

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97149061

※ 申請日期：97.12.16

※IPC 分類：C07D ^{401/04} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D ^{231/14} (2006.01)

製備 2-胺基-5-氰基苯甲酸衍生物之方法

PROCESS FOR PREPARING 2-AMINO-5-CYANOBENZOIC ACID
DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商杜邦股份有限公司

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

馬瑞安 迪 麥克奈海

MECONNAHEY, MIRIAM D.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德來懷州威明頓市馬卡第街1007號

1007 MARKET STREET, WILMINGTON, DELAWARE 19898, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 唐諾 J 杜馬斯
DUMAS, DONALD J.
2. 亞伯特 羅倫 卡薩努諾弗
CASALNUOVO, ALBERT LOREN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年12月19日；61/008,458

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

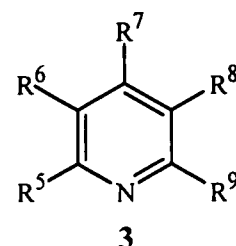
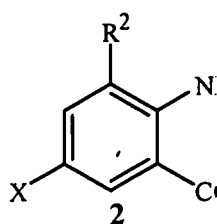
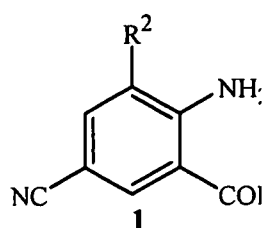
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

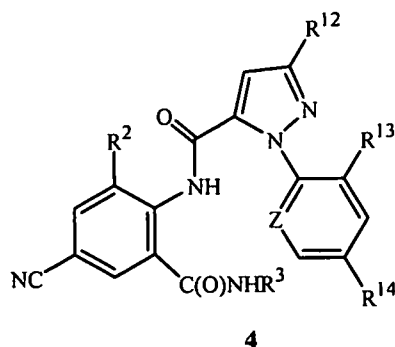
五、中文發明摘要：

本發明揭示一種用於製備式1化合物之方法，其包括使式2化合物與金屬氰化物試劑、銅(I)鹽試劑、碘鹽試劑及至少一種式3化合物接觸，



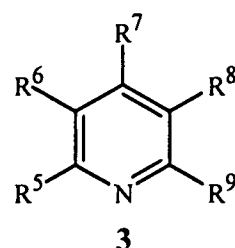
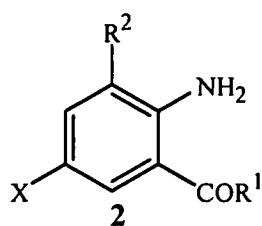
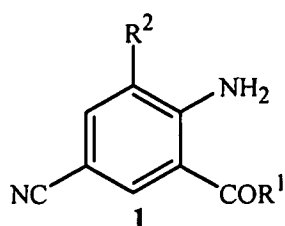
其中 R^1 係 NHR^3 或 OR^4 ； R^2 係 CH_3 或 Cl ； R^3 係 H 、 C_1 - C_4 烷基、環丙基、環丙基環丙基、環丙基甲基或甲基環丙基； R^4 係 H 或 C_1 - C_4 烷基； X 係 Br 或 Cl ；且 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 係如本揭示內容中所定義。

本發明亦揭示一種使用式1化合物以製備式4化合物之方法，其中 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及 Z 係如本揭示內容中所定義，該方法之特徵在於藉由上文所揭示之方法製備式1化合物或使用藉由上文所揭示之方法製備的式1化合物



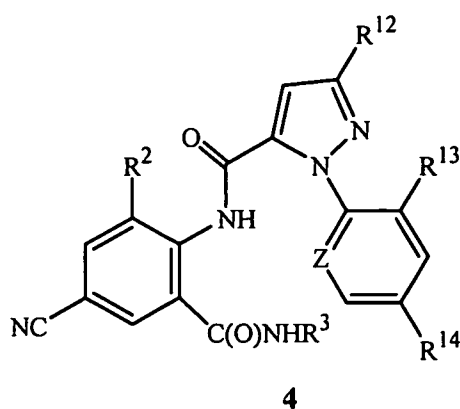
六、英文發明摘要：

Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 comprising contacting a compound of Formula 2 with a metal cyanide reagent, a copper(I) salt reagent, an iodide salt reagent and at least one compound of Formula 3



wherein R^1 is NHR^3 or OR^4 ; R^2 is CH_3 or Cl ; R^3 is H, C_1 - C_4 alkyl, cyclopropyl, cyclopropylcyclopropyl, cyclopropylmethyl or methylcyclopropyl; R^4 is H or C_1 - C_4 alkyl; X is Br or Cl; and R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are as defined in the disclosure.

Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula 4 wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and Z are as defined in the disclosure, using a compound of Formula 1 characterized by preparing the compound of Formula 1 by the method disclosed above or using a compound of Formula 1 prepared by the method disclosed above.

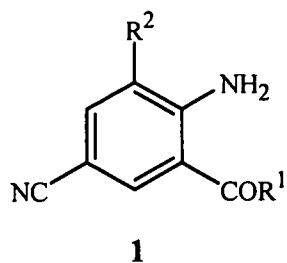


七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於製備3-經取代2-胺基-5-氰基苯甲酸及衍生物之方法。

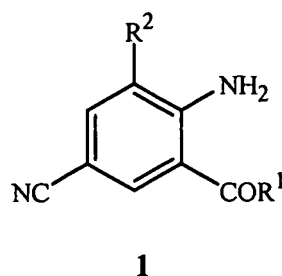
【先前技術】

人們已揭示某些2-胺基-5-氰基苯甲酸之製備及其作為製備對應殺蟲性氰基鄰胺基苯甲酸二醯胺之中間體的用途(參見，例如PCT專利公開案WO 2004/067528中之反應圖9；PCT專利公開案WO 2006/068669中之反應圖9及實例2，步驟A；及PCT專利公開案WO 2006/062978中之反應圖15及實例6，步驟B)。

然而，人們仍需要適用於迅速且經濟地提供2-胺基-5-氰基苯甲酸及衍生物之新穎或改良方法。

【發明內容】

本發明係關於一種用於製備式1化合物之方法



其中

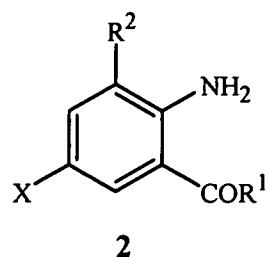
R^1 係 NHR^3 或 OR^4 ；

R^2 係 CH_3 或 Cl ；

R^3 係 H 、 C_1 - C_4 烷基、環丙基、環丙基環丙基、環丙基甲基或甲基環丙基；且

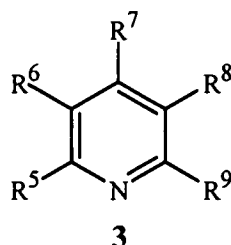
R^4 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；

該方法包括使 (1) 式 2 化合物



其中 X 係 Br 或 Cl；

與 (2) 金屬氰化物試劑、(3) 銅(I)鹽試劑、(4) 碘鹽試劑及 (5) 至少一種式 3 化合物接觸



其中

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ ；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基；或

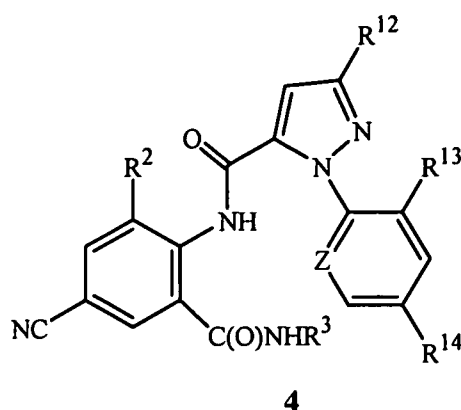
連接至同一氮之一對 R^{10} 及 R^{11} 一起作為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，各自視情況經至多 4 個獨立地
 選自 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

每一 R^{16} 獨立地為 H 或 C_1 - C_{12} 烷基；且

每一 n 獨立地為 0、1 或 2；

限制條件為當 X 係 Cl 時，則 R^2 係甲基。

本發明亦提供一種用於製備式4化合物之方法



其中

R^2 係 CH_3 或 Cl ；

R^3 係 H 、 C_1 - C_4 烷基、環丙基、環丙基環丙基、環丙基甲基或甲基環丙基；

Z 係 CR^{15} 或 N ；

R^{12} 係 Cl 、 Br 、 CF_3 、 OCF_2H 或 OCH_2CF_3 ；

R^{13} 係 F 、 Cl 或 Br ；

R^{14} 係 H 、 F 或 Cl ；且

R^{15} 係 H 、 F 、 Cl 或 Br ；

該方法使用式1化合物。該方法之特徵在於(a)藉由上文所揭示之方法自式2化合物製備式1化合物，或(b)使用藉由上文所揭示之方法製得之式1化合物作為該式1化合物。

本發明之另一相關態樣係關於上述方法之組合，包括一種製備式4化合物之方法，其包含自如上文所述之式2化合物製備式1化合物且隨後使用該式1化合物製備式4化合物。

【實施方式】

本文所用術語"包含(comprises, comprising)"、"包括(includes, including)"、"具有(has, having)"或其任一其他變形均意欲涵蓋非排他性內容。例如，包含一系列要素之組合物、製程、方法、物件或裝置並不一定僅限於此等要素，而是可包括其他未明確列出之要素或該組合物、製程、方法、物件或裝置所固有之要素。此外，除非明確說明相反之情形，否則，"或"係指包括性"或"且非指排他性"或"。例如，條件A或B可藉由下述任何一個得以滿足：A為真(或存在)且B為假(或不存在)、A為假(或不存在)且B為真(或存在)，以及A與B二者均為真(或存在)。

同樣，在本發明要素或組份前之不定冠詞"一"("a"及"an")並非意欲限制該要素或組份實例(即存在)之數量。因此，"一"("a"或"an")應視為包括一種或至少一種，且除非數目明確意指單數，否則該要素或組份之單數詞形式亦涵蓋複數形式。

在上文闡述中，單獨使用或諸如"鹵代烷基"等組合詞中所用術語"烷基"包括直鏈或具支鏈烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、或不同丁基、戊基或己基同分異構體。

術語"環丙基環丙基"指示在環丙基環上有另一環丙基取代。"環丙基環丙基"之實例包括1,1'-雙環丙基-1-基、1,1'-雙環丙基-2-基及不同的順式-及反式-環丙基環丙基同分異構體，例如，(1R,2S)-1,1'-雙環丙基-2-基及(1R,2R)-1,1'-雙環丙基-2-基。

"烷氧基"包括(例如)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及不同的丁氧基、戊氧基及己氧基同分異構體。

單獨使用或諸如"鹵代烷基"等組合詞中之術語"鹵素"包括氟、氯、溴或碘。而且，當用於諸如"鹵代烷基"等組合詞中時，該烷基可部分或全部經相同或不同之鹵素原子取代。"鹵代烷基"之實例包括 F_3C 、 $ClCH_2$ 、 CF_3CH_2 及 CF_3CCl_2 。

在本發明中，比率通常係以相對數字1之單個數字加以陳述；例如，比率4意指4：1。

本文所用術語"氰離子當量"在提及包含一個或多個氰基基團之化合物時係指每莫耳含氰基化合物之氰離子(CN-)數量。舉例而言，亞鐵氰化物試劑具有6個氰離子/莫耳；因此，倘若亞鐵氰化物試劑與另一試劑之氰離子當量比係1：1，則其莫耳比應為0.167：1。

本文所用術語"配體"係指包含至少一對可與金屬原子(在此情形中係銅原子)配位之電子的有機分子。一般而言，配體可為中性或帶電荷，且可為單齒、二齒或多齒。

碳基基團係指包含經由單鍵將該基團連接至化學結構其餘部分之碳原子的單價分子組份。視情況碳基基團可包含飽和、不飽和及芳香族基團、鏈、環及環系統，以及雜原子。儘管碳基基團大小不受任何具體限制，但在本發明情況下其通常包含1個至16個碳原子及0至3個雜原子。應注意選自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 鹵代烷基及苯基之碳基基團視情況經1-3個選自 C_1 - C_3 烷基、鹵素及硝基之取代基取代。

本發明之方法涉及試劑(2)(即，金屬氰化物試劑)、試劑(3)(即，銅(I)鹽試劑)及試劑(4)(即，碘鹽試劑)。試劑(2)亦可等效地被闡述為至少一種金屬氰化物，此乃因金屬氰化物試劑含有一種或多種金屬氰化物之故。試劑(3)亦可等效地闡述為至少一種銅(I)鹽，此乃因銅(I)鹽試劑含有一種或多種銅(I)鹽之故。試劑(4)亦可等效地闡述為至少一種碘鹽，此乃因碘鹽試劑含有一種或多種碘鹽之故。另外，金屬氰化物試劑之莫耳數係指在該試劑中所含氰離子之莫耳數。銅(I)鹽試劑之莫耳數係指在該試劑中所含銅(I)之莫耳數。碘鹽試劑之莫耳數係指在該試劑中所含碘化物之莫耳數。

本揭示內容所提及術語"羧酸"意指包含至少一個羧酸官能團(即 $-C(O)OH$)之有機化學化合物。術語"羧酸"不包括化合物碳酸(即， $HOC(O)OH$)。舉例而言，羧酸包括甲酸、乙酸、丙酸、氯代乙酸、苯甲酸、馬來酸及檸檬酸。術語"有效 pK_a "係指羧酸官能團之 pK_a ，或者倘若該化合物具有一個以上羧酸官能團，則"有效 pK_a "係指酸性最強的羧酸官能團之 pK_a 。本文所提及非水性物質或諸如反應混合物等非水性混合物之"有效 pH"係藉由將該物質或混合物之分液與約 5 至 20 體積水混合，且然後量測所獲得水性混合物之 pH(例如，用 pH 計)加以測定。本文所提及"實質上無水"之物質意指包含不超過約 1 重量%水之物質。化學名稱"靛紅酸酐"係對應於當前化學文摘名稱"2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮"之另一名稱。

本發明實施例包括：

實施例 A1. 在發明內容中所述製備式 1 化合物之方法包括使試劑(1)(即，式 2 化合物)與試劑(2)(即，金屬氰化物試劑)、試劑(3)(即，銅(I)鹽試劑)、試劑(4)(即，碘鹽試劑)及試劑(5)(即，至少一種式 3 化合物)接觸。

實施例 A2. 如實施例 A1 之方法，其中 R^1 為 NHR^3 。

實施例 A3. 如實施例 A1 或 A2 之方法，其中 R^3 係 C_1 - C_4 烷基、環丙基、環丙基環丙基、環丙基甲基或甲基環丙基。

實施例 A4. 如實施例 A3 之方法，其中 R^3 係 C_1 - C_4 烷基或環丙基甲基。

實施例 A4a. 如實施例 A4 之方法，其中 R^3 係甲基。

實施例 A5. 如實施例 A1 至 A4a 中任一項之方法，其中 R^2 係甲基。

實施例 A6. 如實施例 A1 至 A5 中任一項之方法，其中 X 係 Br。

實施例 A7. 如實施例 A1 至 A6 中任一項之方法，其中試劑(2)包含一種或多種選自由鹼金屬氰化物及鹼金屬亞鐵氰化物組成之群之化合物。

實施例 A8. 如實施例 A7 之方法，其中試劑(2)包含一種或多種選自由氰化鈉、氰化鉀、亞鐵氰化鉀及亞鐵氰化鈉組成之群之化合物。

實施例 A9. 如實施例 A8 之方法，其中試劑(2)包含一種或多種選自由氰化鈉、氰化鉀及亞鐵氰化鉀組成之群之化合物。

實施例 A10. 如實施例 A9 之方法，其中試劑(2)包含氰化鈉或亞鐵氰化鉀。

實施例 A11. 如實施例 A10 之方法，其中試劑(2)包含氰化鈉。

實施例 A12. 如實施例 A1 至 A11 中任一項之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係至少約 1。

實施例 A13. 如實施例 A12 之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係至少約 1.15。

實施例 A14. 如實施例 A1 至 A13 中任一項之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係不大於約 2.1。

實施例 A15. 如實施例 A14 之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係不大於約 1.7。

實施例 A16. 如實施例 A15 之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係不大於約 1.5。

實施例 A17. 如實施例 A16 之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係不大於約 1.4。

實施例 A17a. 如實施例 A17 之方法，其中試劑(2)與試劑(1)之氰離子當量比係不大於約 1.25。

實施例 A18. 如實施例 A1 至 A17 中任一項之方法，其中 R^5 及 R^9 各自獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

實施例 A19. 如實施例 A18 之方法，其中 R^5 及 R^9 各自獨立地為 H 或甲基。

實施例 A20. 如實施例 A1 至 A19 中任一項之方法，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

實施例 A21. 如實施例 A20 之方法，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為 H 或甲基。

實施例 A22. 如實施例 A1 至 A21 中任一項之方法，其中 R^7 係 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 。

實施例 A23. 如實施例 A22 之方法，其中 R^7 係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 。

實施例 A24. 如實施例 A23 之方法，其中 R^7 係甲基或甲氧基。

實施例 A24a. 如實施例 A24 之方法，其中 R^7 係甲基。

實施例 A25. 如實施例 A1 至 A24a 中任一項之方法，其中 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為 C_1 - C_4 烷基或一對 R^{10} 及 R^{11} 一起作為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

實施例 A25a. 如實施例 25 之方法，其中 R^{10} 及 R^{11} 各自均為甲基。

實施例 A26. 如實施例 A1 至 A22 中任一項之方法，其中試劑(5)包含一種或多種選自由下列組成之群之化合物：吡啶、3-甲基吡啶(亦稱作 3-甲基吡啶)、4-甲基吡啶(亦稱作 4-甲基吡啶)、4-乙基吡啶、4-(1,1-二甲基乙基)吡啶(亦稱作 4-第三-丁基吡啶)、3,4-二甲基吡啶(亦稱作 3,4-二甲基吡啶)、3,5-二甲基吡啶(亦稱作 3,5-二甲基吡啶)、4-甲氧基吡啶、*N,N*-二甲基-4-吡啶胺(亦稱作 4-(二甲基胺基)吡啶)、*N,N*-二乙基-4-吡啶胺(亦稱作 4-(二乙基胺基)吡啶)、4-(1-吡咯啉基)吡啶(亦稱作 4-吡咯啉基吡啶)及 4-(4-吡啶基)嗎啉(亦稱作 4-嗎啉基吡啶)。

實施例 A26a. 如實施例 A26 之方法，其中試劑(5)包含一種或多種選自由下列組成之群之化合物：吡啶、4-甲基吡啶(亦稱作 4-甲基吡啶)、4-乙基吡啶、*N,N*-二甲基-4-吡啶胺(亦稱作 4-(二甲基胺基)吡啶)、*N,N*-二乙基-4-吡啶胺(亦稱作 4-(二乙基胺基)吡啶)、4-(1-吡咯啉基)吡啶(亦稱作 4-吡咯啉基吡啶)及 4-(4-吡啶基)嗎啉(亦稱作 4-嗎啉基吡啶)。

實施例 A27. 如實施例 A26a 之方法，其中試劑(5)包含一種或多種選自由下列組成之群之化合物：吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶及 *N,N*-二甲基-4-吡啶胺。

實施例 A27a. 如實施例 A27 之方法，其中試劑(5)包含一種或多種選自由吡啶、4-甲基吡啶及 *N,N*-二甲基-4-吡啶胺組成之群之化合物。

實施例 A28. 如實施例 A27a 之方法，其中試劑(5)包含一種或多種選自由 4-甲基吡啶、3-甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶及 3,5-二甲基吡啶組成之群之化合物。

實施例 A29. 如實施例 A28 之方法，其中試劑(5)包含 4-甲基吡啶。

實施例 A30. 如實施例 A1 至 A29 中任一項之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比(以銅(I)含量計)係至少約 1。

實施例 A30a. 如實施例 A30 中任一項之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比(以銅(I)含量計)係至少約 1.2。

實施例 A31. 如實施例 A30a 之方法，其中試劑(5)與試劑

(3)之莫耳比係至少約2。

實施例 A32. 如實施例 A31之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係至少約2.4。

實施例 A33. 如實施例 A32之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係至少約3。

實施例 A34. 如實施例 A33之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係至少約4。

實施例 A35. 如實施例 A1至 A34中任一項之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比(以銅(I)含量計)係不大於約10。

實施例 A36. 如實施例 A35之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係不大於約6。

實施例 A37. 如實施例 A36之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係不大於約5.7。

實施例 A38. 如實施例 A37之方法，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係不大於約5。

實施例 A39. 如實施例 A1至 A38中任一項之方法，其中試劑(3)(以銅(I)含量計)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.01。

實施例 A40. 如實施例 A39之方法，其中試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.1。

實施例 A41. 如實施例 A40之方法，其中試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.15。

實施例 A41a. 如實施例 A40之方法，其中當X係Cl時，

則試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.3。

實施例 A42. 如實施例 A1 至 A41a 中任一項之方法，其中試劑(3) (以銅(I)含量計)與試劑(1)之莫耳比係小於約1。

實施例 A43. 如實施例 A1 至 A42 中任一項之方法，其中試劑(3) (以銅(I)含量計)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.99。

實施例 A44. 如實施例 A43 之方法，其中試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.5。

實施例 A45. 如實施例 A44 之方法，其中試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.4。

實施例 A46. 如實施例 A45 之方法，其中當X係Br時，則試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.3。

實施例 A47. 如實施例 A46 之方法，其中當X係Br時，則試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.25。

實施例 A48. 如實施例 A47 之方法，其中當X係Br時，則試劑(3)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.2。

實施例 A49. 如實施例 A1 至 A48 中任一項之方法，其中試劑(4) (以碘化物含量計)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.001。

實施例 A50. 如實施例 A49 之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.01。

實施例 A50a. 如實施例 A50 之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係至少約0.1。

實施例 A51. 如實施例 A50a 之方法，其中試劑(4)與試劑

(1)之莫耳比係至少約0.15。

實施例 A52. 如實施例 A1至 A51中任一項之方法，其中試劑(4) (以碘化物含量計)與試劑(1)之莫耳比係小於約1。

實施例 A52a. 如實施例 A1至 A52中任一項之方法，其中試劑(4) (以碘化物含量計)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.99。

實施例 A53. 如實施例 A52a之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.5。

實施例 A54. 如實施例 A53之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.4。

實施例 A55. 如實施例 A54之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.3。

實施例 A56. 如實施例 A55之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.25。

實施例 A57. 如實施例 A56之方法，其中試劑(4)與試劑(1)之莫耳比係不大於約0.2。

實施例 A58. 如實施例 A1至 A57中任一項之方法，其中試劑(3)與試劑(4)包含碘化銅(I)。

實施例 A59. 如實施例 A1至 A58中任一項之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係於適當有機溶劑存在時接觸。

實施例 A59a. 如實施例 A1至 A59中任一項之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係於適當有機溶劑存在時接觸，其中試劑(5)與試劑(3)之莫耳比係介

於約 1:1 與約 1:3 之間。

實施例 A60. 如實施例 A1 至 A59a 中任一項之方法，其中試劑(1)與適當有機溶劑接觸以形成混合物且隨後向該混合物中依序添加試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)。

實施例 A61. 如實施例 A59 至 A60 中任一項之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由鹵化及未經鹵化脂肪族及芳香族烴組成之群之溶劑。

實施例 A62. 如實施例 A61 之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由下列組成之群之溶劑：二甲苯、甲苯、氯苯、甲氧基苯(亦稱作苯甲醚)、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯(亦稱作三甲苯)、乙基苯、(1-甲基乙基)苯(亦稱作異丙苯)、 C_1 - C_3 烷基-取代之萘(例如，1-甲基萘、2-甲基萘、1,5-二甲基萘、2,6-二甲基萘及1,3-二甲基萘)、ShellSol A100 (C_9 - C_{10} 芳香族烴之混合物)及 ShellSol A150 (C_{10} - C_{11} 芳香族烴之混合物)。

實施例 A63. 如實施例 A62 之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由下列組成之群之溶劑：二甲苯、甲苯、苯甲醚、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯、1-甲基萘、ShellSol A100 (芳香族 C_9 - C_{10} 烴溶劑)及 ShellSol A150 (芳香族 C_{10} - C_{11} 烴溶劑)。

實施例 A63a. 如實施例 A62 之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由下列組成之群之溶劑：二甲苯、甲苯、氯苯、苯甲醚、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯、乙基苯、異丙苯及1-甲基萘。

實施例 A63b. 如實施例 A63a 之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由下列組成之群之溶劑：二甲苯、甲苯、苯甲醚、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯及 1-甲基萘。

實施例 A63c. 如實施例 A63b 之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由二甲苯、甲苯及苯甲醚組成之群之溶劑。

實施例 A64. 如實施例 A63 之方法，其中該適當有機溶劑包含 1-甲基萘或苯甲醚。

實施例 A66. 如實施例 A59 至 A65 中任一項之方法，其中適當溶劑體積與試劑(1)重量之比率係至少約 1.5 mL/g。

實施例 A67. 如實施例 A66 之方法，其中適當溶劑體積與試劑(1)重量之比率係至少約 2 mL/g。

實施例 A68. 如實施例 A67 之方法，其中適當溶劑體積與試劑(1)重量之比率係至少約 3 mL/g。

實施例 A69. 如實施例 A59 至 A68 中任一項之方法，其中適當溶劑體積與試劑(1)重量之比率係不大於約 10 mL/g。

實施例 A69a. 如實施例 A69 之方法，其中適當溶劑體積與試劑(1)重量之比率係不大於約 5 mL/g。

實施例 A70. 如實施例 A69a 之方法，其中適當溶劑體積與試劑(1)重量之比率係不大於約 4 mL/g。

實施例 A71. 如實施例 A1 至 A70 中任一項之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係於適當有機溶劑存在時接觸以形成混合物，將該混合物上之壓力升

高至高於大氣壓且將該混合物之溫度升高至高於該溶劑之標準沸點(即，在100 kPa壓力下之沸點)。

實施例 A71a. 如實施例 A71 之方法，其中該適當有機溶劑包含二甲苯、甲苯或苯甲醚。

實施例 A72. 如實施例 A1 至 A71a 中任一項之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在不大於約 200°C 之溫度下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A73. 如實施例 A72 之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在不大於約 180°C 之溫度下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A74. 如實施例 A73 之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在不大於約 170°C 之溫度下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A75. 如實施例 A74 之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在不大於約 160°C 之溫度下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A76. 如實施例 A1 至 A75 中任一項之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在大於約 115°C 之溫度下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A77. 如實施例 A76 之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在大於約 145°C 之溫度下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A78. 如實施例 A77 之方法，其中試劑(1)、試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)係在大於約 155°C 之溫度

下與適當有機溶劑接觸。

實施例 A79. 如實施例 A1 之方法，其中 X 係 Br 且式 1 化合物係製備成固體，該方法包括使試劑(1)與適當有機溶劑接觸以形成混合物且隨後依序向該混合物中添加試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)，將該混合物溫度維持在介於約 145°C 與 180°C 之間達約 6 h 至約 12 h，將該混合物冷卻至介於約 0°C 與 50°C 之間，向該混合物中添加水，視情況向該混合物中添加銅配位劑，視情況攪拌約 1 h 至約 2 h 且隨後自該混合物回收固體形式之式 1 化合物。

實施例 A80. 如實施例 A1 之方法，其中 X 係 Cl 且式 1 化合物係製備成固體，該方法包含使試劑(1)與適當有機溶劑接觸以形成混合物且隨後依序向該混合物中添加試劑(2)、試劑(3)、試劑(4)及試劑(5)，將該混合物溫度維持在介於約 160°C 與 200°C 之間達約 6 h 至約 24 h，將該混合物冷卻至約 0°C 至 50°C，向該混合物中添加水，視情況向該混合物中添加銅配位劑，視情況攪拌約 1 h 至約 2 h 且隨後自該混合物回收固體形式之式 1 化合物。

實施例 B1. 如在發明內容中所述製備式 4 化合物之方法，其使用自式 2 化合物製備的式 1 化合物。

實施例 B2. 如實施例 B1 之方法，其中該式 1 化合物係藉由如實施例 A1 至 A80 中任一項之方法自式 2 化合物製備。

實施例 B3. 如實施例 B1 或 B2 之方法，其中 Z 係 N。

實施例 B4. 如實施例 B1 或 B2 之方法，其中 Z 係 CH。

實施例 B5. 如實施例 B1 至 B4 中任一項之方法，其中 R¹²

係 Br。

實施例 B6. 如實施例 B1 至 B5 中任一項之方法，其中 R^{13} 係 Cl。

實施例 B7. 如實施例 B1 至 B6 中任一項之方法，其中 R^{14} 係 H。

實施例 B8. 如實施例 A1 至 A80 或 B1 至 B7 中任一項之方法，其中該式 1 化合物係 2-胺基-5-氰基-N,3-二甲基苯甲醯胺。

實施例 C1. 如在發明內容中所述方法或如實施例 A1 至 A80 或 B1 至 B8 中任一項之方法，除非指明狹窄定義否則其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地為 H、 C_1 - C_{12} 烷基或 $NR^{10}R^{11}$ 。

實施例 C2. 如在發明內容中所述方法或如實施例 A1 至 A80、B1 至 B8 或 C1 中任一項之方法，除非指明狹窄定義否則其中試劑(2)係金屬氰化物試劑、試劑(3)係銅(I)鹽試劑且試劑(4)係碘鹽試劑。

實施例 C2. 如在發明內容中所述方法或如實施例 A1 至 A80、B1 至 B8 或 C1 至 C2 中任一項之方法，除非指明狹窄定義否則其中一對 R^{10} 及 R^{11} 一起作為 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ，各自視情況經至多 4 個獨立地選自 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。

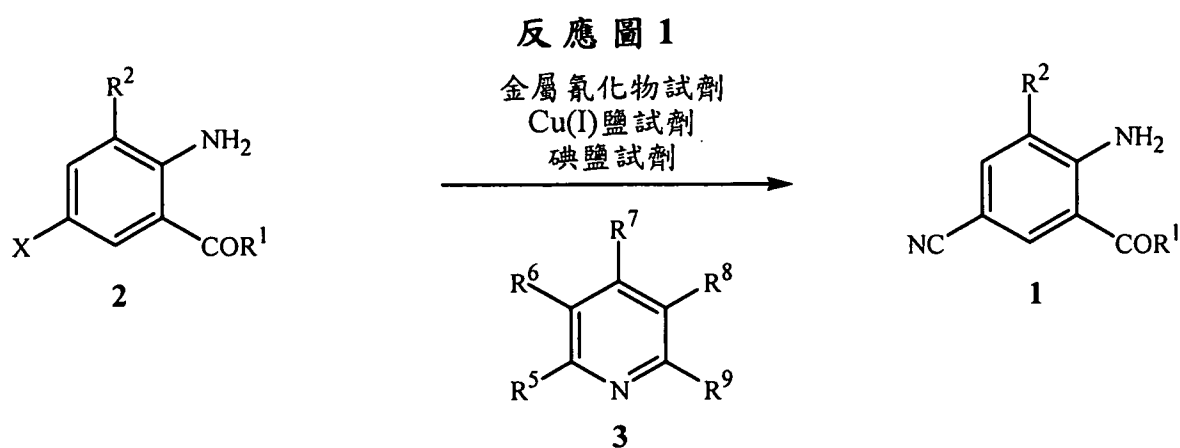
本發明之實施例可以任一方式加以組合。應注意如實施例 A1-A79 或 B1-B8 中任一項之方法，其中 X 係 Br。亦應注

意，如實施例 A1-A5、A7-A78、A80 或 B1-B8 中任一項之方法，其中 X 係 Cl。

亦值得注意的是藉由上文所揭示方法自式 2 化合物製備式 1 化合物之方法，其使用式 3 化合物，其中 R⁵ 及 R⁶ 或 R⁶ 及 R⁷ 一起作為 -CH=CH-CH=CH-。

除非另有說明，否則在下列反應圖 1 至 8 中式 1 至 10 化合物中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、X 及 Z 之定義係如上文發明內容及實施方式中所定義。式 1a、1b 及 1c 係式 1 之子集。式 2a 係式 2 之子集。

如在反應圖 1 中所示，在本發明之方法中，式 1 化合物可藉由使式 2 化合物與至少一種金屬氰化物(即，金屬氰化物試劑)、至少一種銅(I)鹽(即，銅(I)鹽試劑)、至少一種碘鹽(即，碘鹽試劑)及至少一種式 3 化合物接觸來製備。



在本發明方法中，該金屬氰化物試劑尤其包含至少一種選自由鹼金屬氰化物及鹼金屬亞鐵氰化物組成之群之化合物。適當鹼金屬氰化物包括式 M¹CN 之化合物，其中 M¹ 係諸如鈉或鉀等鹼金屬。適當鹼金屬亞鐵氰化物包括(例如)

亞鐵氰化鉀及亞鐵氰化鈉，二者均可以低成本購得、無毒、易於操作且具有6個可用於轉移至式2化合物的氰離子。在使用包含氰化鈉在內之金屬氰化物試劑時，通常可達成式1化合物之最高產率。通常，金屬氰化物試劑相對於式2化合物之氰離子當量比係自約1至約1.5且更通常地，自約1.15至約1.25。然而，在分離式1化合物期間可使用較大量之金屬氰化物試劑來有利地去除銅。諸如氰化鈉等鹼金屬氰化物尤其可用作銅配位劑以利於在分離式1化合物期間去除銅。當在反應混合物中納入額外量之包含鹼金屬氰化物(例如，氰化鈉)之金屬氰化物試劑以利於稍後銅去除時，金屬氰化物試劑相對於式2化合物之總等效物比率(即，足以實施氰化反應步驟及銅去除之量)通常係自約1.4至約2.1或甚至更高。當使用鹼金屬氰化物時，在向反應混合物中添加烷基金屬氰化物之前，可藉由諸如碾磨或研磨等標準方式來有利地減少鹼金屬氰化物之粒徑，但此益處可受反應條件的影響。通常，當僅使用化學計量量或稍微過量之鹼金屬氰化物時，經碾磨或研磨之鹼金屬氰化物特別有利。相反，當使用明顯過量之鹼金屬氰化物(例如，不僅足以實施氰化反應步驟而且亦足以稍後自該反應混合物去除銅之量(即，相對於式2為約1.4至2.1))時，在添加至該反應混合物中之前，與使用未經碾磨或研磨之鹼金屬氰化物相比，碾磨或研磨該鹼金屬氰化物可提供極小益處或甚至較差結果。

在反應圖1之方法中，據信，銅(I)鹽試劑可用作可催化

式2化合物至式1之轉化的化學物質來源。適當銅(I)鹽試劑包含一種或多種選自由諸如碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)、氟化銅(I)及三氟甲磺酸銅(I) ($\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$)等銅(I)鹽組成之群之化合物。銅(I)鹽試劑(以Cu(I)計)與式2化合物之莫耳比係自約0.01至約1且通常地，自約0.1至約0.99且更通常地，自約0.1至約0.4。當X係Br時，最佳結果通常係自銅(I)鹽試劑與式2化合物之約0.1至約0.3莫耳比獲得。由於在反應圖1之反應中其中X係Cl之式2化合物通常較對應式2化合物之反應性為低，因此當X係Cl時通常使用較大量銅(I)來促進該反應。因此，當X係Cl時，通常使用莫耳比為自約0.3至約0.4之銅(I)鹽試劑與式2化合物。

不希望受限於任一特定理論，據信，在本發明方法之條件下，於碘鹽存在時，式2之5-(溴或氯)衍生物至少部分轉化成對應的5-碘衍生物。適當碘鹽試劑包含一種或多種選自由下列組成之群之化合物：四級銨、鹼金屬及鹼土金屬碘鹽，例如，碘化銅(I)、碘化鈉、碘化鉀、碘化鋅、碘化鋰、碘化鈣、四丁基碘化銨及四甲基碘化銨。碘鹽與式2化合物之莫耳比係自約0.001至約1且通常地，自約0.01至約0.4且更通常地，自約0.1至約0.4。

在反應圖1之方法中，當使用碘化銅(I) (CuI)作為銅(I)鹽試劑及碘鹽試劑之來源時，通常可以最佳反應速率獲得式1化合物之最高產率。當在本發明方法中使用碘化銅(I) (CuI)時，其與式2化合物之莫耳比通常為自約0.1至約0.4。在某些情況下，較佳組合使用碘化銅(I)與諸如碘化

鈉、碘化鉀、碘化鋅、四丁基碘化銨或四甲基碘化銨等另一碘鹽試劑。碘化銅(I)與另一碘鹽試劑之組合使用取決於特定反應條件及基質。通常，可藉由使用碘化銅(I)作為碘鹽試劑之唯一來源自該製程簡單地獲得式1化合物之最佳產率。

在反應圖1之方法中，式3化合物用作配體。可使用包含胺型結合位點之單配位基及多配位基螯合配體。已發現，此等配體可加速式2化合物至式1化合物之轉化速率。不受限於任一特定理論，據信，該等配體可藉由形成銅配體錯合物提升活性銅(I)催化物質之溶解性、反應性及/或穩定性來促進該反應。包括吡啶及各種吡啶-取代之衍生物在內的式3化合物在本發明方法中可用作配體。通常，式3配體包括其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立地為H或 C_1 - C_4 烷基之化合物，例如，吡啶、3-甲基吡啶(亦稱作3-甲基吡啶)、4-甲基吡啶(亦稱作4-甲基吡啶)、4-乙基吡啶、4-(1,1-二甲基乙基)吡啶(亦稱作4-第三-丁基吡啶)、3,4-二甲基吡啶(亦稱作3,4-二甲基吡啶)、3,5-二甲基吡啶(亦稱作3,5-二甲基吡啶)、4-甲氧基吡啶、*N,N*-二甲基-4-吡啶胺(亦稱作4-(二甲基胺基)吡啶)、*N,N*-二乙基-4-吡啶胺(亦稱作4-(二乙基胺基)吡啶)、4-(1-吡咯啶基)吡啶(亦稱作4-吡咯啶基吡啶)、4-(4-吡啶基)嗎啉(亦稱作4-嗎啉基吡啶)、及其混合物。在反應圖1之方法中，通常，可使用一種或多種下列市售配體來實現式1化合物之最高產率及最佳反應速率：吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶、3,5-二

甲基吡啶及4-(二甲基胺基)吡啶；更通常地，使用4-甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶及3,5-二甲基吡啶；且最通常地，使用4-甲基吡啶。式3化合物與銅(I)鹽試劑之莫耳比通常為自約1至約10。由於大於1之莫耳比經常可能加速反應而大於6之比率通常在增加成本的同時會提供極小額外益處，因此該比率較佳為自約1至約6。作為具有適合反應圖1反應之沸點之液體的式3配體化合物(例如，吡啶)經常可用於形成反應溶劑以及用作配體。通常，該反應溶劑主要含有除式3化合物外之有機溶劑。然而，當該反應溶劑含有實質量的一種或多種式3配體化合物時，該配體通常相對於銅(I)鹽試劑以對應的較大化學計量過量之量存在。

通常，在適當有機溶劑中實施反應圖1之反應。各種溶劑可用於形成此方法之適當溶劑。通常，使用式2化合物較佳完全或至少實質上溶於其中之溶劑中實施該方法最令人滿意且金屬氰化物試劑在所用溶劑體積中及在反應溫度下具有低溶解性。儘管反應圖1反應之適當有機溶劑可包含一種或多種式3配體化合物或甚至基本上由其構成，但反應溶劑通常包含一種或多種除式3化合物外之有機溶劑且至多地，式3化合物係反應溶劑之小(即，總量小於約20重量%)組份。適當溶劑之實例包括鹵化及未經鹵化脂肪族及芳香族烴，例如，二甲苯、甲苯、氯苯、甲氧基苯(亦稱作苯甲醚)、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯(亦稱作三甲苯)、乙基苯、(1-甲基乙基)苯(亦稱作異丙苯)、 C_1 - C_3 烷基-取代之萘(例如，1-甲基萘、2-甲基萘、1,5-二甲基萘、

2,6-二甲基萘及1,3-二甲基萘)及芳香族溶劑混合物(其由(例如)Shell Chemical以商品名稱ShellSol, 具體而言係ShellSol A100 (C₉-C₁₀芳香族烴之混合物)及ShellSol A150 (C₁₀-C₁₁芳香族烴之混合物)出售), 包括上述溶劑之混合物。使用可容許反應溫度介於約155°C與180°C間之溶劑實施該方法最令人滿意。此可藉由使用具有在此範圍內或高於此範圍之標準沸點(即, 在100 kPa壓力下之沸點)的溶劑或藉由使用諸如苯甲醚、二甲苯或甲苯等低沸點溶劑在高溫下作業來完成。該等溶劑苯甲醚、二甲苯或甲苯係有用的溶劑, 此乃因在使用此等溶劑時, 特別是在高溫下實施該方法時通常獲得式1化合物之高產率。有機溶劑體積相對於式2化合物重量通常係介於約1.5 mL/g與約10 mL/g之間。大於1.5 mL/g之溶劑量可能利於攪拌該反應混合物, 但較大量溶劑可能會減緩反應並增加成本; 因此, 通常, 溶劑體積相對於式2化合物重量係介於約2 mL/g與約5 mL/g之間, 且更通常地, 介於約2 mL/g與4 mL/g之間。

在本發明方法中, 組合該等反應物之順序對於反應結果而言並非關鍵。舉例而言, 一種組合順序包括組式2化合物與適當有機溶劑以形成混合物, 且隨後向該混合物中依序添加金屬氰化物試劑、銅(I)鹽試劑、碘鹽試劑及至少一種式3化合物。或者, 在某些情形中, 有利地, 將至少一種式3化合物與銅(I)鹽試劑溶於適當有機溶劑中並將此溶液添加至包含式2化合物、金屬氰化物試劑、碘鹽試劑及適當有機溶劑之混合物中。對於此種添加模式而言, 通

常，使用適當有機溶劑(即，溶劑化合物或溶劑化合物之混合物)來溶解式3化合物且銅(I)鹽試劑係用於形成包含式2化合物、金屬氰化物試劑及碘鹽試劑之混合物的該適當有機溶劑。各種其他添加順序亦可用於本方法。

較佳地，在不含氧之環境中實施反應圖1之方法，但此對於成功的反應結果而言並非關鍵。已經發現在添加該等試劑之前及期間減少反應容器中所存在大氣氧並在反應過程中維持不含氧之環境可為有利的。可使用可獲得不含氧之環境的標準技術，舉例而言，包括使用真空幫浦排空該反應容器且隨後使用惰性氣體(例如，氮或氬)增壓至大氣壓。此方法可重複兩次或更多次以進一步減少存於反應容器中之氧。或者，可向該反應容器中通入惰性氣體且隨後在反應過程中可維持惰性氣體之正壓力。

按照本方法，反應圖1之反應通常在介於約115°C與200°C間且更通常地，在介於約145°C與180°C間之溫度下實施。介於約155°C與170°C間之溫度經常以最佳反應速率達成最高產物產率及純度；舉例而言，在大部分情形中，在約6至約12 h內以大於95%產率獲得式1化合物。

可藉由業內習知之標準技術分離式1之產物，包括過濾、萃取、蒸發及結晶。舉例而言，該反應介質可使用相對於式2化合物約2至8重量份數之水來稀釋以溶解存於該反應介質中之無機鹽。由於式1化合物在環境溫度下通常為固體且一般微溶於反應溶劑，因此其可藉由過濾，繼而用水及(視情況)有機溶劑(例如，二甲苯或甲苯)洗滌來最

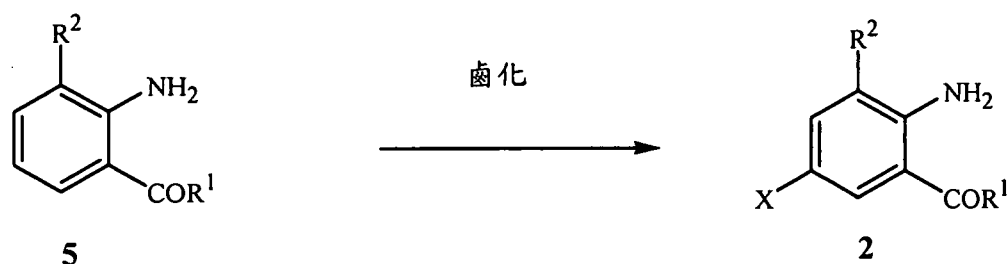
容易地分離。倘若該式1化合物可溶於反應溶劑，則其可藉由下述來最方便地分離：用水稀釋反應介質以溶解無機鹽，隨後分離該有機相，視情況繼而用水洗滌以去除殘餘量之鹽及/或金屬氰化物且隨後藉由在低壓下蒸餾或蒸發來去除溶劑。在某些情形中，在分離式1化合物之前可有利地添加水溶性銅配位劑以使銅去除達最佳化。有用的銅配位劑包括(例如)2,2'-硫代二乙醇、乙二胺、*N,N'*-二甲基乙二胺及鹼金屬氰化物。如上文所述，諸如氰化鈉等鹼金屬氰化物特別適用於去除銅。倘若在本發明方法中使用鹼金屬氰化物(例如，氰化鈉)作為銅配位劑，則通常可使用約0.4至約0.6莫耳(相對於式2化合物)來減少存於式1化合物中之殘餘銅的數量。此量之氰化鈉可在添加金屬氰化物試劑時(即，在如上文所述氰化反應期間)或在反應完成時及在分離式1化合物之前添加。對於第一添加模式而言，可添加呈無水形式之鹼金屬氰化物且對於第二添加模式而言，可添加呈無水形式或作為水溶液之鹼金屬氰化物。式1化合物可藉由自適當有機溶劑重結晶來進一步純化。適當溶劑之實例包括醇類，例如，甲醇。反應圖1之方法在下文實例1至11中闡明。實例3闡明反應圖1之方法，包括在分離式1化合物之前用氰化鈉水溶液處理該反應混合物。

本方法之特徵提供使用便宜試劑在6 h至12 h內以高產率生成式1之3-經取代2-胺基-5-氰基苯甲酸衍生物(通常佔所用式2化合物之莫耳數的95%或更大)的有效方式。特別應

注意的是，本方法可用於以極佳純度提供顯著高產率之式1化合物，即使此等化合物以及初始式2化合物含有可能會參與副反應之胺基取代基及(在某些情形中)醯胺取代基。

初始式2化合物可藉由業內已知許多方法來製造。如在反應圖2中所示，按照一種方法，式2化合物可藉由使用文獻中已知各種試劑對式5化合物實施鹵化來製備，該等試劑包括溴、氯、磺醯氯、*N*-氯琥珀醯亞胺(NCS)、*N*-溴琥珀醯亞胺(NBS)及鹵化劑，例如，包含過氧化氫及鹵化氫之混合物。關於闡述此等方法之指導參考文獻，可參見PCT專利公開案WO 1998/16503 (反應圖4及實例132)、WO 2006/068669 (反應圖11)、WO 2003/015519 (反應圖4及實例1，步驟A)及WO 2006/062978 (反應圖15；實例4，步驟B及實例5，步驟B)。

反應圖2

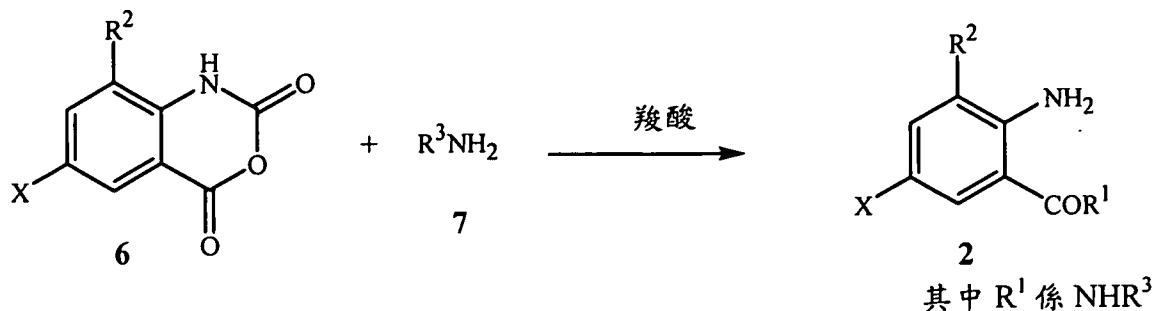


用於製備其中X係Br且R¹係NHR³之式2化合物的另一方法涉及藉由用含有溴之氣體處理來對式5化合物實施溴化，如藉由參考實例1之程序所闡明(參考實例1亦發現於PCT專利公開案WO 2008/082502中)。

如在反應圖3中所闡明，亦可藉由在羧酸存在下使式6羧酸酐與式7烷基胺接觸來製備其中R¹係NHR³之式2化合

物。

反應圖 3



由於諸如式 7 化合物等胺為鹼，於不存在羧酸之情況下，式 6 及 7 化合物之混合物將為鹼性(即有效 $\text{pH} > 7$)。將羧酸用作緩衝液以降低反應混合物之有效 pH 。可使用多種羧酸，唯一要求係具有至少一個羧酸基團以賦予酸性。可存在其他官能團，且在羧酸分子上可存在不止一個羧酸基團。通常羧酸之有效 pK_a 係介於約 2 至約 5 之間。舉例而言，羧酸包括甲酸、乙酸、丙酸、氯乙酸、苯甲酸、鄰苯二甲酸、馬來酸、酒石酸及檸檬酸。由於成本原因，諸如甲酸、乙酸、丙酸及苯甲酸等便宜羧酸較佳。市售低成本無水形式之乙酸(稱為"冰醋酸")尤其較佳。

羧酸與式 7 鹼性胺組合形成該羧酸之胺鹽。可在添加式 6 鹼紅酸酐化合物之前預先形成該胺鹽，或者可藉由將式 7 之胺計量至式 6 化合物與羧酸之混合物中就地生成該胺鹽。對任一種添加模式而言，通常在反應期間將混合物之有效 pH 維持在介於約 3 至約 7 之間最佳。

由於由羧酸結合式 7 之胺之緩衝效應產生混合物之有效 pH ，故可根據羧酸之有效 pK_a 藉由調節羧酸與式 7 之胺之莫耳比來調節有效 pH 。式 7 之胺相對羧酸之莫耳量通常介

於約0.8至約3之間。更具體而言，當組合方式包括將式7之胺計量至式6酰紅酸酐化合物與羧酸之混合物中時，式7之胺與羧酸之莫耳比較佳為約0.95至約3。當組合方式包括在添加式6化合物前形成胺鹽時，式7胺與羧酸之莫耳比較佳介於約0.8至約1.05之間；只要所使用式7胺與羧酸近似等莫耳比(例如，約0.95至約1.05)，由此形成之胺鹽通常以相對式6化合物約1.1至約5莫耳當量之比率加以使用。為達成最佳轉化率，不論如何將組份混合，儘管由於效率及經濟原因莫耳比較佳為約1.1至約1.5，但式7之胺與式6之酰紅酸酐化合物之莫耳比應至少為1.0。式7之胺相對式6化合物之莫耳量實質上可大於1.5，尤其當使用胺與酸之近似等莫耳比(例如，約0.95至約1.05)時。

當反應介質實質上無水時可獲得最高產物產率及純度。因此反應介質通常自實質上無水之式6及7化合物及羧酸形成。反應介質及形成材料較佳含有約5%或更少、更佳約1%或更少、且最佳約0.1%或更少水(以重量計)。若羧酸為乙酸，則其較佳呈冰乙酸形式。

反應圖3之反應通常在液相中進行。在許多情況下，該反應可在除式2、6及7之化合物及羧酸以外無溶劑的情況下加以實施。但較佳程序包括使用可懸浮且至少部分溶解反應物之溶劑。較佳溶劑係彼等與反應組份無反應性且介電常數為約5或更大者，例如，烷基腈、酯、醚或酮。溶劑較佳為實質上無水以利於獲得實質上無水之反應介質。溶劑與式6化合物之重量比通常為約1至約20，且由於效率

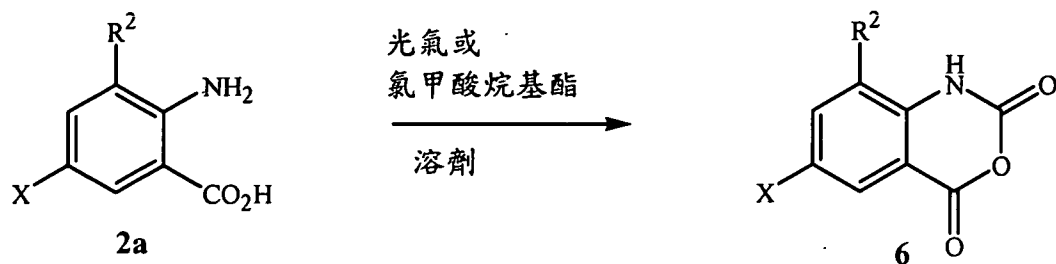
及經濟原因較佳為約5。

二氧化碳作為反應圖3反應副產物形成。所形成大部分二氧化碳作為氣體自反應介質逸出。較佳在有利於控制二氧化碳產生之速率及溫度下實施向包含式7胺之反應介質中添加式6化合物或向包含式6化合物之反應介質中添加式7之胺。反應介質之溫度通常介於約5°C至75°C之間、更通常地介於約35°C至55°C之間。

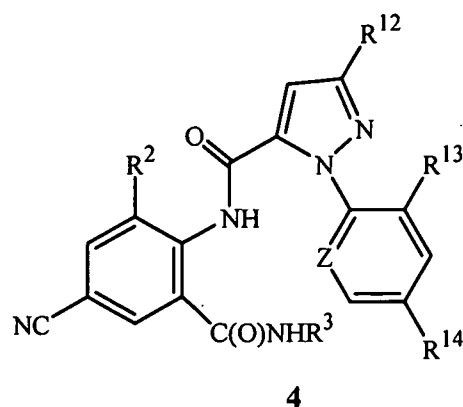
可藉由業內習知之標準技術分離式2之產物，包括pH調節、萃取、蒸發、結晶及層析法。舉例而言，可用相對式6初始化合物約3至15重量份數之水稀釋反應介質，視情況可用酸或鹼調節pH以優化酸性或鹼性雜質去除，視情況可分離水相，且可藉由在減壓下蒸餾或蒸發去除大部分有機溶劑。由於在環境溫度下式2化合物通常為結晶固體，一般而言其最易於藉由過濾來分離，繼而視情況用水洗滌然後乾燥。

如反應圖4所示，可自式2a(其中R¹為OR⁴且R⁴為H之式2)鄰胺基苯甲酸經由環化反應製備式6酰紅酸酐，該反應包括在諸如甲苯或四氫呋喃等適當溶劑中用光氣或諸如三光氣或氯甲酸烷基酯(例如，氯甲酸甲酯)等光氣等效物處理鄰胺基苯甲酸。該方法闡述於PCT專利公開案WO 2006/068669中，包括關於反應圖4之具體實例。亦參見Coppola, *Synthesis* 1980, 505及Fabis等人, *Tetrahedron* 1998, 10789。

反應圖 4



在本發明之另一態樣中，藉由反應圖 1 方法製備之式 1 化合物可作為中間體用於製備式 4 化合物。如 (例如) PCT 專利公開案 WO 2003/015518 及 WO 2006/055922 中所述，式 4 化合物可用作殺蟲劑。



其中

R^2 係 CH_3 或 Cl ；

R^3 係 H 、 C_1 - C_4 烷基、環丙基、環丙基環丙基、環丙基甲基或甲基環丙基；

Z 係 CR^{15} 或 N ；

R^{12} 係 Cl 、 Br 、 CF_3 、 OCF_2H 或 OCH_2CF_3 ；

R^{13} 係 F 、 Cl 或 Br ；

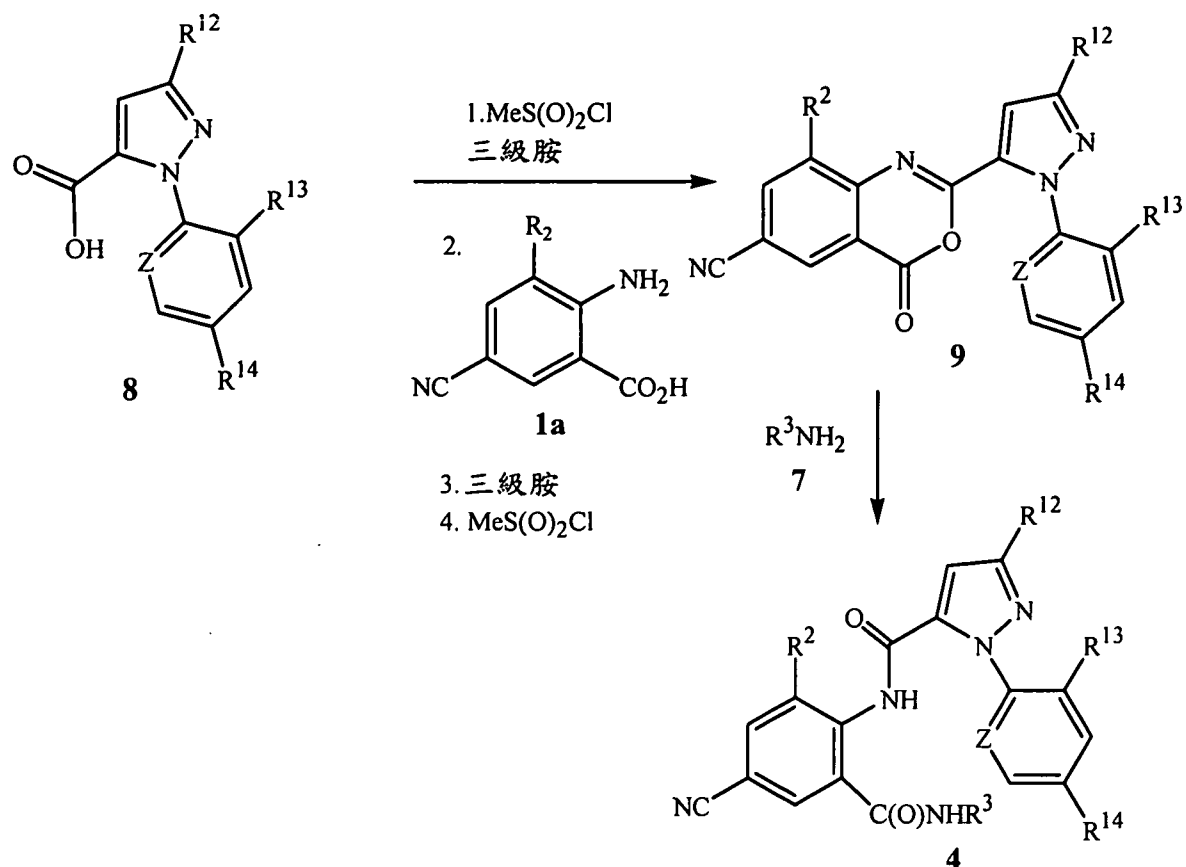
R^{14} 係 H 、 F 或 Cl ；且

R^{15} 係 H 、 F 、 Cl 或 Br ；

多種途徑可用於自式 1 化合物製備式 4 化合物。如反應圖

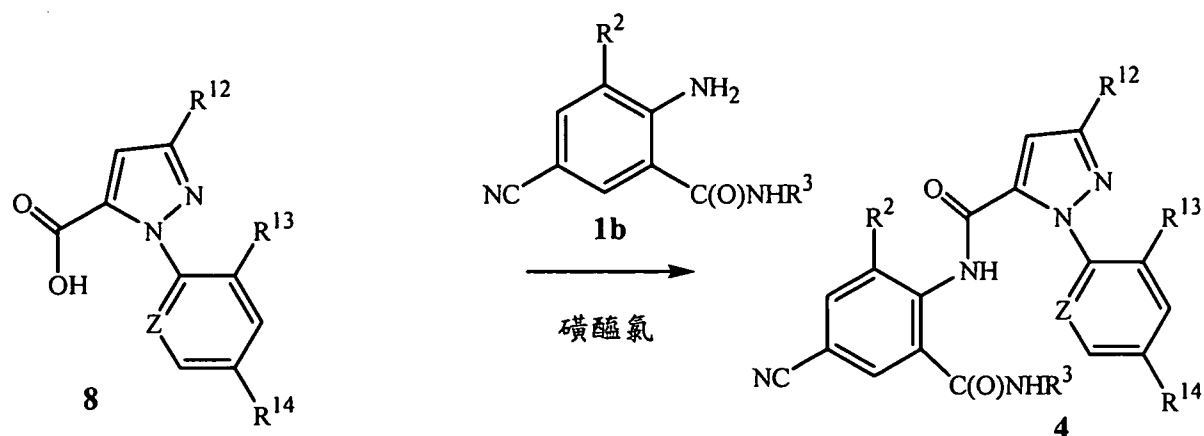
5中所概述，一種此方法包括使式1a(其中R¹為OR⁴且R⁴為H之式1)化合物與式8吡唑-5-甲酸偶合，產生式9之氰基苯并噁嗪酮。接下來，該氰基苯并噁嗪酮與式7之胺反應提供式4化合物。第一步之條件包括在諸如三乙胺或吡啶等三級胺存在下向式8吡唑中連續添加甲磺醯氯，繼而添加式1a化合物，繼而第二次添加三級胺及甲磺醯氯。該反應可在不摻雜其他物質之情況下或在各種適當溶劑(包括四氫呋喃、二乙醚、二氧雜環己烷、甲苯、二氯甲烷或氯仿)中於介於室溫至溶劑回流溫度間之最佳溫度下進行。第二步，苯并噁嗪酮與胺反應生成鄰胺基苯甲醯胺，詳細闡釋於化學文獻中。關於苯并噁嗪酮化學之綜述參見Jakobsen等人，*Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103及其中所引用參考文獻以及G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588。亦參見PCT專利公開案WO 2004/067528，其教示反應圖5所示之通用方法，包括關於反應圖5之實驗性實例。

反應圖 5



製備式 4 化合物之另一方法展示於反應圖 6 中。在該方法中式 4 化合物係藉由按照 PCT 專利公開案 WO 2006/062978(該案件全文以引用方式併入本文中)中所教示通用方法將式 1b 化合物(其中 R^1 為 NHR^3 之式 1)、式 8 之吡唑及磺醯氯組合來製備。

反應圖 6



如在 WO 2006/062978 中所述，此轉化可能使用多種反應條件。通常在溶劑及鹼存在下將磺醯氯添加至式 1b 及 8 化合物之混合物中。磺醯氯通常具有式 $RS(O)_2Cl$ ，其中 R 為碳基基團。對於此方法，R 通常為 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_2 鹵代烷基或苯基，視情況經 1 至 3 個獨立地選自由鹵素、 C_1 - C_3 烷基及硝基組成之群之取代基取代。市售磺醯氯包括甲磺醯氯 (R 為 CH_3)、丙磺醯氯 (R 為 $(CH_2)_2CH_3$)、苯磺醯氯 (R 為苯基) 及對甲苯磺醯氯 (R 為 4-甲基苯基)。由於其成本較低、易於添加及/或廢物較少，故甲磺醯氯值得注意。在化學計量上為達成完全轉化每莫耳式 8 化合物需要至少一莫耳當量磺醯氯。磺醯氯與式 8 化合物之莫耳比通常不超過約 2.5，更通常不超過約 1.4。

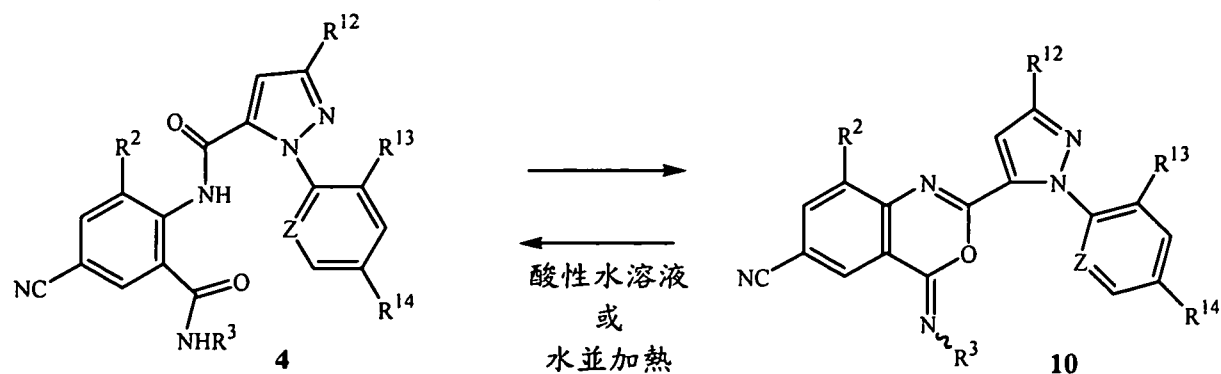
當初始化合物式 1b、8 及磺醯氯在經組合液相中彼此接觸且其中各組份至少部分溶解時，形成式 4 化合物。由於在普通環境溫度下式 1b 及 8 初始材料通常為固態，使用該等初始化合物在其中有良好溶解度之溶劑實施該方法最令人滿意。因此，通常在包含溶劑之液相中實施該方法。在某些情況下，式 8 羧酸僅可微溶，但其具有外加鹼之鹽在溶劑中溶解度可能更高。用於該方法之適當溶劑包括腈，例如，乙腈及丙腈；酯，例如，乙酸甲酯、乙酸乙酯及乙酸丁酯；酮，例如，丙酮、甲基乙基酮 (MEK) 及甲基丁基酮；鹵代烷，例如，二氯甲烷及三氯甲烷；醚，例如，乙醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃 (THF) 及對二氧雜環己烷；芳族烴，例如，苯、甲苯、氯苯及二氯苯；三級胺，

例如，三烷基胺、二烷基苯胺及視情況經取代之吡啶；及上述溶劑之混合物。值得注意之溶劑包括乙腈、丙腈、乙酸乙酯、丙酮、MEK、二氯甲烷、甲基第三丁基醚、THF、對二氧雜環己烷、甲苯及氯苯。尤其值得注意之溶劑為乙腈，因為其常以較高產率及/或純度提供產物。

由於本方法之反應生成副產物氯化氫，其原本應鍵接至式1b、4及8化合物上之鹼性中心，因此在至少一種外加鹼存在下實施該方法最令人滿意。該鹼亦可促進羧酸與磺醯氯化合物及鄰胺基苯甲醯胺之結構性相互作用。外加鹼與式8羧酸反應形成鹽，其在反應介質中之溶解度可大於羧酸。儘管該鹼可與磺醯氯同時添加，或在替代方案中甚至在添加磺醯氯之後添加，但該鹼通常在添加磺醯氯之前添加。諸如三級胺等某些溶劑亦可用作鹼，且當該等用作溶劑時其作為鹼將大量化學計量過量。當鹼不用作溶劑時，鹼與磺醯氯之標稱莫耳比通常為約2.0至約2.2，且較佳為約2.1至約2.2。較佳鹼為三級胺，包括經取代吡啶。更佳鹼包括2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶及吡啶。尤其值得注意之鹼為3-甲基吡啶，因為其與式8羧酸之鹽在諸如乙腈等溶劑中經常高度可溶。

可藉由彼等熟習此項技術者習知之方法，自反應混合物分離式4化合物，包括結晶、過濾及萃取。如WO 2006/062978中所揭示，在某些情況下在反應圖6之偶合反應條件中，式4化合物可部分環化以形成式10亞胺基苯并噁嗪酮衍生物，如下文反應圖7中所示。

反應圖 7



如在 WO 2006/062978 中所述，在該等情況下將式 10 亞胺基苯并噁嗪化合物轉化回式 4 醯胺再分離經常較有利。此轉化可藉由用酸性水溶液(例如，氫氯酸水溶液)處理反應混合物來完成；或藉由分離式 10 與式 4 化合物之混合物且然後用酸性水溶液處理混合物來完成，視情況在適當有機溶劑(例如，乙腈)存在下進行。WO 2006/062978 揭示關於反應圖 6 方法之具體實例，包括闡明用酸性水溶液處理反應混合物之後分離式 4 化合物之實例。

或者，可將式 10 化合物轉化回式 4 化合物之後藉由使反應混合物與水接觸且加熱來分離。通常，可藉由添加相對式 1 初始化合物之重量介於約 2 至 6 重量份數水且然後加熱至介於約 45°C 至約 65°C 來達成式 10 化合物向式 4 化合物之轉化。通常，在 1 小時或更短時間內完成將式 10 化合物轉化至式 4 化合物。下文參考實例 2 闡明反應圖 6 之方法，包括用水處理反應混合物並加熱之後分離式 4 化合物。

可藉由用鹵化劑處理自 5-氧代基-3-吡唑啉甲酸酯製備式 8 吡唑-5-甲酸以生成 3-鹵代-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲酸酯，接下來其可用氧化劑加以處理以提供式 8 之酯。然後可將

該等酯轉化成酸(即，式8)。舉例而言，可用鹵化劑包括磷醯鹵、三鹵化二磷、五鹵化二磷、亞硫醯鹵、二鹵代三烷基磷烷、二鹵代二苯基磷烷、草二醯鹵及光氣。舉例而言，氧化劑可為過氧化氫、有機過氧化物、過硫酸鉀、過硫酸鈉、過硫酸銨、過硫酸氫鉀(例如，Oxone®)或高錳酸鉀。關於鹵化及氧化方法之闡述及製備初始5-氧代基-3-吡啶甲酸酯之程序可參見PCT專利公開案WO 2003/016283、WO 2004/087689及WO 2004/011453。可使用化學文獻中所報告多種方法將酯轉化為羧酸，包括於無水條件下親核解離或包括使用酸或鹼之水解(關於方法之綜述參見T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Group in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley & Sons公司, New York, 1991, 第224-269頁)。對於自對應酯製備式8羧酸，鹼催化水解法較佳。適當鹼包括鹼金屬氫氧化物(例如，鋰、鈉或鉀氫氧化物)。舉例而言，酯可溶於水與醇(例如，甲醇)之混合物中。用氫氧化鈉或氫氧化鉀處理後，酯經皂化以得到羧酸之鈉鹽或鉀鹽。用諸如氫氯酸或硫酸等強酸實施酸化獲得羧酸。PCT專利公開案WO 2003/016283提供闡釋用於將酯轉化為酸之鹼催化水解法之相關實驗性實例。

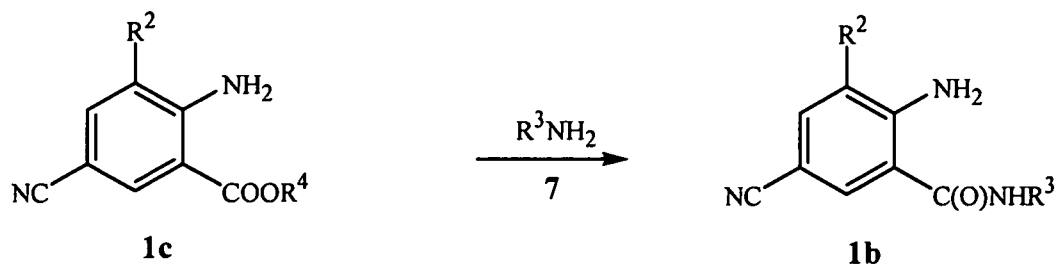
或者，可自4,5-二氫-5-羥基-1*H*-吡啶-5-甲酸酯經由酸催化脫水反應生成酯、然後將其轉化為式8之酸來製備式8之吡啶-5-甲酸。典型反應條件包括在介於約0°C至100°C間之溫度下在諸如乙酸等有機溶液中用酸(例如，硫酸)處理

4,5-二氫-5-羥基-1*H*-吡唑-5-甲酸酯。該方法闡述於PCT專利公開案 WO 2003/016282 中。可使用上述方法實施酯至酸之轉化。同樣，WO 2003/016282 提供將酯轉化為酸之相關實驗性實例。

如下文反應圖 8 所示，亦可自式 1c (其中 R^1 為 OR^4 之式 1，其中 R^4 係 H 或 C_1 - C_4 烷基) 之對應酸或酯製備式 1b 鄰胺基苯甲醯胺。自羧酸形成醯胺通常包括添加偶聯劑 (例如，四氯化矽，或者通常在 1-羥基-苯并三唑存在下起作用之二環己基碳化二亞胺或 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺)。自鄰胺基苯甲酸製備鄰胺基苯甲醯胺揭示於 M. J. Kornet, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1992, 29(1), 103-5；PCT 公開案 WO 01/66519-A2；T. Asano 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2004, 14(9), 2299-2302；H. L. Birch 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(23), 5335-5339；及 D. Kim 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(8), 2129-2134 中。T. Asano 等人亦報告經由 *N*-經保護苯胺中間體或經由 4*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮 (靛紅酸酐) 中間體自鄰胺基苯甲酸製備鄰胺基苯甲醯胺。自酯形成醯胺通常包括在諸如乙二醇等極性溶劑中將酯與適當胺一起加熱。可用於將鄰胺基苯甲酸酯轉化為鄰胺基苯甲醯胺之程序闡述於 PCT 專利公開案 WO 2006/062978 中。同樣，E. B. Skibo 等人，*Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 45(25), 5543-5555 揭示使用氟化鈉觸媒自對應鄰胺基苯甲酸酯製

備鄰胺基苯甲醯胺。

反應圖 8



反應圖 5 及 6 之方法僅闡釋用於將式 1 化合物轉化成式 4 甲醯胺化合物之許多方法中的兩種。業內已知衆多種用於自羧酸及胺製備甲醯胺之通用方法。綜述參見 M. North, *Contemporary Org. Synth.* 1995, 2, 269-287。具體方法包括在脫水偶合劑(例如, 1,1'-羰基二咪唑、雙(2-氧代基-3-噁唑啉基)磷醯氯或苯并三唑-1-基氧基-叁二甲基胺基)六氟磷酸磷)或聚合物鍵結類似試劑(例如, 聚合物鍵結二環己基碳化二亞胺)存在下, 通常在諸如二氯甲烷或 *N,N*-二甲基甲醯胺等惰性溶劑中, 使式 1b 化合物與式 8 化合物接觸, 其概括地揭示於 PCT 專利公開案 WO 2003/15518 中。WO 2003/15518 中亦揭示一種製備式 8 化合物之醯氯對應物之方法, 該方法(例如)藉由以下實施: 於催化量 *N,N*-二甲基甲醯胺存在下與亞硫醯氯或草醯氯接觸, 且然後通常在諸如四氫呋喃、1,4-二氧雜環己烷、乙醚或二氯甲烷等惰性溶劑中, 在諸如胺鹼(例如, 三乙胺、*N,N*-二異丙基乙基胺、吡啶及聚合物支撐之類似物)或氫氧化物或碳酸鹽(例如, NaOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃)等酸清除劑存在下使所衍生醯氯與式 1b 化合物接觸。可藉由彼等熟習此項技

術者習知之方法，自反應混合物分離產物(式4化合物)，包括結晶、過濾及萃取。

無需贅述，吾人相信一名熟習此項技術者可利用上文所闡述之內容充分地利用本發明。因此，下述實例應僅視為用於例示性而非以任一方式限制揭示內容。下述實例之步驟闡明在完整合成轉化中每一步驟之程序，且每一步驟之初始物質無需藉由其程序在其他實例或步驟中已闡釋之特定製備過程來製備。如在下列實例中所用術語"不含氧"係指在使用前藉由在惰性氣氛中於氫化鈣存在時蒸餾去除其中大氣氧之溶劑或試劑。在實例8及9中，藉由反相HPLC (HP Zorbax® Eclipse XDB-C8，由Agilent Technologies製造，5 μ m, 4.6 mm $\times$ 75 mm)來分析該等反應混合物。溶劑系統係溶劑A：水及0.1體積%三氟乙酸，與溶劑B：乙腈及0.1體積%三氟乙酸(梯度：在0分鐘時以95%溶劑A及5%溶劑B開始且溶劑B經8分鐘增加至95%，流速係1 mL/分鐘)。

在實例11中，藉由反相HPLC (HP Zorbax® SB-Phenyl，由Agilent Technologies製造，3.5 μ m, 4.6 mm $\times$ 15 cm)分析該反應混合物。該溶劑系統係溶劑A：水(藉由添加磷酸將pH調節至3.0)與溶劑B：乙腈(梯度，在0分鐘時以83%溶劑A及17%溶劑B開始且溶劑B經15分鐘增加至95%，流速係1.5 mL/分鐘)。¹H NMR及³¹P NMR譜係分別以四甲基矽烷及磷酸之低磁場ppm來報告；s意指單峰，d意指雙峰，m意指多重峰，br s意指寬單峰且br d意指寬雙峰。

參考實例 1

2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺(式2化合物)之製備

用乙酸(226 mL)填充1000毫升燒瓶，該燒瓶配備有機械攪拌器、熱電偶、冷凝器及Teflon[®]氟聚合物導管(1/16" (0.16) cm I.D. x 1/8" (0.32 cm) O.D.)(其經定位以使管末端浸沒於反應混合物表面以下)。經15分鐘添加水性氫氧化鈉(50%，25克)存於水(85 g)中之溶液且隨後添加2-胺基-N,3-二甲基苯甲醯胺(50克，0.305 mol)(製備方法參見PCT專利公開案WO 2006/062978)並在55°C下加熱該混合物。用液體溴(50.1 g)填充一頸上配備Teflon[®]導管浸管之200 mL雙頸燒瓶，且將另一頸與1000 mL燒瓶上之Teflon[®]導管連接。然後在2.5 h內以約0.012 m³ (0.4 cu ft)/h之速率經由液溴表面下之浸管使氯氣流入，期間所有溴蒸發且夾雜在氯氣中之溴蒸氣自200 mL雙頸燒瓶流出且經由Teflon[®]導管進入反應混合物中。在添加溴蒸氣期間及之後30分鐘內使反應溫度保持在約55°C下，且隨後冷卻至45°C並攪拌過夜。將水性氫氧化鈉(50%，52 g)存於水(88 mL)中之溶液以0.8 mL/分鐘之速率添加至該反應混合物中。在添加氫氧化鈉溶液總體積約10%後，停止添加並將反應混合物在45°C下攪拌1 h。在1 h後以0.8 mL/分鐘之速率添加其餘氫氧化鈉溶液。在添加完成後，在45°C下將反應物攪拌30分鐘，且然後冷卻至10°C並攪拌1 h。過濾該混合物並用甲醇(130 mL)及水(260 mL)洗滌所收集固體，且隨後於真空烘箱中在45°C下將其乾燥至恆定重量以獲得固體狀標題化

合物 (67 g, 藉由 HPLC 測定之 99.4 面積 % 純度, 產率 90%), 其熔點為 133-135°C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.35 (br s, 2H), 2.70 (d, 3H), 2.06 (s, 3H)。

實例 1

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺(式1化合物)之製備

用 2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例 1 方法製得) (5.0 g, 0.020 mol, 99.1% 純度) 及 1-甲基萘 (20 g) 填充配備有機械攪拌器、溫度計及冷凝器之 100 毫升三頸燒瓶同時保持氮氣流通入連接至冷凝器之氣體入口管線中。在室溫下攪拌該反應混合物並添加粉狀氰化鈉(在即將使用之前製成粉狀) (1.25 g, 0.024 mol, 假定 95% 純度)、碘化銅(I) (0.57 g, 0.0030 mol) 及 4-甲基吡啶 (1.60 g, 0.017 mol)。將該混合物在 158°C 至 162°C 下加熱 6 h 且隨後轉移至 200-mL 燒瓶中並冷卻過夜。經 5 分鐘邊攪拌邊向該反應混合物中添加水 (20 mL)。再攪拌 2 h 後, 過濾該反應混合物並用水 (3 x 10 mL) 及二甲苯 (10 mL) 洗滌所收集得固體且隨後在真空烘箱中於 50°C 下乾燥至恆定重量以獲得淡褐色固體狀標題化合物 (2.8 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.83 (br d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 2

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第二製備

用 2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例 1 之方

法製得) (5.0 g, 0.020 mol, 99.1%純度)及1-甲基萘(20 g)填充配備有機械攪拌器、溫度計及冷凝器之100-mL三頸燒瓶同時保持氮氣流通入連接至冷凝器之氣體入口管線中。在室溫下攪拌該反應混合物並添加粉狀氰化鈉(在即將使用之前製成粉狀) (1.25 g, 0.024 mol, 假定95%純度)、碘化銅(I) (0.57 g, 0.0030 mol)及4-(二甲基氨基)吡啶(2.10 g, 0.017 mol)。將該混合物在160°C至165°C下加熱4.25 h且隨後冷卻至25°C。經5分鐘邊攪拌邊向該反應混合物中添加水(20 mL)。再攪拌30分鐘後，過濾該反應混合物並用水(3 x 10 mL)及二甲苯(10 mL)洗滌所收集得固體且隨後在真空烘箱中於50°C下乾燥至恆定重量以獲得淡褐色固體狀標題化合物(3.9 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.83 (br d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.18 (br s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 3

2-氨基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第三製備

在手套箱中於氮氣氛中用碘化銅(I) (1.01 g, 5.3 mmol)、2-氨基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例1之方法製得) (5.00 g, 20.6 mmol)、粉狀氰化鈉(1.27 g, 25.1 mmol, 97%純度)、不含氧之4-甲基吡啶(1.92 g, 20.6 mmol)及不含氧之苯甲醚(10 mL)填充配備有磁力攪拌器、熱電偶及冷凝器之100-mL四頸燒瓶。將該反應混合物在約153°C下加熱12 h並冷卻至室溫過夜。隨後在125°C下加熱該固體反應混合物並添加更多苯甲醚(10 mL)。在約105°C

下向該反應混合物中添加氰化鈉(0.505 g, 10.0 mmol)存於水(20 mL)中之溶液且隨後自該手套箱中取出該混合物並在攪拌時將其冷卻至室溫。過濾該反應混合物並用水(2 x 10 mL, 1 x 5 mL)及甲苯(2 x 10 mL)洗滌所收集得固體且隨後在真空烘箱中於55°C下乾燥之以獲得灰白色固體狀標題化合物(3.66 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 4

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第四製備

於氮氣氛中在手套箱中用碘化銅(I) (0.88 g, 4.6 mmol)、粉狀氰化鈉(1.87 g, 37.0 mmol, 97%純度)、2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例1之方法製得) (7.50 g, 30.9 mmol)、不含氧之4-甲氧基吡啶(0.505 g, 4.6 mmol)及不含氧之苯甲醚(15 mL)填充配備有磁力攪拌器、熱電偶及冷凝器之100-mL四頸燒瓶。將該反應混合物在約155°C下加熱12 h且隨後冷卻至室溫過夜。隨後在155°C下加熱該固體反應混合物且隨後添加更多碘化銅(0.588 g, 4.6 mmol)。在約3 h後，向該反應混合物中添加更多苯甲醚(15 mL)及粉狀氰化鈉(0.779 g, 15.4 mmol)，將該混合物冷卻至110°C且隨後添加水(30 mL)。自手套箱取出反應混合物，冷卻至室溫並過濾。用水(3 x 15 mL)及甲苯(2 x 15 mL)洗滌所收集得固體且隨後在真空烘箱中於55°C下乾燥以獲得灰白色固體狀標題化合物(5.22 g)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (br m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.17 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 5

2-胺基-5-氟基-*N*,3-二甲基苯甲醯胺之第五製備

於氮氣氛中在手套箱中用碘化銅(I) (1.47 g, 7.7 mmol)、粉狀氰化鈉(1.87 g, 37.0 mmol, 97 %純度)、2-胺基-5-溴-*N*,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例1之方法製得) (7.50 g, 30.9 mmol)、不含氧之3,5-二甲基吡啶(1.98 g, 18.5 mmol)及不含氧之苯甲醚(15 mL)填充配備有磁力攪拌器、熱電偶及冷凝器之100-mL四頸燒瓶。將該反應混合物在約155°C下加熱12 h並冷卻至室溫過夜。將該固體反應混合物在155°C下加熱2 h且隨後向該混合物中添更加苯甲醚(15 mL)及粉狀氰化鈉(0.779 g, 15.4 mmol)。自手套箱中取出該反應混合物，在約115°C下加熱並經5分鐘添加水(45 mL)。在冷卻至室溫後，過濾該反應混合物。用水(2 x 15 mL)及甲苯(2 x 15 mL)洗滌所收集得固體且隨後在真空烘箱中於40°C下乾燥以獲得灰白色固體狀標題化合物(5.53 g)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 6

2-胺基-5-氟基-*N*,3-二甲基苯甲醯胺之第六製備

藉由實例5之程序獲得灰白色固體狀標題化合物(5.47 g)，只是使用不含氧之3,4-二甲基吡啶(1.98 g, 18.5 mmol)

代替3,5-二甲基吡啶且真空烘箱之溫度係55°C而非40°C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 7

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第七製備

藉由實例5之程序獲得茶色固體狀標題化合物(5.45 g)，只是使用不含氧之3-甲基吡啶(1.72 g, 18.5 mmol)代替3,5-二甲基吡啶並將該反應混合物緩慢地冷卻至室溫之後添加水。而且，真空烘箱之溫度係55°C而非40°C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (br d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.18 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 8

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第八製備

藉由實例5之程序製備標題化合物，只是使用不含氧之2,4-二甲基吡啶(1.98 g, 18.5 mmol)代替3,5-二甲基吡啶且在155°C下將該反應混合物加熱12 h後，藉由HPLC分析該反應混合物，該HPLC分析顯示2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺與2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺(作為主要產物)及2-胺基-5-碘-N,3-二甲基苯甲醯胺與2-胺基-N,3-二甲基苯甲醯胺(作為次要產物)之80%轉化(莫耳比72:7:1)。

實例 9

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第九製備

於氮氣中在手套箱中用碘化銅(I) (0.881 g, 4.63 mmol)、粉狀氟化鈉(97%純度，1.87 g, 37.0 mmol)、2-胺

基-5-溴-*N*,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例1之方法製得)(7.50 g, 30.9 mmol)、4-第三-丁基吡啶(1.67 g, 12.3 mmol)及不含氧之苯甲醚(15 mL)填充配備有磁力攪拌器、熱電偶及冷凝器之100-mL四頸燒瓶。將該反應混合物在155°C下加熱12 h且隨後冷卻至室溫過夜。藉由HPLC分析該反應混合物表明2-胺基-5-溴-*N*,3-二甲基苯甲醯胺與2-胺基-5-氟基-*N*,3-二甲基苯甲醯胺(作為主要產物)及2-胺基-5-碘-*N*,3-二甲基苯甲醯胺與2-胺基-*N*,3-二甲基苯甲醯胺(次要產物)之33%轉化(莫耳比23:9:1)。

實例 10

2-胺基-5-氟基-*N*,3-二甲基苯甲醯胺之第十製備

用碘化銅(I) (1.97 g, 10.3 mmol)、氟化鈉(95%純度, 3.30 g, 64.0 mmol)、2-胺基-5-溴-*N*,3-二甲基苯甲醯胺(藉由參考實例1之方法製得) (10.0 g, 40.9 mmol)、4-甲基吡啶(在使用之前經蒸餾) (1.16 g, 12.5 mmol)及不含氧之苯甲醚(20 mL)填充配備有機械攪拌器及冷凝器之250-mL四頸燒瓶且隨後通入氮, 此後於氮氣氛中維持該反應混合物。將該反應混合物在約155°C下加熱12 h且隨後冷卻至室溫過夜。向含有固體之反應混合物中添加甲苯(20 mL), 在約100°C下攪拌該混合物且隨後經20分鐘邊攪拌邊添加水(60 mL)。將該反應混合物在85°C下攪拌1 h, 冷卻至室溫且隨後過濾。用水(3 x mL)及甲苯(1 x 20 mL)洗滌所收集得固體且隨後在真空烘箱中於55°C下乾燥以獲得灰白色固體狀標題化合物(7.34 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.43 (br d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H) 7.17 (br s, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例 11

2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺之第十一製備

對 100 mL 反應器 (由 Hastelloy® C 構造且由 HEL 公司生產的 HP autoMATE 高壓反應器系統) 配備機械攪拌器 (由 Hastelloy® C 構造) 及雙渦輪式攪拌器 (底部渦輪向上抽且頂部渦輪向下壓)。向該反應器中通入氮，隨後維持於氮氣氛中並相繼填充 2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺 (99% 純度, 12.3 g, 0.05 mol)、粉末狀氰化鈉 (CyPlus®, 3.9 g, 0.075 mol)、碘化銅(I) (98% 純度, 2.4 g, 0.0125 mol) 及二甲苯 (20 g)。用氮將該反應器加壓至 345 kPa (50 psia) 且隨後排空。將該氮加壓/排空程序重複兩次。在 300 rpm 下開始攪拌且隨後藉由加壓至 690 kPa (100 psia) 達 20 分鐘來對該反應器進行泄露測試。隨後將該反應器排空至大氣壓並向該反應混合物中添加 4-甲基吡啶 (98% 純度, 1.4 g, 0.015 mol) 存於二甲苯 (5.0 g) 中之溶液。用氮將該反應器加壓至 345 kPa (50 psia) 且隨後排空。將該氮加壓/排空程序重複兩次。關閉排空反應器並將該混合物在 170°C 下加熱 6 h。將該反應混合物冷卻至介於 20°C 與 25°C 之間且隨後排空。在靜置過夜後，用二甲基甲醯胺稀釋該反應混合物達 166.6 g 總重量。藉由 HPLC 分析此混合物，顯示 2-胺基-5-溴-N,3-二甲基苯甲醯胺與 2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺 (作為主要產物) 之 99% 轉化。

參考實例2

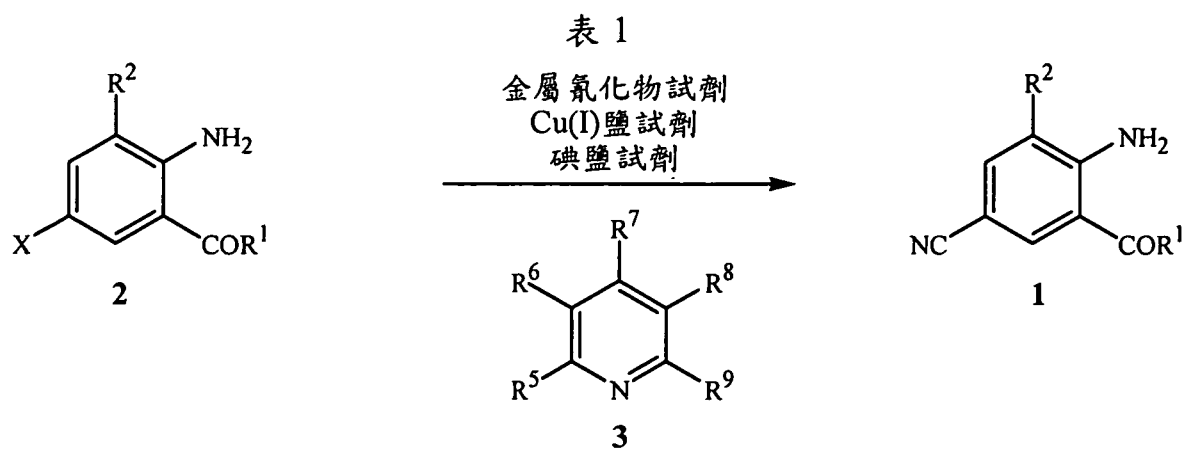
3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-[4-氟基-2-甲基-6-[(甲基胺基)-羰基]苯基]-1H-吡唑-5-甲醯胺(式4化合物)之製備

將3-甲基吡啶(13.9 g, 0.148 mol)添加至3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酸(製備方法參見PCT專利公開案WO 2003/015519)(純度97.4%, 15 g, 0.049 mol)與2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺(製備方法參見PCT專利公開案WO 2006/62978)(10.0 g, 0.0525 mol)存於乙腈(80 mL)之混合物中。將該混合物冷卻至15°C至20°C且隨後逐滴添加甲烷磺醯氯(8.2 g, 0.071 mol)。在1 h後, 向該反應混合物中逐滴添加水(37.3 g)同時將溫度維持在15°C至20°C。將該混合物在45°C至50°C下加熱30分鐘且隨後冷卻至15°C至25°C達1 h。過濾該混合物且用乙腈-水(約5:1混合物, 2 x 10 mL)及乙腈(2 x 10 mL)洗滌所收集得固體且隨後在氮中乾燥, 獲得灰白色固體狀標題化合物(24.0 g, 93.6%, 根據91.6%分析結果經校正之產率)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (br s, 1H) 8.49 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.67 (d, 3H), 2.21 (s, 3H)。

表1闡明按照本發明方法製備式1化合物之特定轉化型。對於此等轉化型而言, 銅(I)鹽試劑及碘鹽試劑均為碘化銅(I)。在表1及下列各表中: *t*意指第三, *s*意指第二, *n*意指正, *i*意指異, *c*意指環, Me意指甲基, Et意指乙基, Pr意指丙基, 且Bu意指丁基。基團之鍵接亦經類似簡化; 舉例

而言，"c-PrCH₂"指環丙基甲基。



R¹ 係NHR³，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	Me	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-1-基	H	H	Me	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	Me	H	H

R^1 係 NHR^3 , X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鉀。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H

R^1 係 NHR^3 , X係Br且金屬氰化物試劑係亞鐵氰化鉀。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	Me	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	Me	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-1-基	H	H	Me	H	H

R¹ 係NHR³，X係Br且金屬氰化物試劑係亞鐵氰化鉀。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	Me	H	H

R¹ 係NHR³，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-1-基	H	H	NMe ₂	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	NMe ₂	H	H

R¹ 係NHR³，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鉀。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鉀。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係亞鐵氰化鉀。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	NMe ₂	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-1-基	H	H	NMe ₂	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	NMe ₂	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Et	H	H	NEt ₂	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>c</i> -PrCH ₂	H	H	NEt ₂	H	H
Me	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	NEt ₂	H	H
Me	1,1'-雙環丙基-1-基	H	H	NEt ₂	H	H
Me	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	H	H	NEt ₂	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Me	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Et	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係亞鐵氰化鉀。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Me	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Et	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>c</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Me	H	Me	Me	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H	H
Me	Me	Me	H	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	Me
Me	Me	H	H	1-六氫吡啶基	H	H
Me	Me	H	H	4-嗎啉基	H	H
Me	Me	Et	H	H	H	H
Me	Me	H	Et	H	H	H
Me	Me	H	H	Et	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H

R¹ 係NHR³，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R¹ 係NHR³，X係Cl且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	NMe2	H	H
Me	Me	H	H	NEt2	H	H
Me	Me	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Me	H	Me	Me	H	H
Me	Me	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	Me	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	H
Me	Me	Me	Me	H	H	H
Me	Me	Me	H	Me	H	H
Me	Me	Me	H	H	Me	H
Me	Me	Me	H	H	H	Me
Me	Me	H	H	1-六氫吡啶基	H	H
Me	Me	H	H	4-嗎啉基	H	H
Me	Me	Et	H	H	H	H
Me	Me	H	Et	H	H	H
Me	Me	H	H	Et	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R¹ 係NHR³，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Cl	Me	H	H	Me	H	H

R^1 係 NHR^3 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^3	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Cl	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Cl	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Cl	Me	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Cl	Me	H	H	H	H	H
Cl	Me	H	Me	Me	H	H
Cl	Me	H	Me	H	H	H
Cl	Me	H	Me	H	Me	H
Cl	Me	Me	H	H	H	H
Cl	Me	Me	Me	H	H	H
Cl	Me	Me	H	Me	H	H
Cl	Me	Me	H	H	Me	H
Cl	Me	Me	H	H	H	Me
Cl	Me	H	H	1-六氫吡啶基	H	H
Cl	Me	H	H	4-嗎啉基	H	H
Cl	Me	Et	H	H	H	H
Cl	Me	H	Et	H	H	H
Cl	Me	H	H	Et	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	H
Cl	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	H

R^1 係 OR^4 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	Me	H	H
Me	Et	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Bu	H	H	Me	H	H

R¹ 係OR⁴，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	<i>i</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>s</i> -Bu	H	H	Me	H	H
Me	<i>t</i> -Bu	H	H	Me	H	H

R¹ 係OR⁴，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Cl	H	H	H	Me	H	H
Cl	Me	H	H	Me	H	H
Cl	Et	H	H	Me	H	H

R¹ 係OR⁴，X係Br且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

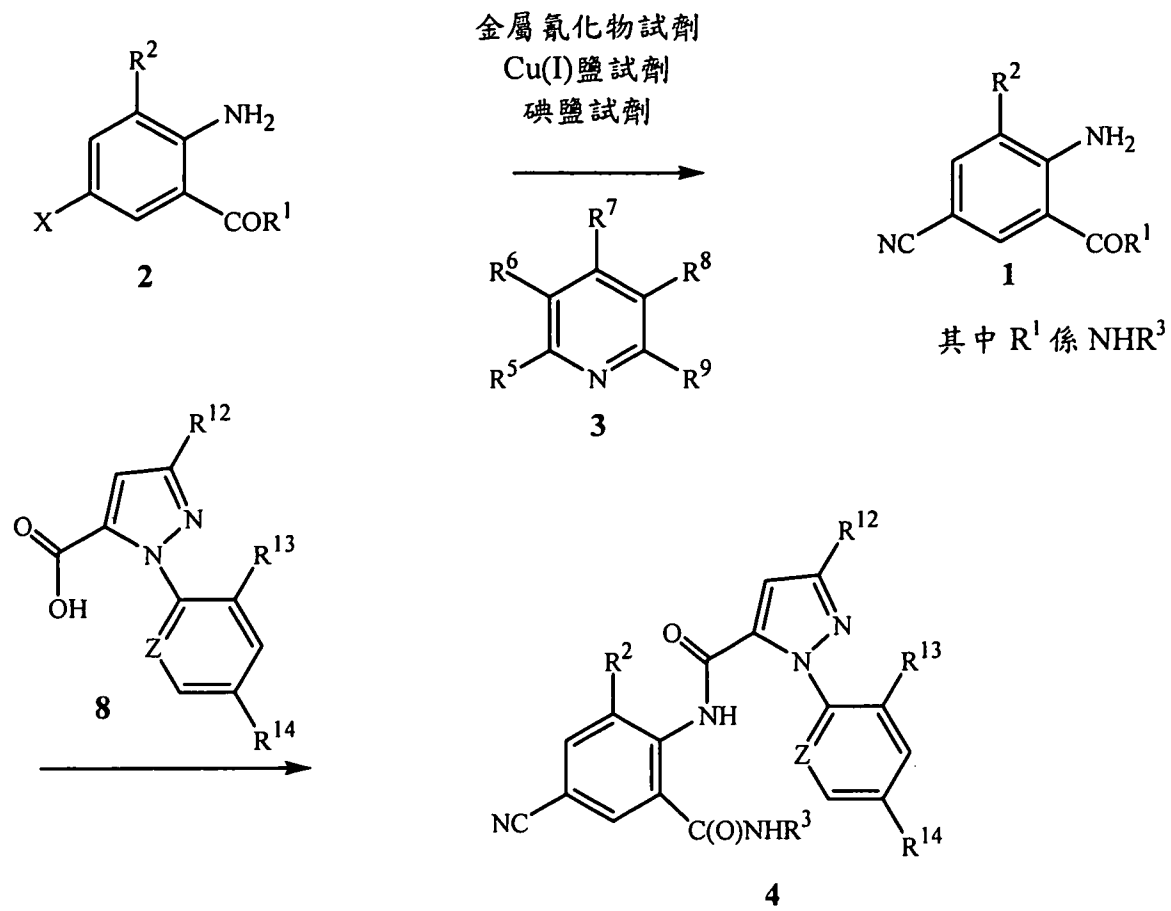
R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	H	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Me	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	Et	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	1-吡咯啉基	H	H
Me	H	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Me	H	H	NMe ₂	H	H
Me	Et	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NMe ₂	H	H
Me	H	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Me	H	H	NEt ₂	H	H
Me	Et	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	H	NEt ₂	H	H

R^1 係 OR^4 ，X 係 Br 且金屬氰化物試劑係氰化鈉。

R^2	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9
Me	H	H	H	Me	H	H
Me	Me	H	H	H	H	H
Me	Et	H	Me	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	Me	H	H	H
Me	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	Me	H
Me	H	Me	H	H	H	H
Me	Me	Me	Me	H	H	H
Me	Et	Me	H	Me	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	Me	H
Me	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	Me
Me	H	H	H	1-六氫吡啶基	H	H
Me	H	H	H	4-嗎啉基	H	H
Me	Me	Et	H	H	H	H
Me	Et	H	Et	H	H	H
Me	<i>n</i> -Pr	H	H	Et	H	H

表 2 闡明按照本發明方法自式 2 化合物製備式 4 化合物之具體轉化。舉例而言，可按照反應圖 6 方法在諸如乙腈等溶劑及諸如 3-甲基吡啶等鹼存在下使用諸如甲磺醯氯等磺醯氯完成式 1 化合物至式 4 化合物之轉化。對於此等轉化而言，金屬氰化物試劑係氰化鈉，銅(I)鹽試劑及碘鹽試劑均為碘化銅(I)且式 5 化合物係 4-甲基吡啶(即， R^5 、 R^6 、 R^8 及 R^9 均為 H 且 R^7 係甲基)。

表 2



R² 係 Me，X 係 Br，R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F

R² 係 Cl，X 係 Br，R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F

R² 係 Me, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br

R² 係 Cl, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br
<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br

R² 係 Me, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl

R² 係 Cl, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl

R² 係 Me, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F

R² 係 Cl, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F

R² 係 Me, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br

R² 係 Cl, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Cl
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Br
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	OCH_2CF_3	Br
<i>t</i> -Bu	OCH_2CF_3	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH_2CF_3	Br
H	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	F
<i>t</i> -Bu	OCF_2H	F
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF_2H	F
H	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF_2H	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCF_2H	Cl
H	OCF_2H	Br
Me	OCF_2H	Br
<i>t</i> -Bu	OCF_2H	Br

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	OCH_2CF_3	Br
<i>t</i> -Bu	OCH_2CF_3	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH_2CF_3	Br
H	OCF_2H	F
Me	OCF_2H	F
<i>t</i> -Bu	OCF_2H	F
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF_2H	F
H	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF_2H	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCF_2H	Cl
H	OCF_2H	Br
Me	OCF_2H	Br
<i>t</i> -Bu	OCF_2H	Br

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
H	Br	Cl

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
H	Br	Cl

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl

R² 係 Me, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 CH。

R ³	R ¹²	R ¹³
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br

R² 係 Cl, X 係 Br, R¹⁴ 係 H 且 Z 係 CH。

R ³	R ¹²	R ¹³
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
<i>c</i> -Pr	CF_3	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF_3	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
<i>c</i> -Pr	OCH_2CF_3	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
<i>c</i> -Pr	OCF_2H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF_2H	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	CF_3	Br
Et	CF_3	Br
<i>c</i> -Pr	CF_3	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF_3	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF_3	Br
Me	OCH_2CF_3	F
Et	OCH_2CF_3	F
<i>c</i> -Pr	OCH_2CF_3	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH_2CF_3	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH_2CF_3	Cl
Me	OCH_2CF_3	Br
Et	OCH_2CF_3	Br
Me	OCF_2H	F
Et	OCF_2H	F
<i>c</i> -Pr	OCF_2H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF_2H	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCF_2H	Cl
Me	OCF_2H	Br
Et	OCF_2H	Br

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl

 R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl

R² 係 Me, X 係 Br, R¹⁴ 係 Cl 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F

R² 係 Cl, X 係 Br, R¹⁴ 係 Cl 且 Z 係 N。

R ³	R ¹²	R ¹³
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F

R^2 係 Me, X 係 Br, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Cl, X 係 Br, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
Et	Br	F
<i>n</i> -Pr	Br	F
<i>i</i> -Pr	Br	F
<i>n</i> -Bu	Br	F
<i>i</i> -Bu	Br	F
<i>s</i> -Bu	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
Et	Br	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
Et	Br	Cl
<i>n</i> -Pr	Br	Cl
<i>i</i> -Pr	Br	Cl
<i>n</i> -Bu	Br	Cl
<i>i</i> -Bu	Br	Cl
<i>s</i> -Bu	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
Et	Cl	F

R² 係Me, X係Cl, R¹⁴ 係H且Z係N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>n</i> -Pr	Br	Br
<i>i</i> -Pr	Br	Br
<i>n</i> -Bu	Br	Br
<i>i</i> -Bu	Br	Br
<i>s</i> -Bu	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
Et	Cl	Cl
<i>n</i> -Pr	Cl	Cl
<i>i</i> -Pr	Cl	Cl
<i>n</i> -Bu	Cl	Cl
<i>i</i> -Bu	Cl	Cl
<i>s</i> -Bu	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl

R² 係Me, X係Cl, R¹⁴ 係H且Z係N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>n</i> -Pr	Cl	F
<i>i</i> -Pr	Cl	F
<i>n</i> -Bu	Cl	F
<i>i</i> -Bu	Cl	F
<i>s</i> -Bu	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
Et	Cl	Br
<i>n</i> -Pr	Cl	Br
<i>i</i> -Pr	Cl	Br
<i>n</i> -Bu	Cl	Br
<i>i</i> -Bu	Cl	Br
<i>s</i> -Bu	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Br
Me	CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Br
H	OCF ₂ H	F
Me	OCF ₂ H	F
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	F
1,1'-雙環丙基-1-基	OCF ₂ H	F
H	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Cl
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	Cl
H	OCF ₂ H	Br
Me	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	F
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	F
H	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Cl
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
H	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCH ₂ CF ₃	Br
1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>t</i> -Bu	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	F
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 H 且 Z 係 CH。

R^3	R^{12}	R^{13}
Me	CF ₃	Cl
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	F

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	CF ₃	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	F
Me	Br	F
<i>t</i> -Bu	Br	F
<i>c</i> -Pr	Br	F

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 F 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	Cl
Me	OCF ₂ H	Br
Et	OCF ₂ H	Br

R^2 係 Me, X 係 Cl, R^{14} 係 Cl 且 Z 係 N。

R^3	R^{12}	R^{13}
H	Br	Cl
Me	Br	Cl
<i>t</i> -Bu	Br	Cl
<i>c</i> -Pr	Br	Cl

R² 係Me, X係Cl, R¹⁴ 係Cl且Z係N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	F
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	F
H	Br	Br
Me	Br	Br
<i>t</i> -Bu	Br	Br
<i>c</i> -Pr	Br	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Br	Br
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Br
H	Cl	Br
Me	Cl	Br
<i>t</i> -Bu	Cl	Br
<i>c</i> -Pr	Cl	Br
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Br
H	CF ₃	F
Me	CF ₃	F
<i>t</i> -Bu	CF ₃	F
2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-2-基	CF ₃	F
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	F
H	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Cl
<i>t</i> -Bu	CF ₃	Cl
Me	CF ₃	Br
Et	CF ₃	Br
<i>c</i> -Pr	CF ₃	Br

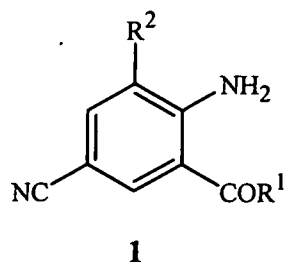
R² 係Me, X係Cl, R¹⁴ 係Cl且Z係N。

R ³	R ¹²	R ¹³
<i>c</i> -PrCH ₂	Br	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Br	Cl
H	Cl	F
Me	Cl	F
<i>t</i> -Bu	Cl	F
<i>c</i> -Pr	Cl	F
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	F
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	F
H	Cl	Cl
Me	Cl	Cl
<i>t</i> -Bu	Cl	Cl
<i>c</i> -Pr	Cl	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	Cl	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	Cl	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	F
Et	OCH ₂ CF ₃	F
<i>c</i> -Pr	OCH ₂ CF ₃	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCH ₂ CF ₃	Cl
1,1'-雙環丙基-1-基	OCH ₂ CF ₃	Cl
Me	OCH ₂ CF ₃	Br
Et	OCH ₂ CF ₃	Br
Me	OCF ₂ H	F
Et	OCF ₂ H	F
<i>c</i> -Pr	OCF ₂ H	Cl
<i>c</i> -PrCH ₂	OCF ₂ H	Cl
1,1'-雙環丙基-2-基	OCF ₂ H	F

R ² 係 Me，X 係 Cl，R ¹⁴ 係 Cl 且 Z 係 N。			R ² 係 Me，X 係 Cl，R ¹⁴ 係 Cl 且 Z 係 N。		
R ³	R ¹²	R ¹³	R ³	R ¹²	R ¹³
c-PrCH ₂	CF ₃	Br	Me	OCF ₂ H	Br
1,1'-雙環丙基-1-基	CF ₃	Br	Et	OCF ₂ H	Br

十、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式1化合物之方法，



其中

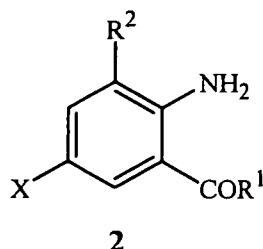
R^1 係 NHR^3 或 OR^4 ；

R^2 係 CH_3 或 Cl ；

R^3 係 H 、 C_1 - C_4 烷基、環丙基、環丙基環丙基、環丙基甲基或甲基環丙基；且

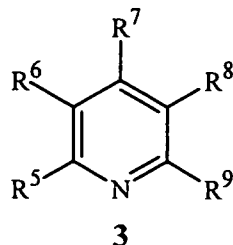
R^4 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；

其包括使(1)式2化合物



其中 X 係 Br 或 Cl ；

與(2)包含一種或多種選自由鹼金屬氰化物組成之群之化合物的金屬氰化物試劑、(3)銅(I)鹽試劑、(4)碘鹽試劑及(5)至少一種式3化合物接觸



其中

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地為H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ ；且

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；或

連接至同一氮上的一對 R^{10} 及 R^{11} 一起作為
- $CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -、- $CH_2(CH_2)_3CH_2$ -
、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -、- $CH_2CH_2N(R^{16})CH_2CH_2$ -或
- $CH_2CH_2S(O)_nCH_2CH_2$ -，各自視情況經至多4個獨立
地選自 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

每一 R^{16} 獨立地為H或 C_1 - C_{12} 烷基；且

每一 n 獨立地為0、1或2；

限制條件為當X係Cl時，則 R^2 係甲基。

2. 如請求項1之方法，其中該銅(I)鹽試劑及該碘鹽試劑包含碘化銅(I)。
3. 如請求項1之方法，其中該至少一種式3化合物包含一種或多種選自由下列組成之群之化合物：吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、4-乙基吡啶、4-第三-丁基吡啶、3,4-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶、4-甲氧基吡啶、4-(二甲基胺基)吡啶、4-(二乙基胺基)吡啶、4-吡咯烷基吡啶及4-嗎啉基吡啶。
4. 如請求項3之方法，其中該至少一種式3化合物包含一種或多種選自由吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶及 N,N -二甲基-4-吡啶胺組成之群之化合物。
5. 如請求項4之方法，其中該至少一種式3化合物包含4-甲

基吡啶。

6. 如請求項1之方法，其中該式2化合物、該金屬氰化物試劑、該銅(I)鹽試劑、該碘鹽試劑及該至少一種式3化合物係於適當有機溶劑存在時接觸；且其中該式3組份與該銅(I)鹽試劑組份之莫耳比係介於約1:1與約1:3之間。
7. 如請求項1之方法，其中該式2化合物與適當有機溶劑接觸以形成混合物，且隨後依序向該混合物中添加該金屬氰化物試劑、該銅(I)鹽試劑、該碘鹽試劑及該至少一種式3化合物。
8. 如請求項1之方法，其中式2化合物、該金屬氰化物試劑、該銅(I)鹽試劑、該碘鹽試劑及該至少一種式3化合物係於適當有機溶劑存在時接觸以形成混合物，並將混合物上的壓力升高至高於大氣壓且將該混合物之溫度升高至高於該溶劑之標準沸點。
9. 如請求項1之方法，其中該式2化合物、該金屬氰化物試劑、該銅(I)鹽試劑、該碘鹽試劑及該至少一種式3化合物係於適當有機溶劑存在時接觸，該有機溶劑包含一種或多種選自由下列組成之群之溶劑：二甲苯、甲苯、氯苯、苯甲醚、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯、乙基苯、(1-甲基乙基)苯及1-甲基萘。
10. 如請求項9之方法，其中該適當有機溶劑包含一種或多種選自由二甲苯、甲苯、苯甲醚、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯及1-甲基萘組成之群之溶劑。
11. 如請求項10之方法，其中該適當有機溶劑包含二甲苯、

甲苯或苯甲醚。

12. 如請求項 1 之方法，其中該金屬氰化物試劑包含一種或多種選自由氰化鈉及氰化鉀組成之群之化合物。
13. 如請求項 12 之方法，其中該金屬氰化物包含氰化鈉。
14. 如請求項 1 之方法，其中 X 係 Br 且該式 1 化合物係製備成固體，該方法包括：使式 2 化合物與適當有機溶劑接觸以形成混合物，且隨後依序添加該金屬氰化物試劑、該銅(I)鹽試劑、該碘鹽試劑及該式 3 化合物或該等式 3 化合物，將該混合物之溫度維持在介於約 145°C 與約 180°C 之間達約 6 小時至約 12 小時，將該混合物冷卻至介於約 0°C 與 50°C 之間，向該混合物中添加水，視情況攪拌約 1 小時至約 2 小時，且隨後自該混合物回收固體形式之式 1 化合物。
15. 如請求項 1 之方法，其中該式 1 化合物係 2-胺基-5-氰基-N,3-二甲基苯甲醯胺。