



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I583664 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：103122227

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07C45/68 (2006.01)

C07C49/80 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/09 美國

61/043,452

2008/07/14 美國

61/080,437

(71)申請人：杜邦股份有限公司(美國) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (US)
美國

(72)發明人：艾尼斯 蓋瑞 大衛 ANNIS, GARY DAVID (US)

(74)代理人：陳傳岳；郭雨嵐

(56)參考文獻：

CN 1930136A

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 132 頁

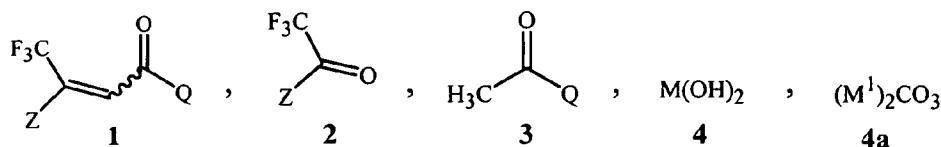
(54)名稱

羰基化合物及其製備方法

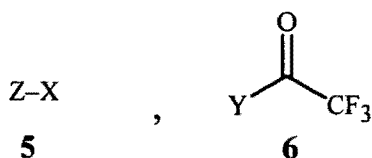
CARBONYL COMPOUND AND METHOD FOR PREPARING THEREOF

(57)摘要

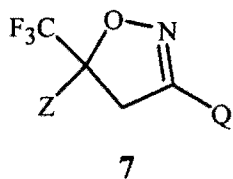
本發明揭示一種用於製備式 1 化合物之方法，其中 Q 及 Z 係如本揭示內容中所界定，該方法包括自包含式 2 化合物、式 3 化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物中蒸餾出水，該鹼包含至少一種選自由式 4 鹼土金屬氫氧化物(其中 M 係 Ca、Sr 或 Ba)、式 4a 鹼金屬碳酸鹽(其中 M¹ 係 Li、Na 或 K)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯及 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯組成之群的化合物。



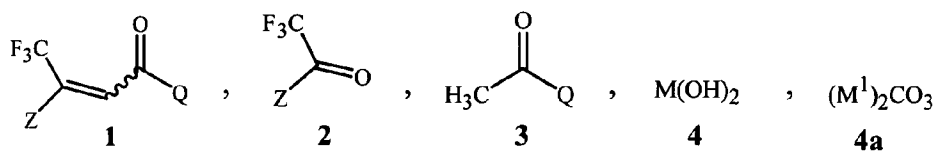
本發明亦揭示一種用於製備式 2 化合物之方法，該方法包括(1)形成包含格氏(Grignard)試劑之反應混合物，該格氏試劑係由式 5 化合物(其中 X 係 Cl、Br 或 I)與鎂金屬或烷基鹵化鎂於醚類溶劑存在下接觸而製得；及隨後(2)使該反應混合物與式 6 化合物接觸，其中 Y 係 OR¹¹ 或 NR¹²R¹³，且 R¹¹、R¹² 及 R¹³ 係如本揭示內容中所界定。



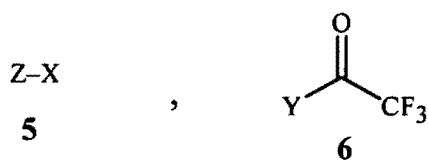
本發明進一步揭示一種使用式 1 化合物製備式 7 化合物之方法，其中 Q 及 Z 係如本揭示內容中所界定，該方法之特徵在於藉由上文所揭示方法製備式 1 化合物或使用藉由上文所揭示方法製備的式 1 化合物。



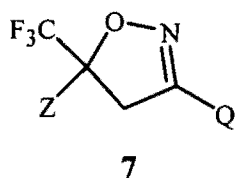
Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 wherein Q and Z are as defined in the disclosure comprising distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2, a compound of Formula 3, a base comprising at least one compound selected from the group consisting of alkaline earth metal hydroxides of Formula 4 wherein M is Ca, Sr or Ba, alkali metal carbonates of Formula 4a wherein M¹ is Li, Na or K, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.



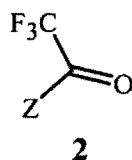
Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula 2 comprising (1) forming a reaction mixture comprising a Grignard reagent derived from contacting a compound of Formula 5 wherein X is Cl, Br or I with magnesium metal or an alkylmagnesium halide in the presence of an ethereal solvent, and then (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6 wherein Y is OR¹¹ or NR¹²R¹³, and R¹¹, R¹² and R¹³ are as defined in the disclosure.



Further disclosed is a method for preparing a compound of Formula 7 wherein Q 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.



特徵化學式：



公告本

發明摘要

104年7月28日修正替換頁

※申請案號：103122227

※申請日：98.3.23

※IPC 分類：C07C 45/68, 49/80

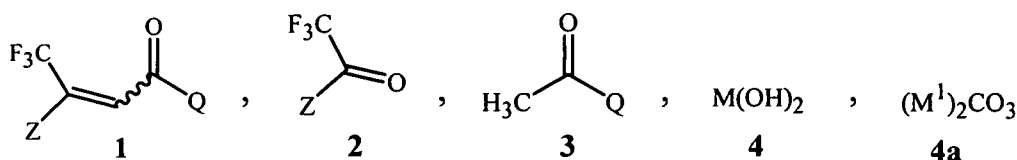
5 【發明名稱】(中文/英文)

羰基化合物及其製備方法

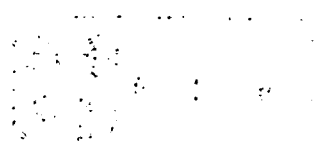
CARBONYL COMPOUND AND METHOD FOR PREPARING THEREOF

【中文】

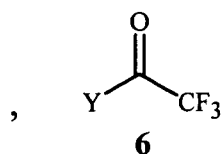
本發明揭示一種用於製備式1化合物之方法，其中Q及Z係如本揭示內容中所界定，該方法包括自包含式2化合物、式3化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物中蒸餾出水，該鹼包含至少一種選自由式4鹼土金屬氫氧化物(其中M係Ca、Sr或Ba)、式4a鹼金屬碳酸鹽(其中M¹係Li、Na或K)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯組成之群的化合物。



本發明亦揭示一種用於製備式2化合物之方法，該方法包括(1)形成包含格氏(Grignard)試劑之反應混合物，該格氏試劑係由式5化合物(其中X係Cl、Br或I)與鎂金屬或烷基鹵化鎂於醚類溶劑存在下接觸而製得；及隨後(2)使該反應混合物與式6化合物接觸，其中Y係OR¹¹或NR¹²R¹³，且R¹¹、R¹²及R¹³係如本揭示內容中所界定。

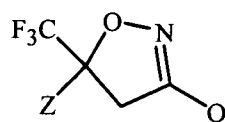


5



6

本發明進一步揭示一種使用式1化合物製備式7化合物之方法，其中Q及Z係如本揭示內容中所界定，該方法之特徵在於藉由上文所揭示方法製備式1化合物或使用藉由上文所揭示方法製備的式1化合物。

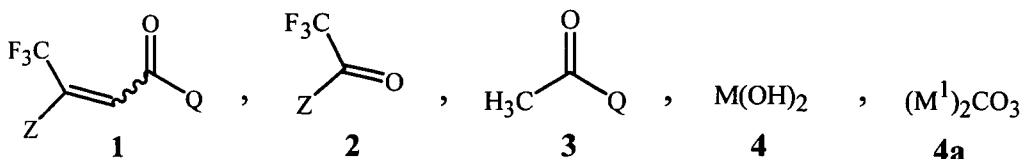


7

5

【英文】

Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 wherein Q and Z are as defined in the disclosure comprising
 10 distilling water from a mixture comprising a compound of Formula 2, a compound of Formula 3, a base comprising at least one compound selected from the group consisting of alkaline earth metal hydroxides of Formula 4 wherein M is Ca, Sr or Ba, alkali metal carbonates of
 Formula 4a wherein M¹ is Li, Na or K,
 15 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and an aprotic solvent capable of forming a low-boiling azeotrope with water.



1

2

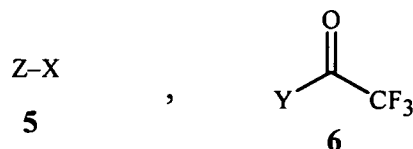
3

4

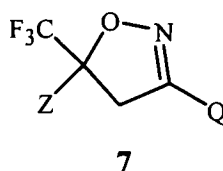
4a

Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula 2 comprising (1) forming a reaction mixture comprising a
 20 Grignard reagent derived from contacting a compound of Formula 5 wherein X is Cl, Br or I with magnesium metal or an alkylmagnesium

halide in the presence of an ethereal solvent, and then (2) contacting the reaction mixture with a compound of Formula 6 wherein Y is OR^{11} or $NR^{12}R^{13}$, and R^{11} , R^{12} and R^{13} are as defined in the disclosure.



Further disclosed is a method for preparing a compound of Formula 7 wherein Q 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.



10

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

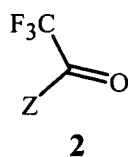
5

無

10

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

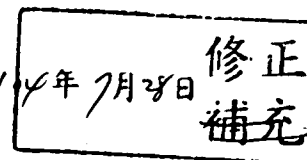
15



20

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)

羰基化合物及其製備方法

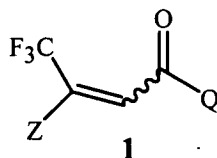
CARBONYL COMPOUND AND METHOD FOR PREPARING THEREOF

【技術領域】

本發明係關於一種用於製備 3-三氟甲基查耳酮及三氟乙醯基中間體之方法。本發明亦係關於可用作上述方法之起始材料及中間體的新穎三氟乙醯基及含鹵化合物。

【發明內容】

本發明提供一種用於製備式 1 化合物之方法

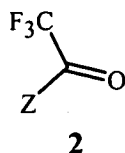


其中

Z 係視情況經取代之苯基；且

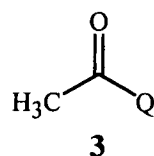
Q 係苯基或 1-萘基，各自視情況經取代；

該方法包含自包含下述之混合物蒸餾水：式 2 化合物；



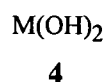
式 3 化合物；

104年7月28日 修正
補充



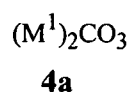
鹼，該鹼包含至少一種選自由下述組成之群的化合物：

式4鹼土金屬氫氧化物



其中M係Ca、Sr或Ba，

式4a鹼金屬碳酸鹽



其中M¹係Li、Na或K，

1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯；

及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑。

本發明亦提供一種用於製備其中Z係視情況經取代苯基之式2化合物的方法，該方法包含

(1)形成包含得自式5化合物之格氏試劑的反應混合物



其中X係Cl、Br或I，

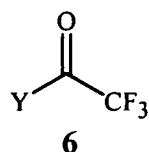
該格氏試劑係藉由使式5化合物與

(a)鎂金屬或

(b)烷基鹵化鎂

於醚類溶劑存在時接觸來獲得；且隨後

(2)使該反應混合物與式6化合物接觸



其中

Y係OR¹¹或NR¹²R¹³；

R¹¹係C₁-C₅烷基；且

R¹²及R¹³獨立地為C₁-C₂烷基；或R¹²及R¹³一起作為-CH₂CH₂OCH₂CH₂-。

本發明亦提供用於製備式2化合物之方法，其中Z係視情況經至多5個獨立地選自R²之取代基取代之苯基；且各R²獨立地為F、Cl、Br、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氟代烷氧基、C₁-C₆烷硫基或C₁-C₆氟代烷硫基，該方法包含

(1)形成包含得自式5化合物之格氏試劑的反應混合物，



其中X係I，

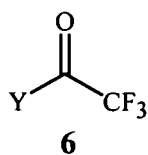
該格氏試劑係藉由使式5化合物與

(a)鎂金屬或

(b)烷基鹵化鎂

於醚類溶劑存在時接觸來獲得；且隨後

(2)使該反應混合物與式6化合物接觸



其中

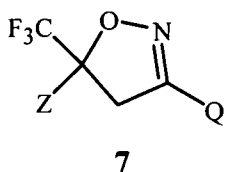
Y係 OR^{11} 或 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ；

R^{11} 係 C_1 - C_5 烷基；且

R^{12} 及 R^{13} 獨立地為 C_1 - C_2 烷基；或 R^{12} 及 R^{13} 一起作為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。

本發明亦係關於自式2化合物及式3化合物製備式1化合物之上文所揭示方法，其中該方法之另一特徵在於藉由上文所揭示方法自式5及式6化合物製備式2化合物。

本發明亦係關於一種用於製備式7化合物之方法



其中

Z係視情況經取代之苯基；且

Q係苯基或1-萘基，各自視情況經取代；

該方法使用式1化合物。該方法之特徵在於(a)藉由上文所揭示方法製備式1化合物，或(b)使用藉由上文所揭示方法製備的式1化合物作為該式1化合物。

本發明亦係關於可用作上述方法之起始材料的式2及式5新穎化合物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文所用詞語「包含」(「comprises」、「comprising」)、「包括」(「includes」、「including」)、「具有」(「has」、「having」)、「含有」(「contain」或「containing」)或其任何其他變化形式均意欲涵蓋非排他性包括。舉例而言，包含一系列要素之組合物、混合物、製程、方法、物品或裝置未必僅限於該等要素，而可包括未明確列出或該組合物、混合物、製程、方法、物品或裝置所固有的其他要素。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二者皆為真(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包括複數形式。

在上文闡述中，單獨使用或在諸如「烷硫基」或「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、或不同的丁基、戊基或己基同分異構體。

「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。「烷硫基」包括諸如甲硫基、乙硫基、及不同的丙硫基、丁硫基、戊硫基及己硫基同分異構體等具支鏈或直鏈烷硫基部分。「烷基亞磺醯基」包括烷基亞磺醯基之兩種對映異構體。「烷基亞磺醯基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$ 及不同的丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基及己基亞磺醯基同分異構體。「烷基磺醯基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$ 及不同的丁基磺醯基、戊基磺醯基及己基磺醯基同分異構體。「烷基胺基」、「二烷基胺基」及諸如此類以與上文實例相似的方式定義。

「環烷基」包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。術語「烷基環烷基」指示在環烷基部分上具有烷基取代且包括(例如)乙基環丙基、異丙基環丁基、3-甲基環戊基及4-甲基環己基。術語「環烷基烷基」指示在烷基部分上具有環烷基取代。「環烷基烷基」之實例包括環丙基甲基、環戊基乙基、及鏈結至直鏈或具支鏈烷基之其他環烷基部分。

單獨或在諸如「鹵代烷基」等組合詞中或當用於諸如「經鹵素取代之烷基」等描述時，術語「鹵素」包括氟、氯、溴或碘。進而言之，當用於諸如「鹵代烷基」等組合詞中時或當用於諸如「經鹵素取代之烷基」等描

述中時，該烷基可部分或完全經相同的或不同的鹵素原子取代。類似地，「氟代烷基」意指該烷基可部分或完全經氟原子取代。「鹵代烷基」或「經鹵素取代之烷基」之實例包括 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 ClCH_2- 、 CF_3CH_2- 及 CF_3CCl_2- 。術語「鹵代環烷基」、「鹵代烷氧基」、「鹵代烷硫基」、「鹵代烷基亞磺醯基」、「鹵代烷基磺醯基」及諸如此類均以與術語「鹵代烷基」相似的方式定義。「鹵代烷氧基」之實例包括 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$ 。「鹵代烷硫基」之實例包括 $\text{CCl}_3\text{S}-$ 、 $\text{CF}_3\text{S}-$ 、 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}-$ 及 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 。「鹵代烷基亞磺醯基」之實例包括 $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$ 。「鹵代烷基磺醯基」之實例包括 $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 。術語「鹵代二烷基胺基」指其中至少一個胺基部分經至少一個鹵素取代之二烷基胺基。「鹵代二烷基胺基」之實例包括 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 及 $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{N}-$ 。

「烷基羰基」指鍵結至 $\text{C}(=\text{O})$ 部分之直鏈或具支鏈烷基部分。「烷基羰基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 及 $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$ 。「烷氧基羰基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ 及不同的丁氧基羰基或戊氧基羰基同分異構體。

在本揭示內容及申請專利範圍中，基團「 SO_2 」及「 $\text{S}(\text{O})_2$ 」意指磺醯基，「 $-\text{CN}$ 」意指氰基，「 $-\text{NO}_2$ 」意

指硝基，且「-OH」意指羥基。

取代基基團中之碳原子總數目藉由前綴「C_i-C_j」指示，其中i及j係自1至9之數值。舉例而言，C₁-C₄烷基磺醯基指定甲基磺醯基至丁基磺醯基，包括可能的同分異構體。C₂烷氧基羰基指定CH₃OC(O)-；C₃烷氧基羰基指定CH₃CH₂C(O)-；且C₄烷氧基羰基包括(CH₃)₂CHC(O)-及CH₃CH₂CH₂C(O)-。

當化合物經具有指明該等取代基數目可超過1之下標的取代基取代時，該等取代基(當其超過1時)獨立地選自由所界定取代基組成之群，例如，對於陳列1之U-1中的(R^v)_r而言，r係1、2、3、4或5。當基團含有可為氫之取代基時(例如，在R³界定中之-NR⁴R⁵，其中R⁴或R⁵在實施例2中可為氫)，則當此取代基取為氫時，應意識到此等效於該基團未經取代。當可變基團顯示為視情況連接到一個位置時(例如，在陳列1之U-41中的(R^v)_r，其中r可為0)，則氫即使在該可變基團界定中未述及亦可在該位置出現。當一基團上的一個或多個位置被描述為「未經取代(「not substituted」或「unsubstituted」)」時，則可連接氫原子以佔據任一自由價態。

術語雜環(「heterocyclic ring」或「heterocycle」)指示其中至少一個形成環主鏈之原子不為碳(例如，氮、氧或硫)之環。通常，雜環含有不大於4個氮、不大於2個氧及不大於2個硫。術語「環成員」係指形成環主鏈之原子或其他部分(例如，C(=O)、C(=S)、S(O)或S(O)₂)。除

非另外指明，否則雜環可為飽和、部分不飽和或完全不飽和環且進而言之，不飽和雜環可為部分不飽和或完全不飽和。因此，未指明其係飽和或不飽和之「雜環」闡述與「飽和或不飽和雜環」闡述同義。當完全不飽和雜環滿足休克爾規則(Hückel's rule)時，則該環亦稱為「雜芳香族環」或「芳香族雜環」。「芳香族」表明各環原子各自基本處於同一平面內並具有一個垂直於環平面之 p -軌道，且依照休克爾規則，該環伴隨有 $(4n+2)$ 個 π 電子，其中 n 為正整數。除非另外指明，否則雜環及環系統可經由任一可用碳或氮連接，此可藉由替換該碳或氮上之氫來達成。

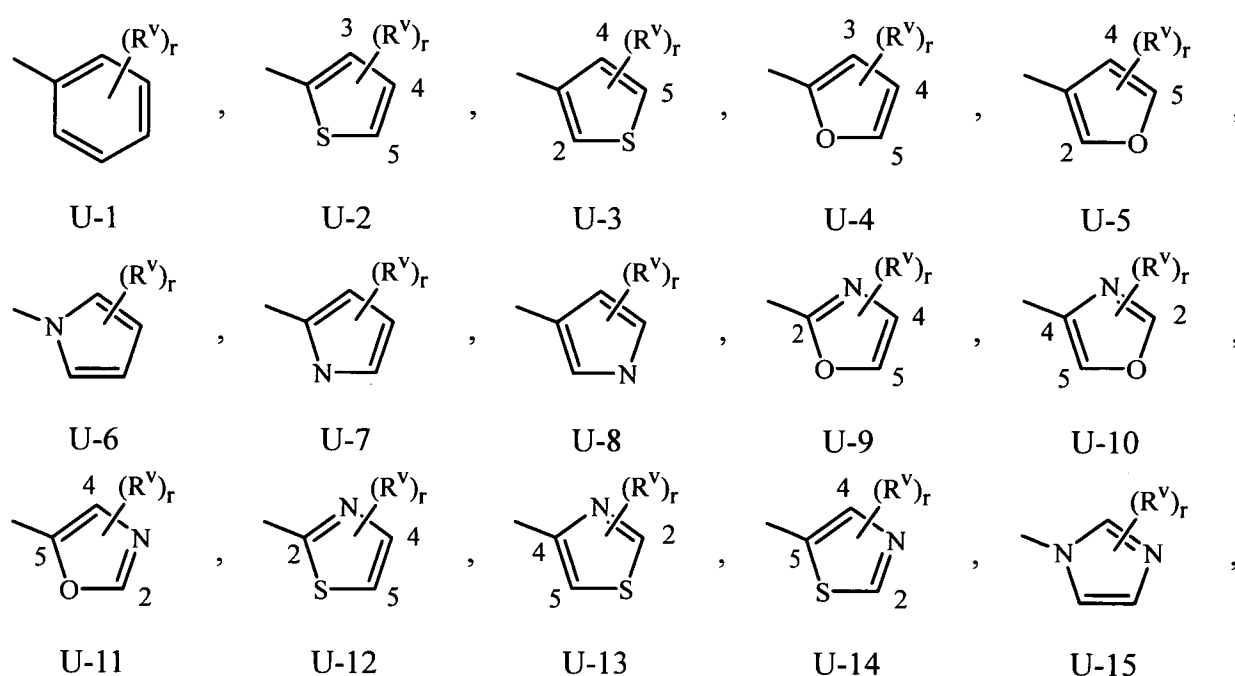
在Z及Q界定中與苯基或1-萘基有關之術語「視情況經取代」係指未經取代或具有至少一個非氫取代基之基團。由於Z及Q係位於本發明方法中經歷反應之分子部分的外周，因此本發明方法適於採用十分寬範圍之取代基數目及類型。除非另外指明，否則應用本文所用下列定義。術語「視情況經取代」與短語「經取代或未經取代」或與術語「(未)經取代」可互換使用。除非另外指明，否則視情況經取代基團可在該基團之各可取代位置具有一取代基且各取代相互獨立。

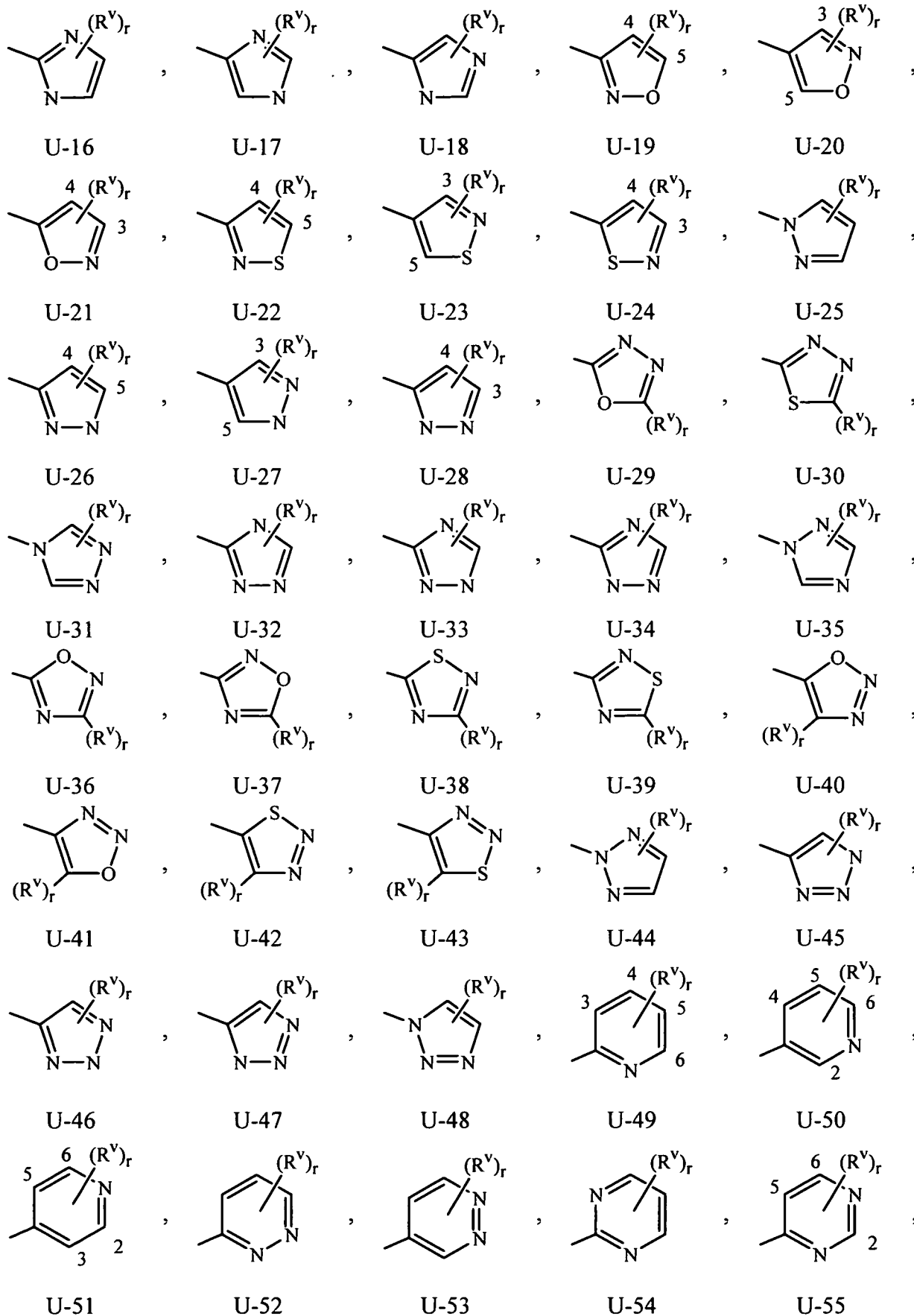
除非另外說明，否則當 R^3 或 Q^1 係5-員或6-員含氮雜環時，其可經由任一可用碳或氮環原子連接至式1之其餘部分。如在1B中所註明， R^3 或 Q^1 尤其可為視情況經一個或多個選自如如實施例1B中所界定取代基群之取代基取

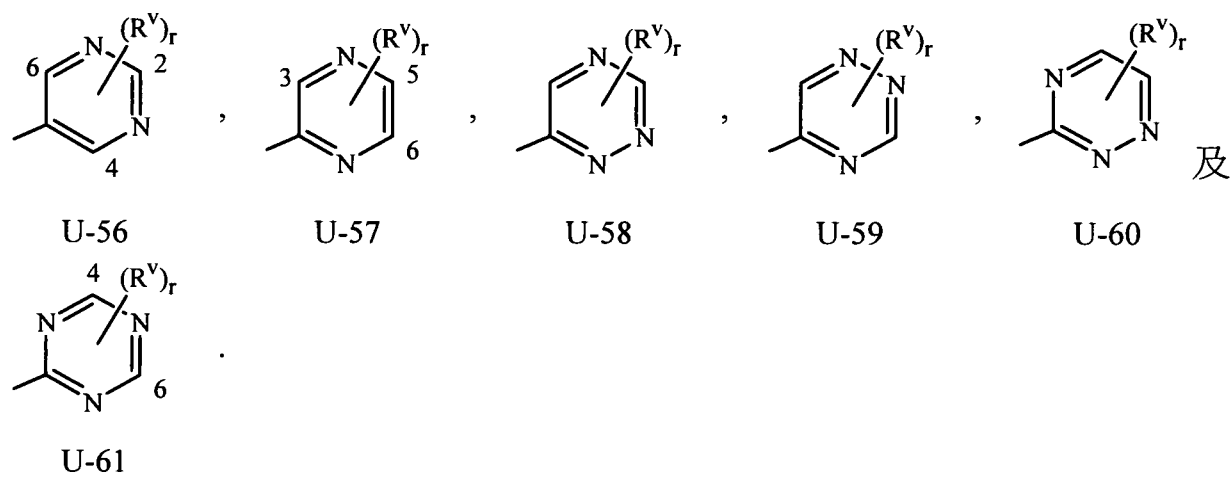
代的苯基。視情況經1個至5個取代基取代之苯基的實例係在陳列1中描繪為U-1之環，其中 R^v 係如在實施例1B中所界定 R^3 或 Q^1 且 r 係自0至5之整數。

如上文所註明 R^3 或 Q^1 尤其可為 5-員或 6-員雜環，該雜環可為飽和或不飽和，視情況經一個或多個選自如在實施例 2 中所界定取代基群的取代基取代。視情況經一個或多個取代基取代之 5-員或 6-員不飽和芳香族雜環的實例包括在陳列 1 中描繪的環 U-2 至 U-61，其中 R^v 係如在實施例 2 中對 R^3 或 Q^1 所界定任一取代基且 r 係自 0 至 4 之整數，受限於每一 U 基團上之可用位置數目。由於 U-29、U-30、U-36、U-37、U-38、U-39、U-40、U-41、U-42 及 U-43 僅具有一個可用位置，因此，對於此等 U 基團而言， r 限於整數 0 或 1，且 r 為 0 意指 U 基團未經取代且在藉由 $(R^v)_r$ 指明之位置處存在氫。

陳列 1





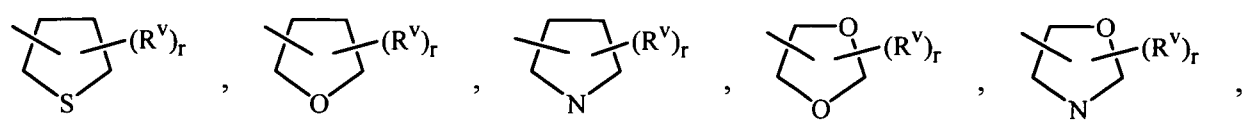


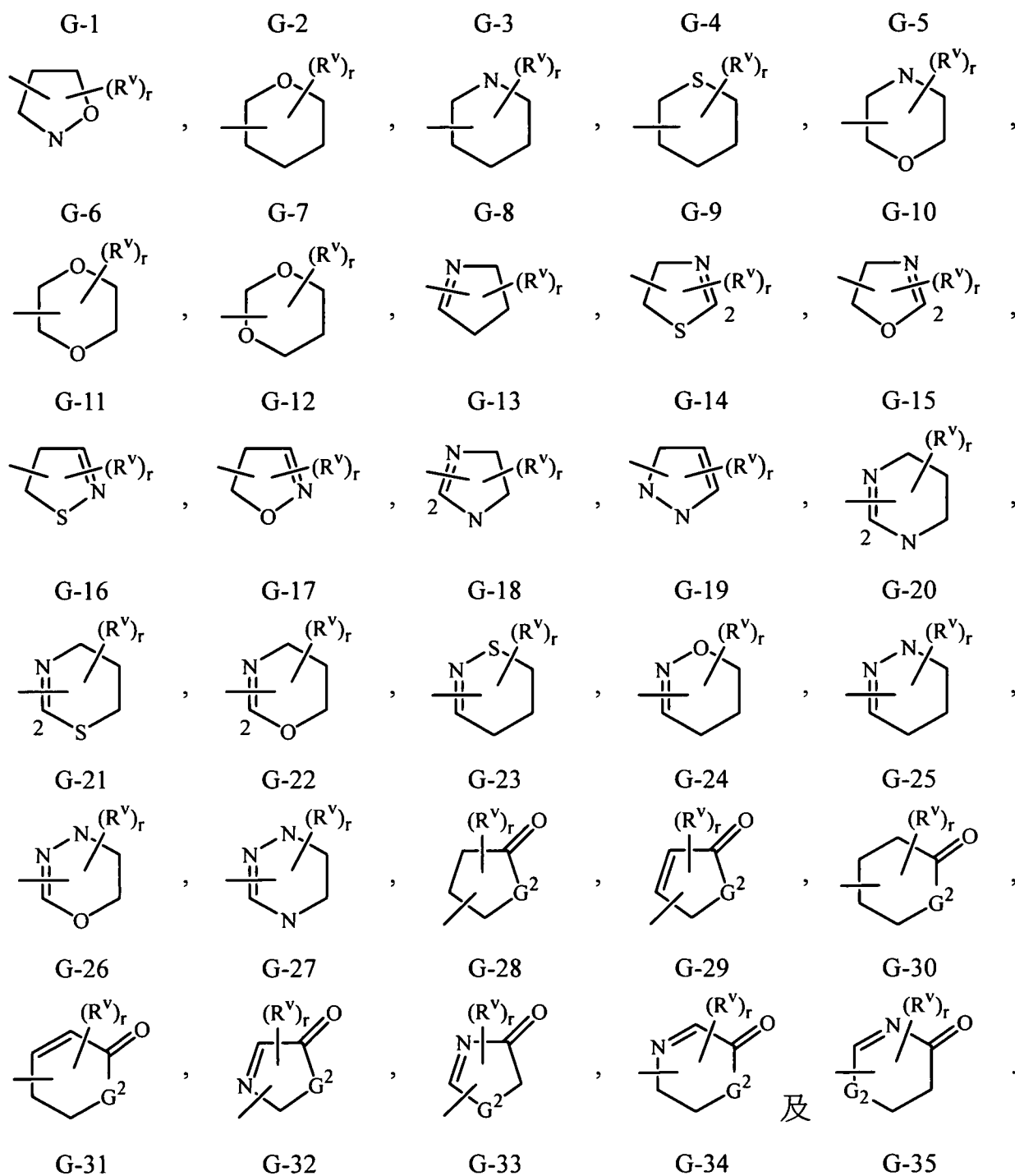
注意：當 R^3 或 Q^1 係視情況經一個或多個選自如在實施例2中對 R^3 或 Q^1 所界定取代基群之取代基取代的5-員或6-員飽和或不飽和非芳香族雜環時，該雜環之一個或兩個碳環成員可視情況呈羰基部分氧化形式。

5-員或6-員飽和或非芳香族不飽和雜環之實例包括如在陳列2中所描繪環G-1至G-35。注意：當G基團上之連接點描繪為不固定形式時，G基團可經由該G基團任一可用碳或氮藉由替換氫原子而連接到式1之其餘部分。對應於 R^v 之可選取代基可藉由替換氫原子連接至任一可用碳或氮。對於此等G環而言，r通常為0至4之整數，受限於每一G基團上可用位置之數目。

注意：當 R^3 或 Q^1 包含選自G-28至G-35之環時， G^2 係選自O、S或N。注意：當 G^2 係N時，則氮原子可經H或對應於如實施例1B中所界定 R^v 之取代基取代來完成其價態。

陳列 2





注意：當 R^v 係H且連接至一原子時，此與該原子未經取代相同。需取代以使其價態達飽和之氮原子經H或 R^v 取代。注意：當 $(R^v)_r$ 與U基團間之連接點描繪為不固定形式時， $(R^v)_r$ 可連接至U基團之任一可用碳原子或氮原子上。注意：當U基團上之連接點描繪為不固定形式時，U

基團可經由該U基團之任一可用碳或氮藉由替換氫原子連接至式1之其餘部分。注意：某些U基團僅可經小於4個R^v基團取代(例如，U-2至U-5、U-7至U-48及U-52至U-61)。

業內已知眾多種合成方法能夠製備芳香族及非芳香族雜環；綜述可參見八卷套之 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*，A. R. Katritzky及C. W. Rees主編，Pergamon Press, Oxford, 1984 及十二卷套之 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*，A. R. Katritzky、C. W. Rees及E. F. V. Scriven主編，Pergamon Press, Oxford, 1996。

在本文某些實例中，比率係以相對數字1之單個數字加以陳述；例如，比率4意指4：1。

在本發明之上下文中，「傾析器」係指一種能夠自包含兩個液相之液體(例如，共沸物濃縮物)分別移除上(即，低密度)液相及/或下(即，高密度)液相之裝置。Dean-Stark分離器係一種傾析器的一個實例。

本發明實施例包括：

實施例1. 在發明內容中所述用於製備式1化合物之方法，其包含自包含式2化合物、式3化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物蒸餾水。

實施例1A. 如實施例1之方法，其中該鹼係式4鹼土金屬氫氧化物且該混合物進一步包含極性非質子性溶劑。

實施例1B. 如實施例1之方法，其中該鹼包含式4a鹼金屬碳酸鹽。

實施例1C. 如實施例1之方法，其中該鹼包含1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物。

實施例1D. 在發明內容中所述使用式1化合物製備式7化合物之方法，該方法之特徵在於藉由如實施例1之方法製備該式1化合物。

實施例1E. 在發明內容中所述使用式1化合物製備式7化合物之方法，該方法之特徵在於藉由如實施例1A之方法製備該式1化合物。

實施例1F. 在發明內容中所述使用式1化合物製備式7化合物之方法，該方法之特徵在於藉由如實施例1B之方法製備該式1化合物。

實施例1G. 在發明內容中所述使用式1化合物製備式7化合物之方法，該方法之特徵在於藉由如實施例1C之方法製備該式1化合物。

實施例2. 如實施例1至1G中任一實施例之方法，其中Q係苯基或1-萘基，各自視情況經至多4個獨立地選自 R^3 之取代基取代；

每一 R^3 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 鹵代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 鹵代炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵代環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_7 烷基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基羰基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺

鹽基、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-C(=W)N(R^4)R^5$

、 $-C(=W)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{11}$ 或 $-NO_2$ ；或苯環或5-員或6-員飽和或不飽和雜環，各環視情況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵代環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺基、 C_1 - C_6 烷基磺基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-C(=W)N(R^4)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 及 R^7 ；

各 R^4 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基、 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基；

各 R^5 獨立地為H；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基，各自視情況經一個或多個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^6 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺基、 C_1 - C_6 烷基磺基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_8 二烷基胺基、 C_3 - C_6 環烷基胺基、 C_2 - C_7 烷基羰基、 C_2 - C_7 烷氧基羰基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 二烷基胺基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷氧基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 鹵代二烷基胺基羰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；或 Q^1 ；

各 R^7 獨立地為苯環或吡啶基環，各環視情況經一個或多個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^8 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、 C_2 - C_4 烷基羰基、 C_2 - C_4 烷氧基羰基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_7 二烷基胺基羰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

各 Q^1 獨立地為苯環或 5-員或 6-員飽和或不飽和雜環，各環視情況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵代環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ 及 $-C(=O)OR^{10}$ ；

各 R^9 獨立地為 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基、 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基；

各 R^{10} 獨立地為 H ；或 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基；

各 R^{11} 獨立地為 H ；或 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基、 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基、 C_2 - C_7 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基或 C_1 - C_6 鹵代

烷基磺醯基；且

各 W 獨立地為 O 或 S。

實施例 2A. 如實施例 2 之方法，其中 Q 係視情況經至多 4 個獨立地選自 R^3 之取代基取代之苯基。

實施例 2B. 如實施例 2 之方法，其中 Q 係視情況經至多 4 個獨立地選自 R^3 之取代基取代之 1-萘基。

實施例 2C. 如實施例 2 之方法，其中各 R^3 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-C(W)N(R^4)R^5$ 、 $-C(W)OR^5$ 或 $-CN$ ；或苯環或 5-員或 6-員飽和或不飽和雜環，各環視情況經獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-CN$ 、 $-C(W)N(R^4)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ 。

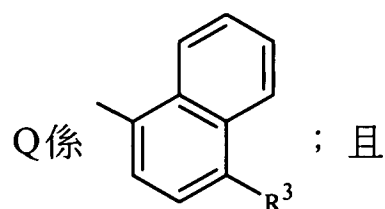
實施例 2D. 如實施例 2 之方法，其中各 R^4 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基。

實施例 2E. 如實施例 2 之方法，其中各 R^5 獨立地為 H；或視情況經獨立地選自 R^6 之取代基取代之 C_1 - C_6 烷基。

實施例 2F. 如實施例 2 之方法，其中各 R^6 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_7 烷氧基羰基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 二烷基胺基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 鹵代二烷基胺基羰基或 $-CN$ ；或 Q^1 。

實施例 2G. 如實施例 2 之方法，其中各 Q^1 獨立地為視情況經至多 4 個鹵素取代之吡啶基環。

實施例 2H. 如實施例 2B 之方法，其中



R^3 係 $C(O)N(R^4)R^5$ 或 $C(O)OR^5$ 。

實施例 2I. 如實施例 2H 之方法，其中

R^4 係 H、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基。

實施例 2J. 如實施例 2I 之方法，其中 R^4 為 H。

實施例 2K. 如實施例 2H 至 2J 中任一實施例之方法，其中

R^3 係 $C(O)N(R^4)R^5$ 或 $C(O)OR^{5a}$ ；

R^5 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基，各自經一個獨立地選自下述之取代基取代：羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 二烷基胺基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基胺基羰基及 C_3 - C_9 鹵代二烷基胺基羰基；及

R^{5a} 係 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，各自視情況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_2 烷氧基及視情況經至多 5 個選自鹵素及 C_1 - C_3 烷基之取代基取代之苯基。

實施例 2L. 如實施例 2H 至 2K 中任一實施例之方法，其中

R^{5a} 係視情況經苯基取代之 C_1 - C_6 烷基。

實施例 2M. 如實施例 2H 至 2L 中任一實施例之方法，其中

R^3 係 $C(O)N(R^4)R^5$ 。

實施例 2N. 如實施例 2H至 2J中任一實施例之方法，其中

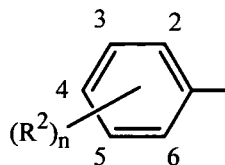
R^3 係 $C(O)OR^5$ 。

實施例 2O. 如實施例 2K至 2L中任一實施例之方法，其中

R^3 係 $C(O)OR^{5a}$ 。

實施例 3. 如實施例 1至 2O中任一實施例之方法，其中

Z係視情況經至多 5個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯基(即



其中n係 0、1、2、3、4或 5)；且

各 R^2 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、-CN或- NO_2 。

實施例 3A. 如實施例 3之方法，其中Z係經至多 3個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯環，該等取代基連接到該苯環之 3位、4位或 5位。

實施例 3B. 如實施例 3或 3A之方法，其中各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基。

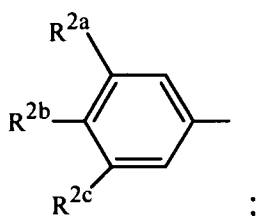
實施例3C. 如實施例3或3A之方法，其中各 R^2 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或-CN。

實施例3D. 如實施例3C之方法，其中各 R^2 獨立地為鹵素或 C_1 - C_6 鹵代烷基。

實施例3E. 如實施例3D之方法，其中各 R^2 獨立地為鹵素或 CF_3 。

實施例3F. 如實施例3E之方法，其中各 R^2 獨立地為F、Cl或 CF_3 。

實施例3G. 如實施例3A之方法，其中Z係



R^{2a} 係鹵素、 C_1 - C_2 鹵代烷基或 C_1 - C_2 鹵代烷氧基； R^{2b} 係H、鹵素或氰基；且 R^{2c} 係H、鹵素或 CF_3 。

實施例3H. 如實施例3G之方法，其中 R^{2a} 係 CF_3 或鹵素；且 R^{2c} 係H、 CF_3 或鹵素。

實施例3I. 如實施例3H之方法，其中 R^{2a} 係 CF_3 。

實施例3J. 如實施例3G至3I中任一實施例之方法，其中 R^{2b} 係H。

實施例3K. 如實施例3G至3J中任一實施例之方法，其中 R^{2c} 係 CF_3 或鹵素。

實施例3L. 如實施例3K之方法，其中 R^{2c} 係 CF_3 、F、Cl或Br。

實施例3M. 如實施例3L之方法，其中 R^{2c} 係F、Cl或

Br。

實施例 3N. 如實施例 3L 之方法，其中 R^{2c} 係 CF_3 、Cl 或 Br。

實施例 3O. 如實施例 3N 之方法，其中 R^{2c} 為 Cl 或 Br。

實施例 3P. 如實施例 3O 之方法，其中 R^{2b} 係 H 且 R^{2c} 係 Cl。

實施例 3Q. 如實施例 3O 之方法，其中 R^{2b} 係 H 且 R^{2c} 係 Br。

實施例 4. 在發明內容中所述用於製備式 2 化合物之方法，該方法包含 (1) 形成包含得自式 5 化合物之格氏試劑的反應混合物，該格氏試劑係藉由使該式 5 化合物與 (a) 鎂金屬或 (b) 烷基鹵化鎂於醚類溶劑存在時接觸來獲得；且隨後 (2) 使該反應混合物與式 6 化合物接觸。

實施例 4A. 如實施例 1 至 2O 及 3 至 3Q 中任一實施例之方法，其另一特徵在於藉由實施例 4 之方法製備式 2 化合物。

實施例 4B. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中 X 係 Cl 或 I。

實施例 4C. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中 X 係 Br 或 I。

實施例 4D. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中 X 係 Cl 或 Br。

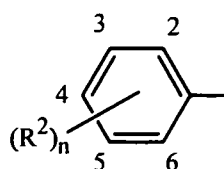
實施例 4E. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中 X 係 Cl。

實施例 4F. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中 X 係 Br。

實施例 4G. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中 X 係 I。

實施例 4H. 如實施例 4 至 4G 中任一實施例之方法，其中

Z係視情況經至多5個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯基(即



其中 n 為0、1、2、3、4或5)；且

各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基；

限制條件為當X係Cl時，則各 R^2 獨立地為F、Cl、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基。

實施例4I. 如實施例4H之方法，其中當X係Br時，則各 R^2 獨立地為F、Cl、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基；且當X係Cl時，則各 R^2 獨立地為F、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基。

實施例4J. 如實施例3、4H及4I中任一實施例之方法，其中Z係經至多3個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯環，該等取代基連接到該苯環之3位、4位或5位。

實施例4K. 如實施例4H、4I及4J中任一實施例之方法，其中各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟代烷基。

實施例 4L. 如實施例 4K 之方法，其中各 R^2 獨立地為 F、Cl、Br 或 C_1 - C_6 氟代烷基。

實施例 4M. 如實施例 4L 之方法，其中各 R^2 獨立地為 F、Cl、Br 或 CF_3 。

實施例 4N. 如實施例 4H 至 4M 中任一實施例之方法，其中 Z 係經 2 個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯環，該等取代基連接到該苯環之 3 位及 5 位。

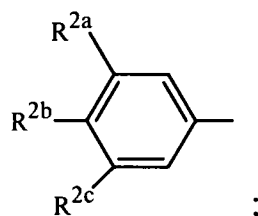
實施例 4O. 如實施例 4N 之方法，其中各 R^2 獨立地為 F、Cl、Br 或 CF_3 。

實施例 4P. 如實施例 4O 之方法，其中至少一個 R^2 係 CF_3 。

實施例 4Q. 如實施例 4P 之方法，其中一個 R^2 係 CF_3 且另一個 R^2 係 Cl 或 Br。

實施例 4R. 如實施例 4Q 之方法，其中一個 R^2 係 CF_3 且另一個 R^2 係 Cl。

實施例 4S. 如實施例 3A 或 3H 之方法，其中 Z 係



R^{2a} 係 F、Cl、Br、 C_1 - C_2 氟代烷基或 C_1 - C_2 氟代烷氧基；
 R^{2b} 係 H、F、Cl 或 Br；且 R^{2c} 係 H、F、Cl、Br 或 CF_3 。

實施例 4T. 如實施例 4S 之方法，其中 R^{2a} 係 CF_3 、F、Cl 或 Br；且 R^{2c} 係 H、 CF_3 、F、Cl 或 Br。

實施例 4U. 如實施例 4T 之方法，其中 R^{2a} 係 CF_3 。

實施例 4V. 如實施例 4S 至 4U 中任一實施例之方法，其中 R^{2b} 係 H。

實施例 4W. 如實施例 4S 至 4V 中任一實施例之方法，其中 R^{2c} 係 CF_3 、F、Cl 或 Br。

實施例 4X. 如實施例 4W 之方法，其中 R^{2c} 係 F、Cl 或 Br。

實施例 4Y. 如實施例 4W 之方法，其中 R^{2c} 係 CF_3 、Cl 或 Br。

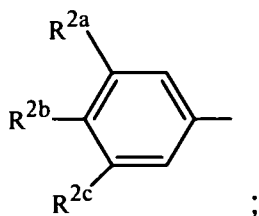
實施例 4Z. 如實施例 4Y 之方法，其中 R^{2c} 係 Cl 或 Br。

實施例 4ZA. 如實施例 4Z 之方法，其中 R^{2b} 係 H 且 R^{2c} 係 Cl。

實施例 4ZB. 如實施例 4Z 之方法，其中 R^{2b} 係 H 且 R^{2c} 係 Br。

實施例 4ZC. 如實施例 4S 至 4ZB 中任一實施例之方法，其中 X 係 I。

實施例 5. 一種如在發明內容中所述式 2 化合物，其中 Z 係



R^{2a} 係 CF_3 ； R^{2b} 係 H 或鹵素；且 R^{2c} 係鹵素。

實施例 5A. 如實施例 5 之化合物，其中 R^{2b} 係 H。

實施例 5B. 如實施例 5 或 5A 之化合物，其中 R^{2c} 係 F、Cl 或 Br。

實施例 5C. 如實施例 5B 之化合物，其中 R^{2c} 係 Cl 或 Br。

實施例 5D. 如實施例 5C 之化合物，其係選自由下述組成之群：

1-[3-氯-5-(三氟甲基)]-2,2,2-三氟乙酮；及

1-[3-溴-5-(三氟甲基)]-2,2,2-三氟乙酮。

實施例 5E. 一種在發明內容中所述式 5 化合物，其係 1-氯-3-碘-5-(三氟甲基)苯。

實施例 6. 如實施例 1A 或 1E 之方法，其中 M 係 Ca (即，鹼土金屬氫氧化物係氫氧化鈣)。

實施例 6A. 如實施例 1A、1E 或 6 之方法，其中鹼土金屬氫氧化物與式 2 化合物之莫耳比率係至少約 0.1。

實施例 6A1. 如實施例 6A 之方法，其中鹼土金屬氫氧化物與式 2 化合物之莫耳比率係至少約 0.5。

實施例 6B. 如實施例 6A1 之方法，其中鹼土金屬氫氧化物與式 2 化合物之莫耳比率係至少約 0.8。

實施例 6C. 如實施例 1A、1E 或 6 至 6B 中任一實施例之方法，其中鹼土金屬氫氧化物與式 2 化合物之莫耳比率係不大於約 1。

實施例 6D. 如實施例 1B 或 1F 之方法，其中 M^1 係 K (即，該鹼金屬碳酸鹽係碳酸鉀)。

實施例 6E. 如實施例 1B、1F 或 6D 之方法，其中鹼金屬碳酸鹽與式 2 化合物之莫耳比率係至少約 0.01。

實施例 6F. 如實施例 6E 之方法，其中鹼金屬碳酸鹽

與式2化合物之莫耳比率係至少約0.03。

實施例6G. 如實施例1B、1F或6D至6F中任一實施例之方法，其中鹼金屬碳酸鹽與式2化合物之莫耳比率係不大於約0.2。

實施例6H. 如實施例1C或1G之方法，其中1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物與式2化合物之莫耳比率係至少約0.01。

實施例6I. 如實施例6H之方法，其中1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物與式2化合物之莫耳比率係至少約0.03。

實施例6J. 如實施例1C、1G、6H或6I中任一實施例之方法，其中1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環-[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物與式2化合物之莫耳比率係不大於約0.2。

實施例7. 實施例1A或1E之方法，其中該極性非質子性溶劑包含醯胺或亞砒(包括其混合物)。

實施例7A. 如實施例7之方法，其中該極性非質子性溶劑包含*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮及甲基亞砒中之一者或多者。

實施例7B. 如實施例7之方法，其中該極性非質子性溶劑包含醯胺。

實施例7C. 如實施例7B之方法，其中該極性非質子性溶劑包含*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮中之一者或多者。

實施例7D. 如實施例7C之方法，其中該極性非質子性溶劑包含 *N,N*-二甲基甲醯胺。

實施例8. 如實施例1A或1E之方法，其中能夠與水形成低沸點共沸物之該非質子性溶劑包含醚。

實施例8A. 如實施例8之方法，其中能夠與水形成低沸點共沸物之該非質子性溶劑包含第三丁基甲基醚。

實施例8B. 如實施例1B、1C、1F、1G或6D至6J中任一實施例之方法，其中能夠與水形成低沸點共沸物之該非質子性溶劑包含乙腈。

實施例8C. 如實施例8A之方法，其中該極性非質子性溶劑包含 *N,N*-二甲基甲醯胺。

實施例8D. 如實施例8C之方法，其中該第三丁基甲基醚及該 *N,N*-二甲基甲醯胺之重量比率係在自約0.5至約2範圍內。

實施例9. 如實施例1A或1E之方法，其中該混合物係在至少約65℃溫度下。

實施例9A. 如實施例9之方法，其中該混合物係在至少約70℃溫度下。

實施例9B. 如實施例9A之方法，其中該混合物係在至少約75℃溫度下。

實施例9C. 實施例1B、1C、1F或1G之方法，其中該混合物係在至少約65℃溫度下。

實施例9D. 如實施例9C之方法，其中該混合物係在至少約80℃溫度下。

實施例9E. 如實施例9D之方法，其中該混合物係在至少約85℃溫度下。

實施例9F. 如實施例9至9E中任一實施例之方法，其中該混合物係在不大於約110℃溫度下。

實施例9G. 如實施例9F之方法，其中該混合物係在不大於約100℃溫度下。

實施例9H. 如實施例9G之方法，其中該混合物係在不大於約90℃溫度下。

實施例10. 如實施例4或4A之方法，其中該式5化合物與鎂金屬接觸。

實施例10A. 如實施例10之方法，其中鎂金屬與式5化合物之莫耳比率係至少約1。

實施例10B. 如實施例10A之方法，其中鎂金屬與式5化合物之莫耳比率係至少約1.02。

實施例10C. 如實施例10B之方法，其中鎂金屬與式5化合物之莫耳比率係至少約1.05。

實施例10D. 如實施例10至10C中任一實施例之方法，其中鎂金屬與式5化合物之莫耳比率係不大於約1.2。

實施例10E. 如實施例10D之方法，其中鎂金屬與式5化合物之莫耳比率係不大於約1.1。

實施例10F. 如實施例4或4A之方法，其中該式5化合物與烷基鹵化鎂接觸。

實施例10G. 如實施例10F之方法，其中該烷基鹵化鎂係C₁-C₄烷基鹵化鎂。

實施例 10H. 如實施例 10F 或 10G 之方法，其中該烷基鹵化鎂係二級烷基鹵化鎂。

實施例 10I. 如實施例 10H 之方法，其中該烷基鹵化鎂係異丙基鹵化鎂。

實施例 10J. 如實施例 10I 之方法，其中該烷基鹵化鎂係異丙基氯化鎂。

實施例 10K. 如實施例 10F 至 10J 中任一實施例之方法，其中烷基鹵化鎂與式 5 化合物之莫耳比率係至少約 1。

實施例 10L. 如實施例 10K 之方法，其中烷基鹵化鎂與式 5 化合物之莫耳比率係至少約 1.05。

實施例 10M. 如實施例 10F 至 10L 中任一實施例之方法，其中烷基鹵化鎂與式 5 化合物之莫耳比率係不大於約 1.2。

實施例 10N. 如實施例 10M 之方法，其中烷基鹵化鎂與式 5 化合物之莫耳比率係不大於約 1.15。

實施例 10O. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中該式 6 化合物係三氟乙酸甲酯或三氟乙酸乙酯。

實施例 11. 如實施例 4 或 4A 之方法，其中該醚類溶劑包含乙基醚、1,4-二噁烷、四氫呋喃及 1,2-二甲氧基乙烷中之一者或多者。

實施例 11A. 如實施例 11 之方法，其中該醚類溶劑包含乙基醚或四氫呋喃。

實施例 11B. 如實施例 11A 之方法，其中該醚類溶劑

包含四氫呋喃。

實施例 11C. 如實施例 4、4A 或 11 至 11B 中任一實施例之方法，其中該式 5 化合物與 (a) 鎂金屬或 (b) 烷基鹵化鎂於芳香族烴溶劑以及該醚類溶劑存在時接觸。

實施例 11D. 如實施例 11C 之方法，其中該芳香族烴溶劑包含苯、甲苯及二甲苯中之一者或多者。

實施例 11E. 如實施例 11D 之方法，其中該芳香族烴溶劑包含甲苯。

本發明之實施例，包括上述實施例 1-11E 以及任何其他本文所述實施例可以任一方式組合且在該等實施例中各變量之描述不僅係與用於製備式 1、式 2 及式 7 化合物之上述方法有關而且係與用於藉由此等方法製備式 1、式 2 及式 7 化合物之起始化合物及中間體化合物有關。

實施例 1-11E 之組合藉由下述闡明：

實施例 A. 在發明內容中所述用於製備式 1 化合物之方法，該方法包含自包含式 2 化合物、式 3 化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物蒸餾水，其中

Z 係視情況經至多 5 個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯基；

Q 係苯基或 1-萘基，各自視情況經至多 4 個獨立地選自 R^3 之取代基取代；

各 R^2 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代

烷硫基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

各 R^3 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 鹵代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 鹵代炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵代環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_7 烷基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基羰基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-C(=W)N(R^4)R^5$

、 $-C(=W)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{11}$ 或 $-NO_2$ ；或苯環或5-員或6-員飽和或不飽和雜環，各環視情況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵代環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-C(=W)N(R^4)R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 及 R^7 ；

各 R^4 獨立地為 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基、 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基；

各 R^5 獨立地為 H ；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基，各自視情況經一個或多個獨立地選自 R^6 之取代基取代；

各 R^6 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6

烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_8 二烷基胺基、 C_3 - C_6 環烷基胺基、 C_2 - C_7 烷基羰基、 C_2 - C_7 烷氧基羰基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 二烷基胺基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷氧基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 鹵代二烷基胺基羰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；或 Q^1 ；

各 R^7 獨立地為苯環或吡啶基環，各環視情況經一個或多個獨立地選自 R^8 之取代基取代；

各 R^8 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、 C_2 - C_4 烷基羰基、 C_2 - C_4 烷氧基羰基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_7 二烷基胺基羰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

各 Q^1 獨立地為苯環或5-員或6-員飽和或不飽和雜環，各環視情況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵代環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 二烷基胺基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ 及 $-C(=O)OR^{10}$ ；

各 R^9 獨立地為 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6

烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基、 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基；

各 R^{10} 獨立地為H；或 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基；

各 R^{11} 獨立地為H；或 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基、 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基、 C_2 - C_7 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基或 C_1 - C_6 鹵代烷基磺醯基；且

各W獨立地為O或S。

實施例A1. 如實施例A之方法，其中該鹼係式4鹼土金屬氫氧化物且該混合物進一步包含極性非質子性溶劑。

實施例A2. 如實施例A或A1之方法，其中Q係視情況經至多4個獨立地選自 R^3 之取代基取代之苯基。

實施例A3. 如實施例A或A1之方法，其中Q係視情況經至多4個獨立地選自 R^3 之取代基取代之1-萘基。

實施例A4. 如實施例A、A1或A2之方法，其中

各 R^2 獨立地為鹵素或 C_1 - C_6 鹵代烷基；

各 R^3 獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-C(W)N(R^4)R^5$ 、 $-C(W)OR^5$ 或 $-CN$ ；或苯環或5-員或6-員雜環，各環視情況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 $-CN$ 、 $-C(W)N(R^4)R^5$ 及 $-C(O)OR^5$ ；

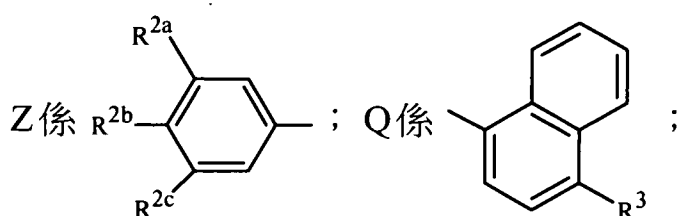
各 R^4 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；

各 R^5 獨立地為 H；或視情況經一個或多個獨立地選自 R^6 之取代基取代之 C_1-C_6 烷基；

各 R^6 獨立地為鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_2-C_7 烷氧基羰基、 C_2-C_7 烷基胺基羰基、 C_3-C_9 二烷基胺基羰基、 C_2-C_7 鹵代烷基胺基羰基、 C_3-C_9 鹵代二烷基胺基羰基或 $-CN$ ；或 Q^1 ；且

各 Q^1 獨立地為視情況經至多 4 個鹵素取代之吡啶基環。

實施例 A5. 如實施例 A3 之方法，其中



R^{2a} 係鹵素、 C_1-C_2 鹵代烷基或 C_1-C_2 鹵代烷氧基；

R^{2b} 係 H、鹵素或氰基；

R^{2c} 係 H、鹵素或 CF_3 ；

R^3 係 $C(O)N(R^4)R^5$ 或 $C(O)OR^{5a}$ ；

R^4 係 H、 C_2-C_7 烷基羰基或 C_2-C_7 烷氧基羰基；且

R^5 係 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵代烷基，各自經一個獨立地選自下述之取代基取代：羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亞磺基、 C_1-C_6 烷基磺基、 C_2-C_7 烷基胺基羰基、 C_3-C_9 二烷基胺基羰基、 C_2-C_7 鹵代烷基胺基羰基及 C_3-C_9 鹵代二烷基胺基羰基；且

R^{5a} 係 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，各自視情

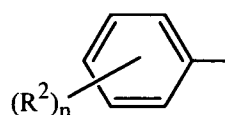
況經一個或多個獨立地選自下述之取代基取代：鹵素、 C_1 - C_2 烷氧基及視情況經至多5個選自鹵素及 C_1 - C_3 烷基之取代基取代之苯基。

實施例 A6. 如實施例 A5 之方法，其中 R^3 係 $C(O)N(R^4)R^5$ 。

實施例 A7. 如實施例 A5 之方法，其中 R^3 係 $C(O)OR^{5a}$ 。

實施例 B. 在發明內容中所述用於製備式 1 化合物之方法，該方法包含自包含式 2 化合物、式 3 化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物蒸餾水，其中

Z 係視情況經至多5個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯基(即



其中 n 為 0、1、2、3、4 或 5)；且

各 R^2 獨立地為 F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基；

該方法進一步包括藉由下述製備式 2 化合物：

(1) 形成包含得自式 5 化合物之格氏試劑的反應混合物



其中 X 係 Cl、Br 或 I，

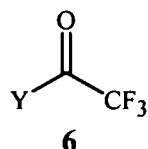
該格氏試劑係藉由使式5化合物與

(a)鎂金屬或

(b)烷基鹵化鎂

於醚類溶劑存在時接觸來獲得；且隨後

(2)使該反應混合物與式6化合物接觸



其中

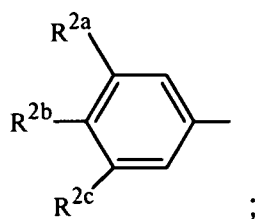
Y係 OR^{11} 或 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ；

R^{11} 係 C_1 - C_5 烷基；且

R^{12} 及 R^{13} 獨立地為 C_1 - C_2 烷基；或 R^{12} 及 R^{13} 一起作為
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。

實施例B1. 如實施例B之方法，其中該鹼係式4鹼土金屬氫氧化物且該混合物進一步包含極性非質子性溶劑。

實施例B2. 如實施例B或B1之方法，其中Z係



R^{2a} 係F、Cl、Br、 C_1 - C_2 氟代烷基或 C_1 - C_2 氟代烷氧基；

R^{2b} 係H、F、Cl或Br；且

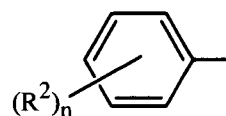
R^{2c} 係H、F、Cl、Br或 CF_3 。

實施例C. 在發明內容中所述用於製備式2化合物之

方法，該方法包含(1)形成包含得自式5化合物之格氏試劑的反應混合物，該格氏試劑係藉由使該式5化合物與(a)鎂金屬或(b)烷基鹵化鎂於醚類溶劑存在時接觸來獲得；且隨後(2)使該反應混合物與式6化合物接觸，其中

X 係 I；

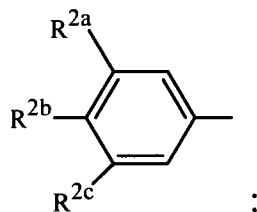
Z係視情況經至多5個獨立地選自 R^2 之取代基取代之苯基(即



其中n係0、1、2、3、4或5)；且

各 R^2 獨立地為F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 氟代烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基或 C_1 - C_6 氟代烷硫基。

實施例C1.如實施例C之方法，其中Z為

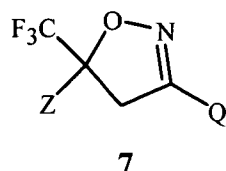


R^{2a} 係F、Cl、Br、 C_1 - C_2 氟代烷基或 C_1 - C_2 氟代烷氧基；

R^{2b} 係H、F、Cl或Br；且

R^{2c} 係H、F、Cl、Br或 CF_3 。

實施例D. 一種製備式7化合物之方法



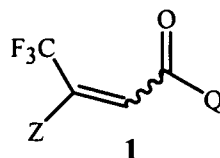
7

其中

Z係視情況經取代之苯基；且

Q係苯基或1-萘基，各自視情況經取代；

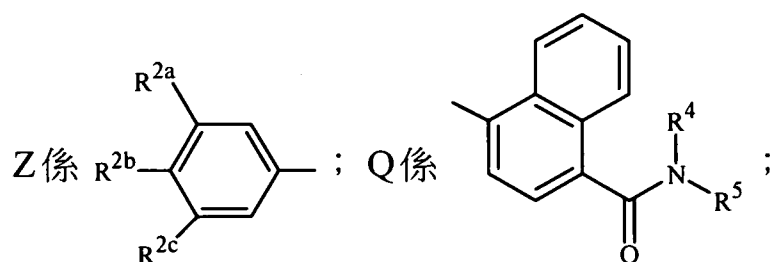
該方法使用式1化合物



該方法之特徵在於：藉由在發明內容中所述用於製備式1化合物之方法製備該式1化合物，製備式1化合物之方法包含自包含式2化合物、式3化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物蒸餾水。

實施例D1. 如實施例D之方法，其中該鹼係式4鹼土金屬氫氧化物且該混合物進一步包含極性非質子性溶劑。

實施例D2. 如實施例D或D1之方法，其中



R^{2a} 係鹵素、 C_1 - C_2 鹵代烷基或 C_1 - C_2 鹵代烷氧基；

R^{2b} 係H、鹵素或氰基；

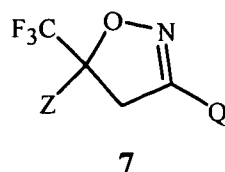
R^{2c} 係H、鹵素或 CF_3 ；

R^4 係H、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基；且

R^5 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基，各自經一個獨立地選自下述之取代基取代：羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫

基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 二烷基胺基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基胺基羰基及 C_3 - C_9 鹵代二烷基胺基羰基。

實施例E. 一種製備式7化合物之方法

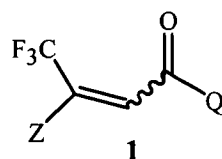


其中

Z係視情況經取代之苯基；且

Q係苯基或1-萘基，各自視情況經取代；

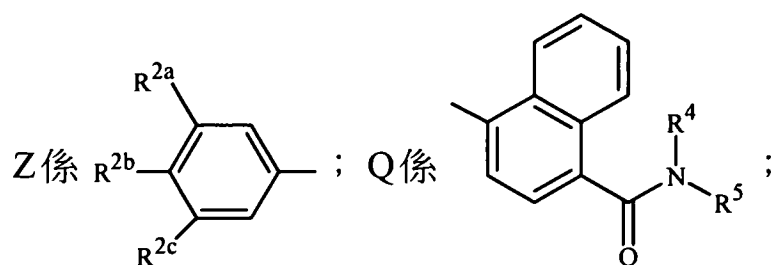
該方法使用式1化合物



該方法之特徵在於：使用藉由在發明內容中所述用於製備式1化合物之方法製備的式1化合物作為該式1化合物，製備式1化合物之方法包含自包含式2化合物、式3化合物、鹼、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑之混合物蒸餾水。

實施例E1. 如實施例E之方法，其中該鹼係式4鹼土金屬氫氧化物且該混合物進一步包含極性非質子性溶劑。

實施例E2. 如實施例E或E1之方法，其中



R^{2a} 係鹵素、 C_1 - C_2 鹵代烷基或 C_1 - C_2 鹵代烷氧基；

R^{2b} 係H、鹵素或氰基；

R^{2c} 係H、鹵素或 CF_3 ；

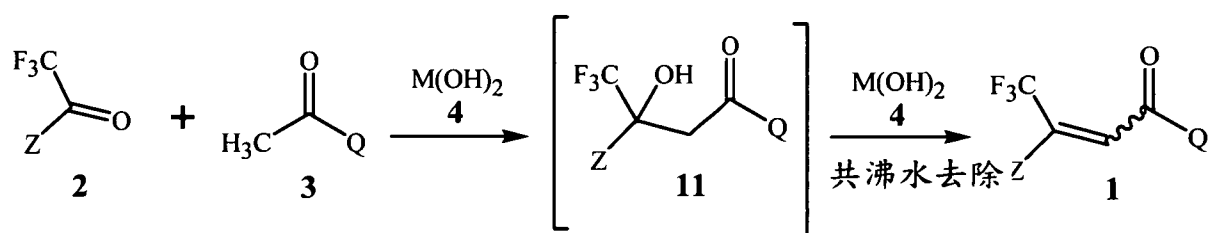
R^4 係H、 C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧基羰基；且

R^5 係 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵代烷基，各自經一個獨立地選自下述之取代基取代：羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_2 - C_7 烷基胺基羰基、 C_3 - C_9 二烷基胺基羰基、 C_2 - C_7 鹵代烷基胺基羰基及 C_3 - C_9 鹵代二烷基胺基羰基。

在下列反應圖1-10中，除非另外說明，否則Z、Q、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及W在式1至式7及式11至式15化合物中之界定係如上文在發明內容及實施方式中所界定。式1a係式1之子集。式5a係式5之子集。式7a、7b、7c、7d、7e及7f係式7之子集。式13a係式13之子集。

在反應圖1中所說明本發明方法中，式1化合物係藉由自包含式2化合物、式3化合物、式4鹼土金屬氫氧化物鹼、極性非質子性溶劑、及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物蒸餾水來製備。

反應圖1



其中M係Ca、Sr或Ba。

此反應之第一步涉及形成式11化合物之醛醇縮合反應。式11化合物並不分離而是在反應條件下轉化成式1化合物。

此反應之化學計量涉及等莫耳量之式2及式3化合物且使用等莫耳量通常為成本最有效。然而，一種反應物過量較少莫耳量不會對該反應有害，且倘若一種反應物較為便宜或可更容易地獲得，則可能需要使用稍微過量(例如，1.05莫耳當量)的該反應物以確保較為昂貴或較為難以獲得之反應物轉化完全。

已經發現式4鹼土金屬氫氧化物及能夠形成該鹼土金屬氫氧化物之化合物在與水接觸時於提供高產率式1化合物方面特別有效。此等鹼土金屬氫氧化物鹼包括鈣、鋇或鉍之氫氧化物，其中就其低成本而言氫氧化鈣為較佳。式4鹼土金屬氫氧化物可自諸如鹼土金屬氫化物等能夠與水接觸形成鹼土金屬氫氧化物之化合物(本文中確認為「鹼土金屬氫氧化物前體」)就地形成。鹼土金屬氫氧化物前體可與存於反應混合物中之水(包括藉由該反應所形成水)反應以形成對應的鹼土金屬氫氧化物。鹼土金屬氫化物作為前體為較佳，此乃因其形成鹼土金屬氫氧化物之反應可在無需蒸餾的情況下去除由該反應所形

成水。氫化鈣作為鹼土金屬氫氧化物前體為尤佳，此乃因氫化鈣可購得且成本較低。儘管氫化鈣可有利於直接去除水，但對於藉由共沸蒸餾去除水之反應圖1方法來說，較佳添加氫氧化鈣以形成反應混合物，此乃因氫氧化鈣並不形成氫氣並易於按比例放大且本質上可較金屬氫化物更為安全地大規模使用。

添加該鹼土金屬氫氧化物以形成其中鹼土金屬氫氧化物與式3化合物之莫耳比率通常在約0.1至約1範圍內之反應混合物。通常，介於約0.5至約1間之比率提供迅速反應速率及高產率。

在本發明方法中，該反應混合物包含極性非質子性溶劑及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑。該極性非質子性溶劑可包含若干極性非質子性溶劑化合物之混合物，但通常為單一極性非質子性溶劑化合物。如業內通常所瞭解，非質子性溶劑意指在其分子結構中不具有-OH或-NH部分之液體化合物。亦如業內通常所瞭解，極性溶劑意指具有大於15之介電常數的液體化合物。對於本發明方法而言，特別值得注意的極性非質子性溶劑具有足夠極性以在室溫(例如，約20°C至25°C)下以任意比例與水混溶。該極性非質子性溶劑最佳具有高於該低沸點共沸物沸點之沸點以便於該極性非質子性溶劑不會自反應混合物去除。此等性質最佳由可以較低成本購得之醯胺及亞砒溶劑提供。醯胺溶劑意指含有甲醯胺分子部分之溶劑化合物。醯胺溶劑之常見實例係*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉酮。亞砒溶劑包含亞砒分子部分；

常見實例包括二甲基亞碲(亦稱作甲基亞碲)及環丁碲。*N,N*-二甲基甲醯胺為最佳，此乃因其提供極佳結果，具有實質上大於水之沸點但仍可藉由蒸餾容易地去除且可以較低成本購得。

在本發明方法中，所納入能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑可藉由蒸餾作為副產物形成的水來方便去除。該非質子性溶劑經常為單一溶劑化合物，但亦可為若干溶劑化合物(例如，二甲苯同分異構體)之混合物。低沸點共沸物意指具有低於水沸點及非質子性溶劑沸點之沸點的共沸物。按照定義，含有水之低沸點共沸物具有低於100°C(即，水之正常沸點)之正常沸點。因此，低沸點共沸物之沸點實質上會低於式1、式2及式3化合物之沸點且此等化合物在蒸餾期間會保留在反應混合物中。如上文所述，較佳地，應選擇能夠形成低沸點共沸物之極性非質子性溶劑與非質子性溶劑以使該極性非質子性溶劑具有高於該共沸物之沸點從而使該極性非質子性溶劑在蒸餾期間不會被去除。與水形成共沸物之非質子性溶劑為業內所熟知且已經公開列舉該等之沸點的綱要(參見，例如，*Azeotropic Data*，第6期，*Advances in Chemistry Series*，*American Chemical Society*，*Washington, D.C.*，1952，尤其在第6-12頁)。與水形成低沸點共沸物之適宜非質子性溶劑的實例包括酯類(例如，乙酸乙酯)、芳香族烴類(例如，苯及甲苯)及醚類(例如，第三丁基甲基醚、四氫呋喃及1,4-二噁烷)。較佳地，由

非質子性溶劑與水形成之共沸物中之含水百分比高於在室溫下(例如，15-35°C)可溶於非質子性溶劑中者，因此有利於自傾析器分離器中濃縮共沸物大規模分離水並使除盡水之非質子性溶劑再循環至蒸餾塔之中間部分。因此，諸如乙酸乙酯、苯、甲苯及第三丁基甲基醚等水不混溶性非質子性溶劑優於可與水混溶之四氫呋喃及1,4二噁烷。

已發現第三丁基甲基醚尤其可用作本發明方法之非質子性溶劑。第三丁基甲基醚與水形成在52.6°C下沸騰且含有4%水及96%第三丁基甲基醚之共沸物且因此能夠藉由自該反應混合物蒸餾而迅速地轉移水。進而言之，水可以僅約1%之量溶於第三丁基甲基醚中。因此，在大規模製備中，其中在傾析器分離器中之第三丁基甲基醚量不足以溶解由該反應所形成的所有水，在分離器中之濃縮物會分離成包含第三丁基甲基醚且僅含約1%水之上層(可返回至蒸餾塔中間部分)與主要包含水之下層(可去除)。另外，較低沸點之第三丁基甲基醚及其與水之共沸物適應藉由調整第三丁基甲基醚與沸點高於100°C(尤其是高於120°C)之極性非質子性溶劑(例如，*N,N*-二甲基甲醯胺)的比例來在寬範圍內選擇反應溫度。舉例而言，包含較*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)為多之第三丁基甲基醚的反應混合物可在稍微高於55°C之罐溫度下沸騰，而包含相對於DMF而言為很少之第三丁基甲基醚的反應混合物可在高於100°C之罐溫度下沸騰。通常，該第三丁基甲基

醚與 *N,N*-二甲基甲醯胺之重量比率係介於約 0.5 至約 2 之間。

反應圖 1 方法之反應可在寬溫度範圍內實施。通常，該反應溫度係至少約 65°C。儘管該反應在較低溫度下進行，但速度較為緩慢且低於 50°C 沸騰之非質子性溶劑-水共沸物通常包含較少水(例如，二氯甲烷形成含有 1.5% 水之共沸物)，此會減緩水去除。更通常地，該反應溫度係至少約 70°C 且最通常地，至少約 75°C。儘管高溫會提高反應速率，但高溫亦可造成降低產物純度及產率之副反應。因此，通常，該反應溫度係不大於約 110°C，更通常地，不大於約 100°C，且最通常地，不大於約 90°C。

式 2 及式 3 化合物、式 4 鹼土金屬氫氧化物(或諸如鹼土金屬氫化物等前體)、極性非質子性溶劑及能夠形成低沸點共沸物之非質子性溶劑可依任一合宜順序組合形成反應混合物。

可由等份試樣之薄層層析、HPLC 及 ^1H NMR 分析等習用方法監測反應進程。在該反應完成後，通常，將該混合物冷卻至室溫並藉由諸如過濾、萃取、蒸餾及結晶等習用方法來分離產物。舉例而言，鹼金屬氫氧化物及其他固體大部分可藉由過濾去除。向濾液中添加水，繼而添加強酸(例如，氫氯酸)以中和任何殘餘鹼並幫助去除諸如 DMF 等極性溶劑。分離有機相，進一步用水洗滌去除諸如 DMF 等極性溶劑，經諸如硫酸鎂或分子篩等乾燥劑乾燥且隨後蒸發溶劑，留下產物，經常呈結晶固體，

該產物可自諸如己烷等溶劑中再結晶。

對於其中用乾燥劑乾燥並不實際之大規模製備而言，所分離有機相可藉由蒸餾法去除水及能夠與水形成共沸物之非質子性溶劑(接下來本文稱作「反應共沸物溶劑」)而加以乾燥及濃縮。殘留物隨後可用沸點高於反應共沸物溶劑沸點之非極性溶劑(例如，當該反應共沸物溶劑係第三丁基甲基醚時，使用正常沸點為65-70°C之己烷餾分)稀釋並繼續蒸餾，以去除殘留反應共沸物溶劑並視情況去除一些非極性溶劑。冷卻包含產物與非極性溶劑之混合物時經常會造成產物結晶。另一選擇為，可進一步蒸餾或蒸發去除非極性溶劑以留下產物。

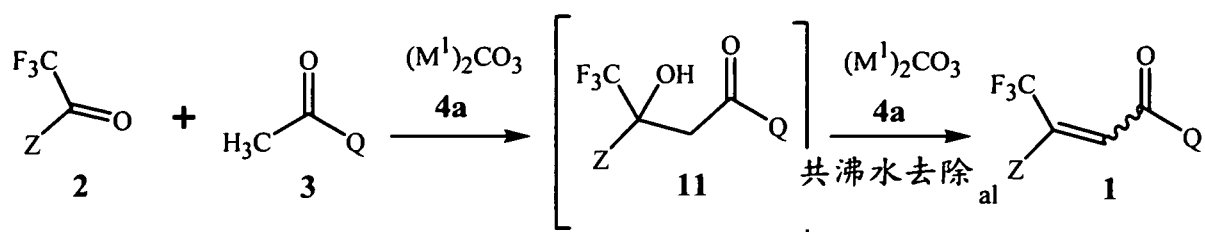
不分離產物而改將該產物轉移至可用於後續反應(例如，反應圖6之方法)之溶劑中可能更方便。在藉由蒸餾去除水及反應共沸物溶劑後，殘留物可使用適用於後續反應之溶劑稀釋(本文稱作「替代反應溶劑」)。少量殘留反應共沸物溶劑在後續反應中為可接受的。另一選擇為，倘若替代反應溶劑具有高於反應共沸物溶劑沸點之沸點(例如，當該反應共沸物溶劑係第三丁基甲基醚時，使用四氫呋喃作為替代反應溶劑)，殘留反應共沸物溶劑很容易藉由蒸餾法去除。

反應圖1方法通常以*E*與*Z*幾何同分異構體之混合物(由式1之波形線表示)提供式1化合物，其中一種同分異構體佔優勢。諸如再結晶等純化方法經常提供大部分或只含有單一幾何同分異構體之純化產物。

在用於製備式1化合物之替代方法中，式2及式3化合物與諸如氫化鈣等鹼土金屬氫化物於諸如DMF等極性非質子性溶劑存在時接觸，無需包括能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑或自該混合物蒸餾水。在此方法中，鹼土金屬氫化物可用作鹼源(催化縮合反應)及乾燥劑(去除作為副產物形成的水)。由於該鹼金屬氫化物可用作初步乾燥劑，需要相對於式2及式3化合物為至少0.5莫耳比率化學計量之鹼金屬氫化物。通常，約1.3比率提供迅速反應速率及高產率。鹼土金屬氫化物通常在其惰性溶劑中具有極小溶解度，因此小粒徑可改良質量轉移及此等試劑在反應中之可用性(例如，與水反應)。儘管通常需要鹼金屬氫化物與式3化合物之莫耳比率不大於約2以獲得最佳結果(即，高轉化率及產率)，大粒徑之鹼土金屬氫化物可能需要氫化物與式3化合物之莫耳比率大於2以獲得最佳結果。此方法通常在至少約45°C溫度下實施，更通常地，在至少約55°C溫度下，且通常，不大於約100°C，更通常地，不大於約80°C。

在反應圖1a中所說明本發明方法中，藉由自包含式2化合物、式3化合物、式4a鹼金屬碳酸鹽鹼及能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑的混合物蒸餾水來製備式1化合物。

反應圖1a



其中 M^1 係Li、Na或K。

此反應之第一步涉及形成式11化合物之醛醇縮合反應。式11化合物並不分離而是在反應條件下轉化成式1化合物。

此反應之化學計量涉及如對反應圖1所述等莫耳量之式2及式3化合物。

已發現式4a鹼金屬碳酸鹽在提供高產率式1化合物方面特別有效。此等鹼金屬碳酸鹽鹼包括鋰、鈉或鉀之碳酸鹽，其中就其低成本而言碳酸鉀為較佳。

添加該鹼金屬碳酸鹽以形成鹼金屬碳酸鹽與式3化合物之莫耳比率通常介於約0.01至約0.2間之反應混合物。通常，介於約0.03至約0.05之比率可達成式3化合物至式1化合物之完全轉化。分若干小份向該反應混合物中添加鹼金屬碳酸鹽以便於控制反應速率，且在反應容器中產生水之速率可與藉由蒸餾溶劑/水共沸物去除水之速率匹配。

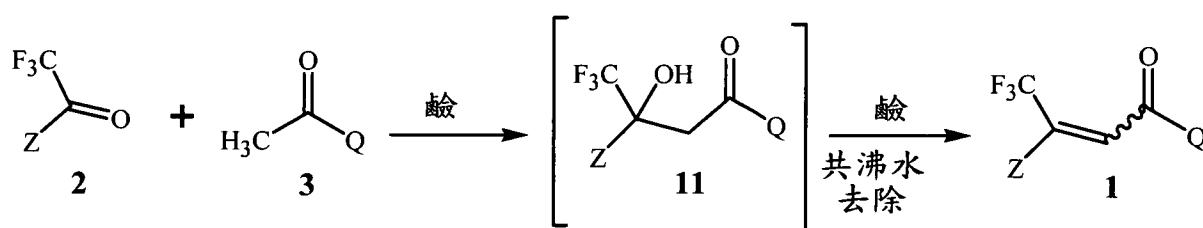
在反應圖1a方法中，已發現乙腈尤其可用作本發明方法之非質子性溶劑。乙腈與水形成在76.5℃下沸騰且含有約16.3重量%水及約83.7重量%乙腈之共沸物且因此能夠藉由自該該反應混合物蒸餾來迅速地轉移水。

反應圖1a方法之反應可在寬溫度範圍內實施。通

常，該反應溫度係至少約65℃。儘管該反應在較低溫度下進行，但速度較為緩慢，且低於50℃沸騰之非質子性溶劑-水共沸物通常包含較少水(例如，二氯甲烷形成含有1.5%水之共沸物)，此會減緩水去除。更通常地，該反應溫度係至少約80℃且最通常地，至少約85℃。儘管高溫會提高反應速率，但高溫亦可造成降低產物純度及產率之副反應。因此，通常，該反應溫度係不大於約110℃，更通常地，不大於約100℃，且最通常地，不大於約90℃。

在反應圖1b中所說明本發明方法中，式1化合物可藉由自包含下述之混合物蒸餾水來製備：式2化合物、式3化合物、選自1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯及其混合物之鹼、能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑。

反應圖 1b



其中鹼係1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物。

此反應之第一步涉及形成式11化合物之醛醇縮合反應。式11化合物並不分離而是在反應條件下轉化成式1化合物。

此反應之化學計量涉及如對反應圖1所述等莫耳量之式2及式3化合物。

已發現1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物在提供高產率式1化合物方面特別有效。1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯及1,8-二氮雜二環-[5.4.0]十一碳-7-烯二者在25℃下均為液體。在大(即，工業)規模生產中，液體可更精確地添加至反應混合物中且與固體相比，材料損失更少。

添加1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物以形成1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物與式3化合物之莫耳比率通常介於約0.01至約0.2間之反應混合物。通常，介於約0.03至約0.05間之比率可提供迅速反應速率及高產率。分若干小份向該反應混合物中添加1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯或其混合物以便於可控制反應速率且在反應容器中產生水之速率可與藉由蒸餾溶劑/水共沸物去除水之速率匹配。

在反應圖1b之方法中，已發現乙腈尤其可用作本發明方法之非質子性溶劑。乙腈與水形成在76.5℃下沸騰且含有約16.3重量%水及約83.7重量%乙腈之共沸物且因此能夠藉由自該反應混合物蒸餾來迅速地轉移水。

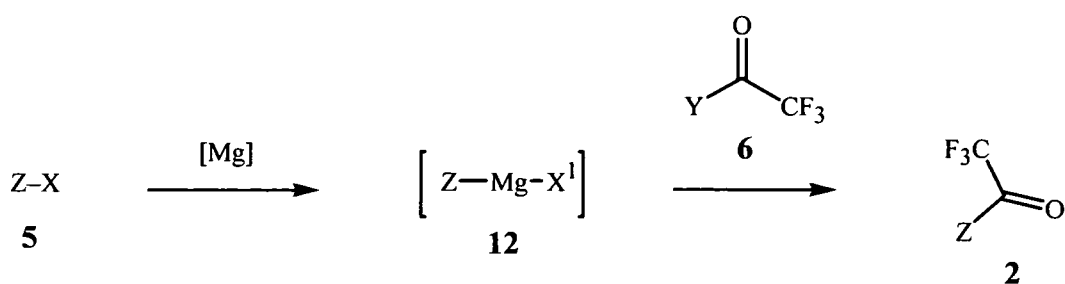
反應圖1b方法之反應可在寬溫度範圍內實施。通常，該反應溫度係至少約65℃。儘管該反應在較低溫度下進行，但速度較為緩慢，且低於50℃沸騰之非質子性溶劑-水共沸物通常包含較少水(例如，二氯甲烷形成含有

1.5%水之共沸物)，此會減緩水去除。更通常地，該反應溫度係至少約80℃且最通常地，至少約85℃。儘管高溫會提高反應速率，但高溫亦可造成降低產物純度及產率之副反應。因此，通常，該反應溫度係不大於約110℃，更通常地，不大於約100℃，且最通常地，不大於約90℃。

關於反應圖1、1a及1b之方法及上述用於製備式1化合物之替代方法，在其最寬廣定義中，式1及式2中之Z係視情況經取代之苯基且式1及式3中之Q係苯基或1-萘基，各自視情況經取代。Q及Z係不直接參與提供式1化合物之醛醇縮合反應及脫水反應的連接基團。本發明方法之反應條件相對溫和且因此可適應在苯基及1-萘基上之諸多可選取代基。只有對氫氧化物鹼最具反應性之官能團易受影響。因此，在實施例(例如，1至1G、2至2O、A至A7)及本揭示內容其他地方所述Q及Z之苯基及1-萘基部分上的特定取代基應視為僅出於闡明本發明之目的，因本發明之應用範圍更為廣泛。

在反應圖2中所說明本發明方法中，藉由形成格氏試劑中間體(描繪為式12)且隨後使該格氏試劑與式6化合物反應來自對應式5化合物製備式2化合物。

反應圖2



在此方法之一個實施例中，式5化合物與鎂金屬於醚類溶劑存在時接觸以形成格氏試劑。在本揭示內容及申請專利範圍之上下文中，醚類溶劑含有一種或多種有機化合物，該(等)有機化合物係由選自氫、碳及氧之原子構成且具有至少一個醚鏈接(即，C-O-C)但無其他官能團。醚之常見實例包括二乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷及1,2-二甲氧基乙烷，但亦可採用諸如丁基二乙二醇二甲醚(1,1'-[氧基雙(2,1-伸乙基氧基)]雙丁烷)等其他醚以製備及使用格氏試劑。通常，在此實施例中，醚類溶劑包含二乙醚或四氫呋喃。更通常地，該醚類溶劑包含四氫呋喃。當使用鎂金屬製備格氏試劑時，倘若沒有向該反應混合物中添加其他陰離子物質，則在反應圖2中之 X^1 係與X相同。對於自鎂金屬製備格氏試劑而言，該金屬通常呈碎屑、刨花或粉末形式以為反應提供高表面積。通常，該鎂金屬在至少約0°C溫度下與式5化合物接觸，更通常地，在至少約20°C溫度下，且最通常地，在至少約25°C溫度下。通常，該溫度不大於約65°C，更通常地，不大於約40°C，且最通常地，不大於約35°C。由於化學計量需要相對於式5化合物至少等莫耳量之鎂金屬以完成轉化，因此鎂金屬與式5化合物之莫耳比率通常係至少約1，更通常地，至少約1.02且最通常地，至少約1.05。儘管可使用過量更多之鎂金屬，但此並不具有優勢且會增加固體殘留物。通常，鎂金屬與式5化合物之莫耳比率不超過約1.2，且更通常地，不超過約1.1。

另一選擇為，在此方法之另一實施例中，藉由使式5化合物與烷基鹵化鎂接觸來製備格氏試劑。關於形成格氏試劑之此一般方法的實例，可參見J. L. Leazer及R. Cvetovich, *Org. Syn.* 2005, 82, 115-119。烷基鹵化鎂通常為二級烷基鹵化鎂，其較一級烷基鹵化鎂更具反應性。通常，該烷基鹵化鎂係C₁-C₄烷基鹵化鎂。值得注意的是，該烷基鹵化鎂係異丙基鹵化鎂，具體而言，係異丙基氯化鎂。在本發明方法之此實施例中，在反應圖2中之X¹表示由式5化合物中之X及烷基鹵化鎂之鹵素所提供陰離子之混合物。舉例而言，倘若X係I且烷基鹵化鎂係異丙基氯化鎂，則X¹表示Cl及I (作為陰離子存在)之混合物。在此實施例中，式5化合物與烷基鹵化鎂於醚類溶劑存在時接觸。通常，式5化合物與烷基鹵化鎂在至少-30℃溫度下接觸，更通常地，在至少-20℃溫度下且最通常地，在至少約-10℃溫度下。通常，該溫度係不大於約40℃，更通常地，不大於約20℃，且最通常地，不大於約10℃。通常，在此實施例中，該醚類溶劑包含二乙醚、四氫呋喃或其混合物，且更通常地，該醚類溶劑包含四氫呋喃。由於化學計量需要相對於式5化合物至少等莫耳量之烷基鹵化鎂以完成轉化，因此烷基鹵化鎂與式5化合物之莫耳比率通常為至少約1且更通常地，至少約1.05。儘管可使用過量較多之烷基鹵化鎂，但其接下來會與式6化合物反應以致於需要更多式6化合物並產生更多副產物。通常，烷基鹵化鎂與式5化合物之莫耳比率係不大於約1.2，

且更通常地，不大於約1.15。然而，可能需要較大量之烷基鹵化鎂以補償在反應溶劑中之水雜質。

如業內所熟知，格氏試劑與含有羥基基團之溶劑(包括水)反應十分迅速且因此用於製備及使用格氏試劑之溶劑應含有盡可能少的雜質水，即，為無水。而且，由於格氏試劑與氧反應，故較佳對該等反應混合物覆以(例如)氮或氬氣體層而使之免受氧的影響。

對於此方法之兩個實施例且尤其是對於使用烷基鹵化鎂形成格氏試劑之實施例而言，該方法可於芳香族烴溶劑以及醚類溶劑存在時實施。術語「芳香族烴溶劑」在此方法中指示包含一種或多種芳香族烴化合物之溶劑。芳香族烴化合物只含有碳及氫原子且鑒於芳香性而包含至少一個苯環，該苯環可經諸如烷基等烴部分取代。芳香族烴溶劑通常包含苯、甲苯及二甲苯中之一者或多者(其通常作為同分異構體之混合物存在)。由於芳香族烴溶劑具有較諸如二乙醚及四氫呋喃等常見醚類溶劑為高之沸點，因此，在反應混合物中納入形成格氏試劑之芳香族烴溶劑可改良大規模生產之安全裕量。形成格氏試劑通常會放熱且在失去冷卻且隨後失去較低沸點醚類溶劑之情形中，較高沸點芳香族烴溶劑之存在會縮短反應時間。對於本發明方法而言，甲苯係尤佳的芳香族烴溶劑，此歸因於其低成本、較低毒性、低凝固點及略高沸點。

依據此方法，含有自式5化合物形成的格氏試劑之反

應混合物隨後與式6化合物接觸以獲得式2化合物。式6化合物通常與含有格氏試劑之反應混合物在至少約-80℃溫度下接觸，更通常地，在至少約-25℃溫度下，且最通常地，在至少約-5℃溫度下。該溫度通常不大於約0℃。通常，將式6化合物添加至含有格氏試劑溶液之反應混合物中，且使用相對於自式5化合物所形成格氏試劑為過量的式6化合物。另一選擇為，可將含有自式5化合物所形成格氏試劑之反應混合物添加至過量式6化合物中。當自鎂金屬製備格氏試劑時，式6化合物相對於式5化合物之莫耳比率通常為至少約1.05且更通常地，至少約1.1，且通常，不大於約1.3且更通常地，不大於約1.2。當自烷基鹵化鎂製備格氏試劑時，所用烷基鹵化鎂之量較式5化合物之量與式6化合物關係更密切，此乃因過量烷基鹵化鎂亦可與式6化合物反應之故。在此實施例中，式6化合物與所用烷基鹵化鎂之比率通常為至少約1.05且更通常地，為至少約1.1，且通常，不大於約1.3且更通常地，不大於約1.2。

通常藉由添加諸如氫氯酸等水性酸並將產物提取至諸如二乙醚、二氯甲烷或甲苯等極性適度、水不混溶性有機溶劑中來處理該反應混合物。通常，式2化合物在與其水合物衍生物及其烷基半縮酮衍生物(當Y係OR¹¹時，自式6化合物所形成烷醇副產物)之混合物中獲得。此等式2化合物衍生物之任一者或兩者可藉由於非質子有機溶劑存在時用諸如有機磺酸(例如，*p*-甲苯磺酸)等強酸處理

(即，接觸)並藉由蒸餾去除所形成水及/或烷醇而方便地轉化成式2化合物。較佳地，該非質子有機溶劑與水不混溶。通常，該非質子有機溶劑包含一種或多種選自諸如庚烷或甲苯等烴及諸如1,2-二氯乙烷等鹵化烴的溶劑。在蒸餾期間，將罐中之反應混合物通常加熱至至少約45°C，更通常地，加熱至至少約80°C，通常，加熱至不大於約120°C，更通常地，加熱至不大於約110°C，且最通常地，加熱至不大於約100°C。諸如庚烷、甲苯及1,2-二氯乙烷及其與水及烷醇之共沸物等溶劑具有適應此等反應溫度之正常沸點。諸如甲苯等與水及烷醇形成低沸點共沸物之溶劑為較佳。在去除水及烷醇後，可能繼續蒸餾以去除溶劑並在減壓下繼續分離產物式2化合物。

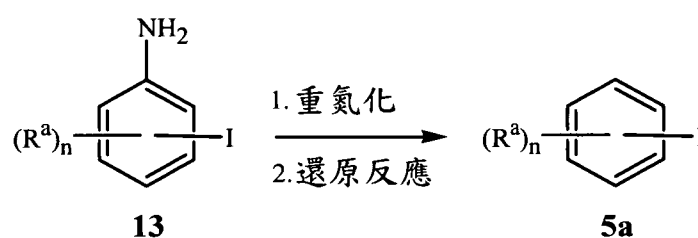
當X係I(即，碘)時，反應圖2之方法特別有用，乃因此有利於製備其中Z係視情況經至多5個取代基取代之苯環的式2化合物，該等取代基不只可選自F、烷基、氟代烷基、烷氧基、氟代烷氧基、烷硫基及氟代烷硫基，而且可選自Cl及Br，倘若X係Cl或Br，則式2化合物更可能與鎂金屬或烷基鹵化鎂反應。儘管格氏試劑更經常地自氯-或溴苯基化合物製備，但發現碘苯基化合物(即，X係I)在形成格氏試劑中起很好的作用，且進而言之，當X係I時，苯環可在其他位置經鹵素取代，具體而言，係在3-位及5-位(相對於X)，其尤其可用於形成殺蟲劑4,5-二氫異噁唑化合物。

值得注意的是，反應圖2之方法，其中X係I且Z係在

相對於X之3-位及5-位經獨立地選自F、Cl、Br及CF₃之取代基取代之苯基，具體而言，其中一個取代基係CF₃且另一個取代基係CF₃、Cl或Br，更具體而言，其中一個取代基係CF₃且另一個取代基係Cl或Br，且最具體而言，其中一個取代基係CF₃且另一個取代基係Cl。

式5及6化合物可藉由各種業內已知方法來製備。許多此等化合物為已知且大量可購得。反應圖2方法之上述實施例涉及其中X係I之式5化合物(例如，1-氯-3-碘-5-(三氟甲基)苯)。此等化合物可藉由在反應圖3中所闡明方法來製備。在此方法中，式13化合物可經重氮化以形成重氮鹽中間體，其隨後經還原以形成式5a化合物(即，其中X係I之式5)。

反應圖3



其中R^a係諸如R²等取代基，如在實施例3H中所界定。

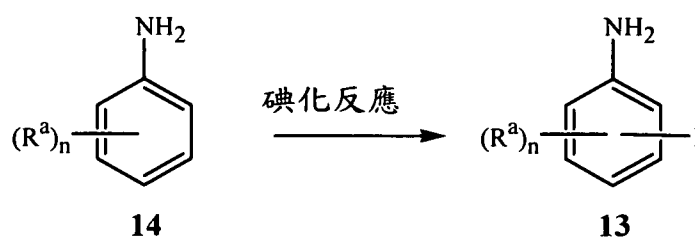
在此方法中，式13化合物與亞硝酸鈉於諸如氫氯酸或硫酸等礦物酸存在時接觸。通常，相對於在該反應中所用式5a化合物之莫耳數目，需要兩莫耳當量或更多莫耳當量之礦物酸以獲得最佳結果。該反應通常在諸如水性氫氯酸或乙酸等適宜溶劑中實施。介於約-5°C至約5°C間之溫度通常用於製備重氮鹽。式13化合物之重氮鹽隨

後與諸如次亞磷酸或乙醇等還原劑接觸以提供式5a化合物。還原反應通常在與形成重氮鹽所用溶劑相同的溶劑中於約5°C至約20°C溫度下實施。可藉由諸如結晶、萃取及蒸餾等標準技術來分離式5a產物。藉由此一般方法對苯胺實施重氮化及還原為眾人所熟知且已有評論；參見，例如，N. Kornblum, *Org. Reactions* 1944, 2, 262-340。

特別值得注意的是2-氯-6-碘-4-(三氟甲基)苯胺、4-氯-2-碘-6-(三氟甲基)苯胺及2-氯-4-碘-6-(三氟甲基)苯胺可作為式13化合物以供藉由此方法製備作為式5a化合物之1-氯-3-碘-5-(三氟甲基)苯。

可藉由如在反應圖4中所示碘化反應自式14化合物製備式13化合物。

反應圖4



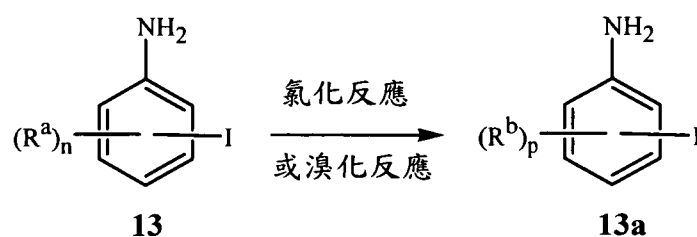
其中 R^a 係諸如 R^2 等取代基，如在實施例3H中所界定。

在此方法中，式14化合物可與諸如一氯化碘等碘化劑在諸如水或乙酸等適宜溶劑中接觸。視情況，氫氯酸可包含於反應混合物中以增加式14化合物及一氯化碘在反應介質中之溶解度。通常，僅需要約1莫耳當量的一氯化碘以將式14化合物完全轉化成式13化合物。可使用較大莫耳過量之一氯化碘來縮短反應時間但此增加過程成

本。該反應可在自約0℃至約100℃之溫度範圍內，通常，在約50℃溫度下實施。可藉由諸如過濾、萃取及蒸餾等習用方式來分離式13產物。

如在反應圖5中所說明，含有至少一個氯或溴部分之式13a化合物亦可藉由使對應式13化合物與適宜氯化劑或溴化劑(例如，氯、氫氯酸/過氧化氫、或氫溴酸/過氧化氫)接觸來製備。

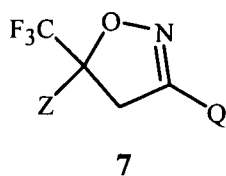
反應圖5



其中 R^a 係諸如 R^2 等取代基，如在實施例3H中所界定；至少一個 R^b 係Cl(來自氯化反應)或Br(來自溴化反應)且 R^b 之其他實例係式13之 R^a 取代基；且 $p=n+$ 分別來自氯化反應或溴化反應之氯或溴原子之數目。

該反應係在諸如水或乙酸等溶劑中實施。該溫度範圍可為自0℃至100℃，其中介於25℃與50℃間之溫度範圍為較佳。

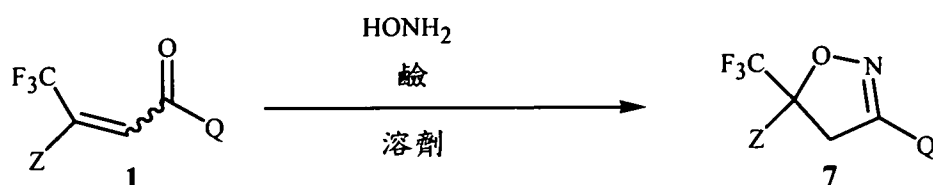
在本發明之另一態樣中，藉由反應圖1方法製備的式1化合物可用於製備式7化合物。



多種途徑可能用於自式1化合物製備式7化合物。在

如在反應圖6中所示一種方法，式1化合物與羥基胺及鹼接觸以形成式7之5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑化合物。

反應圖6



羥基胺可自諸如羥基胺硫酸鹽或羥基胺氯化物等礦物酸鹽，藉由用鹼在適宜溶劑中處理而產生，或可自商品取得50%水溶液。在此方法中，在與式1烯酮接觸前，羥基胺或其礦物酸鹽通常與鹼接觸。當使用羥基胺之礦物酸鹽時，與超過所需用量的鹼接觸，將該羥基胺礦物酸鹽轉化成羥基胺。鹼在反應圖6之反應中並未消耗且似乎具有作為所期望環化反應之觸媒的作用。在與式1烯酮接觸前，必需用鹼脫除該羥基胺之保護基，以獲得良好產率，此乃因鹼不存在時，羥基胺與烯酮反應會產生除了式1化合物以外之產物。因此，儘管經常使用相對於羥基胺約1莫耳當量之鹼(除了用於將羥基胺礦物酸鹽轉化成羥基胺之任何鹼外)，但少於1莫耳當量之鹼仍可獲得極佳結果。可使用相對於羥基胺為1莫耳當量以上(例如，高達約5莫耳當量)之鹼，限制條件為過量鹼不會與式1烯酮或式7異噁唑反應。

可使用相對於式1烯酮為過量之1至3莫耳當量的羥基胺。為了確保式1烯酮以適用於大規模生產之方式，以有效成本急速地完全轉化成式7異噁唑，發現相對於式1

烯酮介於約1莫耳當量與約2莫耳當量間之羥基胺通常為最適宜。

適宜鹼可包括但不限於鹼金屬烷醇鹽，例如，甲醇鈉；鹼金屬碳酸鹽，例如，碳酸鈉或碳酸鉀；鹼金屬氫氧化物，例如，氫氧化鈉及氫氧化鉀；及有機鹼。較佳有機鹼係具有至少一對可供質子化之自由電子的胺鹼，例如，吡啶、三乙胺或 *N,N*-二異丙基乙基胺。可使用諸如吡啶等較弱鹼，但諸如鹼金屬烷醇鹽或鹼金屬氫氧化物等可有效脫除羥基胺質子之較強鹼通常可提供較佳結果。由於水為特別適用於脫除羥基胺之質子並自其鹽形成羥基胺之溶劑，因此可與水相容之鹼值得特別注意。可溶於水且與水相容之強鹼的實例係鹼金屬氫氧化物。氫氧化鈉為較佳，此乃因氫氧化鈉廉價且很適合用在脫除羥基胺之質子時，因此在水性溶液中形成羥基胺之鈉鹽。鹼金屬烷醇鹽經常呈含於低碳數烷醇中之溶液使用，通常該烷醇對應於該烷醇鹽。

反應圖6之方法係於適宜溶劑存在時實施。對於最佳結果而言，溶劑應對該鹼及羥基胺而言為惰性且應能夠溶解式1烯酮。適宜有機溶劑包括醇、醚、腈或芳香族烴。諸如醇(例如，甲醇、異丙醇)、醚(例如，四氫呋喃)或腈(例如，乙腈)等水混溶性溶劑可良好地適用於鹼金屬氫氧化物鹼。非親核性溶劑(例如，醚及腈)經常提供最佳結果。具體而言，當使用單一溶劑時，最佳溶劑係四氫呋喃及乙腈。

另一選擇為，可能更期望使用藉由使式1烯酮在諸如四氫呋喃或乙腈等溶劑中之溶液與羥基胺及諸如氫氧化

鈉等鹼在另一溶劑中之溶液接觸所形成兩種溶劑之混合物來實施該反應，該另一溶劑用作該溶劑混合物之共溶劑。水特別適用作共溶劑，此乃因羥基胺之礦物酸鹽及諸如氫氧化鈉等鹼金屬氫氧化物鹼尤其可溶於水中。特別需要羥基胺自其礦物酸鹽迅速產生並接下來藉由水促成羥基胺去保護以及去質子化物質在水中之溶解度及穩定性。在大規模生產中，除漿液外之溶液為較佳，此乃因其易於在工藝設備中操作及轉移。當水係共溶劑時，另一溶劑通常為諸如四氫呋喃或乙腈等水混溶性溶劑。

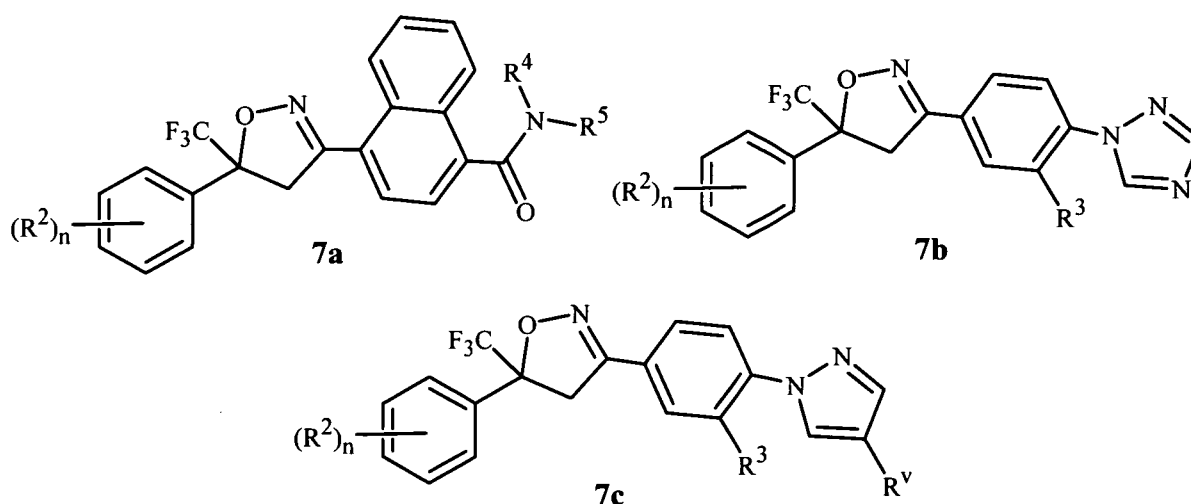
諸如低碳數烷醇(例如，甲醇、乙醇)等其他高極性含羥基溶劑亦特別可用作共溶劑，乃因其與水相似，可容易地溶解羥基胺之礦物酸鹽及鹼金屬氫氧化物。當另一溶劑(例如，第三丁基甲基醚)與水不混溶時，與水作為共溶劑相比，低碳數烷醇可獲得更佳結果。當低碳數烷醇(具體而言，係與水不混溶之另一溶劑)用作共溶劑，所添加鹼通常為鹼金屬烷醇鹽而非鹼金屬氫氧化物。

只要存在可對羥基胺實施去質子化之鹼，則該羥基胺、該鹼及式1烯酮可以各種方式在反應圖6方法中接觸。舉例而言，可將自羥基胺及該鹼所形成混合物(通常，在諸如水等溶劑中)添加至式1烯酮(通常，在諸如四氫呋喃或乙腈等溶劑中)中。另一選擇為，該羥基胺及該鹼可同時分開添加至式1烯酮中。在另一實施例中，可將式1烯酮(通常，在諸如四氫呋喃或乙腈等溶劑中)添加至自羥基胺及鹼形成的混合物(通常，存於諸如水之溶劑中)中。

在此等實例性實施例中，可使用各溶劑之其他組合；舉例而言，可使用甲醇與第三丁基甲基醚代替水與四氫呋喃或乙腈。

可在介於約 0°C 與 150°C 間之反應溫度下或最方便地，在介於 20°C 與 40°C 間之反應溫度下實施反應圖 6 之方法。式 7 之產物可藉由彼等熟習此項技術者已知的常用方法來分離，包括萃取及結晶。

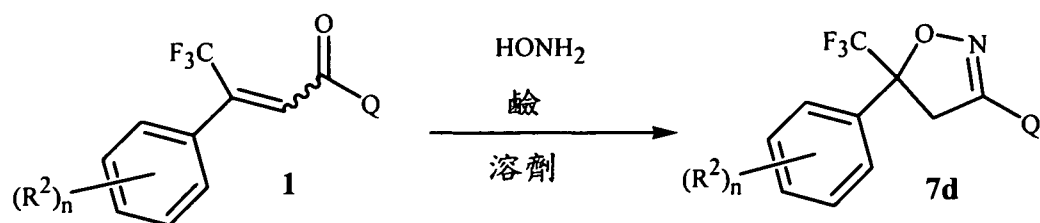
式 7a、式 7b 及式 7c 之化合物係特別值得注意的作為殺蟲劑之式 7 化合物的子集。



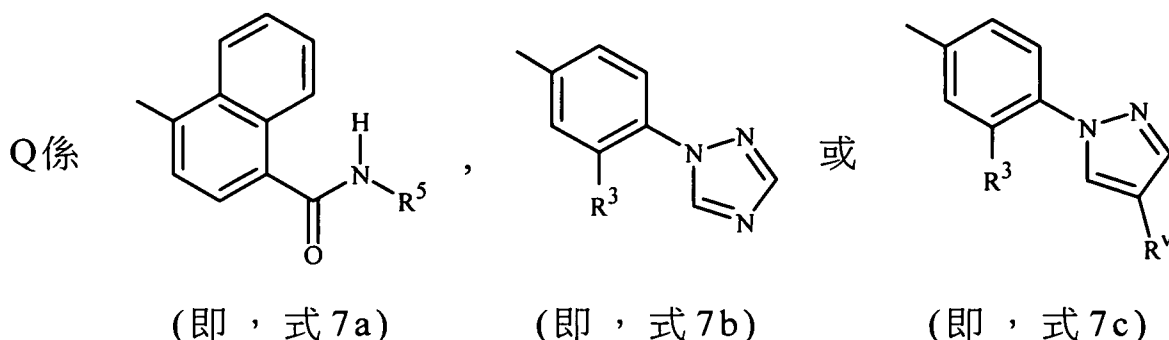
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^v 係如在發明內容、陳列 1 及各實施例中所界定，且 n 係自 0 至 5 之整數。

因此對於式 7a、式 7b 及式 7c 化合物之製備而言，特別值得注意的是在反應圖 7 中所示反應圖 6 方法的實施例，其中式 1 化合物藉由反應圖 1 方法來製備。

反應圖 7

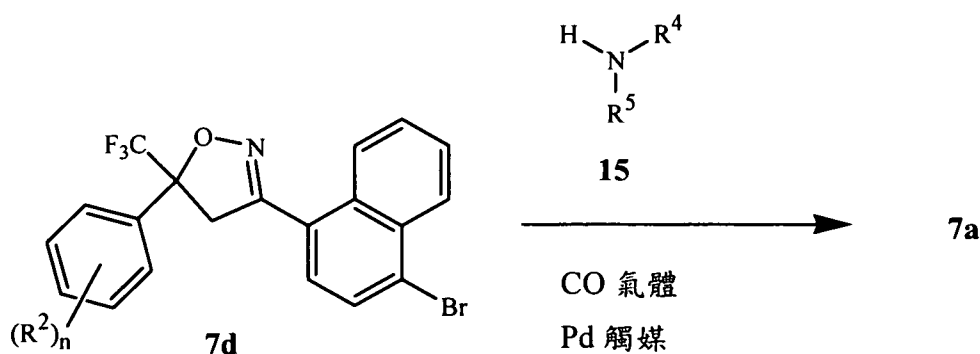


其中



經常可藉由改變取代基自其他式 7 化合物來製備式 7 化合物。舉例而言，式 7a 化合物可藉由用適當取代之式 15 胺化合物對式 7d 化合物實施胺基羰基化反應來製備，如在反應圖 8 中所示。

反應圖 8



通常在 CO 蒙氣中於鈀觸媒存在時對式 7d 芳基溴實施此反應。此方法所用鈀觸媒通常包含呈 0 (即，Pd(0)) 或 2 (即，Pd(II)) 之形式氧化態的鈀。各種此等含鈀化合物及錯合物可用作此方法之觸媒。可用作反應圖 8 方法之觸媒的含鈀化合物及錯合物的實例包括 PdCl₂(PPh₃)₂ (雙(三苯基膦)二氯化鈀(II))、Pd(PPh₃)₄ (肆(三苯基膦)鈀(0))、

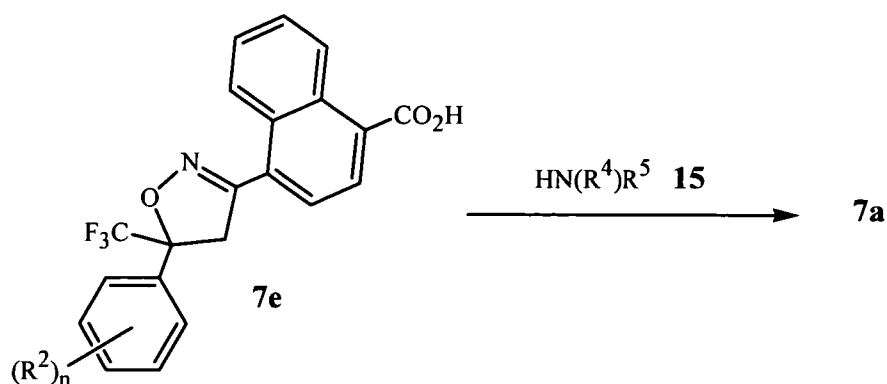
$\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$ (乙醯基丙酮酸鈰(II))、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (叁(二亞苺基丙酮)二鈰(0))、及[1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)。反應圖8之方法通常在液相中實施且因此當該鈰觸媒在該液相中具有良好溶解度時可為最有效。有用的溶劑包括(例如)醚類，例如，1,2-二甲氧基乙烷；醯胺類，例如，*N,N*-二甲基乙醯胺；及未經鹵化芳香族烴，例如，甲苯。

反應圖8之方法可在介於約25℃至約150℃間之寬溫度範圍內實施。值得注意的是自約60℃至約110℃之溫度通常會提供快速反應速率及高產率。用於對芳基溴與胺實施胺基羰基化反應之一般方法及程序為文獻中所熟知；參見，例如，H. Horino等人，*Synthesis* 1989, 715；及J. J. Li, G. W. Gribble編輯，*Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, 2000。

可藉由反應圖6方法自式1化合物製備式7d化合物，式1化合物可藉由本發明之反應圖1方法來製備。

式7a化合物亦可藉由偶合式7e羧酸化合物與適當取代之式15胺基化合物來製備，如在反應圖9中所示。

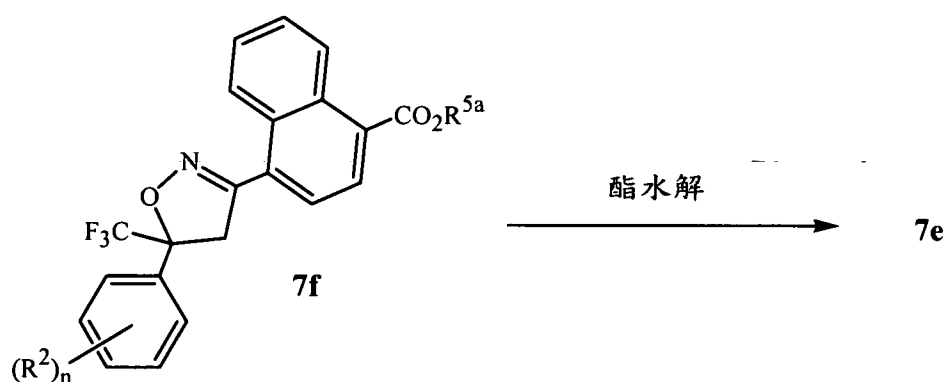
反應圖9



此反應通常於諸如二環己基甲醯胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲醯胺、1-丙烷膦酸環酐或羰基二咪唑等脫水偶合試劑存在時，於諸如三乙胺、吡啶、4-(二甲基胺基)吡啶或*N,N*-二異丙基乙基胺等鹼存在時，在諸如二氯甲烷或四氫呋喃等無水非質子性溶劑中，在(通常)介於約20℃與約70℃間之溫度下實施。

可藉由反應圖6方法自式1化合物製備式7e化合物，式1化合物可藉由本發明之反應圖1方法來製備。另一選擇為，可藉由水解式7f酯化合物來製備式7e化合物，如在反應圖10中所示。

反應圖 10



其中 R^{5a} 係(例如)甲基或乙基。

在此方法中，可藉由業內熟知通用程序來將式7f酯轉化成對應的式7e羧酸。舉例而言，用存於四氫呋喃中之水性氫氧化鋰處理式7f之甲酯或乙酯，繼而實施酸化，產生對應的式7e羧酸。

可藉由反應圖6方法自式1化合物製備式7f化合物，式1化合物可藉由本發明之反應圖1方法來製備。

無需贅述，吾人相信一名熟習此項技術之人員可利

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。下述實例中之步驟闡明在完整合成轉化中每一步驟之程序，且每一步驟之起始材料無需藉由其程序在其他實例或步驟中已闡述之特定製備過程來製備。除層析溶劑混合物外或除非另有說明，否則百分比均係以重量計。除非另有說明，否則層析溶劑混合物之份數及百分比均係以體積計。¹H NMR譜係以相對於四甲基矽烷之ppm低磁場報告；「s」意指單峰，「d」意指二重峰，「t」意指三重峰，「q」意指四重峰，「m」意指多重峰，「dd」意指雙二重峰，「dt」意指雙三重峰，「br」意指寬峰。

實例 1

4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑]-1-萘甲酸甲酯之製備

步驟 A：4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-1-萘甲酸甲酯之製備

將4-乙醯基-1-萘甲酸甲酯(5.36 g, 23.4 mmol)、1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(5.68 g, 23.4 mmol)、氫氧化鈣(0.172 g, 2.3 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(16 mL)及第三丁基甲基醚(32 mL)之混合物置於配備有溫度計之反應容器中。將該反應容器連接到10塔板Oldershaw塔，其輸出物經濃縮並餵送至最初填充有第三丁基甲基醚之傾析器中。在該設備中維持氮蒙氣。連接該傾析器之上部分以使濃縮物返回至該Oldershaw塔之第5個塔板。此設置

確保來自該傾析器之濕(含有溶解水)第三丁基甲基醚不返回至反應容器中。在該傾析器底部之排液閥可將第三丁基甲基醚以及水自該傾析器去除。加熱該反應混合物以蒸餾第三丁基甲基醚/水共沸物。由於傾析器分離器含有足以溶解藉由該反應所形成所有水之量的第三丁基甲基醚，因此該分離器中之濃縮物並不分成主要含有水之層及主要含有第三丁基甲基醚之層。由於該反應混合物最初主要含有第三丁基甲基醚，因此該混合物在超過第三丁基甲基醚正常沸點不多之溫度(例如，約65-70°C)下沸騰。該反應在此溫度下似乎進行相對緩慢，因此自傾析器分離器逐漸地排出濃縮物以去除第三丁基甲基醚。隨著第三丁基甲基醚在反應混合物中之濃度降低，沸騰混合物之溫度升高。藉由排空傾析器直至沸騰反應混合物之溫度達約75°C至80°C來去除第三丁基甲基醚。為了維持此溫度範圍，按照需要添加第三丁基甲基醚以補償設備之溶劑損失。自開始加熱該反應混合物至停止蒸餾間之總時間(不包括過夜停工期)係約15 h。在此時期內，添加另一氫氧化鈣部分(1.34 g, 18.1 mmol)以增加反應速率。

為了分離產物，將混合物冷卻至室溫並過濾。用第三丁基甲基醚(10 mL)洗滌所收集的固體。添加水(100 mL)並用氫氯酸酸化水性層。有機相用水(100 mL)洗滌，經乾燥並蒸發以獲得黃色固體狀產物(10.1 g，產率為95%)，在91-91.5°C下熔化(在己烷再結晶後)。下列譜

係自己烷再結晶之產物的譜。

IR (醫藥用潤滑油) 1723, 1670, 1560, 1280, 1257, 1230, 1186, 1171, 1132, 1098, 1022, 804 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3) 8.78-8.76 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H) 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.65-7.62 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.94 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H)。

步驟B：4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑]-1-萘甲酸甲酯之製備

向羥基胺硫酸鹽(1.8 g, 11.0 mmol)存於水(22 mL)之溶液中添加氫氧化鈉(50%, 3.50 g, 43.7 mmol)。當該混合物冷卻至室溫時，在室溫下經4分鐘向4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-1-萘甲酸甲酯(即，步驟A之產物)(5.00 g, 11.0 mmol)存於四氫呋喃(55 mL)之混合物中逐滴添加一部分該混合物(~50%)。在30分鐘後，添加另一部分(~10%)該水性混合物。將該混合物再攪拌15分鐘。使該混合物在氫氯酸(1 N, 50 mL)與第三丁基甲基醚(50 mL)之間分配。蒸發有機相並在熱甲醇中攪拌所獲得固體。將該混合物冷卻並過濾以獲得白色固體狀產物(4.50 g, 87%)，在137.3-138 $^{\circ}\text{C}$ 下熔化(在自甲醇再結晶後)。下列譜係自甲醇再結晶之產物的譜。

IR(醫藥用潤滑油) 1716, 1569, 1518, 1433, 1332, 1309, 1288, 1251, 1192, 1167, 1139, 1114, 1102, 1027, 1006, 910, 867, 855 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3) 8.89-8.87 (m, 1H), 8.80-8.78 (m, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.46 (t, $J=2$ Hz, 1H), 4.27 (1/2ABq, $J=17$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (1/2ABq, $J=17$ Hz, 1H)。

實例2

4-[5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-1-萘甲酸甲酯之製備

步驟A：4-[3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-1-萘甲酸甲酯之製備

將4-乙醯基-1-萘甲酸甲酯(5.36 g, 23.5 mmol)、1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙酮(7.28 g, 23.5 mmol)、氫氧化鈣(1.40 g, 18.9 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(16 mL)及第三丁基甲基醚(32 mL)之混合物煮沸，限制條件為該設備包含在實例1，步驟A中所述10塔板Oldershaw塔及傾析器以去除第三丁基甲基醚/水共沸物。由於傾析器分離器含有足以溶解藉由該反應所形成所有水之量的第三丁基甲基醚，因此該分離器中之濃縮物並不分成主要含有水之層及主要含有第三丁基甲基醚之層。藉由逐漸排空傾析器分離器直至罐溫度達85°C來去除第三丁基甲基醚。為了維持此溫度，按照需要添加第三丁基甲基醚以補償設備之溶劑損失。自開始加熱該反應混合物至停止蒸餾間之總時間(不包括過夜停工期)係約10 h。在此時期內，不再向該反應混合物中添加氫氧化鈣。

為了分離產物，將該混合物冷卻至室溫並過濾。用

第三丁基甲基醚洗滌固體並用水(30 mL)洗滌濾液且用第三丁基醚稀釋。該混合物經蒸發以獲得黃色固體狀產物(12.1 g, 99%)，在91.5-92℃下熔化(在己烷再結晶後)。下列譜係己烷再結晶之產物的譜。

IR (醫藥用潤滑油) 1720, 1685, 1515, 1441, 1405, 1345, 1280, 1261, 1187, 1171, 1147, 1129, 1097, 1024, 899, 856 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3) 8.74-8.72 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H) 7.99 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。

步驟B：4-[5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-1-萘甲酸甲酯之製備

向存於水(18 mL)之羥基胺硫酸鹽(1.57 g, 9.57 mmol)中添加氫氧化鈉(50%, 1.53 g, 38.2 mmol)。向存於四氫呋喃(45 mL)之4-[3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-1-萘甲酸甲酯(即，步驟A之產物)(5.00 g, 9.61 mmol)中逐滴添加一部分溶液(~51%, ~9.8 mmol羥基胺)。在~45 min後，將該混合物傾注入氫氯酸(1 N, 100 mL)中並用醚(3×80 mL)萃取之。

合併有機萃取物用水(80 mL)洗滌，經乾燥並經蒸發。將該材料在熱甲醇中攪拌，隨後冷卻至室溫，在過濾時收集並在真空中乾燥以獲得白色固體狀產物(4.14 g，產率為80%)，在130-131℃下溶解(在自甲醇再結晶

後)。下列譜係自甲醇再結晶之產物的譜。

IR (醫藥用潤滑油) 1722, 1515, 1437, 1330, 1284, 1208, 1193, 1174, 1128, 1106, 1025, 1009, 916, 903, 859, 842 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3) 8.89-8.87 (m, 1H), 8.82-8.79 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.39 ($\frac{1}{2}$ ABq, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 ($\frac{1}{2}$ ABq, $J=17.6$ Hz, 1H)。

實例 3

4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-1-萘甲酸甲酯之替代製備

向氫化鈣(0.280 g, 6.66 mmol)中添加1-(3,5-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(1.42 g, 5.84 mmol)存於*N,N*-二甲基甲醯胺(5.5 mL)中之溶液。向該混合物中添加4-乙醯基-1-萘甲酸甲酯(1.34 g, 5.88 mmol)存於*N,N*-二甲基甲醯胺(5.5 mL)中之溶液。將該混合物升溫至45-50°C, 8 h。將該混合物冷卻至室溫, 過夜。在60°C下再過4 h後, 將該混合物冷卻至室溫並逐滴添加至氫氯酸(1 N, 100 mL)中。該混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取且合併萃取物經乾燥並蒸發以獲得產物(2.7 g, 產率為102%), 其含有少量*N,N*-二甲基甲醯胺。主要同分異構體之 ^1H NMR譜記錄如下。

^1H NMR (CDCl_3) 8.78-8.75 (m, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 8.02 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.34 (s,

1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.94 (d, $J=2$ Hz, 2H) 4.03 (s, 3H)。

實例 4

2-氯-6-碘-4-(三氟甲基)苯胺之製備

向2-氯-4-(三氟甲基)苯胺(20.0 g, 102 mmol)存於氫氯酸(36%, 20.7 g)及水(140 mL)之混合物中逐滴添加一氯化碘(17.2 g, 108 mmol)存於氫氯酸(36%, 21.4 g)及水(35 mL)中之混合物。將該混合物升溫至50℃，總共8 h。在室溫下向該混合物中添加氫氧化鈉(50%, 33.5 g, 419 mmol)。該混合物用二氯甲烷(2×250 mL)萃取且萃取物經乾燥並蒸發以獲得油狀產物(31.83 g，產率為97%)。

^1H NMR (CDCl_3) 7.78 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H)。

實例 5

1-氯-3-碘-5-(三氟甲基)苯之製備

將2-氯-6-碘-4-(三氟甲基)苯胺(即，實例4之產物)(31.8 g, 98.9 mmol)添加至氫氯酸(36%, 190 mL)中並將該混合物升溫至55-60℃，20 min。將該混合物冷卻至0℃。經30 min添加存於水(36 mL)中之亞硝酸鈉(13.6 g, 197 mmol)。在該添加完成時，將該混合物在0-5℃下攪拌70 min。在5-10℃下經40 min逐滴添加次亞磷酸(50%, 36.5 mL, 351 mmol)。在該添加完成時，該混合物自發地短暫升溫至35℃且隨後冷卻至10-20℃。在10-20℃下攪拌2 h後，將該混合物在冰箱中儲存過夜。隨後將該混合物升溫至室溫並攪拌1 h。該混合物用水(400 mL)稀釋且用

醚(2×250 mL)萃取。合併萃取物經乾燥並蒸發。蒸餾獲得油狀產物(19.93 g, 產率為66%), b.p. 98-112°C, 在2.0 kPa下。

^1H NMR (CDCl_3) 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)。

實例6

1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙酮之製備

在-5°C下, 向1-氯-3-碘-5-(三氟甲基)苯(即, 實例5之產物)(20.0 g, 65.3 mmol)存於四氫呋喃(30 mL)之溶液中逐滴添加異丙基氯化鎂(2 M, 36.0 mL, 71.8 mmol)之四氫呋喃溶液。將該混合物在0-5°C下攪拌1 h。向該混合物中逐滴添加三氟乙酸甲酯(10.0 g, 78.1 mmol)同時將溫度維持在0-5°C。當該添加完成時, 將該混合物攪拌90 min。

在0-5°C下向該混合物中逐滴添加氫氯酸(1 N, 100 mL)。當該添加完成時, 用醚(2×100 mL)萃取該混合物。

合併萃取物經乾燥並蒸發。將油狀物溶於甲苯(55 mL)中並向該混合物中添加對-甲苯磺酸單水合物(0.100 g, 0.525 mmol)。該混合物沸騰30 min且藉由蒸餾在大氣壓下去除水/甲苯 甲醇/甲苯共沸物。繼續在減壓下蒸餾以獲得油狀產物(12.4 g, 產率為69%), b.p. 93-103°C, 在6.7 kPa下。

^1H NMR (CDCl_3) 8.21-8.19 (m, 2H), 7.95 (s, 1H)。

實例7

4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-

異噁唑基]-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之製備

步驟A：4-乙醯基-1-萘甲醯氯之製備

向4-乙醯基-1-萘羧酸(51.70 g, 0.24 mol)存於甲苯(350 mL)之溶液中添加亞硫醯氯(35.00 g, 0.29 mol)。將該混合物升溫至90℃，8.5 h。在冷卻至25℃後，在減壓下去除溶劑以獲得灰白色固體狀標題產物(55.1 g，產率為98.7%)。

IR (醫藥用潤滑油) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245, 1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3): 8.72-8.69 (m, 1H), 8.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 2.77 (s, 3H)。

步驟B：4-乙醯基-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之製備

在25℃至30℃溫度下，向實例7，步驟A之產物(32.50 g, 0.14 mol)存於1,2-二氯乙烷(160 mL)之溶液中經15 min逐滴添加2-胺基-*N*-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺(21.90 g, 0.14 mol)存於1,2-二氯乙烷(80 mL)中之溶液。將所得混合物在25℃下再攪拌10 min。隨後在25℃下經44 min逐滴添加三乙胺(14.20 g, 0.14 mol)存於1,2-二氯乙烷(80 mL)中之溶液並將該混合物在25℃下再攪拌20 min。於減壓下去除溶劑並使殘留物溶於熱乙腈(50 mL)中。隨後將該混合物冷卻至25℃並逐滴添加水(40 mL)。將該混合物進一步冷卻

至0℃並過濾。所分離固體用水(100 mL)洗滌且在真空烘箱(約16-33 kPa, 在50℃下)中乾燥過夜以提供灰白色固體狀標題產物(37 g, 產率為75%), 在169-169℃下熔化。

IR (醫藥用潤滑油) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm^{-1} 。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S}(=\text{O})\text{CD}_3$): 8.95 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.72 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=6.5, 2$ Hz, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.13 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 4.07-3.95 (m, 4H), 2.75 (s, 3H)。

步驟C: 4-[3-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之製備

將實例7, 步驟B之產物(10.00 g, 28.38 mmol)、1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙酮(9.00 g, 32.5 mmol)、氫氧化鈣(1.05 g, 14.2 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)及第三丁基甲基醚(32 mL)之混合物置於配備有溫度計之反應容器中。將該反應容器連接至10塔板Oldershaw塔, 該10塔板Oldershaw塔之輸出物經濃縮並餵送至最初填充有第三丁基甲基醚之傾析器中。在該設備中維持氮蒙氣。連接該傾析器之上部分以使濃縮物返回至該Oldershaw塔之第5個塔板。此設置確保濕(含有溶解水)第三丁基甲基醚不自該傾析器返回至反應容器中。在該傾析器底部之排液閥可將第三丁基甲基醚以及水自該傾析器去除。加熱該反應混合物以蒸餾第三丁基甲基醚/

水共沸物。由於傾析器分離器含有足以溶解藉由該反應所形成所有水之量的第三丁基甲基醚，因此該分離器中之濃縮物並不分成主要含有水之層及主要含有第三丁基甲基醚之層。由於該反應混合物最初主要含有第三丁基甲基醚，因此該混合物在超過第三丁基甲基醚正常沸點不多之溫度(例如，約65-70℃)下沸騰。該反應在此溫度下似乎進行相對緩慢，因此自傾析器分離器逐漸地排出濃縮物以去除第三丁基甲基醚。隨著第三丁基甲基醚在反應混合物中之濃度降低，沸騰混合物之溫度升高。藉由排空傾析器直至沸騰反應混合物之溫度達約85℃來去除第三丁基甲基醚。為了維持此溫度範圍，按照需要添加第三丁基甲基醚以補償設備之溶劑損失。自開始加熱該反應混合物至停止蒸餾間之總時間(不包括過夜停工期)係約6 h。

為了分離產物，將該混合物冷卻至室溫且隨後添加至第三丁基甲基醚(50 mL)與1 N 氫氯酸(100 mL)之混合物中。分離有機相並逐滴添加庚烷(60 mL)。過濾該混合物以提供作為灰白色固體同分異構體混合物之標題產物(14 g，產率為81%)，在174.5-177℃下熔化。

IR (醫藥用潤滑油) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1104 cm^{-1} 。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): (主要同分異構體) 8.91 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.73 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.44-8.30 (m, 2H), 8.18 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.97-7.61 (m, 7H), 4.06-3.95 (m,

4H)。

步驟D：4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之製備

在25℃下，向羥基胺硫酸鹽(1.48 g, 9.02 mmol)存於水(28 mL)之經攪拌溶液中逐滴添加氫氧化鈉水溶液(50%, 3.04 g, 38.0 mmol)。在此添加完成後，經40 min逐滴添加實例7，步驟C之產物(10.00 g, 16.33 mmol)存於四氫呋喃(60 mL)中之混合物。在該添加完成後，將該混合物再攪拌30 min。在減壓下去除溶劑並添加1 N氫氯酸(100 mL)。用醚(2×100 mL)萃取該混合物且合併萃取物經乾燥並蒸發。將殘留物溶於乙腈(30 mL)中，冷卻至0℃並過濾以提供白色固體狀標題產物(7.84 g，產率為77%)，在107-108.5℃下熔化(在自乙腈再結晶後)。

IR (醫藥用潤滑油) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm^{-1} 。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): 8.98 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.74 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=15.3$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.75-7.04 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.07-3.96 (4H, m)。

實例7A

4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之替代製備

步驟A：4-[3-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之製備

將4-乙醯基-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺(100.00 g, 267.23 mmol)、1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙酮(86.92 g, 288.6 mmol)及乙腈(500 mL)之混合物置於配備溫度計之反應容器中。將該反應容器連接到10塔板Oldershaw塔。在該設備中維持氮蒙氣。將該混合物加熱至沸騰，此時，塔頂溫度為82℃。向該反應混合物中逐份添加碳酸鉀以控制反應速率。最初，添加0.40 g碳酸鉀，繼而在初次添加碳酸鉀後30分鐘、60分鐘、120分鐘及180分鐘分別添加0.1 g且在初次添加碳酸鉀後240分鐘及300分鐘後分別添加0.40 g。在添加至該反應混合物中之前，將該碳酸鉀在少量乙腈中製成漿液(使用約3 mL乙腈將0.40 g數量的碳酸鉀製成漿液且使用約2 mL乙腈將0.1 g數量的碳酸鉀製成漿液)。乙腈/水共沸物(bp 76.5℃)在其形成時自該塔頂部連續地去除。在最後碳酸鉀添加後，使該混合物再沸騰60分鐘。在自最初添加碳酸鉀開始總共6 h時間後，藉由蒸餾去除更多乙腈直至去除總共265 mL乙腈及乙腈/水共沸物。將該混合物冷卻至25℃並向該混合物中添加水(48 mL)。將該混合物經30分鐘冷卻至0℃，在此溫度下保持60分鐘且隨後過濾。用乙腈：水(96 mL, 26:5 乙腈：水)洗滌所分離固體。

產物在真空烘箱(約16-33 kPa，在55℃下)中乾燥以獲得灰白色固體狀產物(150.51 g，作為同分異構體之混合物，產率為92.2%)。

主要同分異構體之¹H NMR譜與在實例7，步驟C中所製備材料之譜相同。

步驟B：4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺之製備

在25℃下經75分鐘將氫氧化鈉(15.10 g 50%水溶液，0.19 mmol)存於水(總體積67.5 mL)中之溶液及羥基胺硫酸鹽(7.75 g, 47.3 mmol)存於水(總體積67.5 mL)中之溶液同時添加至實例7A，步驟A之產物(51.90 g, 81.78 mmol)存於四氫呋喃(300 mL)之混合物中。在該添加完成後，將該混合物再攪拌180分鐘。藉由添加氫氯酸(經濃縮，約11 g)將該混合物酸化至約pH 3。去除水性層並將其餘有機溶液加熱至沸騰。添加乙腈並去除乙腈/四氫呋喃餾出物直至餾出物溫度達82℃，表明所有四氫呋喃已經去除。將該混合物冷卻至25℃且在減壓下去除乙腈。將殘留物溶於乙腈(200 mL)中，冷卻至0℃並過濾所得混合物以提供白色固體狀標題產物(43.45 g，產率為84%)。

產物之¹H NMR譜與在實例7，步驟D中所製備材料之譜相同。

實例 7B

4-[3-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁

烯-1-基]-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-
 萘甲醯胺之替代製備

將4-乙醯基-*N*-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺(50.00 g, 135.1 mmol)、1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙酮(43.93 g, 145.8 mmol)及乙腈(250 mL)之混合物置於配備溫度計之反應容器中。將該反應容器連接到10塔板Oldershaw塔。在該設備中維持氮蒙氣。將該混合物加熱至沸騰，此時，塔頂溫度為82℃。向該反應混合物中逐份添加1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)以控制反應速率。最初，添加0.20 g DBU，繼而在初次添加DBU後30分鐘、90分鐘、150分鐘及210分鐘分別添加0.052 g且在在初次添加碳酸鉀後270分鐘及330分鐘後分別添加0.20 g。添加至該反應混合物中之前，每一份DBU在乙腈(2 mL)中稀釋。乙腈/水共沸物(bp 76.5℃)在其形式時自該塔頂部連續地去除。在最後DBU添加後，使該混合物再沸騰60分鐘。在自最初添加DBU開始總共6 h時間後，藉由蒸餾去除更多乙腈直至去除總共138 mL乙腈及乙腈/水共沸物。將該混合物冷卻至25℃並向該混合物中添加水(24 mL)。將該混合物經30分鐘冷卻至0℃，在此溫度下保持60分鐘且隨後過濾。用乙腈：水(48 mL, 26:5 乙腈：水)洗滌所分離固體。

產物在真空烘箱(約16-33 kPa，在55℃下)中乾燥以獲得灰白色固體狀產物(76.0 g，作為同分異構體之混合物，產率為92.0%)。

主要同分異構體之 ^1H NMR 譜與在實例 7，步驟 C 中所製備材料之譜相同。

實例 8

4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-1-萘甲酸甲酯之製備

步驟 A：4-[3-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,4-三氟-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-1-萘甲酸甲酯之製備

將 4-乙醯基-1-萘甲酸甲酯 (7.83 g, 34.3 mmol)、1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙酮 (10.43 g, 37.71 mmol)、氫氧化鈣 (1.25 g, 16.9 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺 (27 mL) 及第三丁基甲基醚 (44 mL) 之混合物加熱至回流。按照在實例 7，步驟 C 中所述去除第三丁基甲基醚/水共沸物。由於傾析器分離器含有足以溶解藉由該反應所形成所有水之量的第三丁基甲基醚，因此該分離器中之濃縮物並不分成主要含有水之層及主要含有第三丁基甲基醚之層。藉由逐漸排空傾析器分離器直至反應溫度達 85°C 來去除第三丁基甲基醚。為了維持此溫度，按照需要添加第三丁基甲基醚以補償設備之溶劑損失。自開始加熱該反應混合物至停止蒸餾間之總時間係約 4.5 h。

將該混合物冷卻至 25°C 並傾注入 0.5 N 氫氯酸 (100 mL) 及第三丁基甲基醚 (50 mL) 之混合物中。該混合物用濃氫氯酸酸化並蒸發，且殘留物自己烷 (40 mL) 結晶以獲得黃色固體狀標題產物 (13.24 g，產率為 79%)，在 $90-90.5^\circ\text{C}$ 下熔化(在自己烷再結晶後)。

IR (醫藥用潤滑油) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3): 8.77-8.73 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.0 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.40 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

步驟B：4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-1-萘甲酸甲酯之製備

在25°C下向羥基胺硫酸鹽(1.07 g, 6.52 mmol)存於水(20 mL)之經攪拌溶液中逐滴添加氫氧化鈉水溶液(50%, 2.08 g, 25.5 mmol)。在此添加完成後，經40 min逐滴添加實例8，步驟A之產物(5 g, 10.27 mmol)存於四氫呋喃(20 mL)中之混合物。在該添加完成後，將該混合物再攪拌30 min。分離有機相並添加至氫氯酸(100 mL)中。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取該混合物。在減壓下蒸發有機溶劑。將殘留物重新溶於乙酸(16 mL)中且隨後升溫至100°C。逐滴添加水(2 mL)並將該混合物冷卻至50°C。將少量先前製備的4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-1-萘甲酸甲酯接種於該混合物中且隨後將其冷卻至25°C。添加水(2 mL)並將該混合物冷卻至0°C。過濾該混合物並用乙酸：水(8 mL:2 mL)洗滌固體。在真空烘箱中乾燥該固體以獲得白色固體狀標題產物(3.91 g，產率為76%)，在111.5-112°C下熔化(在自乙腈再

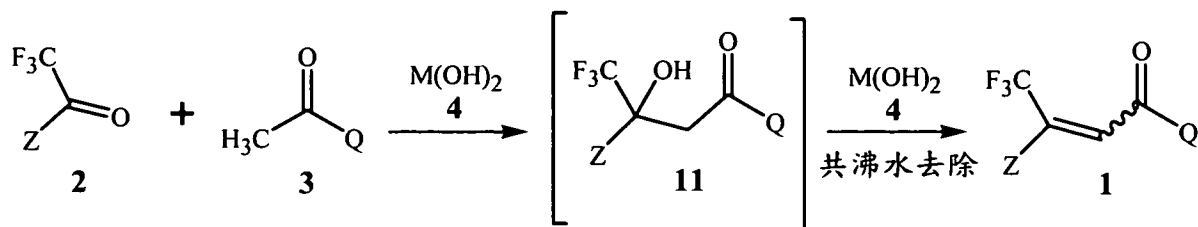
結晶後)。

IR (醫藥用潤滑油) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 cm^{-1} 。

^1H NMR (CDCl_3): 8.90-8.87 (m, 1H), 8.82-8.79 (m, 1H), 8.10 (d, $J=7.7$ Hz), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H) 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.34 (1/2 ABq, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (1/2 ABq, $J=17.3$ Hz, 1H)。

下列表 1-8 確定反應物、中間體及產物之特定組合，闡明本發明之方法。此等表具體揭示化合物以及特殊轉化。在此等表中：Et 意指乙基，Me 意指甲基，CN 意指氰基，Ph 意指苯基，Py 意指吡啶基，*c*-Pr 意指環丙基，*i*-Pr 意指異丙基，*n*-Pr 意指正丙基，*s*-Bu 意指第二丁基，*t*-Bu 意指第三丁基，SMe 意指甲硫基， $\text{S}(\text{O})_2$ 意指磺醯基且 Thz 意指噻唑。同樣地，可縮寫各基團鏈接；例如，「 $\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 」意指甲基磺醯基。

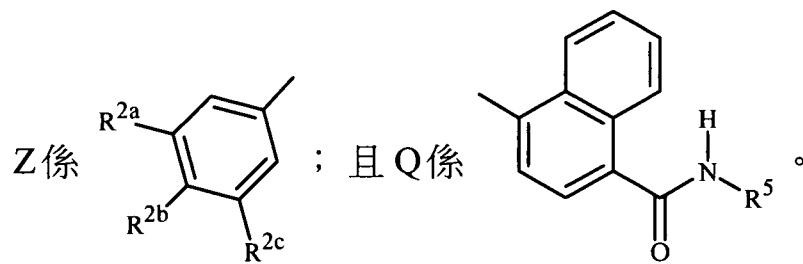
表 1-6 係與將式 2 及式 3 化合物轉化成對應式 1 化合物之反應圖 1 方法有關。據信，此轉化可藉由式 11 化合物之媒介作用發生。



在表 1-6 中所體現實例性轉化中，M 係 Ca 且水作為共沸物自包含 *N,N*-二甲基甲醯胺 (作為極性非質子性溶劑)

及第三丁基甲基醚(作為能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑)之反應混合物蒸餾。

表 1



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH ₂ -c-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(2-Py)
Br	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(4-Thz)

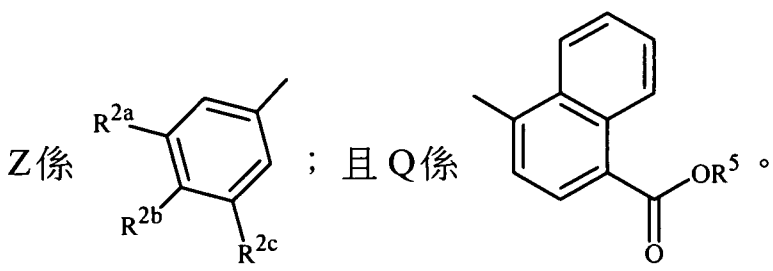
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Br	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	H	CH ₂ -(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	H	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

表 2

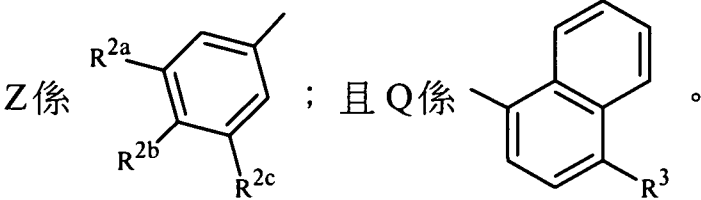


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

表 3

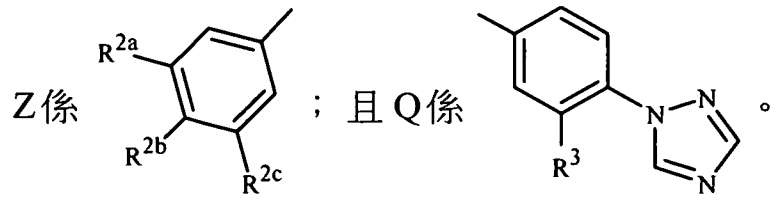


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	硝基	CF ₃	H	Cl	硝基
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	氨基	CF ₃	H	Cl	氨基
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	硝基	CF ₃	H	CF ₃	硝基
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	氨基	CF ₃	H	CF ₃	氨基
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	硝基	Cl	Cl	Cl	硝基
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	氨基	Cl	Cl	Cl	氨基
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH

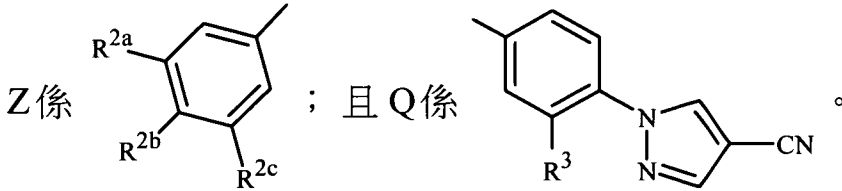
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	硝基	Cl	F	Cl	硝基
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	氨基	Cl	F	Cl	氨基
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	硝基	OCF ₃	H	Cl	硝基
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	氨基	OCF ₃	H	Cl	氨基
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

表 4



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	F	Cl	CF ₃	H
Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN	Cl	F	Cl	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Cl	F	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

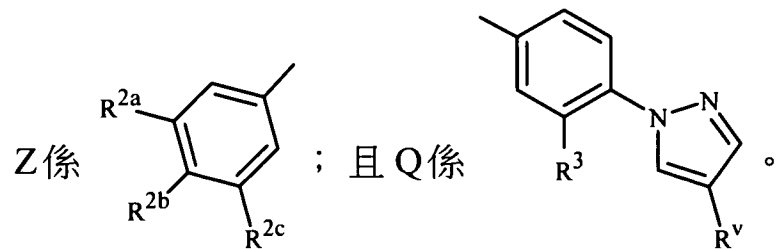
表 5



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
CF ₃	H	Cl	CF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	Me
CF ₃	H	Cl	CF ₃	CN	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	F	Cl	CF ₃	H

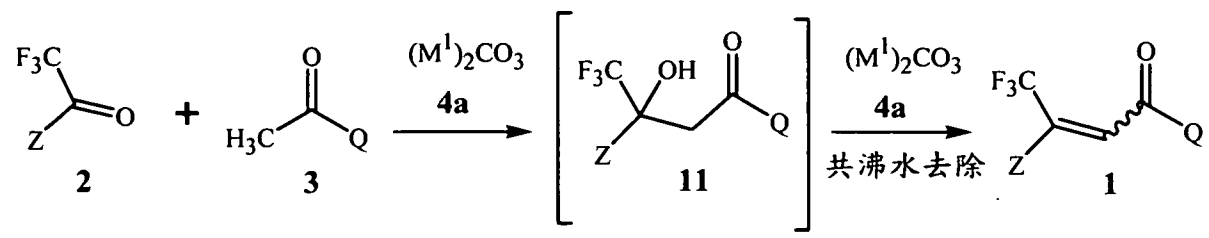
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³
Cl	Cl	Cl	CF ₃	CN	Cl	F	Cl	CF ₃	CN
Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Cl	F	Cl	CF ₃	Me
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	H
Cl	H	Cl	CF ₂ Cl	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₂ H	CN
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	H	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	H
Cl	H	Cl	CCl ₂ F	CN	Cl	H	Cl	CF ₂ CF ₃	CN

表 6



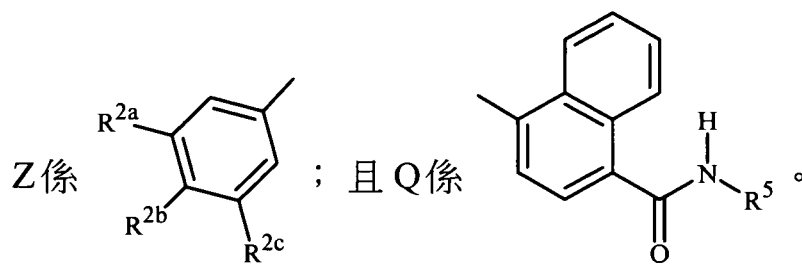
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^v	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^v	R ³
Cl	H	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	CN
CF ₃	H	H	Br	H	CF ₃	H	F	Br	H
CF ₃	H	H	Br	Me	CF ₃	H	F	Br	Me
CF ₃	H	H	Br	CN	CF ₃	H	F	Br	CN
CF ₃	H	Cl	Br	H	CF ₃	H	CF ₃	Br	H
CF ₃	H	Cl	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Br	Me
CF ₃	H	Cl	Br	CN	CF ₃	H	CF ₃	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	Me

表 7-9係與將式 2 及式 3 化合物轉化成對應式 1 化合物之反應圖 1a 之方法有關。據信，此轉化可藉由式 11 化合物之媒介作用發生。



在表 7-9 中所體現實例性轉化中，M¹ 係 K(即，鹼係碳酸鉀)且水作為共沸物自包含乙腈(作為能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑)之反應混合物蒸餾。

表 7



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH ₂ -c-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(2-Py)

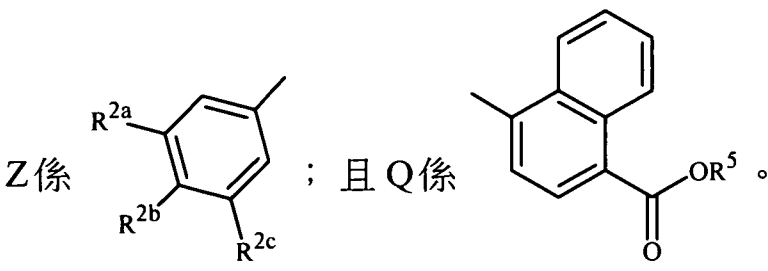
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Br	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(4-Thz)
Br	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	H	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

表 8

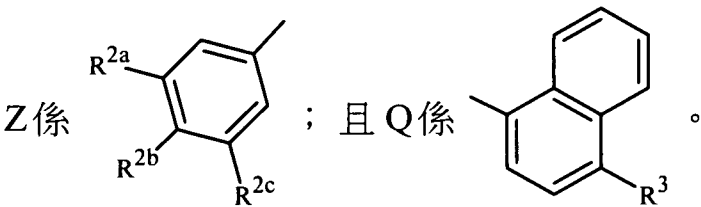


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

表 9



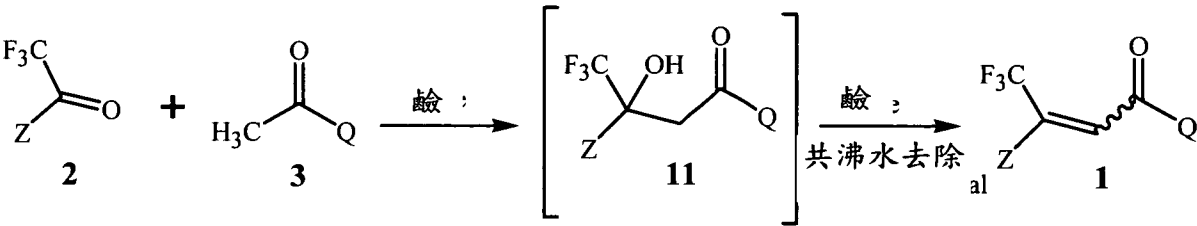
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	硝基	CF ₃	H	Cl	硝基
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	氨基	CF ₃	H	Cl	氨基
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Br	H	Br	I
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	硝基
Br	H	Br	NH ₂
Br	H	Br	氨基
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl
CF ₃	H	H	Br
CF ₃	H	H	I
CF ₃	H	H	OH
CF ₃	H	H	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	硝基
CF ₃	H	H	NH ₂
CF ₃	H	H	氨基
CF ₃	H	H	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl
CF ₃	H	F	Br
CF ₃	H	F	I

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	CF ₃	I
CF ₃	H	CF ₃	OH
CF ₃	H	CF ₃	OMe
CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	CF ₃	硝基
CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
CF ₃	H	CF ₃	氨基
CF ₃	H	CF ₃	Me
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	Cl	Cl	硝基
Cl	Cl	Cl	NH ₂
Cl	Cl	Cl	氨基
Cl	Cl	Cl	Me
Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	F	Cl	Cl
Cl	F	Cl	Br
Cl	F	Cl	I

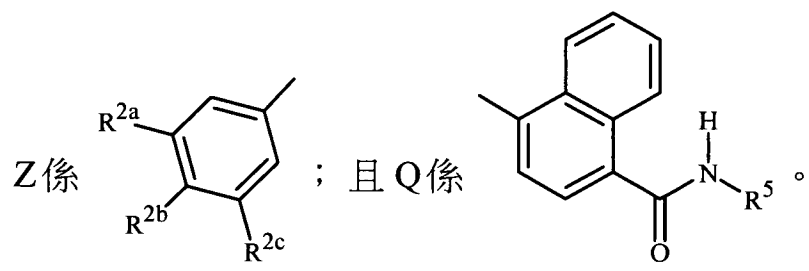
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	硝基	Cl	F	Cl	硝基
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	氨基	Cl	F	Cl	氨基
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	硝基	OCF ₃	H	Cl	硝基
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	氨基	OCF ₃	H	Cl	氨基
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

表 10-12 係與將式 2 及式 3 化合物轉化成對應式 1 化合物之反應圖 1 之方法有關。據信，此轉化可藉由式 11 化合物之媒介作用發生。



在表 10-12 中所體現實例性轉化中，該鹼係 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯且水作為共沸物自包含乙腈(作為能夠與水形成低沸點共沸物之非質子性溶劑)之反應混合物蒸餾。

表 10



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Cl	H	Cl	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
Cl	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr

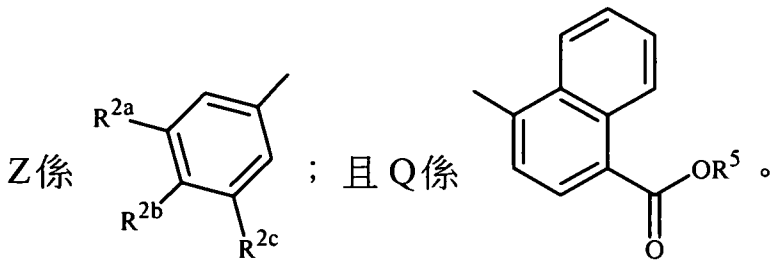
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
Br	H	Br	CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(2-Py)
Br	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ -(4-Thz)
Br	H	Br	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Br	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)- <i>i</i> -Pr

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ -(2-Py)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	H	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	Cl	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>c</i> -Pr
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	H	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)Et	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	F	CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ -c-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ -c-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	Cl	F	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ F
CF ₃	H	Br	CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(2-Py)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -(4-Thz)	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	Br	CH ₂ -c-Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ -c-Pr
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(=O)Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me

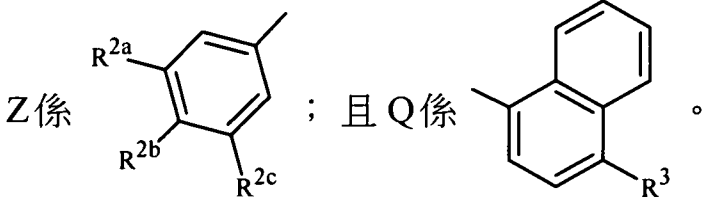
表 11



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
Cl	H	Cl	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
Cl	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ Ph	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph
Br	H	Br	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	<i>i</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>i</i> -Pr
Br	H	Br	<i>s</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>s</i> -Bu
Br	H	Br	<i>t</i> -Bu	CF ₃	H	CF ₃	<i>t</i> -Bu
Br	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃
Br	H	Br	CH ₂ Ph	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Ph
CF ₃	H	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	<i>s</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	H	<i>t</i> -Bu	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	Cl	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	H	CH ₂ Ph	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	F	CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	<i>s</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>s</i> -Bu

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	F	<i>t</i> -Bu	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	F	(CH ₂) ₅ CH ₃	Cl	F	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	F	CH ₂ Ph	Cl	F	Cl	CH ₂ Ph
CF ₃	H	Br	CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ - <i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ - <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>i</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	<i>s</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>s</i> -Bu
CF ₃	H	Br	<i>t</i> -Bu	OCF ₃	H	Cl	<i>t</i> -Bu
CF ₃	H	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	OCF ₃	H	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
CF ₃	H	Br	CH ₂ Ph	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Ph

表 12



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Cl	H	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF ₃	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF ₃	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF ₃	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF ₃	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	硝基	CF ₃	H	Cl	硝基
Cl	H	Cl	NH ₂	CF ₃	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	氨基	CF ₃	H	Cl	氨基
Cl	H	Cl	Me	CF ₃	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ₂ Br	CF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
Cl	H	Cl	CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Cl	H	Cl	CO ₂ H	CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr
Br	H	Br	Cl	CF ₃	H	CF ₃	Cl
Br	H	Br	Br	CF ₃	H	CF ₃	Br
Br	H	Br	I	CF ₃	H	CF ₃	I
Br	H	Br	OH	CF ₃	H	CF ₃	OH
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	硝基	CF ₃	H	CF ₃	硝基
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	氨基	CF ₃	H	CF ₃	氨基
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ₂ Br	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Br
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	CF ₃	H	CF ₃	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	硝基	Cl	Cl	Cl	硝基
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	氨基	Cl	Cl	Cl	氨基
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	H	<i>n</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	硝基	Cl	F	Cl	硝基
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	氨基	Cl	F	Cl	氨基
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ₂ Br	Cl	F	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	<i>n</i> -Pr	Cl	F	Cl	<i>n</i> -Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	硝基	OCF ₃	H	Cl	硝基
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	氨基	OCF ₃	H	Cl	氨基
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ₂ Br	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Br
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	<i>n</i> -Pr	OCF ₃	H	Cl	<i>n</i> -Pr

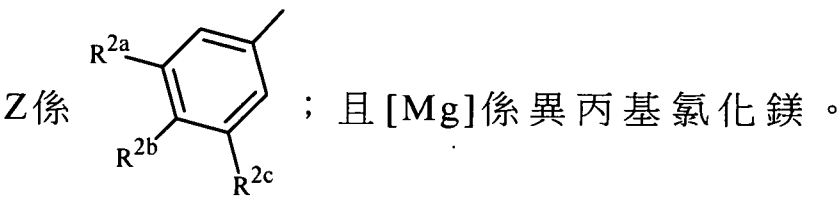


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Br	I	OMe
CF ₃	H	Br	I	OEt
CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	I	OMe
CF ₃	H	H	I	OEt
CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Br	OMe
CF ₃	H	H	Br	OEt
CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Cl	OMe
CF ₃	H	H	Cl	OEt
CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	Cl	Cl	I	OMe
Cl	Cl	Cl	I	OEt
Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
CF ₃	H	F	I	OMe	Cl	Cl	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	I	OEt	Cl	Cl	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Br	OMe	Cl	F	Cl	I	OMe
CF ₃	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF ₃	H	F	Br	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

表 14



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe	CF ₃	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt	CF ₃	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr	CF ₃	H	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr

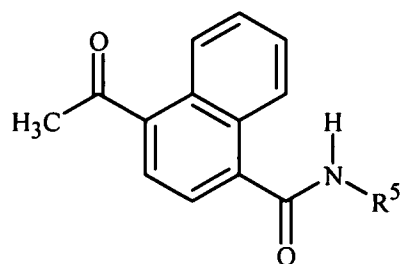
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Br	I	OMe
CF ₃	H	Br	I	OEt
CF ₃	H	Br	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Br	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Br	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	I	OMe
CF ₃	H	H	I	OEt
CF ₃	H	H	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Br	OMe
CF ₃	H	H	Br	OEt
CF ₃	H	H	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃) ₂

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	I	OMe
CF ₃	H	CF ₃	I	OEt
CF ₃	H	CF ₃	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Br	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Br	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	CF ₃	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OMe
CF ₃	H	CF ₃	Cl	OEt
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	CF ₃	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃) ₂

R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	CF ₃	H	CF ₃	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	H	Cl	OMe	Cl	Cl	Cl	I	OMe
CF ₃	H	H	Cl	OEt	Cl	Cl	Cl	I	OEt
CF ₃	H	H	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	H	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	H	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	I	OMe	Cl	Cl	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	I	OEt	Cl	Cl	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	I	O- <i>i</i> -Pr	Cl	Cl	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	Cl	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	Cl	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Br	OMe	Cl	F	Cl	I	OMe
CF ₃	H	F	Br	OEt	Cl	F	Cl	I	OEt
CF ₃	H	F	Br	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	I	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
CF ₃	H	F	Cl	OMe	Cl	F	Cl	Br	OMe
CF ₃	H	F	Cl	OEt	Cl	F	Cl	Br	OEt
CF ₃	H	F	Cl	O- <i>i</i> -Pr	Cl	F	Cl	Br	O- <i>i</i> -Pr
CF ₃	H	F	Cl	O(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	F	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃) ₂	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
CF ₃	H	F	Cl	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)	Cl	F	Cl	Br	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)

在表15中所界定下列式3化合物係按照在反應圖1、1a及1b中所示藉由本文所述程序以及業內已知方法製備對應式1化合物時特別值得注意的中間體。

表15



R ⁵	R ⁵	R ⁵
CH ₂ CH ₃	CH ₂ - <i>c</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ SO ₂ (<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH ₂ Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	CH ₂ C(O)NH(Me)
CH(Me)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ CH(Me)OH	CH(Me)CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH ₂ C(Me) ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Me	CH ₂ C(O)NMe ₂
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NMe(Et)
CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CH(Me)CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Me)
CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH(Me)C(O)NH(Et)
CH ₂ C(O)N(H)Et	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>n</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)- <i>i</i> -Pr	CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CF ₃	CH(Me)C(O)NH(<i>i</i> -Pr)
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CH(Me)C(O)NH(<i>s</i> -Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ - <i>i</i> -Pr	CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl		CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ S(<i>n</i> -Pr)	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃
CH(Me)C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SEt	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CHF ₂
CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH ₂ CF ₃
CH ₂ -(2-Py)	CH ₂ CH ₂ S(O)(<i>n</i> -Pr)	CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF ₃
CH ₂ -(4-Thz)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O)Et	CH(Me)C(O)NHCH ₂ CH(Me)CF ₃

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

5 國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

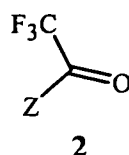
無

公告本 申請專利範圍

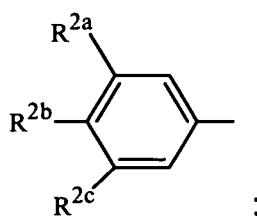
105 年 5 月 23 日修正替換頁

1. 一種製備式2化合物之方法

105年5月23日 修正
補充



5 其中
Z係



R^{2a} 係F、Cl、Br或 CF_3 ；

R^{2b} 係H、F、Cl或Br；且

10 R^{2c} 係H、F、Cl、Br或 CF_3 ；

該方法包括

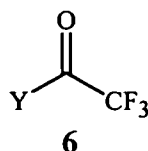
(1)形成包含自式5化合物獲得之格氏試劑的反應混合物



其中X係I，

15 該格氏試劑係藉由使式5化合物與異丙基鹵化鎂於醚類
溶劑存在時接觸獲得；且隨後

(2)使該反應混合物與式6化合物接觸



其中

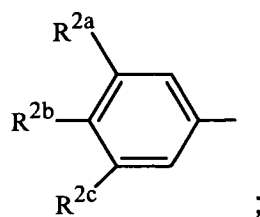
Y 係 OR^{11} 或 $NR^{12}R^{13}$;

R^{11} 係 C_1-C_5 烷基 ; 且

R^{12} 及 R^{13} 獨立地為 C_1-C_2 烷基 ; 或 R^{12} 及 R^{13} 一起作為 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

- 5 其中式 5 化合物與異丙基鹵化鎂係於至少 $-10^\circ C$ 而不超過 $10^\circ C$ 的溫度接觸，且異丙基鹵化鎂與式 5 化合物之莫耳比率係至少 1 而不大於 1.15。

2. 如請求項 1 之方法，其中 Z 係



- 10 R^{2a} 係 F、Cl、Br 或 CF_3 ;

R^{2b} 係 H ; 且

R^{2c} 係 H、F、Cl、Br 或 CF_3 。

3. 如請求項 1 之方法，其中 R^{2a} 及 R^{2c} 其中一者為 CF_3 ，另一者為 Cl、Br 或 CF_3 ，且 R^{2b} 為 H。

- 15 4. 如請求項 1 之方法，其中 R^{2a} 及 R^{2c} 其中一者為 CF_3 ，另一者為 Cl 或 Br，且 R^{2b} 為 H。

5. 如請求項 1 之方法，其中 R^{2a} 及 R^{2c} 其中一者為 CF_3 ，另一者為 Cl，且 R^{2b} 為 H。

6. 如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中式 5 化合物為 1-氯-3-
20 碘-5-(三氟甲基)苯。

7. 如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中異丙基鹵化鎂為異丙基氯化鎂。

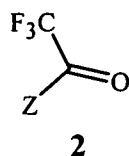
8. 如請求項6之方法，其中異丙基鹵化鎂為異丙基氯化鎂。
9. 如請求項1至5中任一項之方法，其中包含自式5化合物獲得之格氏試劑的反應混合物係於至少 -5°C 而不大於 0°C 的溫度下與式6化合物接觸，且式6化合物相對於異丙基鹵化鎂之莫耳比率係至少1.1而不大於1.2。

10. 如請求項6之方法，其中包含自式5化合物獲得之格氏試劑的反應混合物係於至少 -5°C 而不大於 0°C 的溫度下與式6化合物接觸，且式6化合物相對於異丙基鹵化鎂之莫耳比率係至少1.1而不大於1.2。

11. 如請求項7之方法，其中包含自式5化合物獲得之格氏試劑的反應混合物係於至少 -5°C 而不大於 0°C 的溫度下與式6化合物接觸，且式6化合物相對於異丙基氯化鎂之莫耳比率係至少1.1而不大於1.2。

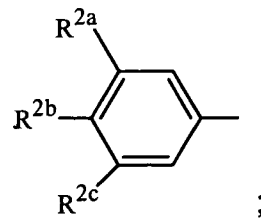
12. 如請求項8之方法，其中包含自式5化合物獲得之格氏試劑的反應混合物係於至少 -5°C 而不大於 0°C 的溫度下與式6化合物接觸，且式6化合物相對於異丙基氯化鎂之莫耳比率係至少1.1而不大於1.2。

13. 一種式2之化合物，



其中

Z係



R^{2a} 係 CF_3 ； R^{2b} 係H或鹵素；且 R^{2c} 係鹵素。

14. 如請求項13之化合物，其係選自由下述組成之群：

1-[3-氯-5-(三氟甲基)]-2,2,2-三氟乙酮；及

5 1-[3-溴-5-(三氟甲基)]-2,2,2-三氟乙酮。