各自獨立選自 C_1 - C_6 -鹵烷基烷基；

R^5 係選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鏈接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員環，

R^8 係選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、苄基；

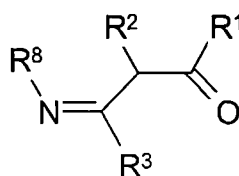
R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_1 - 6 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基，

且於步驟(B)中，於胍 $\text{H}_2\text{N-NHR}^4$ (IV)存在之下，其中

R^4 係選自 H、 C_1 - C_8 -烷基、芳基或吡啶基，

進行(V-1)之環化反應而形成(Ia/Ib)。

於根據本發明製法之另一具體例中，於步驟(A2)中，化合物(V-1)係進一步與水進行反應成式(V-2)化合物



(V-2)

其中

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

R^2 係選自 H、鹵素、 COOH 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ 、 CN 及 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^3 係各自獨立選自 C_1 - C_6 -鹵烷基烷基；

R^5 係選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、 C_{6-18} -芳基、 C_{7-19} -芳基烷基及 C_{7-19} -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、 C_{6-18} -芳基、 C_{7-19} -芳基烷基及 C_{7-19} -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員環，

R^8 係選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、苄基；

且於步驟(B)中，於肼 H_2N-NHR^4 (IV)存在之下，其中

R^4 係選自 H、 C_1-C_8 -烷基、芳基或吡啶基，

進行(V-2)之環化反應而形成(Ia/Ib)。

較佳地，於根據本發明之製法中，其中於式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V-1)及(V-2)中之基團係定義如下：

R^1 係選自 CHF-OCF₃(氟(三氟甲氧基)甲基)、CHF-OC₂F₅(氟(五氟乙氧基)甲基)、CHF-SCF₃(氟(三氟硫甲基)甲基)、CHF-SC₂F₅(氟(五氟硫乙基)甲基)；

R^2 係選自 H、F、Cl、Br、COOCH₃、COOC₂H₅、COOC₃H₇、CN 及 CON(CH₃)₂、CON(C₂H₅)₂；

R^3 係選自二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、四氟乙基(CF₃CFH)、五氟乙基 及 1,1,1-三氟丙-2-基；

R^4 係選自 H、 C_1-C_8 -烷基、芳基、吡啶基；

R^8 係各自獨立選自甲基、乙基、正-、異-丙基、正-、異-、第二及第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、苄基、苯基乙基、 C_{7-19} -烷基芳基、甲苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲基苯基；

X 係獨立選自 F 或 Cl；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、 C_{7-19} -芳基烷基或

R^{10} 及 R^{11} 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一五員環。

更佳地，於根據本發明之製法中，其中於式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V-1)及(V-2)中之基團係定義如下：

R^1 係選自氟(三氟甲氧基)甲基、氟(五氟乙氧基)甲基；

R^2 係選自 H、Cl、CN、COOC₂H₅；

R^3 係選自三氟甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、五氟乙基；

R^4 係選自 H、甲基、乙基、正-、異丙基、正-、異-、第二-及第三-丁基、正-戊基、正-己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、芳基；

R^8 係選自甲基、乙基、正-、異-丙基、正-、異-、第二-及第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苄基、C₇₋₁₉-烷基芳基；

X 係獨立選自 F 或 Cl；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₈-環烷基。

甚至更佳地，於根據本發明之製法中，其中於式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V-1)及(V-2)中之基團係定義如下：

R^1 為 CHFOCF₃、CHFOC₂F₅；

R^2 係選自 H 或 COOC₂H₅；

R^3 為 CF₂H、CF₃；

R^4 係選自 H、甲基、乙基、苯基；

R^8 係選自乙基、正-、異-丙基、正-、環戊基、環己基、苄基；

X 為 F；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C₁₋₁₂-烷基。

最佳地，於根據本發明之製法中，其中於式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V-1)及(V-2)中之基團係定義如下：

R^1 為 CHFOCF₃；

R^2 為 H；

R^3 為 CF₂H、CF₃；

R^4 係選自 H、甲基；

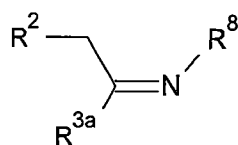
R^8 為苄基；

X 為 F；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自甲基、乙基。

式(I)之吡唑可在本發明之條件下以良好產率及高純度製備，此意謂根據本發明之製法克服了先前於已知技藝中說明之製法的上述缺點。

本發明另一方面為式(III-a)化合物：



(III-a)

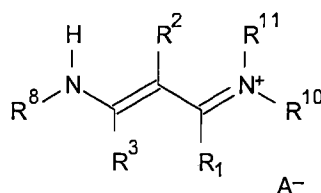
其中

R^2 為 H，

R^{3a} 為 HCF_2 、 CF_3 ；

R^8 為苄基。

本發明另一方面為式(V-1)化合物：



(V-1)

其中基團係定義如前，

且

A-係選自 BF_4 、 $AlCl_3F$ 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl 。

較佳之式(V-1)化合物為，其中

R^1 係選自 $CHFOCF_3$ ；

R^2 為 H；

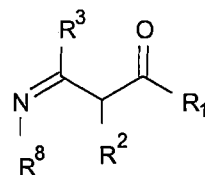
R^3 係選自 CF_2H 、 CF_3 ；

R^8 係選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基及苄基；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_{1-5} 烷基；

A-係選自 BF_4 、 $AlCl_3F$ 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl 。

本發明另一方面為式(V-2)化合物：



(V-2)

其中基團係定義如前。

較佳之式(V-2)化合物為，其中

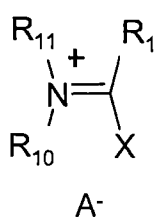
R^1 係選自 $CHFOCF_3$ ；

R^2 為 H；

R^3 係選自 CF_2H 、 CF_3 ；

R^8 係選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基及苄基。

本發明另一方面為式(II-1)化合物：



其中

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

X 係獨立選自 F、Cl 或 Br，

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -環烷基且

A-係選自 BF_4 、 $AlCl_3F$ 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl 。

一般定義

於本發明內文中，"鹵素"(Hal)之詞，除非有不同定義，包括那些選自包括氟、氯、溴及碘之基團的元素，宜為氟、氯及溴，更宜為氟及氯。

經任意取代之基團可為經單-或多取代，其中於多取代之情況下之取代基可相同或不同。

鹵烷基：直鏈或分支具有 1 至 6 個且宜為 1 至 3 個碳原子之烷基基團(如上所指明)，其中於這些基團中之一些或所有的氫原子可被如上所指明之鹵素原子所代替，例如(但非侷限於) C_1 - C_3 -鹵烷基如氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯、2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基及 1,1,1-三氟丙-2-基。此定義亦適用於當鹵烷基作為複合式取代基之一部份時，例如鹵烷基胺基烷基等，除非另有定義。宜為被一個或多個鹵素原子所取代之烷基基團，例如三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CHF_2)、 CF_3CH_2 、 CF_2Cl 或 CF_3CCl_2 。

於本發明內文中，除非有不同定義，烷基基團為直鏈或分支飽和烴基基團。 C_1 - C_{12} -烷基之定義包括本文中烷基基團之最大定義範圍。具體言，此定義包括，例如，甲基、乙基、正-、異丙基、正-、異-、第二-及第三-丁基、正-戊基、正-己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正-庚基、正-壬基、正-癸基、正-十一基或正-十二基之意義。

於本發明內文中，除非有不同定義，烯基基團為直鏈或分支含有至少一個單一不飽和度(雙鍵)之烴基基團。 C_2 - C_{12} -烯基之定義包括本文中烯基基團之最大定義範圍。具體言，此定義包括，例如，乙烯基；烯丙基(2-丙烯基)、異丙烯基(1-甲基乙烯基)、丁-1-烯基(crotyl)、丁-2-烯基、丁-3-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基、庚-1-烯基、庚-2-烯基、庚-3-烯基、庚-4-烯

基、庚-5-烯基、庚-6-烯基、辛-1-烯基、辛-2-烯基、辛-3-烯基、辛-4-烯基、辛-5-烯基、辛-6-烯基、辛-7-烯基、壬-1-烯基、壬-2-烯基、壬-3-烯基、壬-4-烯基、壬-5-烯基、壬-6-烯基、壬-7-烯基、壬-8-烯基、癸-1-烯基、癸-2-烯基、癸-3-烯基、癸-4-烯基、癸-5-烯基、癸-6-烯基、癸-7-烯基、癸-8-烯基、癸-9-烯基、十一-1-烯基、十一-2-烯基、十一-3-烯基、十一-4-烯基、十一-5-烯基、十一-6-烯基、十一-7-烯基、十一-8-烯基、十一-9-烯基、十一-10-烯基、十二-1-烯基、十二-2-烯基、十二-3-烯基、十二-4-烯基、十二-5-烯基、十二-6-烯基、十二-7-烯基、十二-8-烯基、十二-9-烯基、十二-10-烯基、十二-11-烯基、丁-1,3-二烯基或戊-1,3-二烯基之意義。

於本發明內文中，除非有不同定義，炔基基團為直鏈，分支或環狀含有至少一個雙不飽和度(叁鍵)之烴基基團。C₂-C₁₂-炔基之定義包括於本中對於炔基基團所定義之最大範圍。尤其是，此定義包括，例如，乙炔基(乙炔基(acetylenyl))、丙-1-炔基及丙-2-炔基之意義。

環烷基：具有 3 至 8 個且宜為 3 至 6 個碳環員之單環，飽和烴基基團，例如(但非侷限於)環丙基、環戊基及環己基。此定義亦適用於當環烷基作為複合式取代基之一部份時，例如環烷基烷基等，除非另有定義。

於本發明內文中，除非有不同定義，芳基基團為芳族烴基基團，其可具有一個、二個或多個選自 O、N、P 及 S 之雜原子。C₆-18-芳基之定義包括於本中對於具有 5 至 18 個骨架原子之芳基基團所定義之最大範圍，其中該碳原子可更換為雜原子。尤其是，此定義包括，例如，苯基、環庚三烯基、環辛四烯基、萘基及蔥基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-

嘔二唑-3-基、1,2,4-嘔二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-嘔二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基及1,3,4-三唑-2-基、1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基、3-嗒吡基、4-嗒吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、1,3,5-三吡-2-基及1,2,4-三吡-3-基之意義。

於本發明內文中，除非有不同定義，芳基烷基基團(芳烷基基團)為經芳基基團取代之烷基基團，其可具有一個 C_{1-8} -伸烷基鏈且可，於芳基骨架上，具有一個或多個選自 O、N、P 及 S 之雜原子。 C_{7-19} -芳烷基基團之定義包括於本中對於在骨架及烯基鏈上具有全部 7 至 19 個原子之芳基烷基基團所定義之最大範圍。尤其是，此定義包括，例如，苄基及苯基乙基之意義。

於本發明內文中，除非有不同定義，烷基芳基基團(烷芳基基團)為可經烷基基團取代之芳基基團，其可具有一個 C_{1-8} 伸烷基鏈且可，於芳基骨架上，具有一個或多個選自 O、N、P 及 S 之雜原子。 C_{7-19} -烷基芳基基團之定義包括於本中對於在骨架及烯基鏈上具有全部 7 至 19 個原子之烷基芳基基團所定義之最大範圍。具體言，此定義包括，例如，甲苯基或 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二甲基苯基之意義。

於本發明內文中所使用之詞-中間體係說明於根據本發明之方法中所產生且係製備用於進一步之化學過程中，並於其中消耗或使用以便轉換為另一物質之物質。該中間體通常可被分離並立即儲存，或可未經預先分離而使用於隨即之反應步驟中。"中間體"之詞亦包括該在多段式反應(層次反應)中瞬間出現之通常不穩定且短暫的中間體，且可分配反應能量分佈的局部最小值。

本發明化合物可以任何不同可能之異構型式之混合物出現，尤其是立體異構物，例如 E 及 Z 異構物，蘇及赤異構物，及光學異構物，但如果適當亦可為互變異構體。E 及 Z 異構物兩者，係以蘇及

赤異構物，以及光學異構物，任何此等異構物之混合物，以及可能的互變異構型式來涵蓋並請求。

【圖式簡單說明】

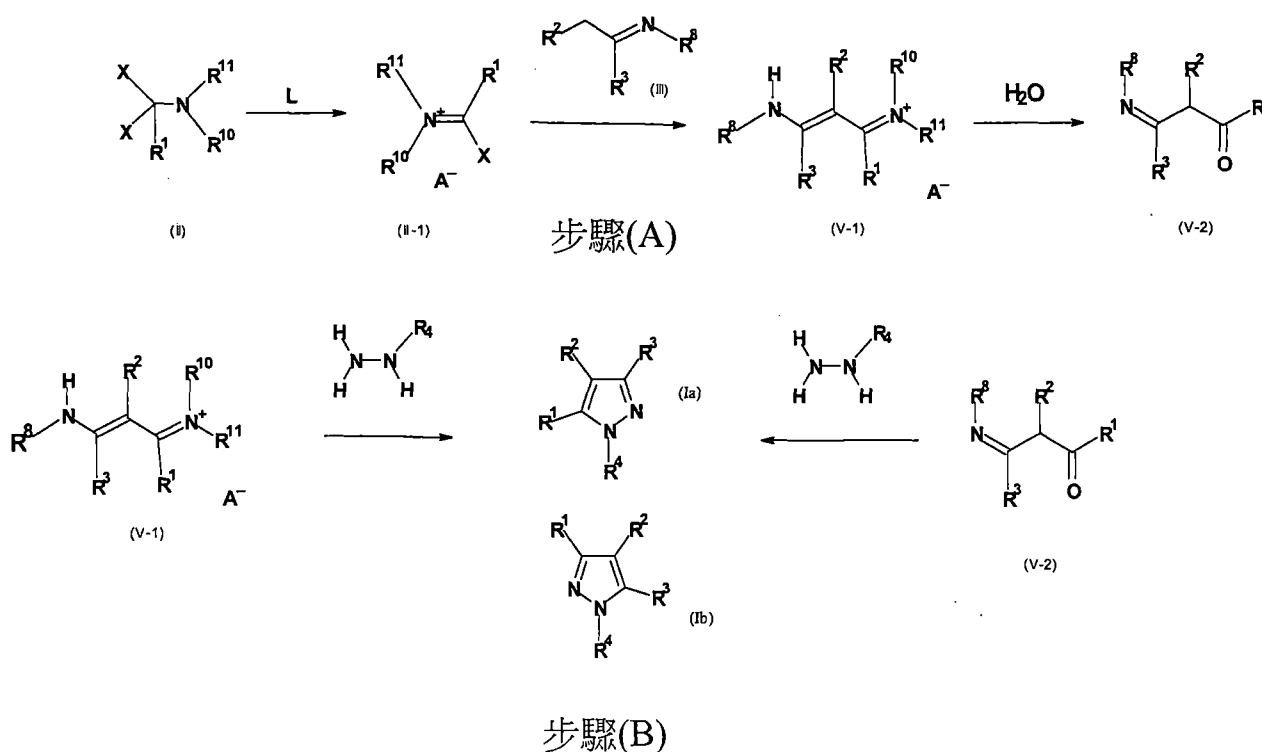
無

【實施方式】

製法說明

製法係闡述於方案 1：

方案 1：



於步驟(A)中，式(II)之 α,α -二鹵烷基胺係首先，於一路易士酸 [L]存在之下，與式(III)化合物進行反應而形成式(II-1)化合物。式(II-1)化合物係新穎的。

較佳之通式(II)化合物為 N,N-二甲基-1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)-乙胺、N,N-二乙基-1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)-乙胺、N,N-二甲

基-1,1,2-三氟-2-(五氟乙氧基)-乙胺、N,N-二乙基-1,1,2-三氟-2-(五氟乙氧基)-乙胺、N,N-二甲基-1,1,2-三氟-2-(三氟硫甲基)-乙胺、及 N,N-二乙基-1,1,2-三氟-2-(三氟硫甲基)-乙胺。

通式(II)化合物係用作為胺基烷基化劑。較佳者為 N,N-二甲基-1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)-乙胺、N,N-二乙基-1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)-乙胺。這些 α,α -二鹵胺可被製備(參見 Maslennikov, I. G.; Eremin, K. I. Russ. J. Gen. Chem. 2011, 81, 1741-1742, CAN 155 : 509447)。

於根據本發明之較佳具體例中， α,α -二鹵烷基胺係首先與路易斯酸[L]，例如 BF_3 、 AlCl_3 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl 進行反應且然後將含式(III)化合物之混合物以物質或溶解於適當溶劑而加入(參見 WO 2008/022777)。

α,α -二鹵烷基胺可與路易斯酸進行反應(根據 WO 2008/02277 之教示製備式(II-1)之亞銨鹽類)。根據本發明，該反應係於 -20°C 至 $+40^\circ\text{C}$ 之溫度時進行，宜於 -20°C 至 $+30^\circ\text{C}$ 之溫度時，更宜於 -10 至 20°C 及於標準壓力下進行。由於 α,α -二鹵烷基胺之水解敏感性，該反應係於無水裝置中於惰性氛圍下進行。

反應時間並非關鍵且可，根據批次規模及溫度，在幾分鐘及數小時之範圍間選擇。

根據本發明，1 莫耳路易斯酸[L]係與等莫耳量之式(II)之 α,α -二鹵烷基胺進行反應。

為了根據本發明之製法，1 至 2 莫耳，宜為 1 至 1.5 莫耳，最宜為 1 至 1.2 莫耳之式(II) α,α -二鹵烷基胺係與 1 莫耳式(III)化合物進行反應。

適當溶劑為，例如，脂族、脂環族或芳族烴類，例如石油醚、正-己烷、正-庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷，及鹵化之烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷；醚類如二乙基醚、二異丙基醚、甲基第

三-丁基醚、甲基第三-戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；腈類如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苄腈；醯胺類如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯替苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基偶磷醯胺；亞砷類如二甲亞砷或砷類如烷砷。特別佳者為，例如，THF、乙腈、醚類、甲苯、二甲苯、氯苯、正-己烷、環己烷或甲基環己烷，且極佳者為，例如，乙腈、THF、醚或二氯甲烷。

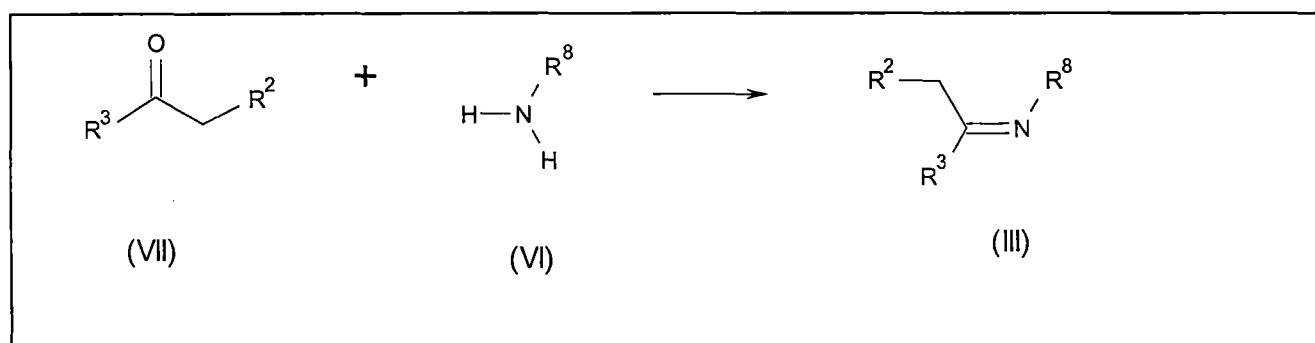
式(V-1)中間體可使用於環化步驟中而不需事先處理。

或者，該中間體(V-1)可藉由適當處理步驟而單離，特性化及任意的進一步純化或轉型為烯胺基酮類(enaminoketones) (V-2)。

於用水處理化合物(V-1)之期間形成了化合物(V-2)，為了達到(V-1)完全轉化為(V-2)，1 莫耳之式(V-1)化合物係使用 1 莫耳至 50 莫耳，宜為 2 至 20 莫耳之水。進行此轉型反應時並未改變溶劑。化合物(V-2)亦可單離及額外純化，或於步驟(B)中於用式 $\text{NH}_2\text{-NHR}^4$ 之肼處理時直接轉化為式(I)之吡啶。

起始酮亞胺(III)可製自酮類(VII)及胺類(VI)。

方案 2：



根據本發明之化合物(VII)與(VI)之反應係於-40 °C 至+120 °C 之溫度時進行，宜在+20 °C 至+100 °C 之溫度，更宜在+20 °C 至+60 °C 及於標準壓力下進行。

於根據本發明之製法中，0.9 至 2 莫耳，宜為 1 至 1.8 莫耳，最宜為 1 至 1.5 莫耳之式(VI)化合物係與 1 莫耳式(VII)化合物進行反應。

反應時間並非關鍵且可，根據批次規模及溫度，在數小時及許多小時之範圍間選擇。

適當的溶劑為，例如，脂族、脂環族或芳族烴類，例如石油醚、正-己烷、正-庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷、及鹵化之烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷，醚類如二乙基醚、二異丙基醚、甲基第三-丁基醚、甲基第三-戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；腈類如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苄腈；醯胺類如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯替苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基偶磷醯胺；亞砷類如二甲亞砷或砷類如烷砷，醇類如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇。特別佳者為，例如，THF、乙腈、醚類、甲苯、二甲苯、氯苯、正-己烷、環己烷或甲基環己烷、乙醇且極佳者為，例如，乙腈、THF、乙醚、二氯甲烷、乙醇。

步驟(B)

根據本發明，1莫耳之式(V-1或V-2)化合物係使用1莫耳至2莫耳，宜為1至1.5莫耳之式NH₂-NHR之肼。

於步驟(B)中，式(V-1 或 V-2)化合物之環化反應係於-40 °C 至 +80 °C，宜於+20 °C 至+70 °C 之溫度時，更宜於+30°C 至+60 °C 及於標準壓力下進行。

反應時間並非關鍵且可，根據批次規模，而於相當大的範圍間選擇。

典型地，該於步驟(B)之環化反應於未改變溶劑時進行。

典型地，該式(V-1 及 V-2)化合物之環化反應係於酸性條件下進行。

宜為無機酸，例如 H_2SO_4 、 HCl 、 HF 、 HBr 、 HI 、 H_3PO_4 或有機酸，例如 CH_3COOH 、 CF_3COOH 、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸。

根據本發明，1 莫耳之式(V-I, V-II)化合物係使用 0.1 莫耳至 2 莫耳，宜為 0.1 至 1.5 莫耳之酸。適當溶劑為，例如，脂族、脂環族或芳族烴類，例如石油醚、正-己烷、正-庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷、及鹵化之烴類，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、二氯乙烷或三氯乙烷、醚類如二乙基醚、二異丙基醚、甲基第三-丁基醚、甲基第三-戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；醇類如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇、腈類如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯甲腈；醯胺類如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯替苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基偶磷醯胺；亞砷類如二甲亞砷或砷類如烷砷。特別佳者為，例如，乙腈、甲苯、二甲苯、氯苯、正-己烷、環己烷或甲基環己烷，且極佳者為，例如，乙腈、THF、甲苯或二甲苯。於反應終止後，例如，將溶劑移除並將產物藉由過濾法單離，或首先將產物用水清洗並萃取，將有機相移除並將溶劑於減壓下移除。

然後式(Iab)化合物，其中 $\text{R}^2 = \text{COOR}^4$ ，可轉化為式(I) $\text{R}^2 = \text{COOH}$ 之吡啶酸。

本發明化合物(Ia)及(Ib)係使用於活性殺真菌組成份之製備法中。

實例 1

N,N-二甲基-1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)-乙胺(II-1)

於使用乾冰/丙酮浴之惰性氛圍中，將 1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)乙烯(0.44 mL, 3.97 mmol)於 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 時液化並置入裝設有磁力攪拌棒之密封管中。將二甲基胺(2M 於 THF, 2 mL, 4 mmol)溶液經由注射器加入，將混合物於 20 分鐘期間升溫至最高 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 以避免 THF

之聚合反應。所形成之產物未經純化即使用於進一步之轉化反應。

實例 2

3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶(I-1)。

於一含有N,N-二甲基-1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)-乙胺(II-1) (3.95 mmol)之混合溶液中，經由注射器加入BF₃-Et₂O (0.5 mL, 3.95 mmol)。將溶液劇烈攪拌15分鐘。然後將產生的雙相混合物於惰性氛圍中添加至一含有N-苄基-1,1,1-三氟丙-2-亞胺(660 mg, 3.28 mmol)於蒸餾THF(4 mL)之溶液中經由注射器填充至Schlenk槽。將混合物於室溫攪拌30分鐘。將胼水合物(0.24 mL, 4.89 mmol)經由注射器加入，接著快速加入濃H₂SO₄(0.08 mL, 1.5 mmol)，均經由注射器。將混合物再次於室溫攪拌1小時。然後將混合物於真空中蒸發(>200 mbar, 最高45 °C)。

將粗產物藉由閃蒸色層分離法予以純化(Et₂O 於戊烷 0 至 20%)。

產量：500mg, 60%；褐色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si) : δ = 12.2 (s.br, NH), 6.78 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57.5 Hz), 6.77 (s, CH_{arom}), ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃) : δ = -60.0 (d, CHFOCF₃, 4J_{H-F} = 5 Hz), -62.3 (s, CF₃), -121.7 (qd, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57 Hz, 4J_{H-F} = 5 Hz) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si) : δ = 140.8 (m, CCF₃ 及 CCHFOCF₃), 120.3 及 121.0 (CF₃ 及 OCF₃, 1J_{C-F} = 269 及 262 Hz), 104.0 (CH_{arom}), 99.1 (dd, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 230 Hz, 3J_{C-F} = 3.5 Hz) ppm。

HRMS (ESI), C₆H₄F₇N₂O [M+H] 計算值：253.0206。實測值：253.0213。

實例 3

3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-5-(全氟乙基)-1H-吡啶(I-2)。(製備法參見實

例2，使用N-苄基-3,3,4,4,4-五氟丁-2-亞胺(500 mg, 1.73 mmol)及 II-1(2.08 mmol)。

產量：99% (藉由¹⁹F NMR)；黃色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si) : δ = 12.59 (s.br, NH), 6.82 (s, CH_{arom}), 6.79 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57.5 Hz) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃) : δ = -59.9 (d, CHFOCF₃, 4J_{H-F} = 5 Hz), -85.1 (s, CF₂CF₃), -113.6 (s, CF₂CF₃), -121.8 (dq, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57.4 Hz, 4J_{H-F} = 4.9 Hz) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si) : δ = 140.9及139.2 (m, CCHFOCF₃ 及CC₂F₅), 120.7 (q, CHFOCF₃, J = 263 Hz), 118.4 (qt, CF₂CF₃, 1J_{C-F} = 286 Hz, 2J_{C-F} = 40 Hz), 109.8 (tq, CF₂CF₃, 1J_{C-F} = 252 Hz, 2J_{C-F} = 40 Hz), 105.2 (CH_{arom}), 98.8 (dd, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 230 Hz, 3J_{C-F} = 2.5 Hz) ppm。

HRMS (ESI), C₇H₄F₉N₂O [M+H]計算值: 303.0174。實測值: 303.0168。

b.p. 80-82°C。

實例4

混合物 3-(二氟甲基)-5-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶及 5-(二氟甲基)-3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶 (7 : 3)。(製備法參見實例 2，使用 N-苄基-1,1-二氟丙-2-亞胺(3.35 mmol)及 II-1 (3.97 mmol))

產量：84% (藉由¹⁹F NMR, 7/3 I-3 : I-4, 二個異構物係藉由色層分離法而分離)；兩者均為黃色油。

3-(二氟甲基)-5-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶 (I-3)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si) : δ = 6.71 (dt, CHF₂, 2J_{H-F} = 53.5 Hz, 4J_{H-F} = 1.2 Hz), 6.70 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57 Hz), 4.00 (s, NCH₃), 6.68 (s, CH_{arom}) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃) : δ = -59.3 (m, OCF₃), -113.4 (m, CHF₂, 2J_{H-F} = 53.5 Hz), -119.8 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57.5 Hz)

ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 144.8 (d, CCHFOCF₃, 2J_{C-F} = 29 Hz), 136.9 (t, CCHF₂, 2J_{C-F} = 26 Hz), 121.1 (q, OCF₃, 1J_{C-F} = 261 Hz), 108.3 (t, CHF₂, 1J_{C-F} = 237 Hz), 105.3 (t, CH_{arom}), 101.0 (qd, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 227 Hz, 3J_{C-F} = 4 Hz), 38.5 (NCH₃), ppm。

HRMS (ESI), C₇H₇F₆N₂O [M+H]計算值: 249.0457。實測值: 249.0460。

5-(二氟甲基)-3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡啶 (I-4)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 6.76 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 56 Hz), 6.68 (s, CH_{arom}), 6.64 (t, CHF₂, 2J_{H-F} = 55 Hz), 3.98 (s, NCH₃) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃): δ = -59.6 (d, OCF₃, 4J_{H-F} = 5.5 Hz), -112.2 (d, CHF₂, 2J_{H-F} = 55 Hz), -121.6 (qd, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 56 Hz, 4J_{H-F} = 5.5 Hz) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 145.7 (t, CCHF₂, 2J_{C-F} = 30 Hz), 135.5 (d, CCHFOCF₃, 2J_{C-F} = 26 Hz), 120.8 (q, OCF₃, 1J_{C-F} = 263 Hz), 110.5 (t, CHF₂, 1J_{C-F} = 234 Hz), 104.8 (CH_{arom}), 98.5 (qd, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 228 Hz, 3J_{C-F} = 4 Hz), 38.5 (NCH₃), ppm。

HRMS, C₇H₇F₆N₂O [M+H]計算值: 249.0457。實測值: 249.0458。

實例 5

3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶 (I-5)。(根據實例2來製備, 使用N-苄基-1,1,1-三氟丙-2-亞胺(3.35 mmol)及II-1 (3.97 mmol))

產量: 66% (藉由¹⁹F NMR); 黃色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 6.84 (s, CH_{arom}), 6.71 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57 Hz), 4.02 (s, NCH₃) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃): δ = -59.3 (d, CHFOCF₃, 4J_{H-F}

= 5 Hz), -60.9 (s, CF₃), -120.1 (qd, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57 Hz, 4J_{H-F} = 5.4 Hz) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 144.8 (d, CCHFOCF₃, 1J_{C-F} = 30 Hz), 133.6 (CCF₃, 2J_{C-F} = 40 Hz), 121.0及119.6 (q, OCF₃及CF₃, 1J_{C-F} = 261及269 Hz), 105.8 (CH_{arom}), 100.8 (qd, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 227 Hz, 3J_{C-F} = 4 Hz), 38.6 (NCH₃) ppm。

HRMS (ESI), C₇H₆F₇N₂O [M+H]計算值: 267.0363。實測值: 267.0347。

實例6

3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1-甲基-5-(全氟乙基)-1H-吡啶(I-6)。(根據實例2來製備, 使用N-苄基-1,1,1-三氟丙-2-亞胺(3.35 mmol)及II-1 (3.97 mmol))

產量: 81% (藉由¹⁹F NMR); 黃色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 6.84 (s, CH_{arom}), 6.72 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57.2 Hz), 4.04 (s, NCH₃) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃): δ = -59.3 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 5.4 Hz), -83.9 (s, CF₂CF₃), -110.7 (CF₂CF₃), -120.3 (dq, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 57.2 Hz, 4J_{H-F} = 5.3 Hz) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 145.2 (d, CCHFOCF₃, 2J_{C-F} = 29.5 Hz), 131.6 (t, CC₂F₅, 2J_{C-F} = 28.7 Hz), 121.1 (q, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 262 Hz), 118.6 (qt, CF₂CF₃, 1J_{C-F} = 286.3 Hz, 2J_{C-F} = 37.2 Hz), 109.9 (tq, CF₂CF₃, 1J_{C-F} = 253.5 Hz, 2J_{C-F} = 40 Hz), 107.4 (CH_{arom}), 100.7 (dd, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 227.4 Hz, 4J_{C-F} = 4.3 Hz), 39.5 (NCH₃) ppm。

HRMS (ESI), C₈H₆F₉N₂O [M+H]計算值: 317.0331。實測值: 317.0298。

實例7

(E/Z)-N-(4-(苄基胺基)-1,5,5-三氟-1-(三氟甲氧基)戊-3-烯-2-亞

基)-N-甲基四甲基氯化胺(methanaminium)四氟硼酸鹽(V-1-1)。

於使用乾冰/丙酮浴之惰性氛圍中，將1,1,2-三氟-2-(三氟甲氧基)乙烯(0.44 mL, 3.97 mmol)於-78 °C時液化並置入裝設有磁力攪拌棒之密封管中。將二甲基胺溶液(2M於THF, 2 mL, 4 mmol)經由注射器加入，將混合物於20分鐘期間升溫至最高20 °C。將BF₃-Et₂O (0.51 mL, 4.02 mmol)經由注射器加入，將溶液劇烈攪拌15分鐘。然後將產生的雙相混合物於惰性氛圍中添加至一含有N-苄基-1,1-二氟丙-2-亞胺(728 mg, 3.97 mmol)於蒸餾THF (0.8-1莫耳/L)之溶液中經由注射器填充至Schlenk槽。將混合物於室溫攪拌30分鐘。將混合物於真空中直接濃縮，而得到呈濃厚橙色油之對胺基苯酚硫酸鹽(vinamidinium)中間體(1.62 g, 92%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN; Me₄Si): δ = 8.33 (s.br, NH), 7.47至7.35 (m, 5H, arom), 6.81 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 54.1 Hz), 6.64 (t, CHF₂, 2J_{H-F} = 52.6 Hz), 5.14 (s, CHCN(Me)₂), 4.56 (d, CH₂NH), 3.35 (s.br, C=N(CH₃)₂) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN; CFCl₃): δ = -59.8 (d, CHFOCF₃, 4J_{H-F} = 4.8 Hz), -120.6 (d, CHF₂, 2J_{H-F} = 53.1 Hz), -129.1 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 54.5 Hz), -151.5 (s, BF₄⁻) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN; Me₄Si): δ = 164.6 (d, COCHFOCF₃, 2J_{C-F} = 25.4 Hz), 159.9 (t, CCHF₂, 2J_{C-F} = 23.3 Hz), 135.4, 130.0, 129.5, 129.0 (arom.), 121.6 (q, OCF₃, 1J_{C-F} = 263.3 Hz), 111.0 (td, CHF₂, 1J_{C-F} = 244.8 Hz, 5J_{C-F} = 4.3 Hz), 100.9 (d, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 238.3 Hz), 87.3 (CHCN⁺(Me)₂), 49.8 (CH₂NH) ppm。

實例 8

(E/Z)-4-(苄基胺基)-1,5,5-三氟-1-(三氟甲氧基)戊-3-烯-2-酮(V-2-1)。

將(E/Z)-N-(4-(苄基胺基)-1,5,5-三氟-1-(三氟甲氧基)戊-3-烯-2-亞基)-N-甲基四甲基氯化胺四氟硼酸鹽(V-1-1) (1.62 g, 3.66 mmol)

溶解於10 ml之Et₂O中，接著加入1 ml水及1 mL之1N HCl，接著將該混合物(溶液之pH係介於3-4)予以劇烈攪拌。將混合物於室溫攪拌1小時，並將有機層分離，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並於真空中蒸發，而得到呈橙色油之(V-2-1) (1.08 g, 3.30 mmol, 83 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 10.64 (s.br, NH), 7.40至7.28 (m, 5H, arom), 6.18 (t, CHF₂, 2J_{H-F} = 53.2 Hz), 5.81 (d, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 56.9 Hz), 5.68 (s, CHCO), 4.65 (d, CH₂NH) ppm。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃): δ = -59.3 (d, CHFOCF₃, 4J_{H-F} = 4.7 Hz), -119.3 (d, CHF₂, 2J_{H-F} = 53.1 Hz), -135.5 (dq, CHFOCF₃, 2J_{H-F} = 56.6 Hz, 4J_{H-F} = 4.6 Hz) ppm。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃; Me₄Si): δ = 185.5 (d, C=O, 2J_{C-F} = 25.3 Hz), 157.3 (t, CCHF₂, 2J_{C-F} = 22.0 Hz), 136.1, 129.2, 128.4, 127.3 (arom), 121.2 (q, OCF₃, 1J_{C-F} = 261 Hz), 111.0 (t, CHF₂, 1J_{C-F} = 245 Hz), 101.3 (dq, CHFOCF₃, 1J_{C-F} = 245 Hz, 3J_{C-F} = 2.5 Hz), 87.8 (t, CHCO, 3J_{C-F} = 77.2 Hz), 48.1 (CH₂NH) ppm。

根據實例 2, (V-2-1)與胼-水合物之相互作用可得到 5-(二氟甲基)-3-(氟(三氟甲氧基)甲基)-1H-吡啶, 產率 85 %。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

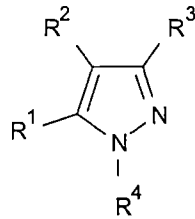
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

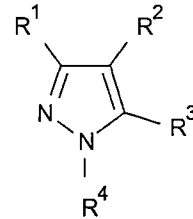
無

申請專利範圍

1. 一種製備式(Ia)及(Ib)之 3,5-雙(鹵烷基)吡唑的方法，



(Ia)



(Ib)

其中

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

R^2 係選自 H、鹵素、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、 CN 及 $(C=O)NR^6R^7$ ；

R^3 係各自獨立選自 C_1 - C_6 -鹵烷基烷基；

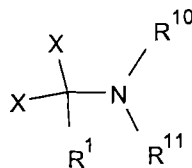
R^4 係選自 H、 C_1 - C_8 -烷基、芳基、吡啶基；

R^5 係選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鏈接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員環，

其特點為於步驟(A1)中，式(II) α,α -二鹵烷基胺，



(II)

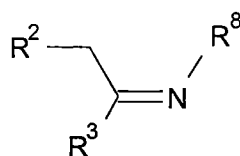
其中

R^1 係選自 C_1-C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1-C_6 -鹵烷基-硫醚類；

X 係獨立選自 F、Cl 或 Br，

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_1-6 -烷基、 C_3-8 -環烷基，

係於路易士酸存在之下與式(III)化合物進行反應，



(III)

其中

R^8 係選自 C_1-12 -烷基、 C_3-8 -環烷基、苄基；

R^2 係選自 H、鹵素、COOH、 $(C=O)OR^5$ 、CN 及 $(C=O)NR^6R^7$ ；

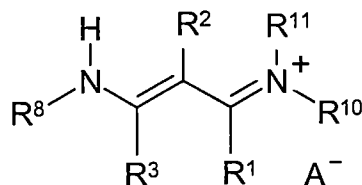
R^3 係各自獨立選自 C_1-C_6 -鹵烷基烷基；

R^5 係選自 C_1-12 -烷基、 C_3-8 -環烷基、 C_6-18 -芳基、 C_7-19 -芳基烷基及 C_7-19 -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_1-12 -烷基、 C_3-8 -環烷基、 C_6-18 -芳基、 C_7-19 -芳基烷基及 C_7-19 -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員環，

而形成式(V-1)化合物，



(V-1)

其中 A-為 BF_4 、 $AlCl_3F$ 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl ；

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

R^2 係選自 H、鹵素、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、 CN 及 $(C=O)NR^6R^7$ ；

R^3 係各自獨立選自 C_1 - C_6 -鹵烷基烷基；

R^5 係選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、 C_6 - 18 -芳基、 C_7 - 19 -芳基烷基及 C_7 - 19 -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員環，

R^8 係選自 C_1 - 12 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基、苄基；

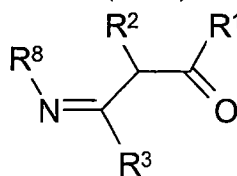
R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_1 - 6 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基，

及於步驟(B)中，於肼 H_2N-NHR^4 (IV)存在之下，其中

R^4 係選自 H、 C_1 - C_8 烷基、芳基或吡啶基，

進行(V-1)之環化反應而形成(Ia/Ib)。

2. 根據請求項 1 之方法，其特點為於步驟(A2)中，化合物(V-1)係進一步與水進行反應而成為式(V-2)化合物



(V-2)

其中

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

R^2 係選自 H、鹵素、 $COOH$ 、 $(C=O)OR^5$ 、 CN 及 $(C=O)NR^6R^7$ ；

R^3 係各自獨立選自 C_1 - C_6 -鹵烷基烷基；

R^5 係選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、 C_{6-18} -芳基、 C_{7-19} -芳基
 烷基及 C_{7-19} -烷基芳基；

R^6 及 R^7 係各自獨立選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、 C_{6-18} -芳基、
 C_{7-19} -芳基烷基及 C_{7-19} -烷基芳基，或其中

R^6 及 R^7 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一四-、五-或六員
 環，

R^8 係選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、苄基；

及於步驟(B)中，於胼 H_2N-NHR^4 (IV)存在之下，其中

R^4 係選自 H、 C_1 - C_8 烷基、芳基或吡啶基，

進行(V-2)之環化反應而形成(Ia/Ib)。

3. 根據請求項 1 或 2 之方法，其特點在於式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、
 (IV)、(V-1)及(V-2)中之基團為

R^1 係選自 CHF-OCF₃ (氟(三氟甲氧基)甲基)、CHF-OC₂F₅ (氟
 (五氟乙氧基)甲基)、CHF-SCF₃ (氟(三氟硫甲基)甲基)、
 CHF-SC₂F₅ (氟(五氟硫乙基)甲基)；

R^2 係選自 H、F、Cl、Br、COOCH₃、COOC₂H₅、COOC₃H₇、
 CN 及 CON(CH₃)₂、CON(C₂H₅)₂；

R^3 係選自二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、
 氯二氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙
 基、2-氯-2-氟乙基、2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三
 氯乙基、四氟乙基 (CF₃CFH)、五氟乙基及 1,1,1-三氟丙-2-基；

R^4 係選自 H、 C_1 - C_8 -烷基、芳基、吡啶基；

R^8 係各自獨立選自甲基、乙基、正-、異-丙基、正-、異-、
 第二-及第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苄基、
 苄基、苄基乙基、 C_{7-19} -烷基芳基、甲苯基、2,3-、2,4-、2,5-、
 2,6-、3,4-或 3,5-二甲基苯基；

X 係獨立選自 F 或 Cl；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基、 C_{7-19} -芳基
烷基或

R^{10} 及 R^{11} 與其等所鍵接之氮原子可一起形成一五員環。

4. 根據請求項 1 或 2 之方法，其特點在於式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、
(IV)、(V-1)及(V-2)中之基團

R^1 係選自氟(三氟甲氧基)甲基、氟(五氟乙氧基)甲基；

R^2 係選自 H、Cl、CN、 $COOC_2H_5$ ；

R^3 係選自三氟甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、五氟乙基；

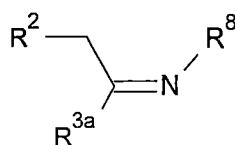
R^4 係選自 H、甲基、乙基、正-、異丙基、正-、異-、第二-
及第三-丁基、正-戊基、正-己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基
丁基、芳基；

R^8 係選自甲基、乙基、正-、異-丙基、正-、異-、第二-及第
三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苄基、 C_7-C_{19} -烷
基芳基；

X 係獨立選自 F 或 Cl；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -環烷基。

5. 一種式(III-a)化合物



(III-a) ,

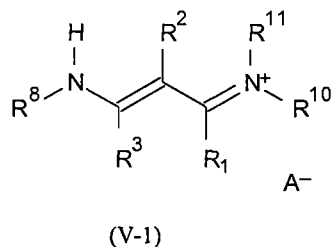
其中

R^2 為 H ,

R^{3a} 為 HCF_2 、 CF_3 ;

R^8 為苄基。

6. 一種式(V-1)化合物



其中

R^1 係選自 CHFOCF_3 ；

R^2 為 H ；

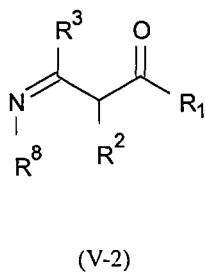
R^3 係選自 CF_2H 、 CF_3 ；

R^8 係選自 C_1 - C_{12} -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基及苄基 ；

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_1 - C_5 -烷基 ；

A^- 係選自 BF_4^- 、 AlCl_3F^- 、 $\text{AlF}_2\text{Cl}_2^-$ 、 AlF_3Cl^- 。

7. 一種式(V-2)化合物



其中

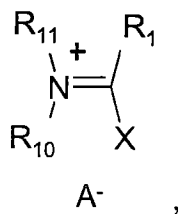
R^1 係選自 CHFOCF_3 ；

R^2 為 H ；

R^3 係選自 CF_2H 、 CF_3 ；

R^8 係選自 C_1 - C_{12} -烷基、 C_3 - C_8 -環烷基及苄基 。

8. 一種式(II-1)化合物：



其中

R^1 係選自 C_1 - C_6 -鹵烷基-醚類或 C_1 - C_6 -鹵烷基-硫醚類；

X 係獨立選自 F 、 Cl 或 Br ，

R^{10} 及 R^{11} 係各自獨立選自 C_1 - 6 -烷基、 C_3 - 8 -環烷基且

A^- 係選自 BF_4 、 AlCl_3F 、 AlF_2Cl_2 、 AlF_3Cl 。