

公告本
-----

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92118080

2006.01

※ 申請日期：92-07-02

※IPC 分類：C07D413/14, 4<sup>01</sup>/C4

壹、發明名稱：(中文/英文)

製備稠合噁嗪酮類之方法

METHOD FOR PREPARING FUSED OXAZINONES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商杜邦股份有限公司

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

馬瑞安 迪 麥克奈海

MIRIAM D. MECONNAHEY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德來懷州威明頓市馬卡第街 1007 號

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

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

艾瑞克 迪克楊 泰勒

ERIC DEGUYON TAYLOR

住居所地址：(中文/英文)

美國德來懷州紐沃克市潭比恰斯路 27 號

27 TENBY CHASE DRIVE, NEWARD, DELAWARE 19711, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002年07月31日；60/400,352

2.美國；2003年02月11日；60/446,438

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002年07月31日；60/400,352

2.美國；2003年02月11日；60/446,438

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關製備稠合噁嗪酮類之方法。

### 【先前技術】

製備稠合噁嗪酮類之額外方法之需求仍存在。該化合物包含製備作物保護藥劑、醫藥及其他精密化學品之中間物。

稠合之噁嗪酮類已經以各種方法製備。例如曾以乙酸酐處理N-醯基鄰胺基苯甲酸，曾以羧酸酐處理鄰胺基苯甲酸，及曾在各種脫水劑存在下使鄰胺基苯甲酸與羧酸偶合(見G. M. Coppola, *J. 雜環化學* 1999, 36, 563 - 588)。稠合之噁嗪酮類亦已經藉由在鹼存在下，以羧酸氯化物處理鄰-胺基羧酸製備(例如見Jakobsen等人, *生物及醫藥化學* 2000, 8, 2803 - 2812及Jakobsen等人, *生物及醫藥化學* 2000, 8, 2095 - 2103)。苯并噁嗪酮類亦已經藉由以磺醯氯處理羧酸，再以鄰胺基苯甲酸處理製備(見D. V. Ramana及E. Kantharaj, *Org. Prep. Proced. Int.* 1993, 25, 588)。

### 【發明內容】

本發明係提供一種製備稠合之噁嗪酮類之方法。該方法包括：

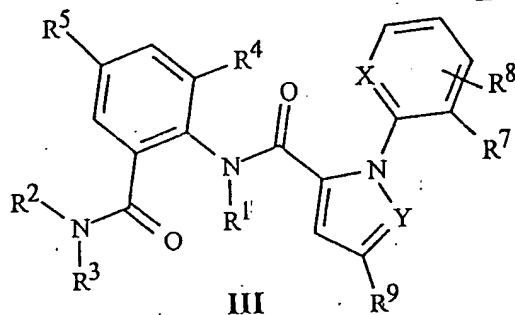
(1)在視情況取代之吡啶化合物存在下，使羧酸與磺醯氯接觸，磺醯氯與羧酸之公稱莫耳比約為0.75至1.5；

(2)在視情況取代之吡啶化合物存在下，使(1)中製備之混合物與鄰-胺基芳系羧酸接觸，鄰-胺基芳系羧酸與(1)中進

料之羧酸之公稱莫耳比約為0.8至1.2；及

(3)將額外之磺醯氯加至(2)中製備之混合物中，(3)中額外增加之磺醯氯與(1)中進料之羧酸之公稱莫耳比至少為約0.5。

本發明亦關於製備下式III化合物之方法，



其中

X為N或CR<sup>6</sup>；

Y為N或CH；

R<sup>1</sup>為H；

R<sup>2</sup>為H或CH<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>4</sup>為C<sub>1-4</sub>烷基或鹵素；

R<sup>5</sup>為H，C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基或鹵素；

R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>係獨立為H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、鹵素、CN或C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基；

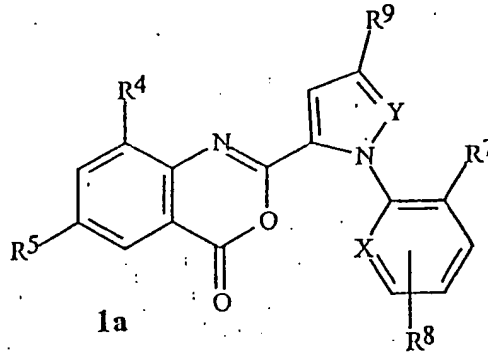
R<sup>8</sup>為H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>2-4</sub>鹵烯基、C<sub>2-4</sub>鹵炔基、C<sub>3-6</sub>鹵環烷基、鹵素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>3-6</sub>環烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)(C<sub>3-6</sub>環烷基)胺基、C<sub>2-4</sub>烷基羰基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>2-6</sub>烷基胺基羰

基、 $C_{3-8}$ 二烷基胺基羰基或 $C_{3-6}$ 三烷基矽烷基；

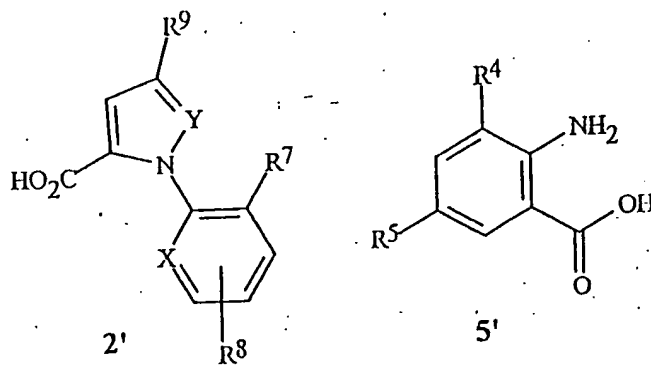
$R^9$  為  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $S(O)_pCF_3$ 、 $S(O)_pCHF_2$  或鹵素；且

$p$  為 0、1 或 2

該方法係使用式 Ia 之化合物



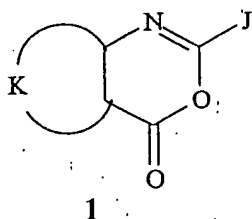
該方法之特徵為以上述之方法製備式 Ia 之化合物 (亦即下述式 I 之次要類型)。式 Ia 化合物可使用式  $LS(O)_2Cl$  之化合物 (其中 L 係選自視情況以一至三個獨立選自烷基或鹵素之取代基取代烷基、鹵烷基及苯基) 作為磺醯氯，以式 2' 之化合物作為羧酸，且以式 5' 之化合物作為鄰-胺基芳系羧酸製備



### 【實施方式】

本發明之一目的包含使用視情況取代之吡啶化合物及磺醯氯化合物，以提供稠合之噁嗪酮類有利的製造。視情況取代之吡啶化合物係使用 (a) 以協助羧酸與磺醯氯化合物間

之接觸，及使用(b)以協助所得混合物與鄰-胺基羧酸之接觸。磺醯氯化物係使用(a)作為反應物以協助羧酸與鄰-胺基羧酸之偶合，以及(b)作為反應物以協助閉環，形成稠合之噁嗪酮類。此等目的可提供稠合之噁嗪酮類有效之製造，同時限制稠合之噁嗪酮類形成過程中消耗之羧酸以及鄰-胺基羧酸之量。此在羧酸及/或鄰-胺基羧酸有價值、複雜及/或不易製備時尤其重要。例如，本發明可用於製備式I之化合物



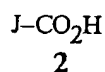
其中

J為視情況取代之碳基團；且

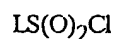
K與二鄰近碳原子一起為稠合之苯基環或稠合之5-或6-員雜芳系環，各環均可視情況取代。

尤其，式1之化合物可藉由包括下列之方法製備：

(1)使式2之羧酸



與式4之磺醯氯在視情況取代之吡啶化合物存在下接觸

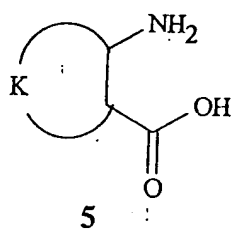


4

其中L係選自視情況以一至三個獨立選自烷基或鹵素之取代基取代之烷基、鹵烷基及苯基；

(2)使(1)製備之混合物在視情況取代之吡啶化合物存在下，

與式5之鄰-胺基羧酸接觸；及



(3)使(2)中製備之混合物與式4之額外磺醯氯接觸。

依本文之敘述，“碳基團”一詞係指其中之碳原子與式1之稠合噁嗪酮環及式2之羧酸基相連之殘基。當碳基團L與反應中心分離時，其可包含各種以現代合成有機化學之方法製備之以碳為主之基團。本發明之方法通常用於製備各種式1之化合物。

“碳基團”因此包直鏈或支鏈之烷基、烯基及炔基基團。

“碳基團”亦包含飽和、部分飽和或完全不飽和之碳環及雜環系環。碳基團機之碳環及雜環系環可形成包括相連在一起之多環之多環系統。“碳環系環”係指其中形成環主鏈之原子僅選自碳原子環。“飽和之碳環系”係指具有具有藉由單鍵彼此相連結之碳原子組成之主鏈之環；除非另有說明，其餘之碳原子價均以氫原子充填。與環或環系統相連之“雜”一詞係指其中至少一環原子不為碳且可含一至四個獨立選自氮、氧及硫之雜原子之環或環系統，條件為各環不含超過4個氮，不超過2個氧及不超過2個硫。當碳基團包含雜環或環系統時，其可藉由取代該碳原子上之氫，經由任何可用之碳環原子與式1之稠合噁嗪酮類之主鏈

及式2之羧酸基相連。雜環系環或環系統亦可亦可藉由取代該碳或氮原子上之氫，經由可用之碳或氮原子與碳基團相連。

雖然對於適用於本發明之式1之大小並沒有限制，但通常式1包括9-100，更好9-50且最好9-25個碳原子，及3-25，更好3-15且最好3-10個雜原子。雜原子為除碳或氫以外之原子，且一般選自鹵素、氧、硫、氮、磷及矽。式1中之三個雜原子為在噁嗪酮基團中之氮原子及二個氧原子。當K為稠合之雜芳系環或當碳基團包括雜環系環時，則其中可包含額外之雜原子。與K環相接之取代基或碳原子亦可含額外之雜原子。

若滿足Hückel's規範，則不飽和環可為芳系。“芳系”係指各環原子基本上在相同平面上，且其p-軌道與環平面垂直，且其中 $(4n+2)\pi$ 電子在n為0或正整數時係與環一起遵循Hückel's規範。“芳系環系統”一詞係指其中多環系環系統之至少一環為芳系之完全不飽和碳環及雜環。“芳系碳環系環或環系統”包含全芳系碳環或其中多環系環系統之至少一環為芳系之碳環(例如，苯基、萘基及1,2,3,4-四氫萘基)。“非芳系碳環系環或環系統”一詞係指全飽和碳環以及環系統中之任一環並未滿足Hückel's規範之部分或全部不飽和碳環。“雜芳系環或環系統”及“芳系稠合之雜雙環系環系統”包含全芳系雜環或其中多環系環系統中之至少一環為芳系之雜環(其中之芳系係指滿足Hückel's規範者)。“非芳系雜環系環或環系統”一詞係指全飽和雜環以及藉



由環系統中之任一環滿足Hückel's規範之部分或全部不飽和之雜環。“芳基”一詞係指其中至少一環為芳系，且芳系環提供與其餘分子連結之破環系環或雜環系環或環系統。

指定為J之碳基團為視情況取代。而且，式1及5之K環基團為視情況取代。再者，本發明方法中所用之吡啶化合物(此後稱為式3)為視情況取代。與此等基相連之“視情況取代”一詞係指未經取代或具有至少一非氫取代基之基。說明用之選用取代基包含烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、羥基羰基、甲醯基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、羥基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、環烷氧基、芳氧基、烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、環烷基硫基、芳基硫基、烷基亞磺醯基、烯基亞磺醯基、炔基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、環烷基磺醯基、芳基磺醯基、胺基、烷基胺基、烯基胺基、炔基胺基、芳基胺基、胺基羰基、烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、烷胺基羰基、烯胺基羰基、炔胺基羰基、芳基胺基羰基氧基、烷氧基羰基胺基、烯基氧基羰基胺基、炔基氧基羰基胺基及芳氧基-羰基胺基、矽烷基基團及矽氧基基團，各個尚可視情況經取代；鹵素；氰基；及硝基。選用之另一取代基係獨立選自上述說明之取代基，以提供J及K之額外取代基，如鹵烷基、鹵烯基及鹵烷氧基。至於另一實例，烷基胺基可進一步以烷基取代，獲得二烷基胺基。取代基亦可藉由由二取代基或取代基及支撐

之分子結構象徵性的移動一或二氫原子，且使游離基結合，產生稠合或附加於支撐取代基之分子結構之環系及多環系結構。例如，將相鄰之羥基及甲氧基結合在一起，且與例如苯環附接，獲得含有連結基-O-CH<sub>2</sub>-O-稠合二噁茂烷結構。將羥基及其所附接之分子結構結合在一起可獲得環狀醚，包含環氧化物。說明用之取代基亦包含氧，其與碳附接時形成碳官能基，或與氮附接時形成N-氧化物。

熟習本技藝者應了解並非所有含氮雜環均可形成N-氧化物，因為氮需要供氧化用之可用單獨對以氮氧化；熟習本技藝者應了解可形成N-氧化物之含氮雜環。熟習本技藝者亦應了解三級胺可形成N-氧化物。製備雜環及三級胺之N-氧化物之合成方法為熟習本技藝者週知，包含以過氧酸如過乙酸及間-氯過苯甲酸(MCPBA)、過氧化氫、烷基氫過氧化物如第三丁基氫過氧化物、過硼酸鈉及二環氧乙烷如二甲基二環氧乙烷使雜環及三級胺氧化。此等製備N-氧化物之方法已經在文獻中被廣泛的敘述且回顧，例如見：T. L. Gilchrist之廣泛有機合成(*Comprehensive Organic Synthesis*), vol. 7, pp 748 - 750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler及B. Stanovnik之廣泛雜環化學(*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*), vol. 3, pp 18 - 20, A. J. Boulton及A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett及B. R. T. Keene之先進雜環化學(*Advances in Heterocyclic Chemistry*), vol. 43, pp 149 - 161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler及B. Stanovnik之

先進雜環化學 (*Advances in Heterocyclic Chemistry*), vol. 9, pp 285 - 291, A. R. Katritzky 及 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 及 G. W. H. Cheeseman 與 E. S. G. Werstiuk 之先進雜環化學 (*Advances in Heterocyclic Chemistry*), vol. 22, pp 390 - 392, A. R. Katritzky 及 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

至於本文中所指之“烷基”(單獨或化合物文字如“烷基硫基”或“鹵烷基”)包含直鏈或支鏈烷基, 如甲基、乙基、正丙基、異丙基及不同之丁基、戊基或己基異構物。

“烯基”包含直鏈或支鏈烯類如乙烯、1-丙烯、2-丙烯及不同之丁烯、戊烯及己烯異構物。“烯基”亦包含具多烯類如1,2-丙二烯及2,4-己二烯。“炔基”包含直鏈或支鏈炔類如乙炔、1-丙炔、2-丙炔及不同之丁炔、戊炔及己炔異構物。“炔基”亦包含由多重三鍵組成之基團, 如2,5-己二炔基。“烷氧基”包含例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及不同之丁氧基、戊氧基及己氧基異構物。“烯基氧基”包含直鏈或支鏈烯基氧基基團。“烯基氧基”之實例  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$  及  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。“炔基氧基”包含直鏈或支鏈炔基氧基基團。“炔基氧基”之實例包含  $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$  及  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。“烷基硫基”包含分支或直鏈烷基硫基基團, 如甲基硫基、乙基硫基及不同之丙基硫基、丁基硫基、戊基硫基及己基硫基異構物。“烷基亞磺醯基”包含烷基亞磺醯基之對映體。

“烷基亞磺醯基”之實例包含  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$  及不同之丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基及己基亞磺醯基異構物。“烷基磺醯基”之實例包含  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$  及不同之丁基磺醯基、戊基磺醯基及己基磺醯基異構物。“烷基胺基”、“烯基硫基”、“烯基亞磺醯基”、“烯基磺醯基”、“炔基硫基”、“炔基亞磺醯基”、“炔基磺醯基”等均與上述實例之定義相同。“烷基羰基”之實例包含  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  及  $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。“烷氧基羰基”之實例包含  $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$  及不同之丁氧基-或戊氧基羰基異構物。“環烷基”包含例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。“環烷氧基”一詞包含經氧原子連結之相同基，如環戊氧基及環己氧基。“環烷基胺基”意指胺基氮原子係附接於環烷基及一氫原子上，且包含如環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基及環己基胺基、“(烷基)(環烷基)胺基”(或“(烷基)環烷基胺基”)意指其中之氫原子以烷基置換之環烷基胺基；實例包含(甲基)(環丙基)胺基、(丁基)(環丁基)胺基、(丙基)環戊基胺基、(甲基)環己基胺基等。“環烯基”包含如環戊烯基及環己烯基，以及具有超過一個雙鍵之基，如1,3-及1,4-環己二烯基。

“鹵素”單獨或化合物文字如“鹵烷基”包含氟、氯、溴或碘。另外，當用於化合物文字中如“鹵烷基”時，該

烷基可以相同或不同之鹵素原子部分或全部取代。“鹵烷基”之實例包含 $F_3C$ 、 $ClCH_2$ 、 $CF_3H_2$ 及 $CF_3CCl_2$ 。

“矽烷基基團”係指含有至少一個矽原子，且經該矽原子與式1之其餘鍵結之基團，且包含如三烷基矽烷基(例如包含三甲基矽烷基、三異丙基矽烷基及二甲基-第三丁基矽烷基)及二烷基芳基矽烷基(例如二甲基苯基矽烷基)。“矽氧基基團”係指含至少一個與氧原子鍵結之矽原子，且經該氧原子與式1之其餘之基團相連，且包含如三烷基矽氧基(實例包含三甲基矽氧基、三異丙基矽氧基及二甲基-第三丁基矽氧基)及二烷基芳基矽氧基(例如二甲基苯基矽氧基)。

取代基中碳員子之總數係以“ $C_{i-j}$ ”字首指示，其中 $i$ 及 $j$ 為例如1至3之數；例如 $C_{1-3}$ 烷基代表甲基至丙基。

式3吡啶上之取代基性質及大小並沒有明確限制，但取代基一般為烷基，更好為 $C_{1-6}$ ，更通常為 $C_{1-4}$ ，且最好為 $C_1$ (亦即甲基)。式3化合物之一般實例為吡啶、皮考啉(亦即2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶)、二甲基吡啶(例如，2,3-二甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶、2,5-二甲基吡啶、3,4-二甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶)及可力丁。其他慣用之取代基為二甲基胺基(例如，4-(二甲基胺基)吡啶)及吡咯啉啶基(例如4-(吡咯啉啶基)吡啶。另外，式3上之二取代基可如上述般結合在一起，形成其他慣用之吡啶衍生物，如喹啉及異喹啉。此等喹啉及異喹啉吡啶衍生物亦可進一步經取代。

雖然對於 $J$ 之尺寸並沒有明確之限制，但 $J$ 中視情況取代之烷基基團之烷基鏈中通常包含1至6個碳原子，更通常包

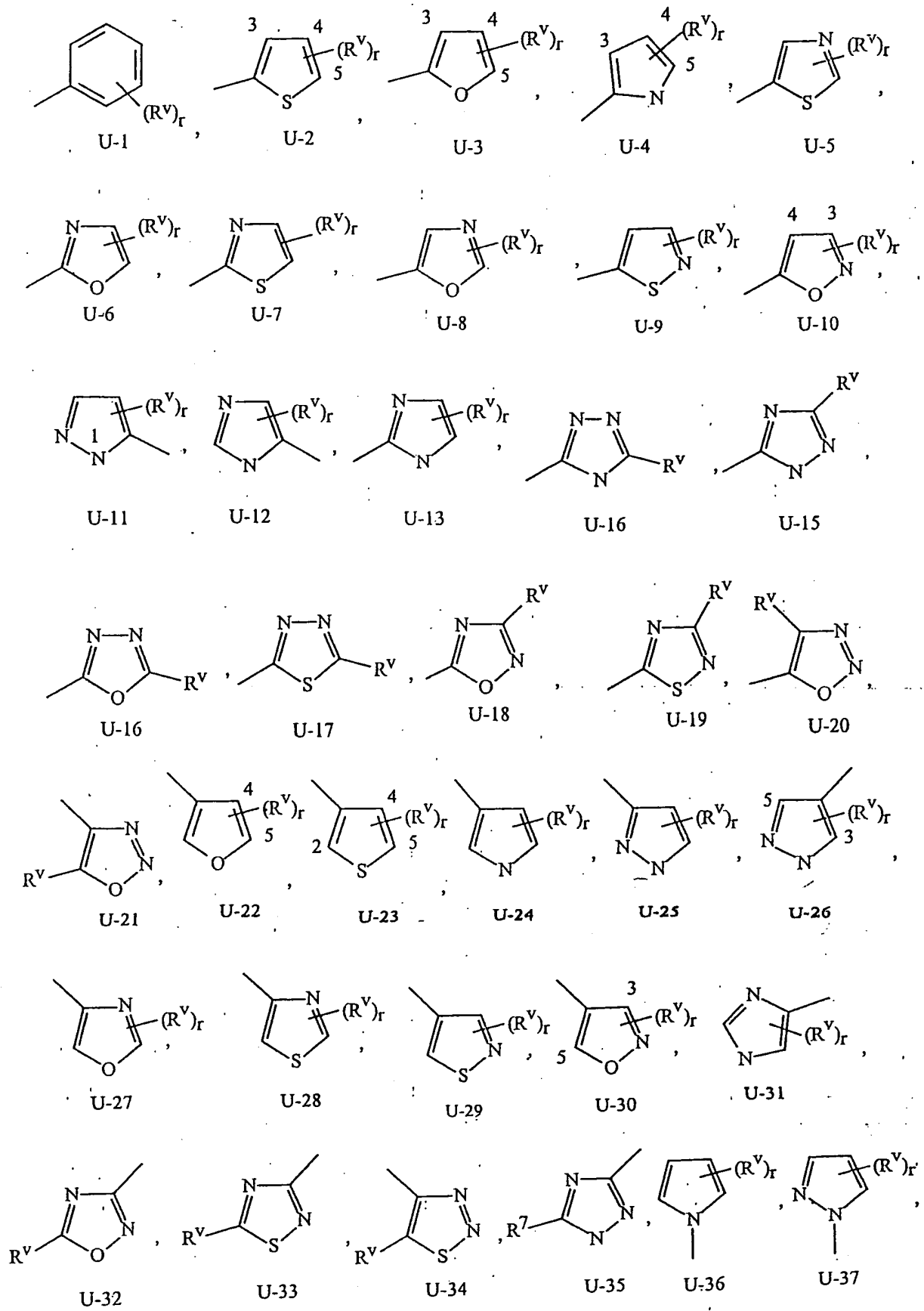
含1至4個碳原子，且最通常包含1或2個碳原子。同樣的，J中視情況取代之烯基及炔基基團通常在其烯基或炔基鏈中包含2至6個碳原子，更通常為2至4個碳原子，且最通常為2至3個碳原子。

如上述，碳基團J可為芳系環或環系統。芳系環或環系統之實例包含苯基環、5-或6-員雜芳系環、芳系8-、9-或10-員稠合之雜環系環系統及芳族8-、9-或10-員稠合雜雙環系統，其中各環或環系統均可視情況取代。與此等J基相連之“視情況取代”一詞係指未經取代或具有至少一非氫取代基之基。此等碳基團可以與藉由以任何可用之碳或氮原子上之非氫取代基置換氫原子相符之許多選用之取代基取代。通常，選用之取代基(若存在)數目為一至四。視情況以一至四個取代基取代之苯基實例為以展示列1中之U-1說明之環，其中 $R^v$ 為任一取代基，且r為0至4之整數。視情況以一至四個取代基取代之芳系8-、9-或10-員稠合碳雙環系環系統之實例包含視情況以一至四個U-85說明之取代基取代之萘基，及視情況以一至四個展示列1中之U-86說明之取代基取代之1,2,3,4-四氫萘基，其中 $R^v$ 為任一取代基且r為0至4之整數。視情況以一至四個取代基取代之5-或6-員雜芳系環之實例包含展示列1中說明之環U-2至U-53，其中 $R^v$ 為任一取代基，且r為0至4之整數。視情況以一至四個取代基取代之芳系8-、9-或10-員稠合之雜環系環系統之實例包含展示列1中說明之U-54至U-84，其中 $R^v$ 為任一取代基且r為0至4之整數。J之其他實例包含視情況以一至四個以U-87說明之

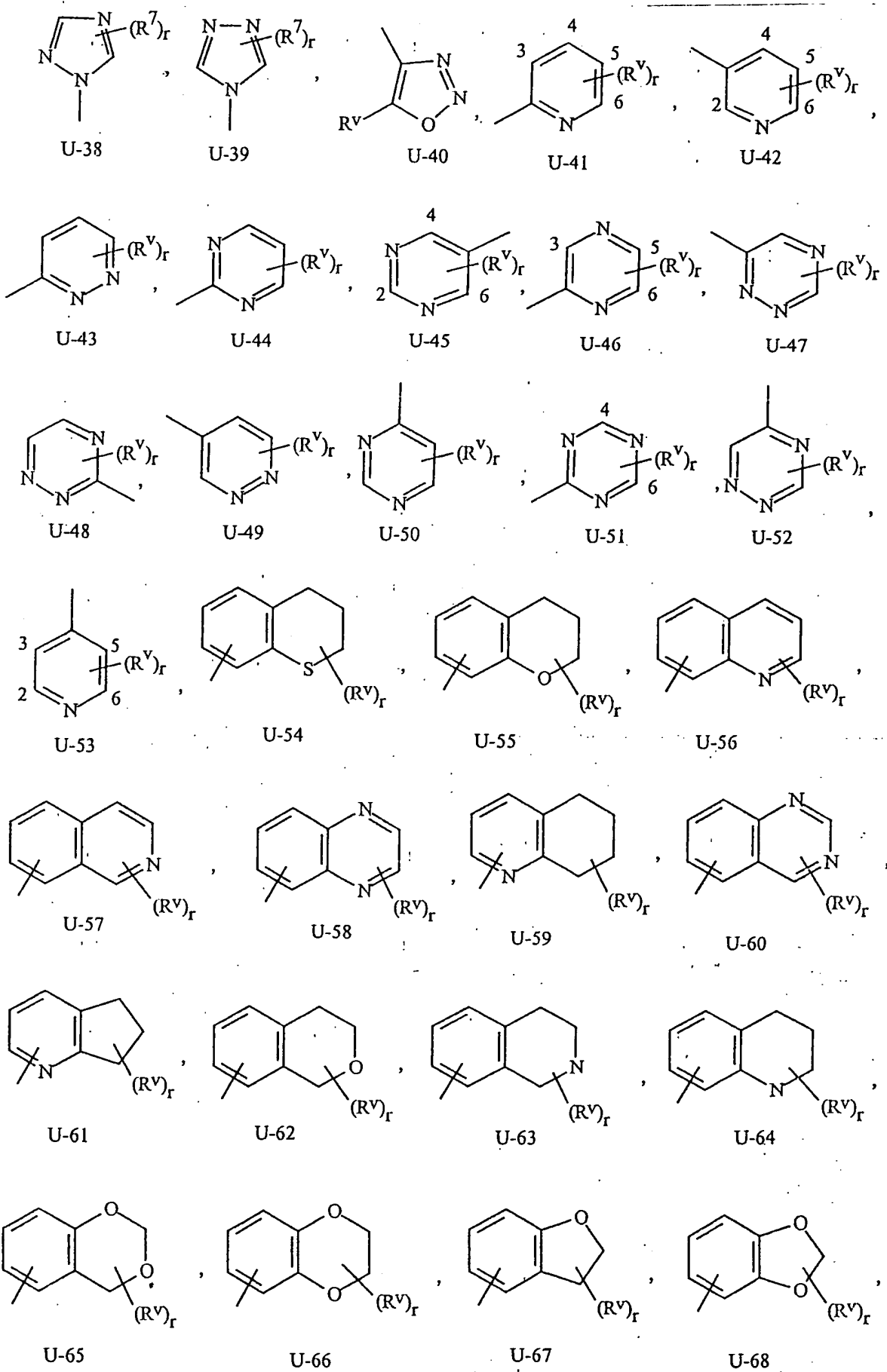
取代基取代之苺基及視情況以一至四個以展示列1中之U-88說明之取代基取代之苺醯基，其中 $R^v$ 為任一取代基且 $r$ 為0至4之整數。

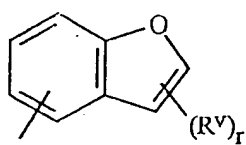
雖然 $R^v$ 基列於結構U-1至U-85，但應了解並非一定存在，因為其為選用之取代基。需要取代以填充其原子價之氮原子係以H或 $R^v$ 取代。需了解部分U基僅可以少於4個 $R^v$ 基取代(例如U-14、U-15、U-18至U-21及U-32至U-34僅可以一個 $R^v$ 取代)。需了解當 $(R^v)_r$ 及U基間之附接點以浮點說明，則 $(R^v)_r$ 可附接於U基之任何可用之碳原子或氮原子上。需了解當U基上之附接點以浮點說明，則U基可藉由置換氮原子，經U基上之任一可用之碳與式1之其餘者附接。

展示列 1

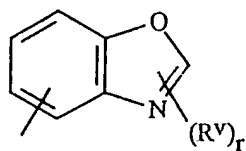




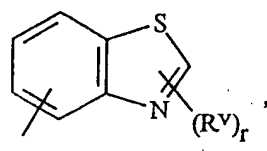




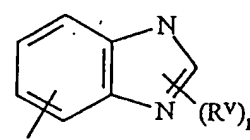
U-69



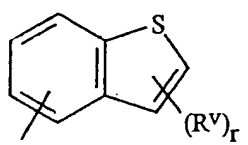
U-70



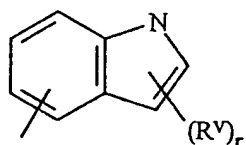
U-71



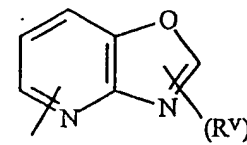
U-72



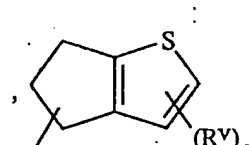
U-73



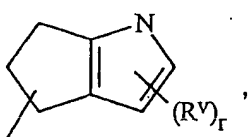
U-74



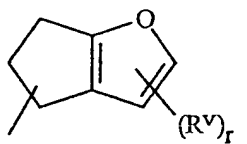
U-75



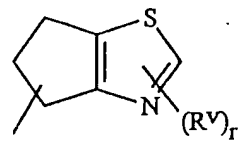
U-76



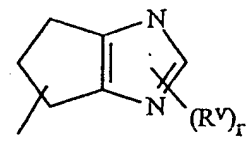
U-77



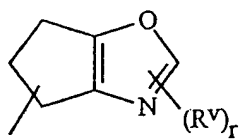
U-78



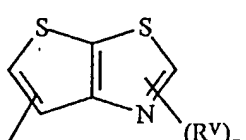
U-79



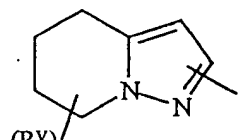
U-80



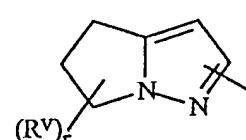
U-81



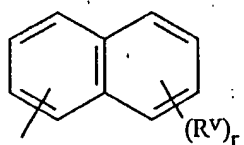
U-82



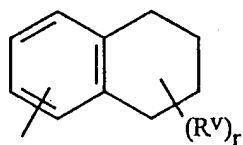
U-83



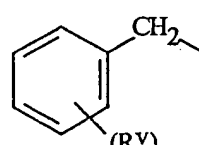
U-84



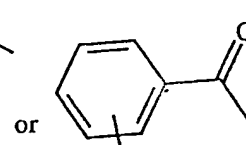
U-85



U-86



U-87

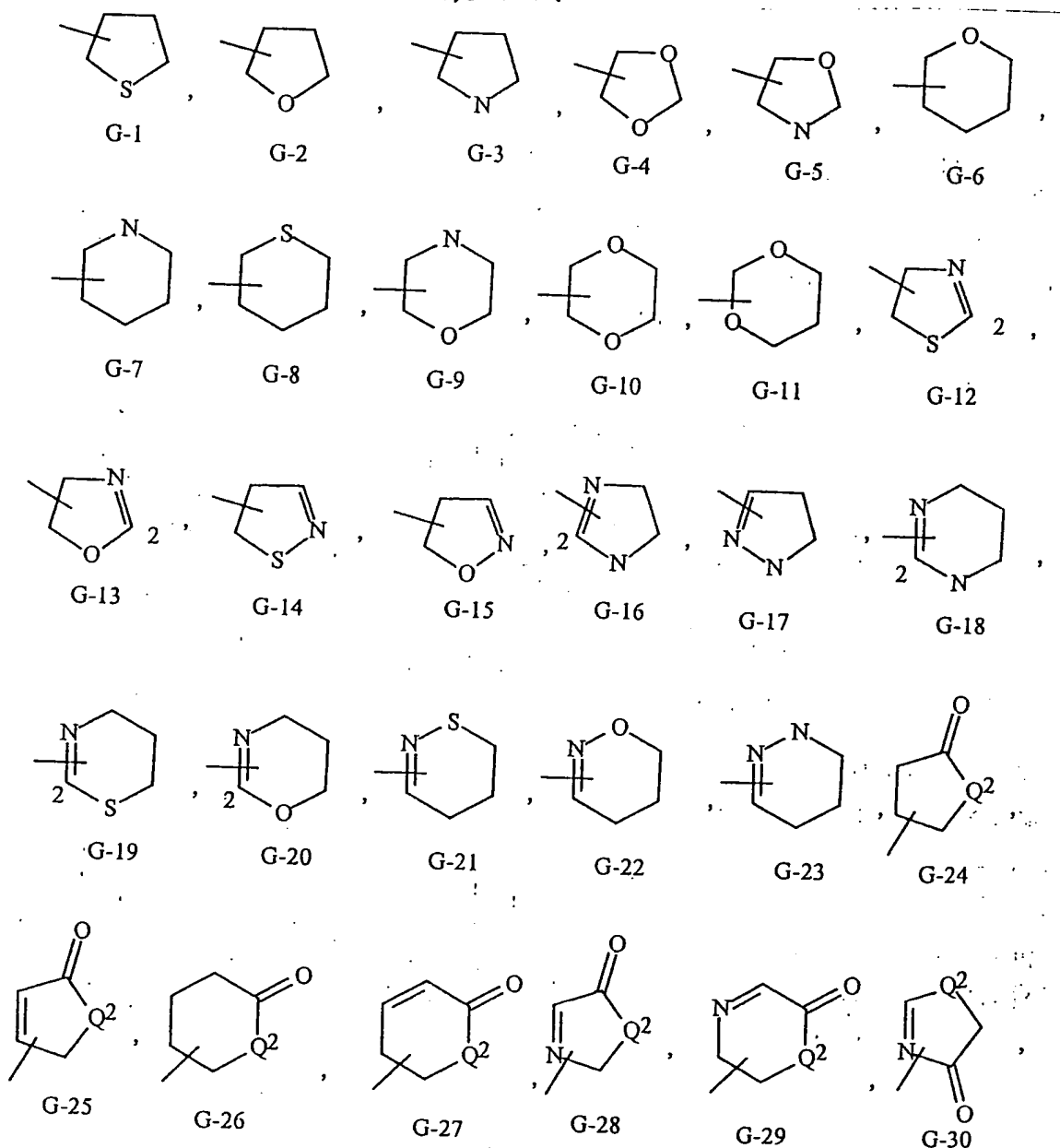


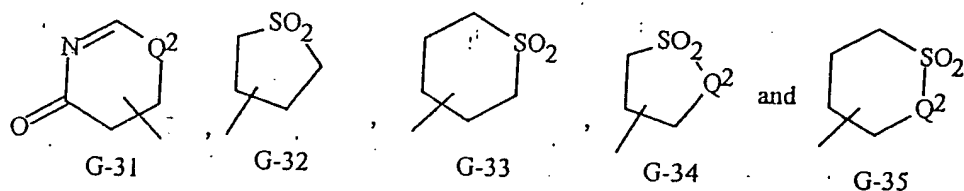
U-88

如上述，碳基團丁為飽和或部分飽和之碳環及雜環系環，其可進一步視情況取代。與此等J基相連之“視情況取代”一詞係指未經取代或具有至少一非氫取代基之基。此等碳基團可以可與任何可用之碳或氮原子上之非氫取代基置換氫原子相符之許多選用之取代基取代。通常，選用之取代基(若存在)之數目為一至四。飽和或部分飽和之碳環實例包含視情況取代之 $C_{3-8}$ 環烷基及視情況取代之 $C_{3-8}$ 環烯基。飽和或部分飽和之雜環系環實例包含視情況取代之視情況包含一或二個由 $C(=O)$ 、 $SO$ 或 $S(O)_2$ 組成之群組之環組

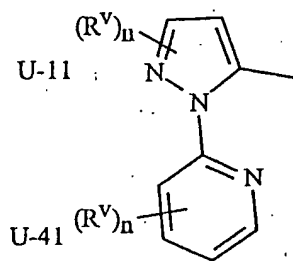
成之5-或6-員非芳系雜環系環。該J基之實例包含展示列2中之G-1至G-35說明者。需了解當此等G基上之附接點以浮點說明，則G基可藉由氫原子之置換，經由G基之任一可用之碳或氮與式1之其餘附接。選用之取代基可藉由置換氫原子附接於任一可用之碳或氮上(該取代基並未說明於展示列2中，因為其為選用之取代基)。需了解當G包括選自G-24至G-31，G-34及G-35之環，則 $Q^2$ 可選自O、S、NH或經取代之N。

## 展示列2



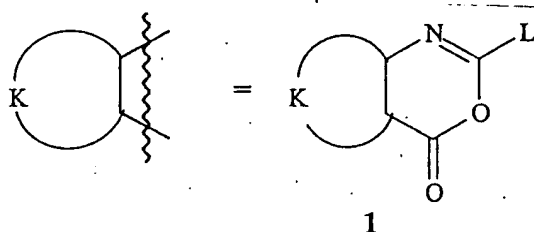


需了解J基可視情況經取代。如上述，J基通常可包括進一步以一至四個取代基取代之U基或G基。因此J基可包括選自U-1至U-88或G-1至G-35，且進一步以額外包含一至四個U或G基(其可為相同或不同)之取代基取代，且核U或G基及取代基U或G基二者均可視情況進一步取代之U基或G基。需了解者為J基包括以U或G基取代且視情況以一至三個額外之取代基取代之U或G基。例如，J可為U-11，其中附接於1-氮之 $R^V$ 為U-41基。

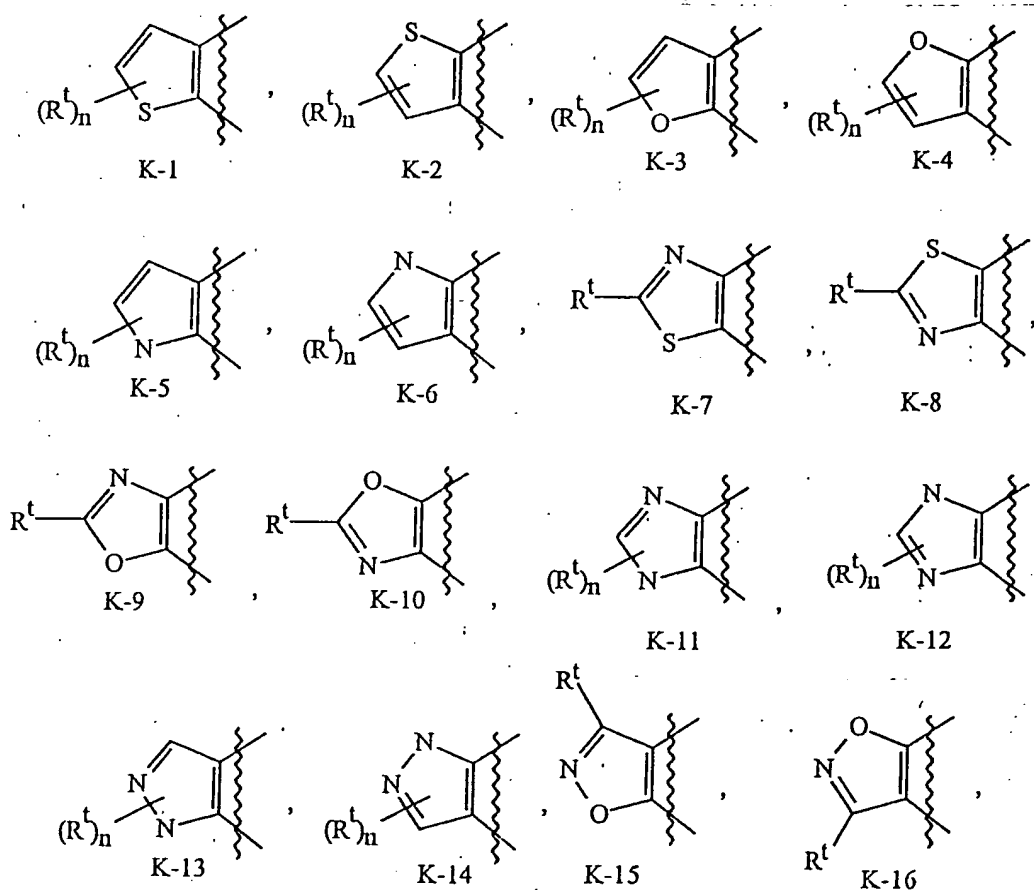


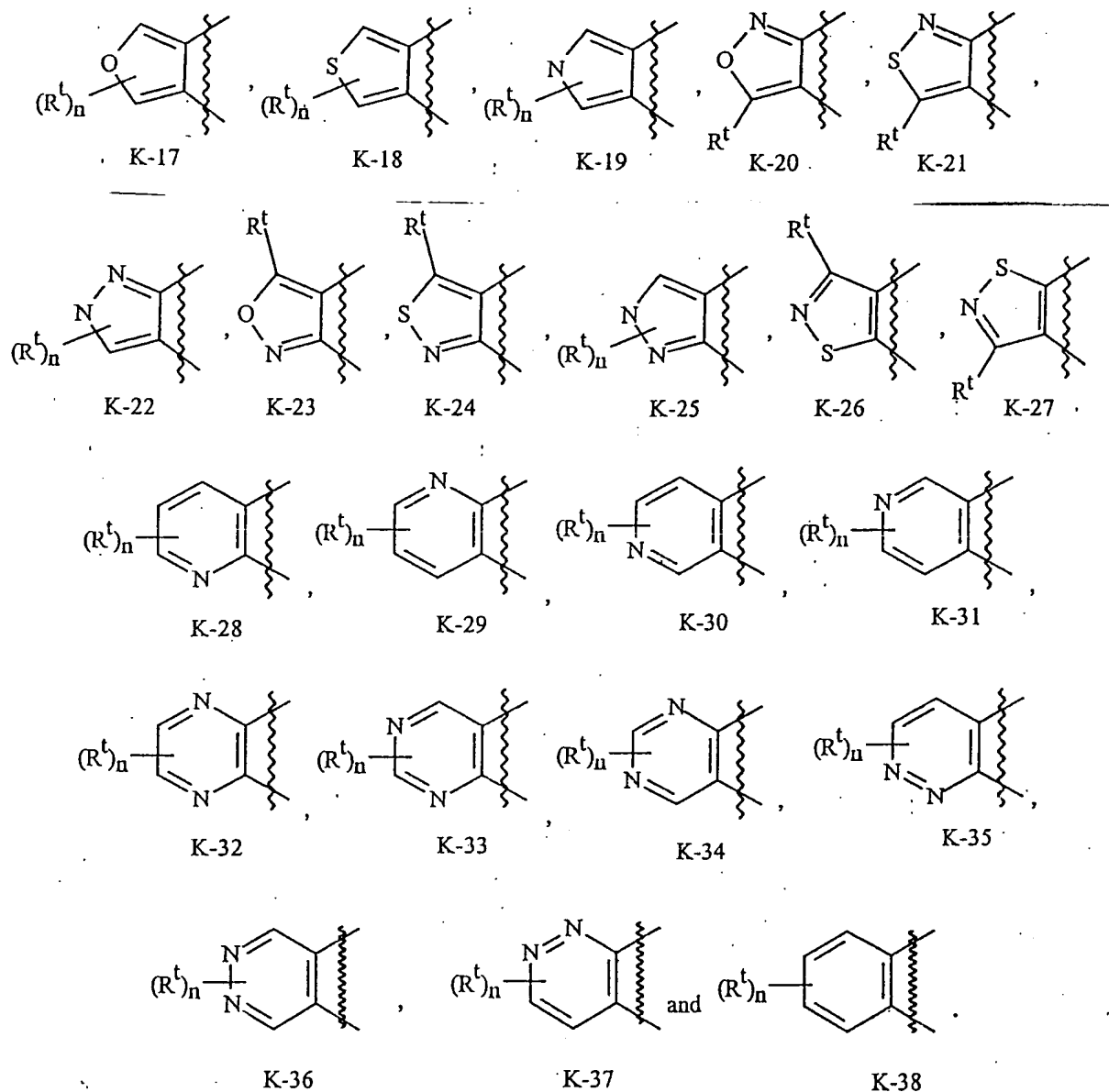
如上述，K與鄰近之鍵連碳原子一起為稠合之苯環或稠合之5-或6-員雜芳系環，各環均可視情況取代。與此等K環相連之“視情況取代”一詞係指未經取代或具有至少一非氫取代基之K環。其中之K環視情況以一至四個 $R^t$ 取代之K環實例包含展示列3中之K-38(稠合之苯環)(其中之 $n$ 為0至4之整數，且 $R^t$ 為任一取代基)說明之環系統。其中K環係視情況以一至三個 $R^t$ 取代之該K環實例包含展示列3中之環系統K-1至K-37(5-或6-員雜芳系環)，其中 $n$ 為0至3之整數，且 $R^t$ 為任一取代基。因為環中之碳原子，因此需要取代以充填其原子價之氮原子係以氫或以 $R^t$ 取代。雖然 $(R^t)_n$ 基顯示於

結構K-1至K-38中，但應了解 $R^t$ 並非必要存在，因為其為選用之取代基。需了解部分K環僅可以少於3個 $R^t$ 基取代(例如K-7至K-10，K-15、K-16、K-20、K-21、K-23、K-24、K-26及K-27僅可以一個 $R^t$ 取代)。列舉之K基中，上右鍵係經由可用之鍵連碳原子與式1之噁嗪酮部分之氮原子附接，且較低之右鍵係經由可用之鍵連碳原子與式1之噁嗪酮部分之羰基原子附接。波浪狀線條顯示K環係如下列說明般附接於式1之其餘部分。



### 展示列3





需了解K環包含視情況取代之噻吩、異噁唑、異噻唑、吡唑、吡啶及嘧啶環。特別注意者為K環K-1、K-14、K-15、K-18、K-23、K-28、K-29、K-30、K-31及K-33，尤其是K-28、K-31及K-33。最佳者為K-38(視情況取代之苯基)。

可附接於上述說明之U、G或K基之選用取代基實例包含選自W之取代基。K環亦可以先前敘述之視情況取代之U或視情況取代之G基取代。

各W獨立為C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>2-4</sub>鹵烯基、C<sub>2-4</sub>鹵炔基、C<sub>3-6</sub>鹵環烷基、鹵

素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>3-6</sub>環烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)(C<sub>3-6</sub>環烷基)胺基或C<sub>3-6</sub>三烷基系烷基。

其他適用之取代基包含

B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>；NH<sub>2</sub>；SH；硫代氰酸根；C<sub>3-8</sub>三烷基矽烷基氧基；C<sub>1-4</sub>烷基二硫醚；SF<sub>5</sub>；R<sup>19</sup>C(=E)-；R<sup>19</sup>C(=E)M-；R<sup>19</sup>MC(=E)-；(R<sup>19</sup>)MC(=E)M-；-OP(=Q)(OR<sup>19</sup>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>MR<sup>19</sup>；R<sup>19</sup>S(O)<sub>2</sub>M-；

其中

各E獨立為O、S、NR<sup>15</sup>、NOR<sup>15</sup>、NN(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、N-S=O、N-CN或N-NO<sub>2</sub>；

各M獨立為O、NR<sup>18</sup>或S；

Q為O或S；

各R<sup>15</sup>及各R<sup>19</sup>獨立為H；視情況以一或多個選自由CN、NO<sub>2</sub>、羥基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基硫基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、CO<sub>2</sub>H、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>2-6</sub>烷基羰基、C<sub>3-6</sub>三烷基矽烷基組成之群組之取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，及視情況以一或三個獨立選自W；C<sub>1-6</sub>鹵烷基；C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代之苯基，或視情況以一至三個獨立選自W之取代基取代之苯基環；

各R<sup>17</sup>獨立為H或C<sub>1-4</sub>烷基；或

$B(OR^{17})_2$ 可形成環，其中二氧原子係與視情況以一或二個獨立選自甲基或 $C_{2-6}$ 烷氧基羰基之取代基取代之二至三碳之鏈鍵連；且

各 $R^{18}$ 係獨立為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 鹵烷基。

需了解者為製備式1化合物之方法，其中J為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 環烷基或 $C_{3-8}$ 環烯基，各個均視情況取代；或J為苯環、苄基、苯甲醯基、5-環6-員雜芳系環、芳系8-、9-或10-員稠合之碳雙環系環系統、芳系8-、9-或10-員稠合之雜雙環系環系統或視情況包含一或二選自包含 $C(=O)$ 、 $SO$ 或 $S(O)_2$ 環成員之5-或6-員非芳系雜環系環，各個均可視情況取代。尤其需了解者為該方法其中

K與二個相鄰之鍵連碳原子一起為視情況以一至四個獨立選自G、U、W或 $R^{13}$ 之取代基取代之稠合苯環；或視情況以一至三個獨立選自G、U、W或 $R^{13}$ 之取代基取代之稠合5-或6-員雜芳系環；

J為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 環烷基或 $C_{3-8}$ 環烯基，各個均可視情況以一或多個選自由 $R^{12}$ 、鹵素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、羥基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、 $C_{2-8}$ 二烷基胺基、 $C_{3-6}$ 環烷基胺基及 $(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{3-6} \text{ 環烷基})$ 胺基組成之群組之取代基所取代；或

J為苯環、苄基、苯甲醯基、5-或6-員雜芳系環、芳系8-、9-或10-員稠合之碳雙環系環系統、芳系8-、9-或10-員稠合之雜雙環系環系統或視情況包含一或二個選自包



含C(=O)、SO或S(O)<sub>2</sub>之環，且各個均視情況以一至四個獨立選自G、U、W或R<sup>13</sup>之取代基取代之5-或6-員非芳系雜環系環；

各G為視情況包含一或二個選自由C(=O)、SO或S(O)<sub>2</sub>組成之群組，且各個均視情況以一至四個獨立選自W之取代基取代之5-或6-員非芳系雜環系環；

各U為苯環、苄基、苯甲醯基、5-或6-員雜芳系環、芳系8-、9-或10-員稠合之碳雙環系環系統、芳系8-、9-或10-員稠合之雜雙環系環系統，且各個均視情況以一至四個獨立選自W之取代基取代；

各W係獨立為C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>2-4</sub>鹵烯基、C<sub>2-4</sub>鹵炔基、C<sub>3-6</sub>鹵環烷基、鹵素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺基、C<sub>1-4</sub>烷基磺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、C<sub>3-6</sub>環烷基胺基、(C<sub>1-4</sub>烷基)(C<sub>3-6</sub>環烷基)胺基或C<sub>3-6</sub>三烷基矽烷基；

各R<sup>12</sup>係獨立為R<sup>19</sup>C(=E)-；R<sup>19</sup>C(=E)L-；R<sup>19</sup>LC(=E)-；(R<sup>19</sup>)LC(=E)L-；-O(Q=)P(OR<sup>19</sup>)<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>LR<sup>18</sup>；或R<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>L-；

各R<sup>13</sup>為B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、硫代氰酸根、C<sub>3-8</sub>三烷基矽烷基氧基；C<sub>1-4</sub>烷基二硫醚、SF<sub>5</sub>、R<sup>19</sup>C(=E)-；R<sup>19</sup>C(=E)M-；R<sup>19</sup>MC(=E)-；(R<sup>19</sup>)MC(=E)M-；-OP(=Q)(OR<sup>19</sup>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>MR<sup>19</sup>；R<sup>19</sup>S(O)<sub>2</sub>M-；

各E係獨立為O、S、NR<sup>15</sup>、NOR<sup>15</sup>、NN(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>、N-S=O、N-

CN或N-NO<sub>2</sub>；

各M係獨立為O、NR<sup>18</sup>或S；

Q為O或S；

各R<sup>15</sup>及各R<sup>19</sup>獨立為H；視情況以一或多個選自由CN、NO<sub>2</sub>、羥基、C<sub>1-4</sub>烷基氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亞磺基、C<sub>1-4</sub>烷基磺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基硫基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基亞磺基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基磺基、C<sub>1-4</sub>烷基胺基、C<sub>2-8</sub>二烷基胺基、CO<sub>2</sub>H、C<sub>2-6</sub>烷基羧基、C<sub>2-6</sub>烷基羰基、C<sub>3-6</sub>三烷基矽烷基組成之群組之取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，及視情況以一或三個獨立選自W；C<sub>1-6</sub>鹵烷基；C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代之苯環，或視情況以一至三個獨立選自W之取代基取代之苯環；

各R<sup>17</sup>獨立為H或C<sub>1-4</sub>烷基；或

B(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>可形成環，其中二氧原子係與視情況以一或二個獨立選自甲基或C<sub>2-6</sub>烷基羧基之取代基取代之二至三碳之鏈鍵連；且

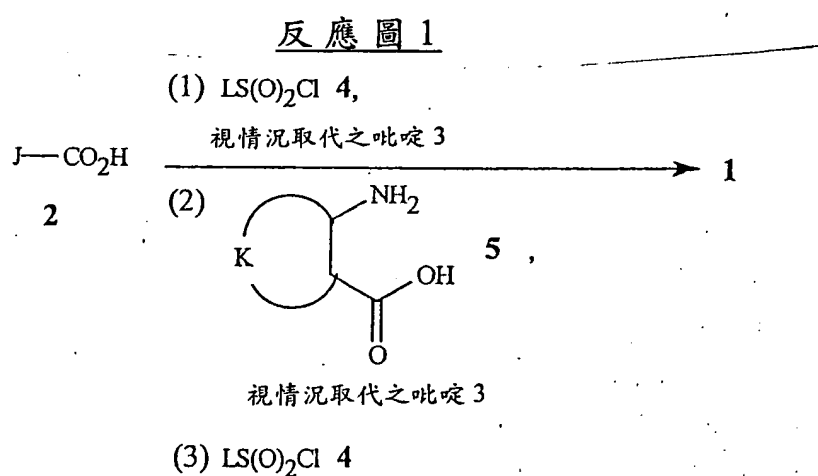
各R<sup>18</sup>係獨立為H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>鹵烷基。

較好，K與二個相鄰之鍵連碳原子一起為視情況以一至四個獨立選自W或R<sup>13</sup>之取代基取代之稠合苯環。

式1之化合物可藉由反應圖1至27中所述之下列方法及改變方法製備。以下式2-76之化合物中之J、K、L、M、R<sup>4</sup>至R<sup>9</sup>、R<sup>v</sup>X、Y及n之定義均如上。式1a、2a-p及5a-c之化合物分別為式1、2及5之化合物之不同變化。需注意之化合物為其中K係選自由視情況取代之噻吩、異噁唑、異噻唑、吡

唑、吡啶及嘧啶環組成之群組之化合物。亦需注意之化合物為其中K為K-1、K-14、K-15、K-18、K-23、K-28、K-29、K-30、K-31及K-33之化合物。尤其需注意之化合物為其中K為K-28、K-31及K-33之化合物。亦需特別注意之化合物為其中之K為視情況取代之稠合苯環(K-38)之化合物。

如反應圖1中所示，依據本發明之方法，式1之稠合噁嗪酮係經由使式2之羧酸與式5之鄰-胺基羧酸偶合製備。



反應順序(亦即步驟(1)、(2)及(3))一般係在相同反應槽中依序進行，且未分離或純化產物，直到完成全部反應程序為止。通常，步驟(1)、(2)及(3)全部均在適當溶劑中進行。通常在全部分反應順序中使用相同溶劑。溶劑在反應步驟之條件下應為惰性。適用之溶劑包含芳系烴如氯苯或甲苯，且較佳之溶劑包含酯類如乙酸乙酯或乙酸丁酯；酮類如丙酮、2-丁酮或4-甲基-2-戊酮；醚如四氫呋喃(THF)或二噁烷；腈如乙腈；及鹵碳如二氯甲烷或氯仿。最佳之溶劑包含乙腈、乙酸乙酯、丙酮、THF及二氯甲烷。最佳者為乙腈及丙酮。總反應順序一般係在-30°C至+50°C間進行。較

好係在  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $+5^{\circ}\text{C}$  之溫度下將所有成分加於反應槽(進料)中，且添加間之反應時間為1至60分鐘(較好反應時間為5至15分鐘)。除非另有說明，成分可以混合物添加，接著升溫至  $+20^{\circ}\text{C}$  至  $+30^{\circ}\text{C}$  0.5至24小時(較好2至4小時)。將成份(例如反應物、溶劑等)加入意指在步驟過程中添加成分。熟習本技藝者應了解可以以各種方式添加(亦即進料)成分，例如分批、間歇或連續飼入，依設計之製程而定。成分添加及/或反應之方式會影響步驟過程中成分對其他成份之實際莫耳比。然而，步驟過程中添加之總成份量被認為為加入之量，且在此處係用於測定公稱莫耳比。

步驟(1)中，使式2之羧酸



2

與式4之磺醯氯在式3之視情況取代之吡啶化合物存在下接觸。

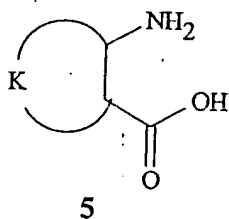


4

式4化合物與式2化合物之公稱莫耳比(亦即步驟(1)過程中進料之反應物比)一般為1.0至1.5，且較好為約1.1至1.3。較好式4化合物包含甲烷磺醯氯、丙烷磺醯氯及苯磺醯氯。基於低成本及/或低浪費之理由，較佳者為甲烷磺醯氯。步驟(1)中進料之式3化合物與步驟(1)中進料之式2化合物之公稱莫耳比一般約為1.0至2.0，且較好約為1.4至1.7。較佳之式3化合物包含2-皮考琳、3-皮考琳、2,6-二甲基吡啶及吡啶。式

2、3及4之化合物可以任何方式結合，但化合物2無法持續加於反應混合物中。添加之較佳順序為將式2及式3之溶劑混合物添加於式4之相同溶劑之溶液中。

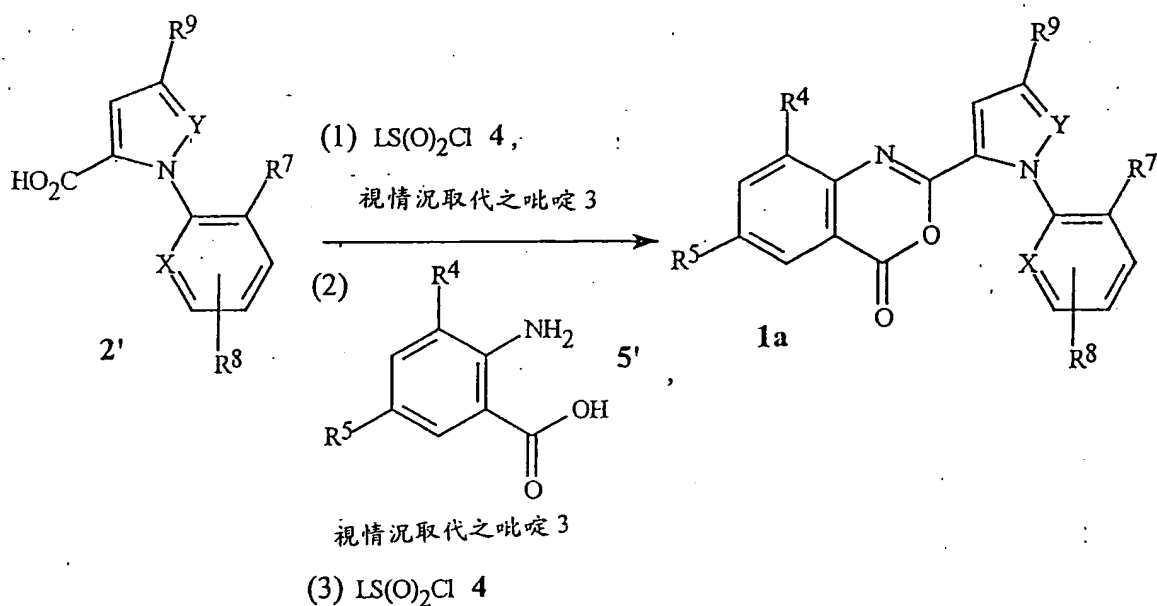
步驟(2)中，係使(1)中製備之混合物與式5之鄰胺基苯甲酸在視情況取代之式3吡啶化合物存在下接觸



通常，步驟(2)中視情況取代之式3吡啶化合物係與步驟(1)中所用相同之化合物。步驟(2)中所用式5化合物與步驟(1)中進料之式2化合物之公稱莫耳比一般約為0.9至1.1，且較好約1.0。通常，第二部分之式3化合物係在步驟(2)之過程中進料；且步驟(2)中進料之第二部分式3化合物與步驟(1)中進料之式2化合物之莫耳比約為2.0至4.0且較好約2.9至3.5。式5及3之化合物可依序或以含於溶劑中之混合物添加於步驟(1)中製備之混合物中。

步驟(3)中，係使步驟(2)中製備之混合物與式4之磺醯氯接觸。通常，步驟(3)中之磺醯氯係與步驟(1)中所用相同之化合物。步驟(3)中進料之第二部分式4化合物與步驟(1)中進料之式2化合物之莫耳比一般約為1.0至1.5，且較好約1.1至1.3。通常，式4係以反應溶劑加於混合物中。

本發明較佳之方法包含其中式2之羧酸為式2'，式5之鄰-胺基羧酸為式5'且式1之產物化合物為式1a之方法



其中

X 為 N 或  $CR^6$ ；

Y 為 N 或 CH；

$R^4$  為  $C_{1-4}$  烷基或鹵素；

$R^5$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基或鹵素；

$R^6$  及  $R^7$  係獨立為 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、鹵素、CN 或  $C_{1-4}$  鹵烷氧基；

$R^8$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{2-4}$  鹵烯基、 $C_{2-4}$  鹵炔基、 $C_{3-6}$  鹵環烷基、鹵素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、 $C_{1-4}$  烷基亞磺基、 $C_{1-4}$  烷基磺基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{3-6}$  環烷基胺基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{3-6} \text{ 環烷基})$  胺基、 $C_{2-4}$  烷基羰基、 $C_{2-6}$  烷氧基羰基、 $C_{2-6}$  烷基胺基羰基、 $C_{3-8}$  二烷基胺基羰基或  $C_{3-6}$  三烷基矽烷基；

$R^9$  為  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $S(O)_pCF_3$ 、

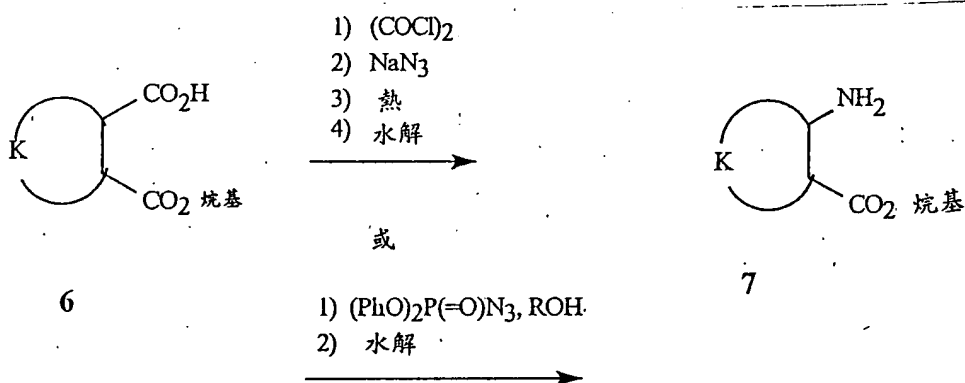
$S(O)_pCHF_2$  或鹵素；且

P 為 0、1 或 2。

式 1a 之化合物可依該方式製備，且用於製備式 III 之化合物。

式 5 鄰-胺基羧酸之酯類(式 7)由式 6 之鄰-二羧酸之單酯，經由相對應鹽基疊氮化物之重排，且使所得異氰酸酯水解(或另外藉由乙醇抓取異氰酸酯，且將所得胺基甲酸酯斷鏈)製備，如反應圖 2 所示。

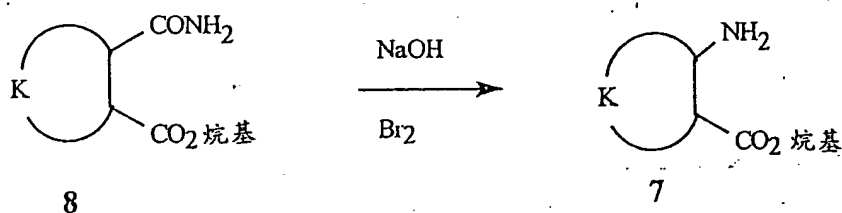
反應圖 2



使胺基甲酸酯斷鏈之條件會使式 7 之酯類水解成式 5 之羧酸。

另外，式 7 之鄰-胺基羧酸酯可由式 8 之鄰-碳醯胺羧酸酯，藉由以試劑如氫氧化鈉及溴進行 Hoffmann 重排製備。

反應圖 3



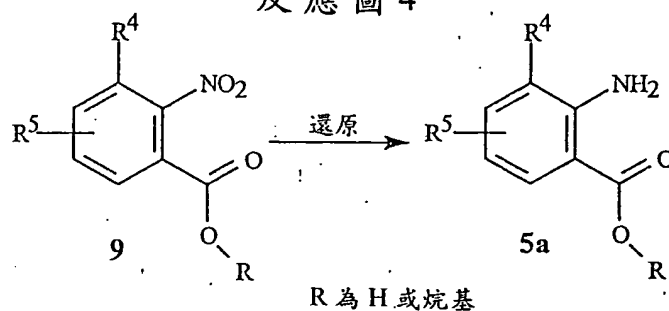
式 6 及 8 之化合物為技藝中已知，且可由技藝中已知之化

合物輕易的製備。(例如，見 *Tetrahedron* 1997, 53, 14497; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1996, 10, 1035; PCT 專利公告 WO 92/08724及歐洲專利申請案 EP 418667)。

式7之羧酸酯化合物可藉由許多方法轉化成式5之相對應羧酸化合物，包含在無水條件下之親核性斷鏈或包含使用酸或鹼之水解方法(見 T. W. Greene及 P. G. M. Wuts, 有機合成之保護基 (*Protective Groups in Organic Synthesis*), 第2版, John Wiley & Sons, Inc., 紐約, 1991, pp. 224-269, 方法之回顧)。許多情況下，較佳者為鹼-催化之水解方法。適用之鹼包含鹼金屬(如鋰、鈉或鉀)氫氧化物。例如，酯可溶於水及醇如乙醇之混合物中。當以氫氧化鈉或氫氧化鉀處理時，酯經皂化獲得羧酸之鈉或鉀鹽。以強酸如鹽酸或硫酸酸化，可獲得式5之羧酸。羧酸可以熟習本技藝者已知之方法分離，包含結晶、萃取及蒸餾。

式5a(式5之化合物，其中之K為稠合之苯環)之鄰胺基苯甲酸(或其酯類)一般係經由硝基之催化性氫化(反應圖4)，由式9之相對應2-硝基苯甲酸(或酯類)使用。一般之程序包含在金屬觸媒如鈀/碳或含氧化鉑之羥基溶劑如乙醇及異丙醇存在下以氫還原。其亦可藉由以含鋅之乙酸製備。使硝基還原之此等方法在化學文獻中為完整之文獻。

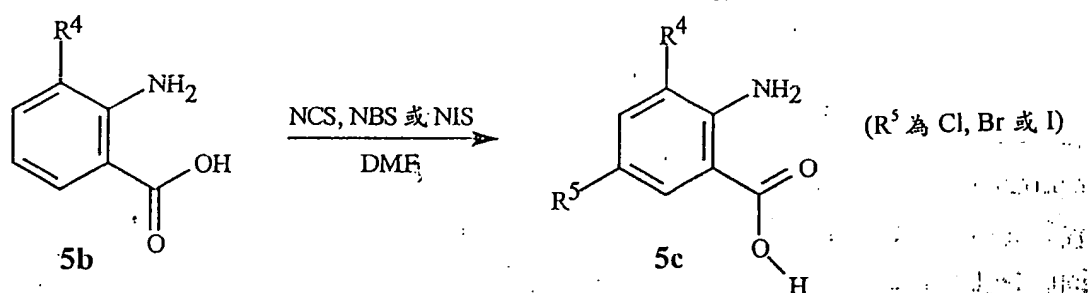
反應圖4





如反應圖5中所示，含氯、溴或碘之 $R^5$ 取代基之鄰胺基苯甲酸可以分別含於溶劑如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中之N-氯丁二醯亞胺(NCS)、N-溴丁二醯亞胺(NBS)或N-碘丁二醯亞胺(NIS)使式5b之鄰胺基苯甲酸直接鹵化，獲得式5c之相對應經取代之酸。

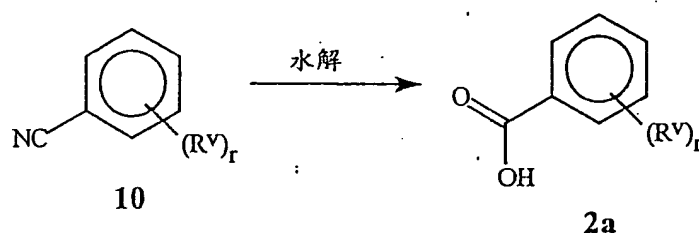
反應圖5



式2之苯甲酸(其中J為視情況取代之苯基)之製備程序一般為技藝中已知。

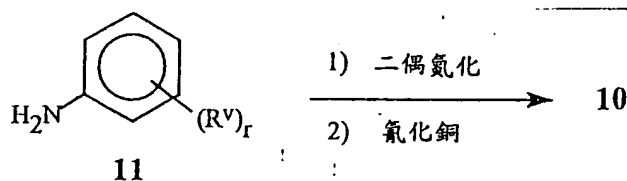
式2a之苯甲酸可藉由水解(反應圖6)由式10之苄腈製備。所用之條件可包含使用於溶劑如水、乙醇或乙二醇中之鹼如鹼金屬氫氧化物或烷氧化物(例如氫氧化鉀或氫氧化鈉)(例如見*J. Chem. Soc.* 1948, 1025)。另外，水解可使用酸如硫酸或磷酸，於適當之溶劑如水中進行(例如見*Org. Synth.* 1955, Coll vol. 3, 557)。條件之選擇係視芳系環中存在之任一選用取代基對反應條件之安定性而定，且通常使用高溫以達到該轉化。

反應圖6



式10之腓可藉由包含二重氮化且以氰化酮鹽處理中間物二重氮鹽之傳統順序，由式11之苯胺製備(例如見*J. Amer. Chem. Soc.* 1902, 24, 1035)。

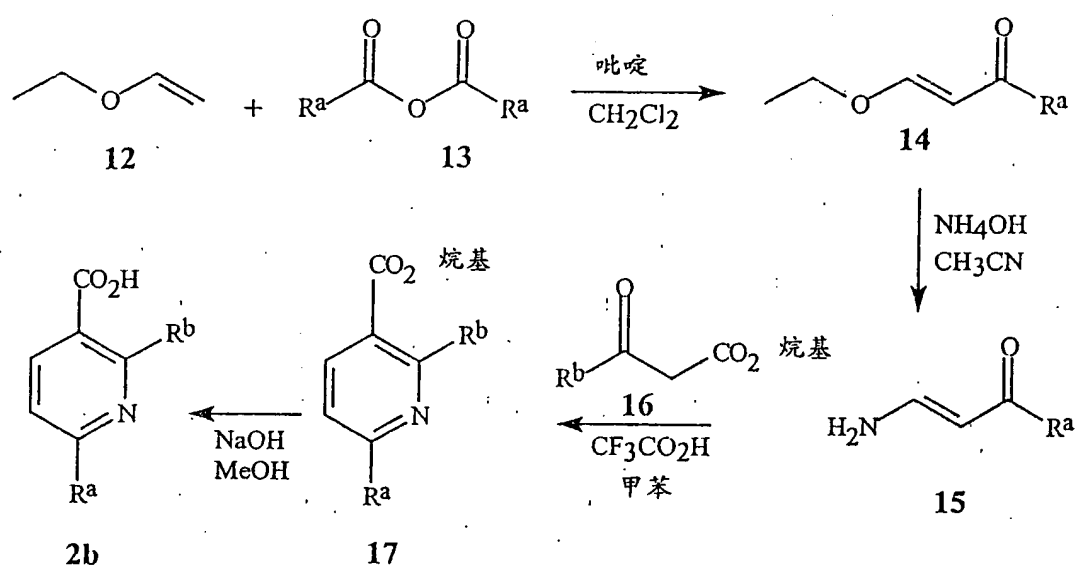
反應圖 7



式2之特定雜環酸(其中J為視情況取代之雜環)可藉由反應圖8至27中所列之程序製備。包含噻吩、呋喃、吡啶、嘧啶、三唑、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、異噻唑、噻二唑、噁二唑、三吡、吡吡、噻吡及異噁唑之各種雜環酸之一般及特定參考例可見於下列摘要中：碳化合物化學之*Rodd's*化學，IVa冊至IVI., S. Coffey編輯者，Elsevier Scientific Publishing, 紐約，1973；綜合雜環化學(*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*), Vol. 1 - 7, A. R. Katritzky及C. W. Rees編輯者，Pergamon Press, 紐約，1984；綜合雜環化學(*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*) II, Vol. 1 - 9, A. R. Katritzky, C. W. Rees及E. F. Scriven編輯者，Pergamon Press, 紐約，1996；及其系列，雜環化合物化學(*The Chemistry of Heterocyclic Compounds*)，E. C. Taylor編輯者，Wiley，紐約。顯然的，適用於本發明之雜環酸包含吡啶酸、嘧啶酸、吡唑酸及吡咯酸。各代表性實例之合成用程序詳述於反應圖8至27中。供其合成用之各種雜環酸及一般方法可見於PCT專利公告WO 98/57397。

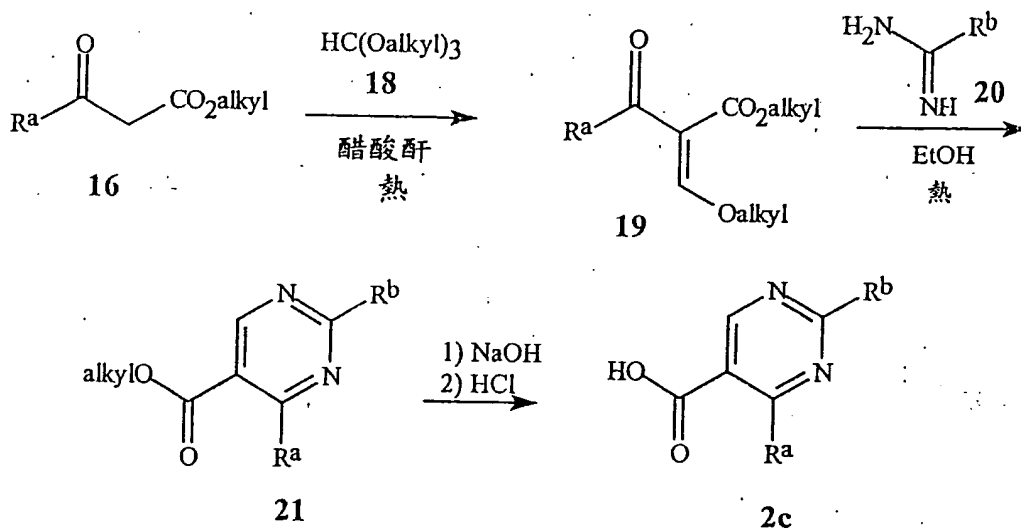
式2b之代表性吡啶酸之合成敘述於反應圖8中。該程序包含 $\beta$ -酮酯(式16)及4-胺基丁烯酮(式15)之已知吡啶合成。取代基 $R^a$ 及 $R^b$ 包含例如烷基、鹵烷基及視情況取代之芳系及雜芳系環。

反應圖8



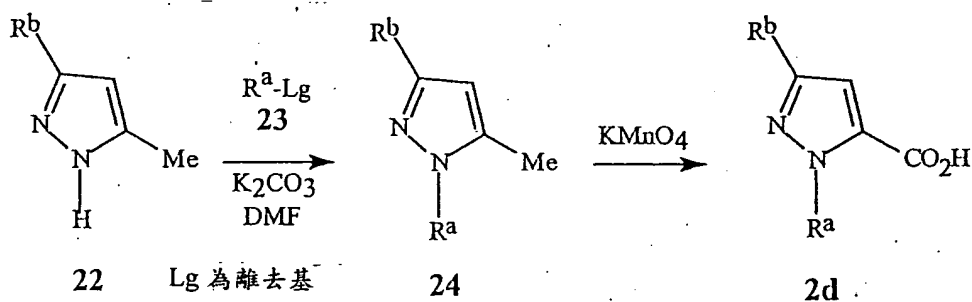
代表性嘧啶酸(式2c)之合成敘述於反應圖9中。該程序包含由伸乙烯- $\beta$ -酮酯5(式16)及脘(式20)之嘧啶已知合成。取代基 $R^a$ 及 $R^b$ 包含例如烷基、鹵烷基及視情況取代之芳系及雜芳系環。

反應圖9



代表性吡啶酸(式2d-2g)敘述於反應圖10至13中。反應圖10中2d之合成包含經由吡啶之烷化導入 $\text{R}^a$ 取代基之主要步驟。烷化劑 $\text{R}^a\text{-Lg}$ (其中Lg為離去基如Cl、Br、I、磺酸鹽如對-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或三氟甲烷磺酸鹽，或硫酸鹽如 $-\text{SO}_2\text{OR}^a$ )包含 $\text{R}^a$ 基如 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 鹵烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 鹵炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 鹵環烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烷基羰基、 $\text{C}_{2-6}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_{3-8}$ 二烷基胺基-羰基、 $\text{C}_{3-6}$ 三烷基矽烷基；或苯基、苄基、苄鹽基、5-或6-員雜芳系環或芳系8-、9-或10-員稠合之雜雙環系環系統，各環或環系統均視情況取代。(如本文所示，“烷化”及“烷化劑”並未限制其 $\text{R}^a$ 為烷基)。甲基之氧化獲得吡啶羧酸。部分主要之 $\text{R}^b$ 基包含鹵烷基。

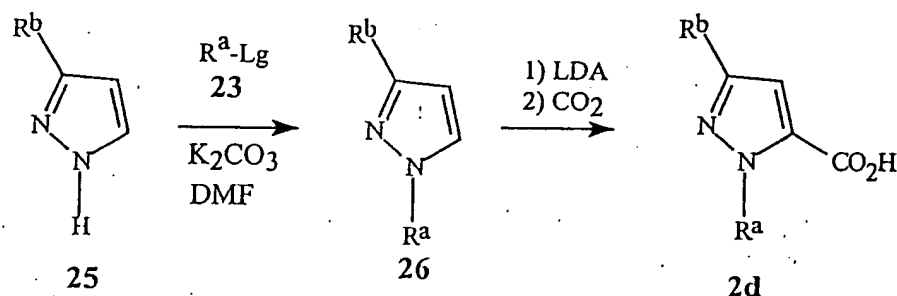
反應圖 10



使用碳酸鉀及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)使吡啶烷化係敘述於T. Kitazaki等人, *Chem. Pharm. Bull.* 2000, 48(12), 1935 - 1946中。熟習本技藝者了解各種鹼以及溶劑均可用於吡啶之烷化。例如C. T. Alabaster等人在*J. Med. Chem.* 1989, 32, 575 - 583中揭示使用含碳酸鈉之DMF, X. Wang等人在*Org. Lett.* 2000, 2(20), 3107 - 3109中揭示使用含第三丁氧化鉀之甲基亞砷, 且歐洲專利申請案公報EP-1081146-A1敘述使用在相轉化觸媒或碳酸鈉存在下, 使用甲基亞砷及氫氧化鈉或鉀。熟習本技藝者亦了解各種不同之合成方法均可用於使式22之吡啶偶合, 形成式24之吡啶(或使下式25之吡啶偶合, 形成下式26之吡啶)。此等方法包含例如在碘化銅(I)及反式-環己烷二胺存在下, 與芳基碘化物縮合, 如A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang及S. L. Buchwald在*J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727 - 7729中之報告, 及在乙酸銅(II)及吡啶存在下, 與芳基硼酸縮合, 如P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan及A. Combs在*Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941 - 2944中之報告。

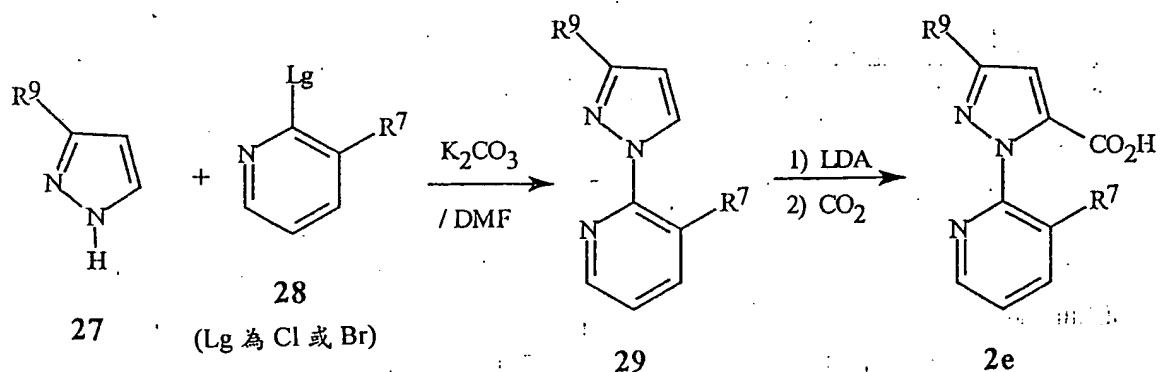
式2d之部分吡啶酸可經由式26之吡啶之金屬化及羧酸化作為主要步驟製備(反應圖11)。該反應一般係藉由以二異丙基醯胺鋰(LDA)處理式25之化合物, 形成陰離子, 接著使陰離子與二氧化碳接觸進行。R<sup>a</sup>基係以與反應圖10類似之方式導入, 亦即以R<sup>a</sup>烷化劑烷化。R<sup>a</sup>基之代表性實例包含例如氰基及鹵烷基。

## 反應圖 11



該程序尤其可用於製備式 2e 之 1-(2-吡啶基)吡唑羧酸，其中 R<sup>a</sup> 為經取代之 2-吡啶環，如反應圖 12 所示。式 27 之吡唑與式 28 之 2-鹵吡啶反應可獲得良好產率之具有所需立體化學良好明確性之式 29 之 1-吡啶基吡唑。以 LDA 使 29 金屬化，接著以二氧化碳使鋰鹽終止反應，獲得式 2e 之 1-(2-吡啶基)吡唑羧酸。

## 反應圖 12



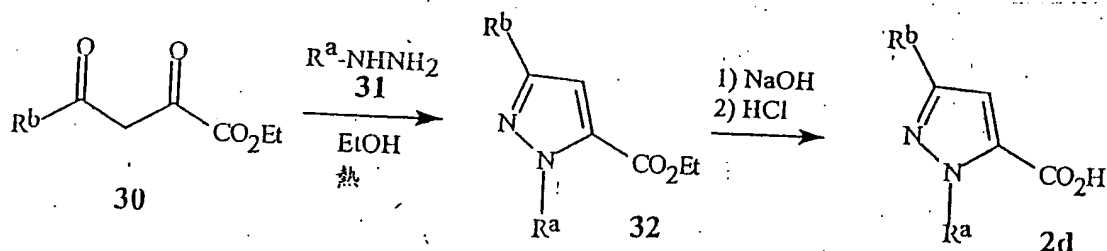
其中 R<sup>7</sup> 為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素、CN 或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；且

R<sup>9</sup> 為 CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、S(O)<sub>p</sub>CF<sub>3</sub>、S(O)<sub>p</sub>CHF<sub>2</sub> 或鹵素。

該方法以實例1，步驟D及E說明。

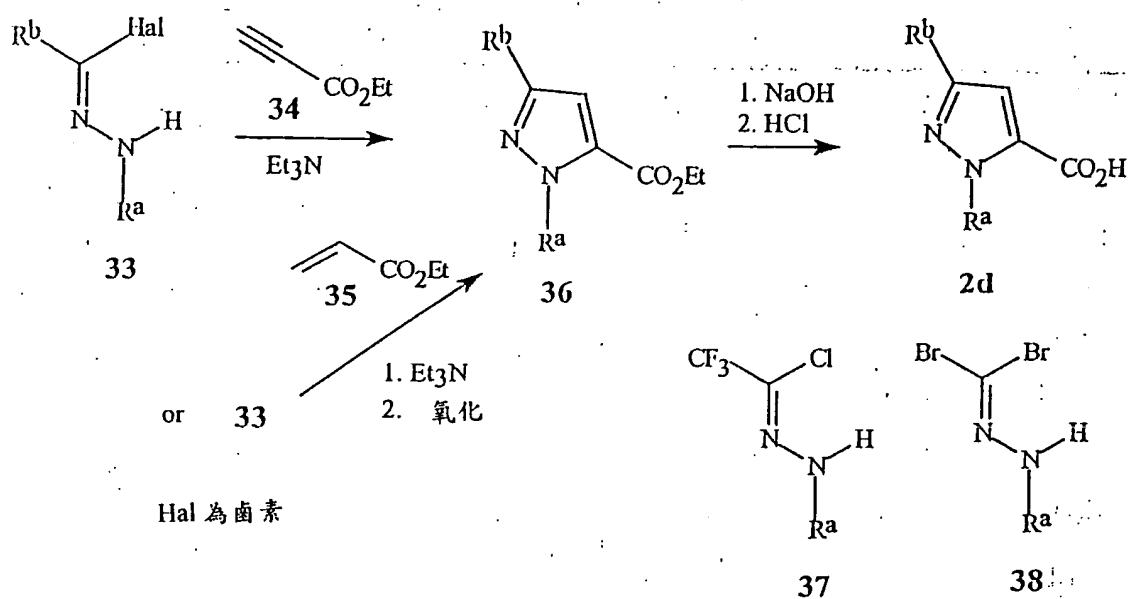
式2d之其他吡唑均可經由使式31之聯胺與式30之丙酮酸鹽反應，獲得式32之吡唑酯(反應圖13)。酯類水解獲得吡唑酸2d。該程序尤其可用於製備其中R<sup>a</sup>為視情況取代之苯基且R<sup>b</sup>為鹵烷基之化合物。

反應圖 13



式2d之吡唑酸以可經由式33之適當取代之脛亞胺與式34之經取代丙炔酸酯或式35之丙烯酸酯之3+2環加成製備(反應圖14)。與丙烯酸酯之環加成需要使中間物吡唑啉額外氧化物吡唑。式36之酯類水解獲得吡唑酸2d。該反應較佳之亞胺基鹵化物包含三氟甲基亞胺基氯化物(37)及亞胺基二溴化物(38)。化合物如37為已知(雜環化學期刊(*J. Heterocycl. Chem.*) 1985, 22(2), 565 -8)。化合物如38可以已知之方法使用(*Tetrahedron Letters* 1999, 40, 2605)。此等程序尤其可用於製備其中之R<sup>a</sup>為視情況取代之苯基，且R<sup>b</sup>為鹵烷基或溴基之化合物。

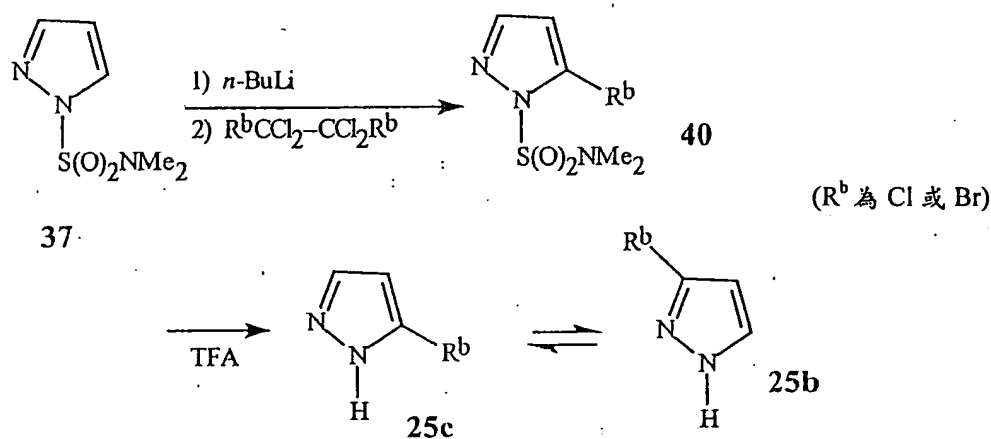
反應圖 14



式 25 之起始吡啶為已知之化合物，或可依據已知之方法製備之化合物。式 25a 之吡啶 (式 25 之化合物，其中 R<sup>b</sup> 為 CF<sub>3</sub>) 可以文獻之程序製備 (氟化學期刊 (*J. Fluorine Chem.*) 1991, 53(1), 61 - 70)。式 25b 之吡啶 (式 25 之化合物，其中 R<sup>b</sup> 為 Cl 或 Br) 可以文獻之程序製備 (*Chem. Ber.* 1966, 99(10), 3350 - 7)。製備式 25b 使用之另一種方法敘述於反應圖 15 中。式 39 之胺磺醯基吡啶以正丁基鋰金屬化，接著以六氯乙烷 (R<sup>b</sup> 為 Cl) 或 1,2-二溴四氯乙烷 (R<sup>b</sup> 為 Br) 直接鹵化，獲得式 40 之鹵化衍生物。在室溫下以三氟乙酸 (TFA) 移除胺磺醯基可明確且以良好產率進行，獲得式 25c 之吡啶。熟習本技藝者應了解式 25c 為式 25b 之互變體。

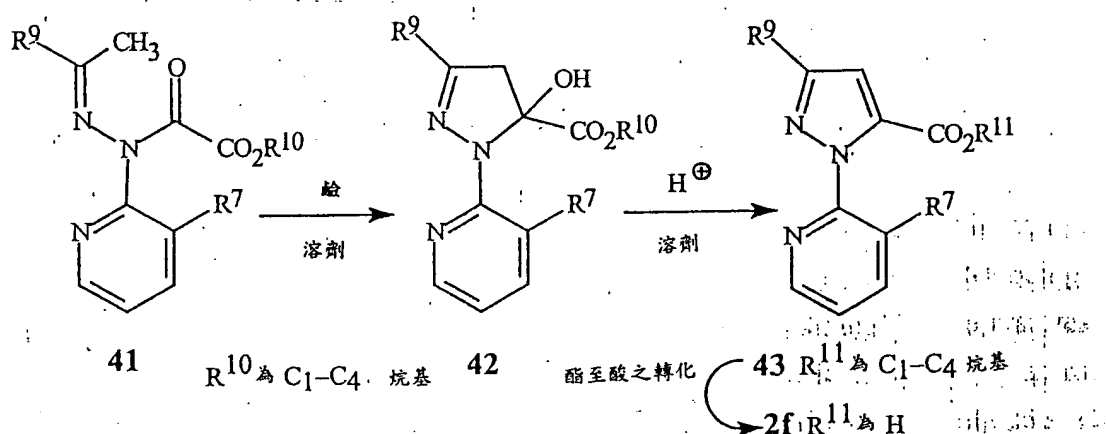


## 反應圖 15



式 2f 之吡唑羧酸 (其中  $\text{R}^{10}$  為  $\text{CF}_3$ ) 可藉由反應圖 16 中所列之方法製備。

## 反應圖 16

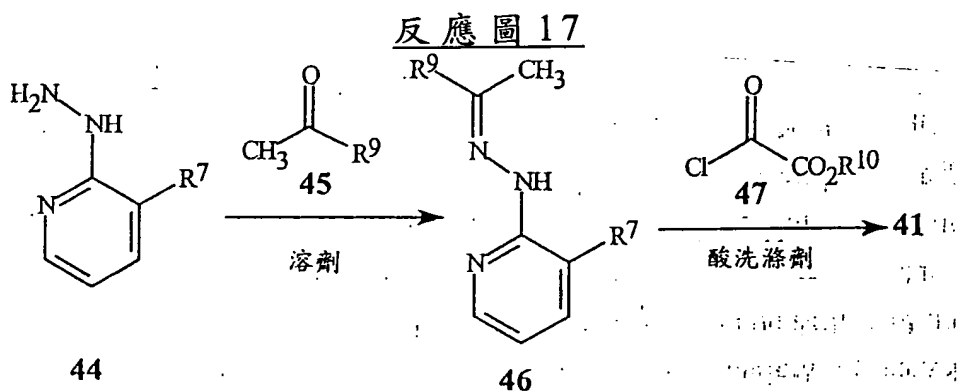


式 41 之化合物 (其中  $\text{R}^{10}$  為  $\text{C}_{1-4}$  烷基) 與適當之鹼在適當之有機溶劑中反應，以酸如乙酸中和後，獲得式 42 之環化產物。適用之鹼可為例如 (但不限) 氫化鈉、第三丁氧化鉀、硫代丙酮鈉 (dimethyl sodium) ( $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^\ominus\text{Na}^\oplus$ )、鹼金屬 (如鋰、鈉或鉀) 碳酸鹽或氫氧化物、四烷基 (如甲基、乙基或丁基) 銨氟化物或氫氧化物，或 2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基-全氫-1,3,2-二氮雜磷。適用之有機溶劑可為例如 (但不限) 丙酮、乙腈、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基亞

磺或N,N-二甲基甲醯胺。環化反應通常係在溫度範圍約0至120°C間進行。溶劑、鹼、溫度及添加時間之影響全部均相互依賴，且反應條件之選擇對於使副產物之形成最少具重要性。較佳之鹼為氟化四丁基銨。

式42化合物脫氫，獲得式43之化合物，接著將羧酸酯官能基轉化成羧酸，獲得式2f之化合物。脫氫係藉由以催化量之適用酸處理進行。該催化之酸可為例如(但不限)硫酸。反應通常係使用有機溶劑進行。熟習本技藝者應了解，脫氫反應可在各種溶劑中，溫度約0至200°C，更好為約0至100°C下進行。對於反應圖16之方法中之脫氫，較佳者為包括乙酸之溶劑，且溫度約65°C。羧酸酯化合物可藉由許多方法轉化成羧酸化合物，包含在無水條件下之親核性斷鍊或包含使用酸或鹼之水解法(見T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 有機合成中之保護基(*Protective Groups in Organic Synthesis*), 第2版, John Wiley & Sons, Inc., 紐約, 1991, pp. 224 - 269, 方法回顧)。針對反應圖16之方法，較好為鹼催化之水解方法。適用之鹼包含鹼金屬(如鋰、鈉或鉀)氫氧化物。例如，該酯可溶於水及醇如乙醇之混合物中。當以氫氧化鈉或氫氧化鉀處理時，係使該酯皂化，獲得羧酸之鈉或鉀鹽。以強酸如鹽酸或硫酸酸化，獲得式2f之羧酸。羧酸可藉由熟習本技藝者已知之方法分離，包含結晶、萃取及蒸餾。

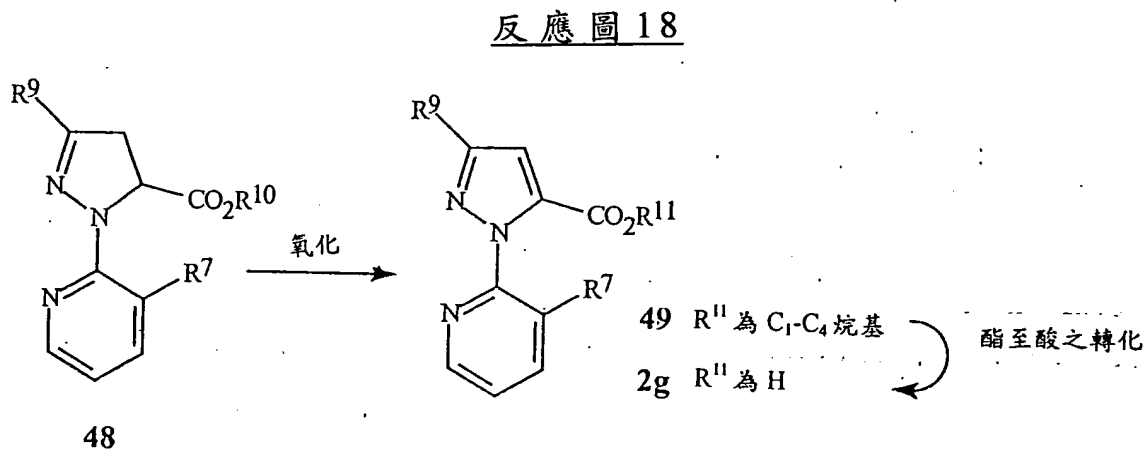
式41之化合物可藉由反應圖17中所列之法製備。



其中 R<sup>9</sup> 為 CF<sub>3</sub> 且 R<sup>10</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基

在溶劑如水、甲醇或乙酸中，以式 45 之酮處理式 44 之聯胺化合物，獲得式 46 之腙。熟習本技藝者應了解該反應可能因選用之酸而需要催化，或者可能需要高溫，依式 46 之腙之分子取代方式而定。式 46 之腙與式 47 之化合物在適當有機溶劑如(但不限)二氯甲烷或四氫呋喃中，於酸清除劑如三乙胺存在下反應，獲得式 41 之化合物。該反應通常在溫度約 0 至 100°C 下進行。式 44 之聯胺化合物可藉由標準方法製備，如藉由使式 28 之相對應鹵基化合物(反應圖 12)與聯胺接觸製備。

式 2g 之吡唑羧酸(其中 R<sup>9</sup> 為鹵素如 Cl 或 Br)可藉由反應圖 18 中所列之方法製備。



49 R<sup>11</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基  
2g R<sup>11</sup> 為 H

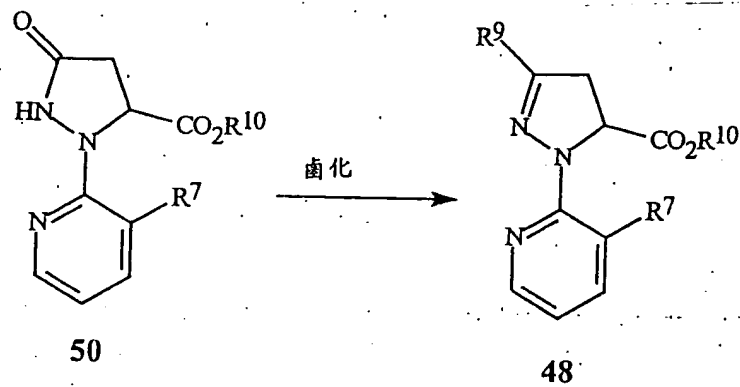
酯至酸之轉化

其中 R<sup>10</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基

視情況在酸存在下使式48之化合物氧化，獲得式49之化合物，接著藉由使羧酸酯官能基轉化成羧酸，獲得式2g之化合物。氧化劑可為過氧化氫、有機過氧化物、過硫酸鉀、過硫酸鈉、過硫酸銨、單過硫酸鉀(例如 Oxone<sup>®</sup>)或過猛酸鉀。為使轉化完全，應使用相對於式48之化合物一當量之氧化劑，且較好約一至二當量。該氧化一般係在溶劑存在下進行。溶劑可為醚如四氫呋喃、對-二噁烷等，有機酯如乙酸乙酯、碳酸二甲酯等，或極性非質子溶劑如N,N-二甲基甲醯胺、乙腈等。適用於氧化步驟之酸包含無機酸，如硫酸、磷酸等，及有機酸如乙酸、苯甲酸等。當使用該酸時，其用量相對於式48之化合物應大於0.1當量。為使轉化完全，可使用一至五當量之酸。較佳之氧化劑為過硫酸鉀，且氧化較好在硫酸存在下進行。反應可藉由在所需求溶劑中，使式48之化合物與若使用之酸混合進行。氧化劑可在一般之速率下添加。反應溫度一般在低至約0°C至溶劑之沸點間改變，為獲得使反應完全之合理反應時間，較好低於8小時。所需產物(式49之化合物)可以熟習本技藝者已知之方法分離，包含結晶、萃取及蒸餾。適用於將式49之酯轉化成式2g之羧酸之方法已經於反應圖16中敘述。

式48之化合物(其中R<sup>9</sup>為鹵素如Cl或Br)可由式50之相對應化合物製備，如反應圖19所示。

反應圖 19



其中  $R^{10}$  為  $C_1-C_4$  烷基

以鹵化試劑處理式 50 之化合物(通常在溶劑存在下), 可獲得式 48 之相對應鹵基化合物( $R^9$  為鹵素)。可用之鹵化試劑包含氧基鹵化磷、三鹵化磷、五鹵化磷、硫醯氯、二鹵三烷基磷烷、草醯氯及碳醯氯。為使轉化完全, 相對於式 50 之化合物應使用至少 0.33 當量之氧基鹵化磷(亦即, 氧基鹵化磷對式 50 化合物之莫耳比為 0.33), 且較好約 0.33 至 1.2 當量。為使轉化完全, 相對於式 50 之化合物, 應使用至少 0.20 當量之五鹵化磷, 且較好約 0.2 至 1.0 當量。該反應較佳者為其中  $R^{10}$  為  $C_{1-4}$  烷基之式 50 化合物。該鹵化慣用之溶劑包含鹵化之烷, 如二氯甲烷、氯仿、氯丁烷等, 芳系溶劑如苯、二甲苯、氯苯等, 醚如四氫呋喃、對-二噁烷、乙醚等, 及極性非質子溶劑如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺等。視情況, 可添加有機鹼如三乙胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺等。亦可視情況添加觸媒如 N,N-二甲基甲醯胺。較佳之製程為溶劑為乙腈且不含鹼。通常, 當使用乙腈溶劑時均不需要鹼或觸媒。較佳之製程係藉由在乙腈中使式 50 之化合物混合進行。接著在一般時間內添加鹵化試劑, 且將混合

物維持在所需溫度下直到反應完全。反應溫度一般為 $20^{\circ}\text{C}$ 及乙腈之沸點，且反應時間通常低於2小時。反應體再以無機鹼如碳酸氫鈉、氫氧化鈉等，或有機鹼如乙酸鈉中和。所需之產物(式48之化合物)可以熟習本技藝者已知之方法分離，包含結晶、萃取及蒸餾。

另外，式48之化合物(其中 $\text{R}^9$ 為鹵素如Br或Cl)可分別藉由以溴化氫或氯化氫處理式48之相對應化合物(其中 $\text{R}^9$ 為不同之鹵素(例如針對製造 $\text{R}^9$ 為Br之式48為Cl)或磺酸酯基如甲烷磺酸酯、苯磺酸酯或對-甲苯磺酸酯)製備。藉由該方法，式48起始化合物上之 $\text{R}^9$ 鹵素或磺酸酯取代基係以Br或Cl，分別由溴化氫或氯化氫取代。反應係在適當溶劑如二溴甲烷、二氯甲烷、乙酸、乙酸乙酯或乙腈中進行。反應可在壓力槽中，於大氣壓或接近大氣壓或超過大氣壓下進行。送入之鹵化氫起始物質係以氣體形式添加於含式48起始化合物及溶劑之反應混合物中。當式48起始化合物之 $\text{R}^9$ 為鹵素如Cl時，反應較佳之進行方式為藉由噴灑或其他適用之方式移除反應產生之鹵化氫。另外，在與式48起始化合物(純的或在溶劑中)接觸前，可先將鹵化氫起始物質溶於其高度可溶之惰性溶劑(如乙酸)中。但當式48起始化合物中之 $\text{R}^9$ 為鹵素如Cl時，一般需要實質上超過一當量之鹵化氫起始物質(例如4至10當量)，依所需轉化之程度而定。當式48起始化合物中之 $\text{R}^9$ 為磺酸酯基時，一當量之鹵化氫起始物質可提供高的轉化，但當式48之起始化合物包括至少一鹼性官能基(例如含氮之雜環)時，通常需要超過一當量之鹵化氫

起始物質。反應可在約0至100°C間進行，最好接近周圍溫度(例如約10至40°C)，且更好約20至30°C。添加路易斯酸觸媒(如當R<sup>9</sup>為Br時，添加三溴化鋁製備式48)可協助反應。式48之產物係藉由熟習本技藝者已知之慣用方法分離，包含萃取、蒸餾及結晶。

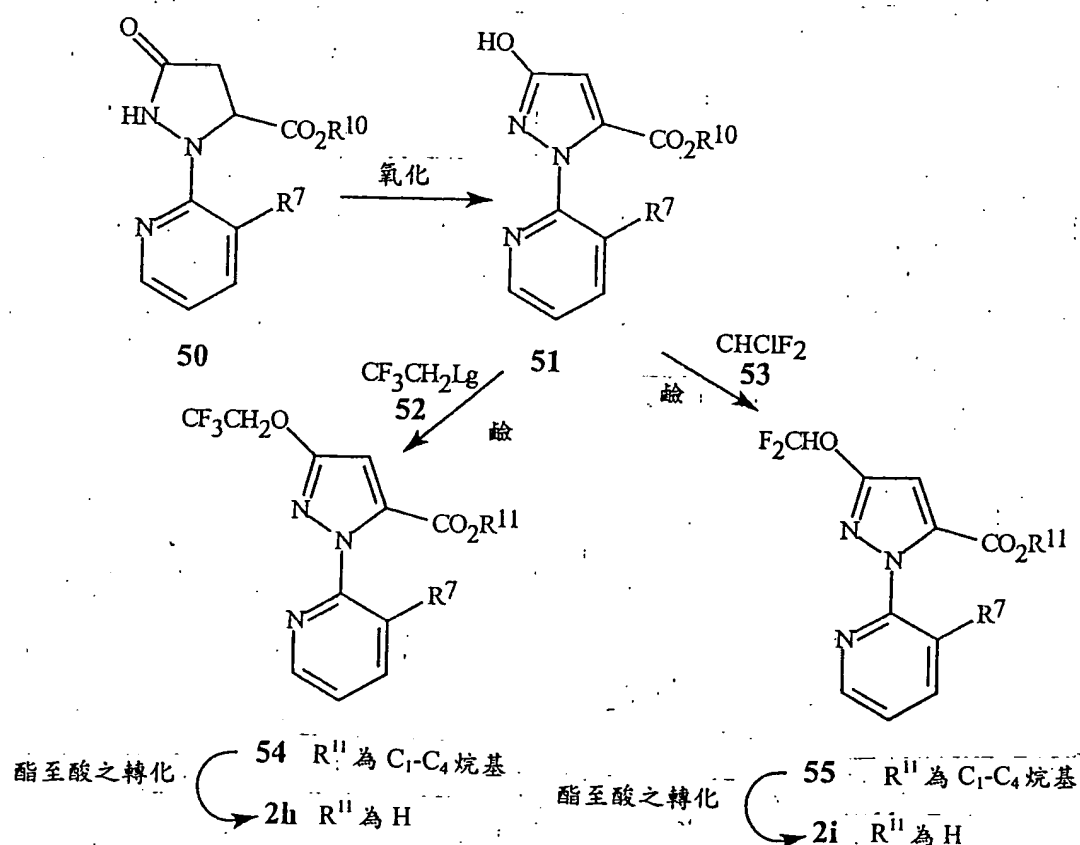
式48之起始化合物(其中R<sup>9</sup>為Cl或Br)可如先前敘述般，由式50之相對應化合物製備。其中R<sup>9</sup>為磺酸酯基之式48起始化合物同樣可由式50之相對應化合物，藉由標準方法製備，如在適當溶劑如二氯甲烷中，以磺醯氯(例如鹼烷磺醯氯、苯磺醯氯或對-甲苯磺醯氯)及鹼如三級胺(例如三乙胺)。

式2h(其中R<sup>9</sup>為OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)或式2i(其中R<sup>9</sup>為OCHF<sub>2</sub>)之吡唑羧酸均可以反應圖20中所示之方法製備。該方法中，係將反應圖19中所示之鹵化變成將式50之化合物氧化成式51化合物。該氧化之反應條件如同反應圖18中已經敘述之將式48之化合物轉化程式49之化合物般。

式51之化合物可藉由在鹼存在下，與烷化劑CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Lg(52)接觸，再經烷化形成式54之化合物(R<sup>9</sup>為OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。該烷化劑52中，Lg為親核反應之離去基，如鹵素(例如，Br、I)、OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(甲烷磺酸酯)、OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>Ph-p-CH<sub>3</sub>(對-甲苯磺酸酯)等；且較佳者為甲烷磺酸酯。反應係在至少一當量之鹼存在下進行。適用之鹼包含無機鹼，如鹼金屬(如鋰、鈉或鉀)碳酸鹽及氫氧化物，及有機鹼如三乙胺、二異丙基乙胺及1,8-二疊氮雙環[5.4.0]十

一-7-烯。該反應一般係在溶劑中進行，該溶劑可包括醇如甲醇及乙醇，鹵化之烷如二氯甲烷，芳系溶劑如苯、甲苯及氯苯、醚如四氫呋喃及極性非質子溶劑如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺等。配合無機鹼較好使用醇及極性溶劑。較好使用碳酸鉀作為鹼及乙腈作為溶劑。反應一般係在約0至150°C間進行，且更好在周圍溫度及100°C間進行。

反應圖 20



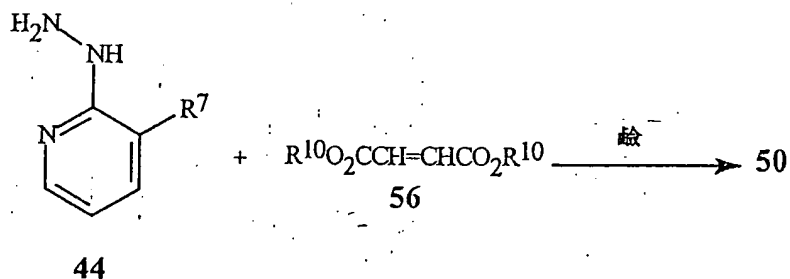


其中  $R^{10}$  為  $C_{1-4}$  烷基，且 Lg 為離去基。

式 51 之化合物亦可藉由與二氟碳烯(在鹼存在下自  $CHClF_2$ (53) 製備)接觸，經烷化形成式 55 之化合物( $R^9$  為  $OCHF_2$ )。反應一般係在溶劑(包括醚如四氫呋喃或二噁烷，及極性非質子溶劑如乙腈、 $N,N$ -二甲基甲醯胺等)中進行。鹼可選自無機鹼如碳酸鉀、氫氧化鈉或氫化鈉。較好，該反應係使用碳酸鉀配合  $N,N$ -二甲基甲醯胺作為溶劑進行。式 54 或 55 之產物可藉由一般技術分離如萃取。酯可藉由如反應圖 16 中已敘述之將式 43 轉化成式 2f 般，再轉化成式 2h 或 2i 之羧酸。

式 50 之化合物可如反應圖 21 中所述般，由式 44 之化合物(見反應圖 17)製備。

### 反應圖 21



其中  $R^{10}$  為  $C_1-C_4$  烷基

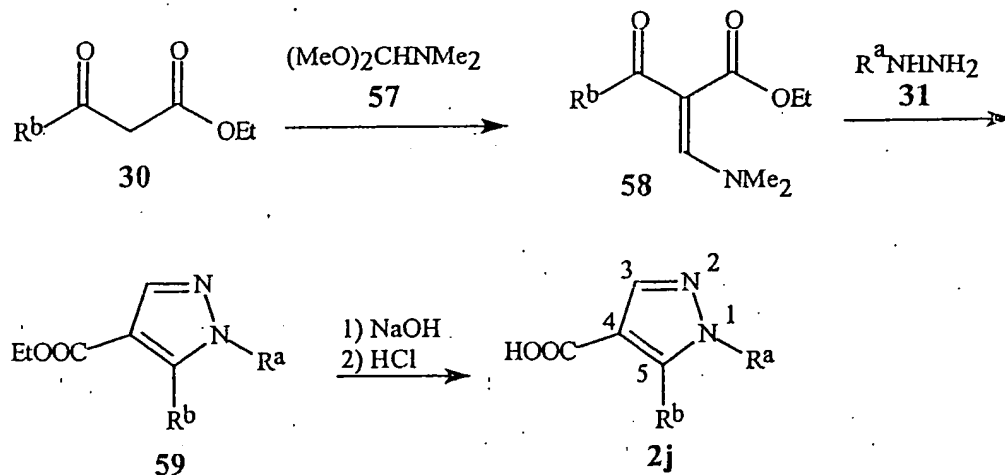
該方法中，係在鹼及溶劑存在下，使式 44 之聯胺化合物與式 56 之化合物(可使用富馬酸酯或馬來酸酯或其混合物)接觸。鹼一般為金屬烷氧化物鹽，如甲氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鈉、乙氧化鉀、第三丁氧化鉀、第三丁氧化鋰等。對於式 56 之化合物，應使用超過 0.5 當量之鹼。且較好為 0.9

至 1.3 當量。應使用超過 1.0 當量之式 44 化合物，較好為 1.0 至 1.3 當量。可使用極性質子及極性非質子有機溶劑，如醇、乙腈、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砜等。較佳之溶劑為醇如甲醇及乙醇。最佳者為醇可與組成富馬酸酯或馬來酸酯及烷氧化物鹼相同。反應一般係藉由使式 56 之化合物與鹼在溶劑存在下進行。混合物可加熱或冷卻至所需溫度，且於一段時間內添加式 44 之化合物。一般之反應溫度為  $0^{\circ}\text{C}$  至所用溶劑之沸點。反應可再超過大氣壓下進行，以增加溶劑之沸點。慣用之溫度為 30 至  $90^{\circ}\text{C}$ 。添加時間可盡快使熱傳送。一般之添加時間為 1 分鐘至 2 小時。最適之反應溫度及添加時間隨著式 44 及式 56 化合物之本身而不同。添加後，可使反應混合物在反應溫度下維持一段時間。隨著反應溫度所需之維持時間可為 0 至 2 小時。一般之維持時間為 10 至 60 分鐘。反應體可藉由添加有機酸酸化，如乙酸等，或無機酸如鹽酸、硫酸等。依反應條件及分離方式，式 50 化合物上之  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$  官能基可水解成  $-\text{CO}_2\text{H}$ ；例如，反應混合物中含水可促進該水解。若形成羧酸 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ )，則可使用技藝中習知之酯化方法，再轉化回到  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$  (其中  $\text{R}^{10}$  為  $\text{C}_{1-4}$  烷基)。所需產物 (式 50 之化合物) 可藉由熟習本技藝者已知之方法分離，如結晶、萃取或蒸餾。

式 2j 之代表性吡唑酸之合成敘述於反應圖 22 中，式 58 之亞二甲基胺基酮酯與式 31 之經取代聯胺反應可獲得式 59 之吡唑。值得注意之  $\text{R}^a$  取代基包含烷基與鹵烷基，尤其是

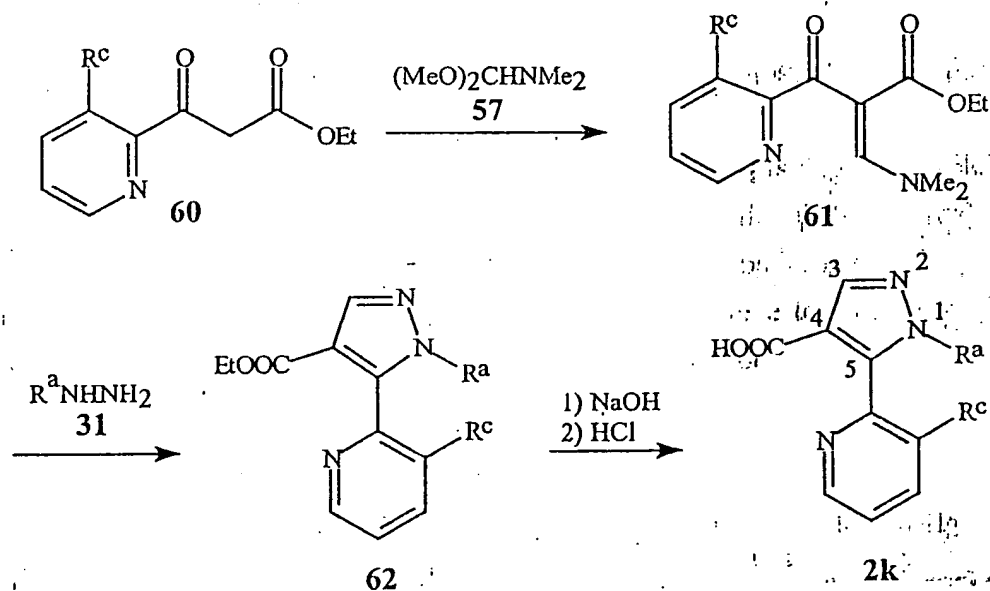
2,2,2-三氟乙基。式59之酯類係藉由標準水解方法轉化成式2j之酸。

反應圖 22



式2k之吡唑酸(其中R<sup>b</sup>為附接於吡唑環之5-位置之經取代2-吡啶基基團)合成敘述於反應圖23中。該合成係依據反應圖22中所述之一般合成進行。

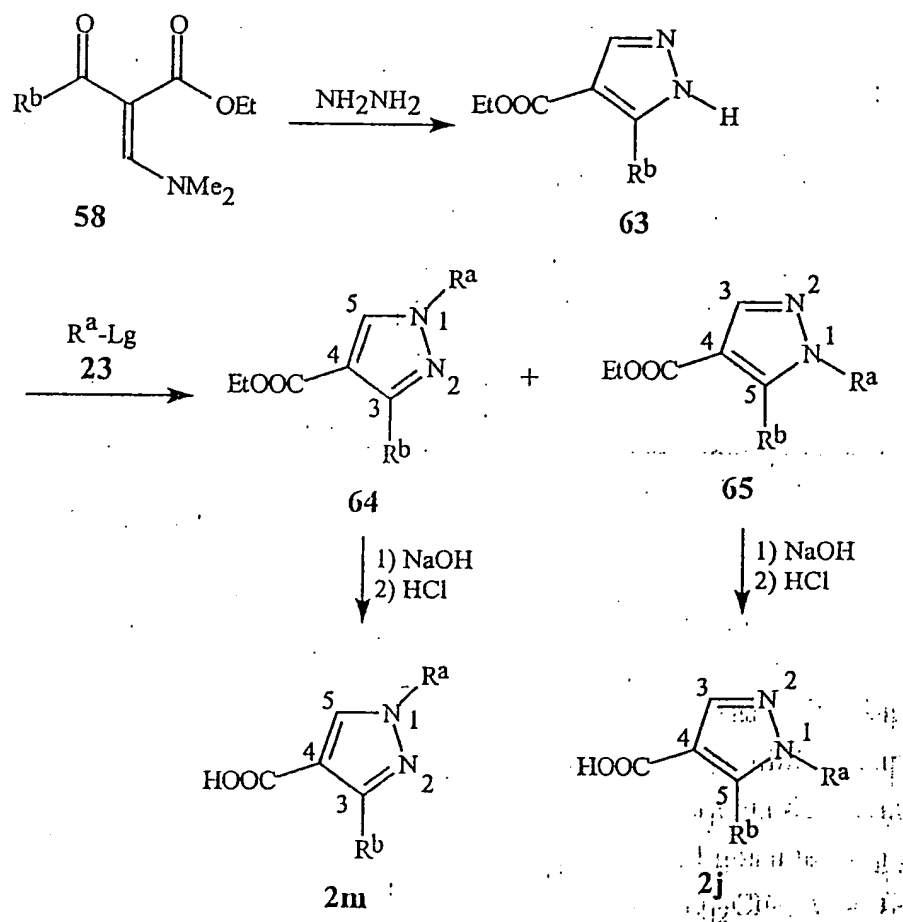
反應圖 23



式2m之代表性吡唑酸之合成以及另外式2j之合成敘述於反應圖24中。式58之亞二甲基胺基酮酯與聯胺反應，獲得

式 63 之吡唑。吡唑 63 與式 23 之烷化劑 ( $R^a$ -Lg, 其中 Lg 為離去基如鹵素 (例如 Br、I)、 $OS(O)_2CH_3$  (甲烷磺酸酯基)、 $OS(O)_2CF_3$ 、 $OS(O)_2Ph$ -p- $CH_3$  (對-甲烷磺酸酯基) 等) 反應, 獲得式 64 及 65 之吡唑混合物。吡唑異構物之該混合物可藉由層析法輕易的分離, 且轉化成相對應之酸 2m 及 2j。較佳之  $R^a$  取代基包含烷基及鹵烷基。

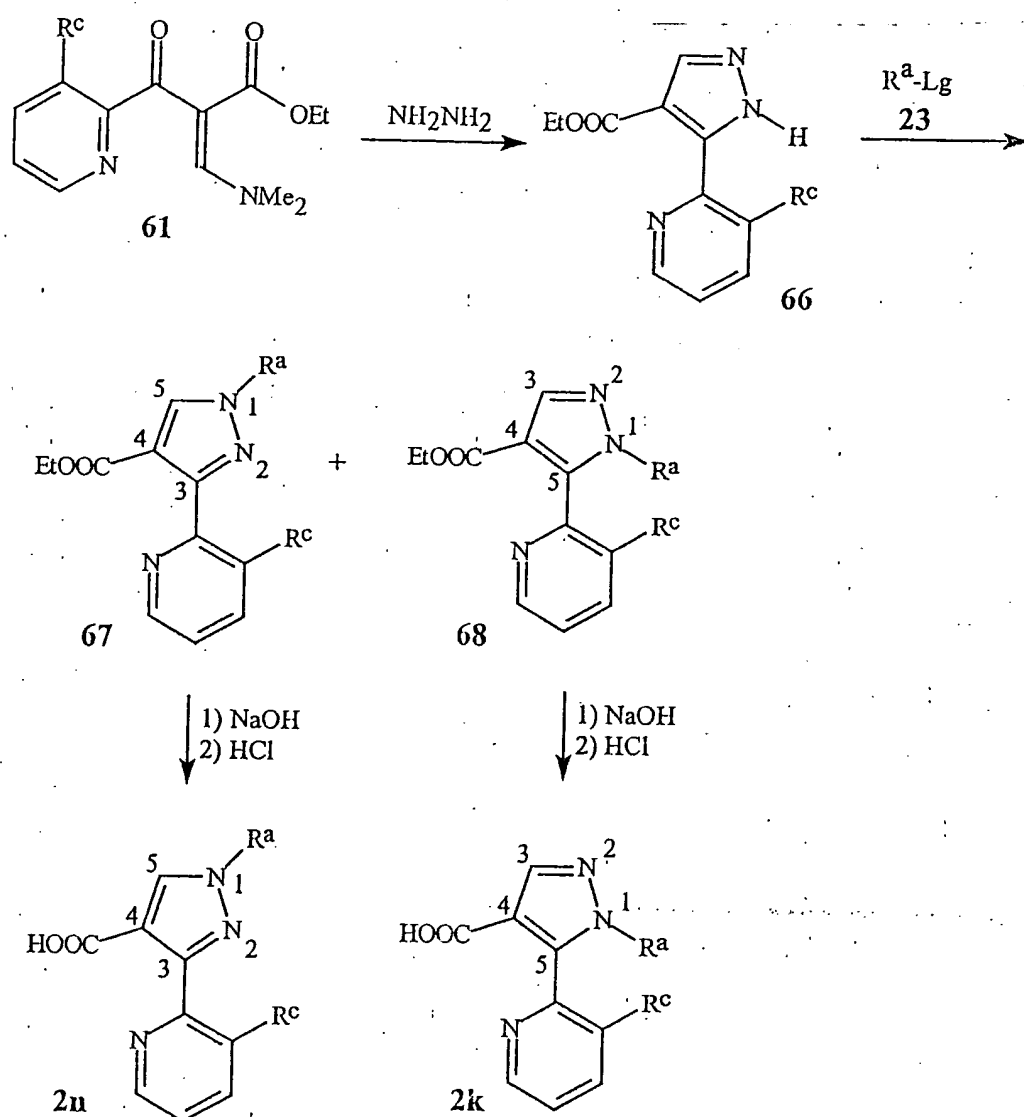
反應圖 24



需了解為式 2n 之吡啶基吡唑酸 (其中  $R^b$  為經取代之 2-吡啶基, 且附接於吡唑環之 3-位置) 之合成, 以及式 2k 之另一種合成係敘述於反應圖 25 中。該合成係依據反應圖 24 中所述

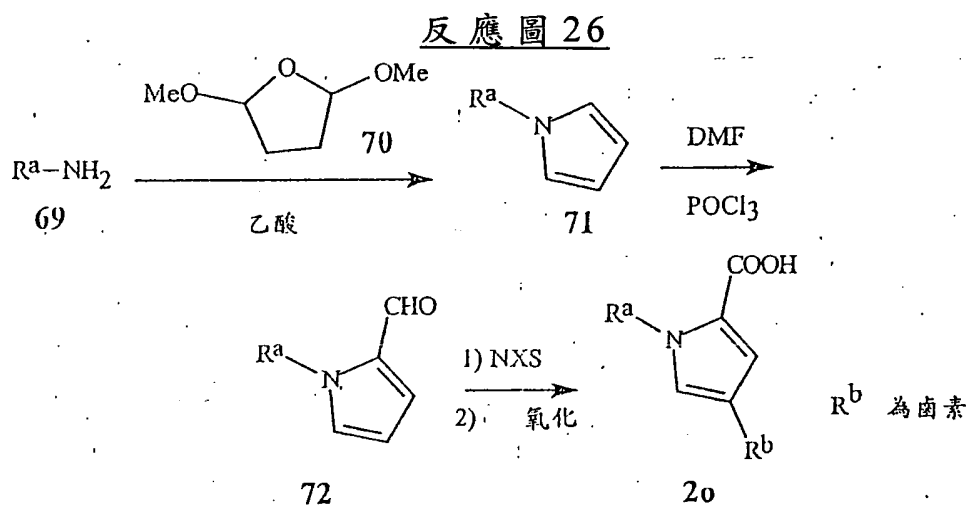
之一般合成進行。

反應圖 25

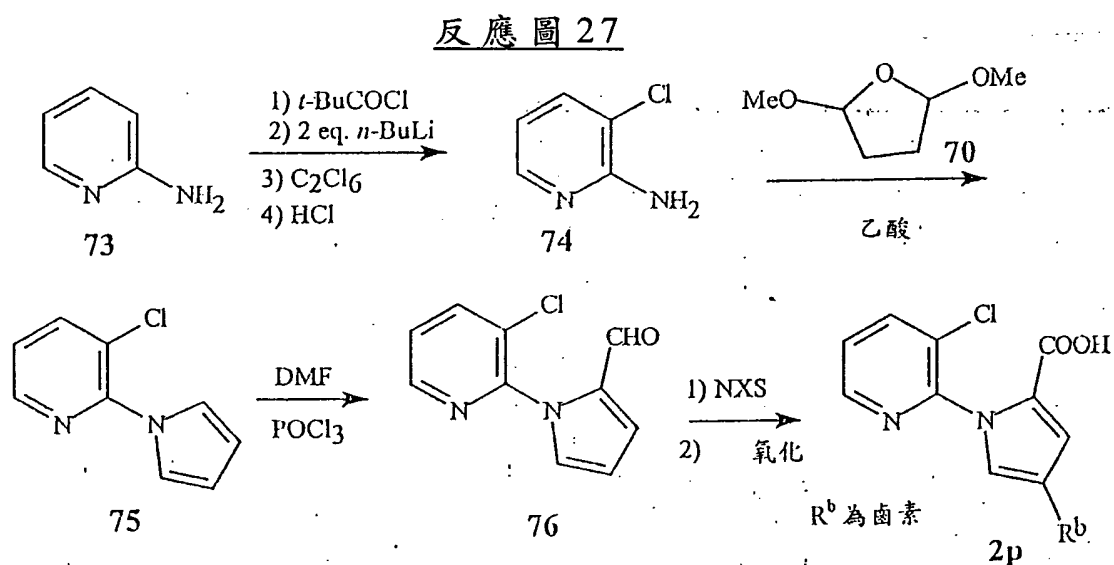


式 20 之吡啶酸之一般合成係敘述於反應圖 26 中。以 2,5-二甲氧基四氫呋喃 (70) 處理式 69 之化合物，獲得式 71 之吡咯。吡咯 71 經甲醯化獲得式 72 之醛可藉由使用標準之 Vilsmeier-Haack 甲醯化條件達成，如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) 及氧基氯化磷。式 72 之化合物以 N-鹵基丁二醯亞胺 (NXS) (如 N-氯丁二醯亞胺或 N-溴丁二醯亞胺) 鹵化較好在吡咯環之 4-位置

處發生。鹵化醛氧化獲得式2o之吡咯酸。氧化可藉由使用各種標準氧化條件達成。



式2p之特定吡啶基吡咯酸之合成敘述於反應圖27中。式74之化合物(3-氯-2-胺基吡啶)為已知之化合物(見雜環化學期刊(*J. Heterocycl. Chem.*) 1987, 24(5), 1313 - 16)。由式73之2-胺基吡啶製備74關於保護、鄰-金屬化、氯化及後續之去保護。其餘之合成係依據反應圖26中所述之一般方法進行。



相信使用先前敘述之熟習本技藝者可充分的使用本發

明。因此下列實例僅用於說明用，而不以任何方式限制本揭示。以下實例之步驟說明整體合成轉換中之各步驟用之程序，且各步驟之起始物質並不需以特殊之製備操作製備，其程序敘述於其他實例或步驟中。百分比為重量，除非為層析之溶劑混合物或另有說明。層析溶劑之份及百分比為體積，除非另有說明。<sup>1</sup>H NMR光譜紀錄成四甲基矽烷之ppm低磁場；“s”意指單譜，“d”意指雙譜，“t”意指三譜，“q”意指四譜，“m”意指多譜，“dd”意指雙譜之雙譜，“dt”意指三譜之雙譜，且“brs”意指寬廣之單譜。

#### 實例 1

2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之製備

##### 步驟 A：2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸之製備

含2-胺基-3-甲基苯甲酸(Aldrich, 15.0克, 99.2毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)溶液中添加N-氯丁二醯亞胺(13.3克, 99.2毫莫耳)，且使反應混合物加熱至100°C 30分鐘。將熱移除，且使反應混合物冷卻至室溫且使之靜置隔夜。再將反應混合物緩慢倒入冰水(250毫升)中，沉澱出白色固體。固體經過濾且以水洗滌四次，且置於乙酸乙酯(900毫升)中。乙酸乙酯溶液以硫酸鎂脫水，減壓蒸發且以乙醚洗滌殘留之固體，獲得白色固態所需之中間物(13.9克)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.11 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H)

步驟 B：3-溴-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺之製備

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下，於含 N-二甲基胺磺醯基吡唑 (44.0 克，0.251 莫耳) 之無水四氫呋喃 (500 毫升) 溶液中滴加含正丁基鋰 (己烷中 2.5 M，105.5 毫升，0.264 莫耳)，且使溫度維持在低於  $-60^{\circ}\text{C}$ 。添加過程中形成黏稠固體。添加完全後，使反應混合物再維持 15 分鐘，隨後滴加含 1,2-二溴-四氯乙烷 (90 克，0.276 莫耳) 之四氫呋喃 (150 毫升)，且使溫度維持在  $-70^{\circ}\text{C}$  以下。反應混合物變成透明橘色；再持續攪拌 15 分鐘。移開  $-78^{\circ}\text{C}$  浴，且以水 (600 毫升) 終止反應。反應混合物以二氯甲烷 (4 倍) 萃取，且有機萃取物以硫酸鎂脫水及濃縮。粗產物進一步在矽膠上使用二氯甲烷-己烷 (50 : 50) 作為溶離液層析純化，獲得透明無色油狀標題產物 (57.04 克)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.07 (d, 6H), 6.44 (m, 1H), 7.62 (m, 1H)。

步驟 C：3-溴吡唑之製備

將 3-溴-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺 (亦即步驟 B 之溴吡唑產物) (57.04 克) 緩慢添加於三氟乙酸 (70 毫升) 中。反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，接著減壓濃縮。將殘留物置於己烷中，過濾不溶固體，且蒸發己烷，獲得油狀粗產物。粗產物進一步在矽膠上使用乙酸乙酯/二氯甲烷 (10 : 90) 作為溶離液層析純化，獲得油狀物。將該油狀物置於二氯甲烷中，以碳酸氫鈉水溶液中和，以二氯甲烷 (3 倍) 萃取，以硫酸鎂脫水且濃縮，獲得白色固態標題產物 (25.9 克)。  
m.p.  $61-64^{\circ}\text{C}$ 。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.37 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 12.4 (br s, 1H)。

步驟D：2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氯吡啶之製備

於含2,3-二氯吡啶(27.4克，185毫莫耳)及3-溴吡唑(亦即步驟C之產物)(25.4克，176毫莫耳)之無水N,N-二甲基甲醯胺(88毫升)混合物中添加碳酸鉀(48.6克，352毫莫耳)，且使反應混合物加熱至 $125^\circ\text{C}$  18小時。反應混合物冷卻至室溫，且倒入冰水(800毫升)中。形成沉澱物。沉澱之固體攪拌1.5小時，經過濾且以水( $2 \times 100$ 毫升)洗滌。將固態濾餅置於二氯甲烷中且依序以水、1 N鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌。有機萃取液再以硫酸鎂脫水且濃縮，獲得39.9克之粉紅色固體。將粗固體懸浮在己烷中，且劇烈攪拌1小時。固體經過濾，以己烷洗滌且乾燥，獲得以NMR測定之純度 $>94\%$ 之灰白色粉末狀標題產物(30.4克)。該物質未進一步純化用於步驟D中。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.52 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)。

步驟E：3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸之製備

在 $-76^\circ\text{C}$ 下，於含2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氯吡啶(亦即步驟D之吡唑產物)(30.4克，118毫莫耳)之無水四氫呋喃(250毫升)溶液中，以使溫度維持在 $-71^\circ\text{C}$ 以下之速率滴加含二異丙基醯胺鋰(118毫莫耳)之四氫呋喃溶液。反應混合物於 $-76^\circ\text{C}$ 攪拌15分鐘，且著使二氧化碳氣泡通過10分鐘，使之升溫至 $-57^\circ\text{C}$ 。反應混合物升溫至 $-20^\circ\text{C}$ ，且以水終止反應。反

應混合物經濃縮，再置於水(1升)及乙醚(500毫升)中，接著添加氫氧化鈉水溶液(1 N, 20毫升)。使相分離，水相以乙醚洗滌且以鹽酸酸化。過濾沉澱之固體，以水洗滌且乾燥，獲得棕褐色固態標題產物(27.7克)。(依類似程序自另一操作製備之產物在200-201°C融化)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)。

步驟F：2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之製備

將甲烷磺醯氯(1.0毫升，1.5克，13毫莫耳)溶於乙腈(10毫升)中，且使混合物冷卻至-5°C。在-5至0°C下，於五分鐘內滴加含3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸(亦即步驟E之吡啶羧酸產物)(3.02克，10毫莫耳)及吡啶(1.4毫升，1.4克，17毫莫耳)之乙腈(10毫升)溶液。添加過程中形成漿料。混合物於該溫度下攪拌五分鐘，接著添加含2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即步驟A之產物)(1.86克，10毫莫耳)及吡啶(2.8毫升，2.7克，35毫莫耳)之乙腈(10毫升)混合物，以更多乙腈(5毫升)洗滌。混合物於-5至0°C下攪拌15分鐘，在於-5至0°C下於五分鐘內滴加含於乙腈(5毫升)中之甲烷磺醯氯(1.0毫升，1.5克，13毫莫耳)。反應混合物於該溫度下在攪拌15分鐘，使之緩慢升溫至室溫且攪拌4小時。滴加水(20毫升)，且使混合物攪拌15分鐘。混合物經過濾且以2:1乙腈-水(3×3毫升)洗滌固體，接著以乙腈(2×3毫升)洗滌，且在氮中乾燥，獲得淡黃色粉末狀標題產物，4.07克(90.2%)

粗產率)，熔點 203-205°C。產物使用 Zorbax® RX-C8 層析管柱(安捷倫科技(Agilent Technologies)製造之逆向管柱，含與 80 埃孔隙尺寸之 5-毫米多孔矽膠微型球結合之正辛基二甲基矽烷基)進行 HPLC(4.6 毫米×25 公分，溶離液 25-95% 乙腈/pH 3 水)，顯示主峰相當於標題化合物，且具有 95.7% 之總層析高峰區。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72 (s, 3H) 7.52 (s, 1H), 7.72 – 7.78 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H)。

#### 實例 2-5

#### 2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮於不同溶劑中之製備

實例 2-5 係以實例 1、步驟 F 中所述之方法進行，但使用表 1 中所示之溶劑置換乙腈。當濾液形成二相時，分離有機相，以硫酸鎂脫水，經過濾且蒸發，且將殘留物分散於乙腈中，獲得第二群之 2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮，全部純度均較低。

表 1

實例	溶劑	第一群	第二群	總%產率
		(%產率)	(%產率)	
2	乙酸乙酯	62.2	21	83.3
3	丙酮	86.2	--	86.2
4	四氫呋喃	58.9	21	80.0
5	二氯甲烷	79.5	10	89.7

#### 實例 6-10

2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮以不同鹼之製備

實例 6-10 係以實例 1、步驟 F 中所述之方法進行，但使用表 2 中所示之鹼取代吡啶。各例中所用之鹼莫耳量與其所取代之吡啶莫耳量相同。

表 2

<u>實例</u>	<u>鹼</u>	<u>%產率</u>	<u>HPLC面積%</u>
6	3-皮考琳	92.4	95.2
7	2,6-二甲基吡啶	95.5	92.1
8	可力丁	90.4	78.1
9	2-皮考琳	93.3	90.2
10	4-皮考琳	68.5	78.0

## 實例 11-12

2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮以不同磺醯氯之製備

實例 11 及 12 係以實例 1、步驟 F 中所述之方法進行，但使用表 3 中所示之磺醯氯取代甲烷磺醯氯。各例中所用之磺醯氯莫耳量與其所取代之甲烷磺醯氯莫耳量相同。

表 3

<u>實例</u>	<u>磺醯氯</u>	<u>%產率</u>	<u>HPLC面積%</u>
11	苯磺醯氯	87.5	96.5
12	正-丙烷磺醯氯	93.5	95.0

## 實例 13

6-氯-2-[3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-8-甲基-4H-

## 3,1-苯并噁嗪-4-酮之製備

步驟 A：3-氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺之製備

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下，於含 N-二甲基胺磺醯基吡唑 (188.0 克，1.07 莫耳) 之無水四氫呋喃 (1500 毫升) 溶液中滴加含 2.5 M 正丁基鋰 (472 毫升，1.18 莫耳) 之己烷溶液，同時使溫度維持在  $-65^{\circ}\text{C}$  以下。添加完全後，使反應混合物維持在  $-78^{\circ}\text{C}$  45 分鐘，隨後滴加含六氯乙烷 (279 克，1.18 莫耳) 之四氫呋喃 (120 毫升) 溶液。反應混合物維持在  $-78^{\circ}\text{C}$  一小時，升溫至  $-20^{\circ}\text{C}$ ，再以水 (1 升) 終止反應。反應混合物以二氯甲烷 ( $4 \times 500$  毫升) 萃取；有機萃取液以硫酸鎂脫水且濃縮。粗產物在矽膠上使用二氯甲烷作為溶離液層析進一步純化，獲得黃色油狀標題化合物 (160 克)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.07 (d, 6H), 6.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H)。

步驟 B：3-氯吡唑之製備

於三氟乙酸 (290 毫升) 中滴加 3-氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺醯胺 (亦即步驟 A 之氯吡唑產物) (160 克)，且使反應混合物在室溫攪拌 1.5 小時，接著減壓濃縮。將殘留物置於己烷中，過濾不溶之固體，且濃縮己烷獲得油狀粗產物。粗產物進一步在矽膠上使用乙醚/己烷 (40 : 60) 作為溶離液層析純化，獲得黃色油狀標題化合物 (64.44 克)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.6 (br s, 1H)。

步驟 C：3-氯-2-(3-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶之製備

於含 2,3-二氯吡啶 (92.60 克，0.629 莫耳) 及 3-氯吡唑 (亦即

步驟 B 之產物)(64.44 克, 0.629 莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(400 毫升)混合物中添加碳酸鉀(147.78 克, 1.06 莫耳), 且使反應混合物加熱至 100°C 36 小時。反應混合物冷卻至室溫, 且緩慢倒入冰水中。過濾沉澱之固體, 且以水洗滌。將固態濾餅置於乙酸乙酯中, 以硫酸鎂脫水且濃縮。粗固體在矽膠上使用 20% 乙酸乙酯/己烷作為溶離液層析, 獲得白色固態標題產物(39.75 克)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.43 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)。

步驟 D: 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸之製備

在 -78°C 下, 於含 3-氯-2-(3-氯-1H-吡啶-1-基)吡啶(亦即步驟 C 之吡啶產物)(39.75 克, 186 毫莫耳)之無水四氫呋喃(400 毫升)溶液中滴加含 2.0 M 二異丙基醯胺鋰(93 毫升, 186 毫莫耳)之四氫呋喃溶液。使二氧化碳氣泡經過琥珀色溶液 14 分鐘, 隨後溶液會變成淡棕黃色。反應以 1 N 氫氧化鈉水溶液成為鹼性, 且以乙醚(2×500 毫升)萃取。水性萃取液以 6 N 鹽酸酸化, 且以乙酸乙酯(3×500 毫升)萃取。乙酸乙酯萃取液以硫酸鎂脫水且濃縮, 獲得灰白色固體(42.96 克)(類似程序之另一操作產物之熔點為 198-199°C)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.99 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.51 (d, 1H)。

步驟 E: 6-氯-2-[3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之製備

將甲烷磺醯氯(1.0 毫升, 1.5 克, 13 毫莫耳)溶於乙腈(10 毫

升)中，且使混合物冷卻至 $-5^{\circ}\text{C}$ 。在 $-5$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 下於五分鐘內滴加含3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸(亦即步驟D之羧酸產物)(2.58克，10毫莫耳)及吡啶(1.4毫升，1.4克，17毫莫耳)之乙腈(10毫升)溶液。添加過程中形成漿料。使混合物在該溫度下攪拌五分鐘，接著依次添加2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即實例1、步驟A之產物)(1.86克，10毫莫耳)。接著在 $-5$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 下，於五分鐘內滴加含吡啶(2.8毫升，2.7克，35毫莫耳)之乙腈(10毫升)溶液。使混合物在 $-5$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌15分鐘，接著在 $-5$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 下於五分鐘內滴加含甲烷磺醯氯(1.0毫升，1.5克，13毫莫耳)之乙腈(5毫升)混合物。反應混合物在該溫度下攪拌15分鐘，使其緩慢升溫至室溫，且攪拌4小時。滴加水(15毫升)，且使混合物攪拌15分鐘。接著過濾混合物，以2:1乙腈-水( $3\times 3$ 毫升)洗滌固體，再以乙腈( $2\times 3$ 毫升)洗滌，且在氮氣中乾燥，獲得淡黃色粉末狀標題產物，3.83克(94.0%粗產率)，熔點 $199$ - $201^{\circ}\text{C}$ 。產物使用Zorbax<sup>®</sup> Rx-C8層析管柱(4.6毫米 $\times$ 25公分，溶離液25-95%乙腈/pH 3水)進行HPLC，顯示主峰相當於標題化合物，且具有97.8%之總層析峰面積。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.74 – 7.80 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H)。

#### 實例 14

2-[3-溴-1-(3,4-二氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮及2-[3-溴-1-(3,6-二氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之混合物之

製備

重複上述實例 13 製備用之方法，但使用 3-溴-1-(3,4-二氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸及 3-溴-1-(3,6-二氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸(異構物之混合物，3.37 克，10 毫莫耳)取代 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸。獲得淡黃色固態標題化合物之混合物，4.35 克(89.4%粗產率)，熔點 195-210 °C。產物在 Zorbax® Rx-C8 管柱(4.6 毫米×25 公分，溶離液 25-95% 乙腈 / pH3 水)HPLC，顯示 86.9 面積%之異構物混合物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75 及 1.80 (各 s, 全部 3H), 7.56 及 7.56 (各 s, 全部 1H), 7.80 及 7.90 (各 m, 全部 2H), 7.96 及 8.12 (各 d, 全部 1H), 8.44 及 8.61 (各 d, 全部 1H)。

實例 15

2-[3-溴-1-(3-氯-1-氧撐-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之製備

將甲烷磺醯氯(0.50 毫升，0.74 克，6.5 毫莫耳)溶於乙腈(5 毫升)中，且使混合物冷卻至 -5°C。3-氯-1-(3-氯-1-氧撐-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸(1.59 克，5.0 毫莫耳)及吡啶(0.69 毫升，0.67 克，8.5 毫莫耳)之乙腈(5 毫升)混合物形成漿料，且在 -5 至 0°C 下於五分鐘內滴加。混合物在該溫度攪拌五分鐘，接著一次添加 2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即實例 1、步驟 A 之產物)(0.93 克，5.0 毫莫耳)。接著在 -5 至 0°C 下於五分鐘內滴加含吡啶(1.4 毫升，1.4 克，17 毫莫耳)之乙腈(2.5 毫升)溶液。混合物於 -5 至 0°C 下攪拌 15 分鐘，接著在 -5 至 0

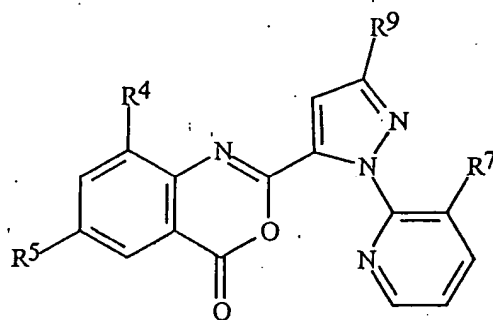


°C 下於五分鐘內滴加含甲烷磺醯氯(0.50毫升, 0.74克, 6.5毫莫耳)之乙腈(2.5毫升)溶液。反應混合物在該溫度下攪拌15分鐘, 接著使之緩慢升溫至室溫, 且攪拌3小時。滴加水(7.5毫升), 且使混合物攪拌15分鐘。接著過濾混合物, 且以2:1乙腈-水(3×1.5毫升)洗滌固體, 接著以乙腈(2×1.5毫升)洗滌, 且在氮氣中乾燥, 獲得灰白色粉末狀標題化合物, 2.05克(87.6%粗產率), 熔點240-245°C(分解)。產物在Zorbax® Rx-C8管柱(4.6毫米×25公分, 溶離液25-95%乙腈/pH 3水)HPLC, 顯示96.1面積%之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.87 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.66 – 7.74 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)。

藉由本文中所述之方法及程序, 與技藝中已知之方法一起, 可製備下表4中之化合物。

表 4



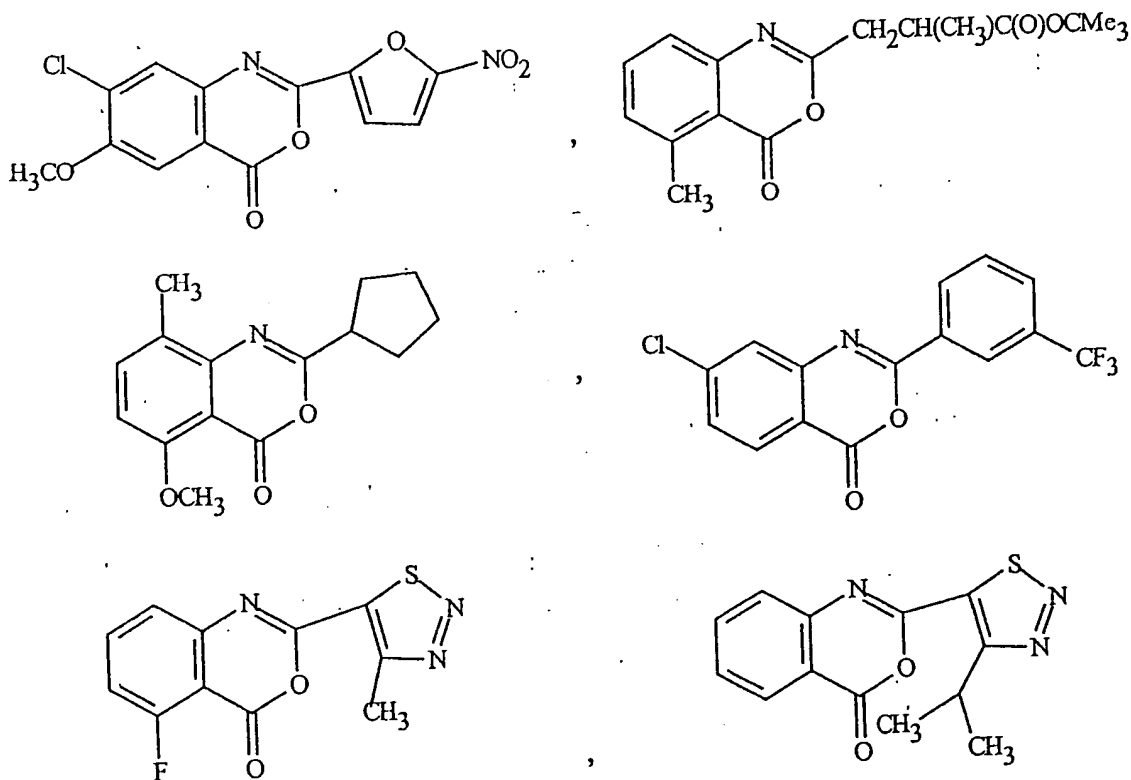
<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Cl	Cl	F	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Br	Cl	F	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Cl	Cl	F	Br	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Br	Cl	F	Br	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Br	Cl	Br	Br	Br	CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Cl	Cl	I	Cl	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Br	Cl	I	Cl	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Cl	Cl	I	Br	Cl	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Br	Cl	I	Br	Br	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br

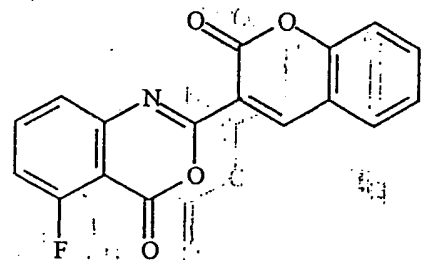
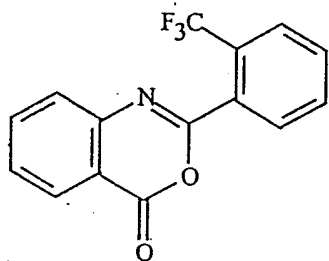
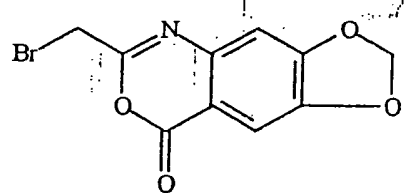
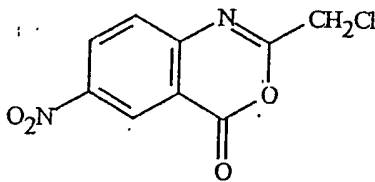
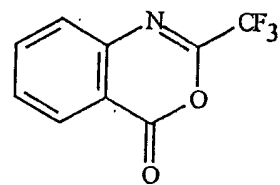
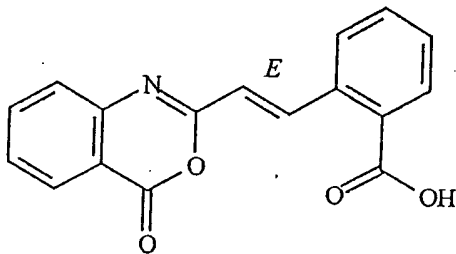
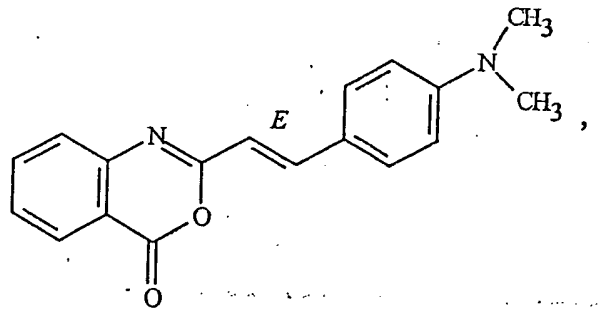
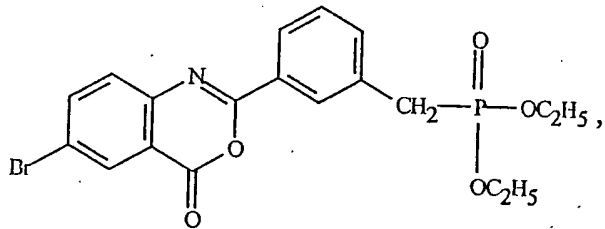
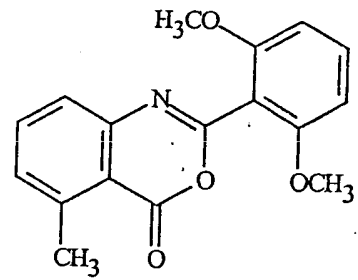
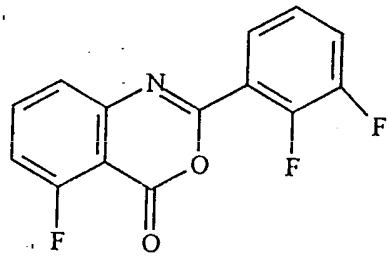
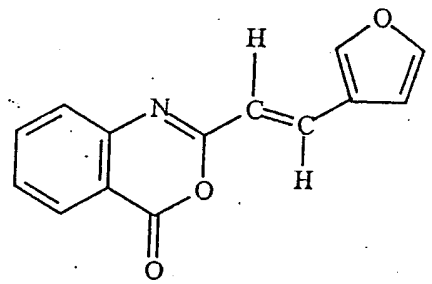
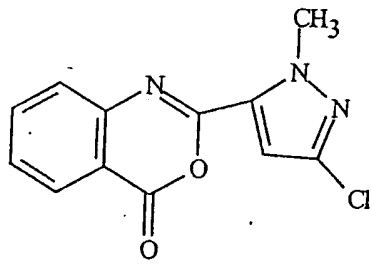
<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Br	CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	F	Cl	Cl	Br	F	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	F	Cl	Br	Br	F	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Cl
F	F	Br	Cl	Br	F	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Br
F	F	Br	Br	Br	F	Br	Br	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Cl
F	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Br
F	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br	Br	F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br	F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Br	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl	F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Br	F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	I	Cl	Cl	Br	I	Cl	Cl	F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	I	Cl	Br	Br	I	Cl	Br	F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Cl
F	I	Br	Cl	Br	I	Br	Cl	F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Br
F	I	Br	Br	Br	I	Br	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Cl	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Br	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Cl

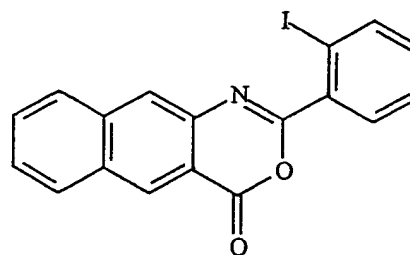
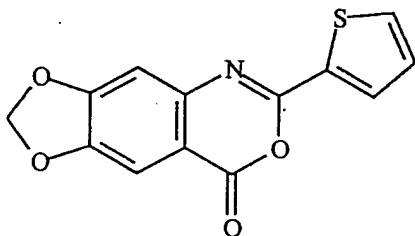
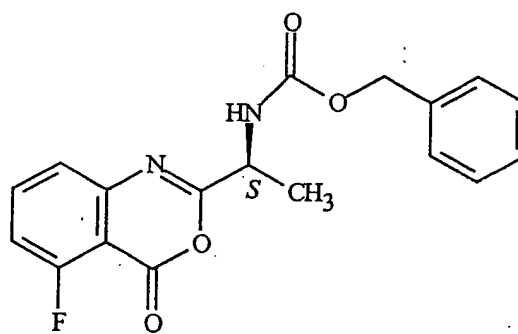
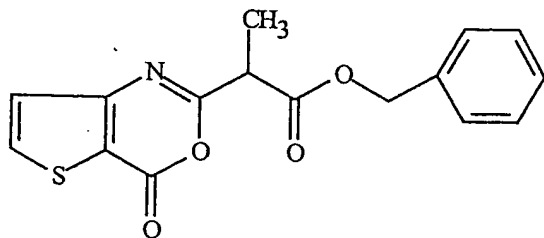
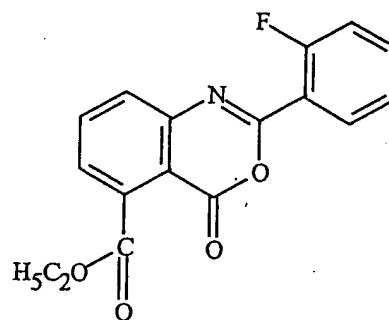
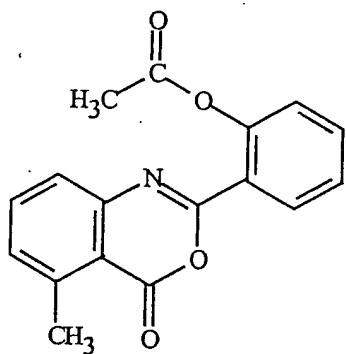
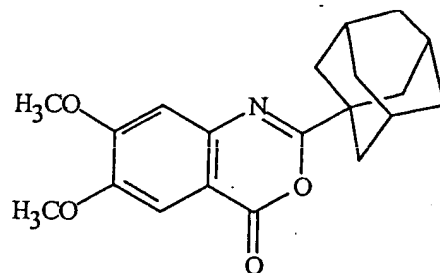
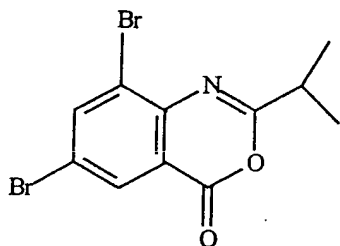
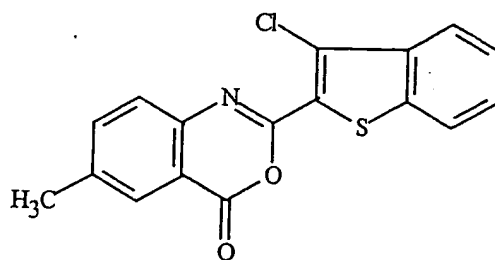
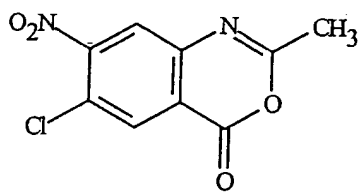
$R^4$	$R^5$	$R^9$	$R^7$	$R^4$	$R^5$	$R^9$	$R^7$	$R^4$	$R^5$	$R^9$	$R^7$
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Cl	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Br
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Br	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Br	F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Cl	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Cl	F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Br	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Br	F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Cl
								F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Br

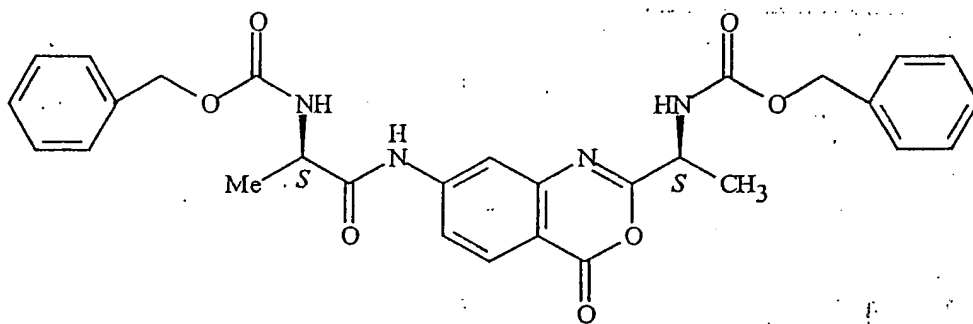
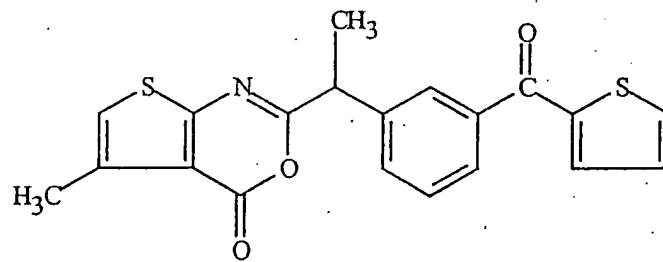
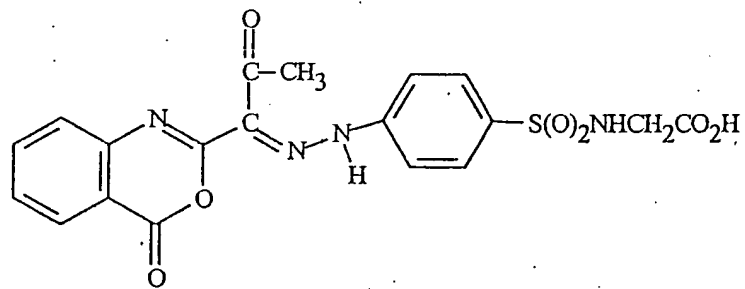
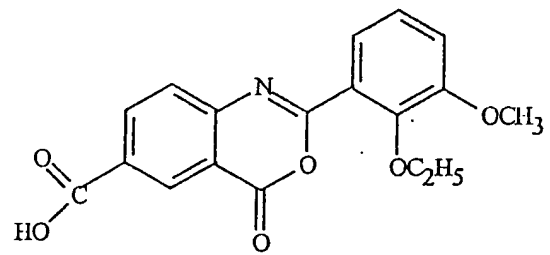
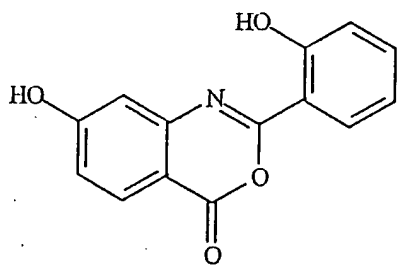
本發明之稠合噁嗪酮製備方法可用於製備可用作製備作物保護劑、醫藥及其他精密化學品用之中間物之各種式1化合物。展示列4列出可依據本發明之方法，自式2之相對應羧酸及式5之鄰-胺基羧酸製備之稠合噁嗪酮，包含可用於製備包含抗濾過性病毒、殺蟲劑、微生物、疥癬、殺黴菌劑及除草劑用途之產物。此等實例僅為說明用，而非用於限制本發明方法應用之不同範圍。可依據本發明之方法製備之其他化合物均可用於製備具有額外用途之醫藥產物，如抗腫瘤活性、抗過敏活性、蛋白酶抑制等。

#### 展示列4



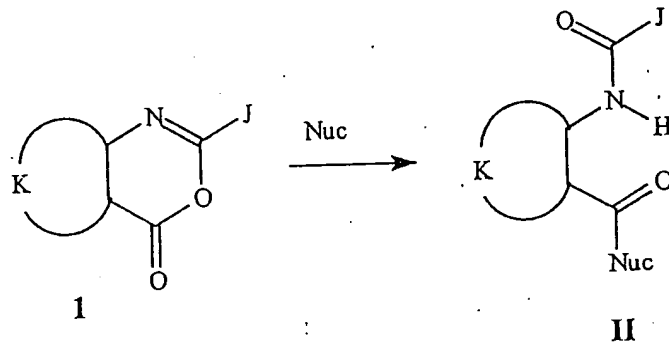






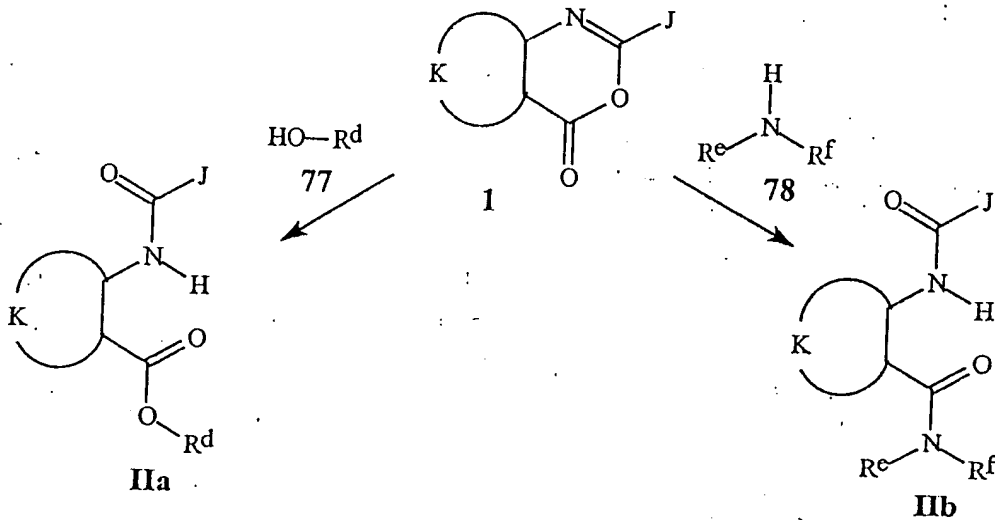
另外如反應圖 A 中所示，式 I 之化合物可藉由視情況在額外之鹼存在下與親核基 (Nuc) 反應製備式 II 之化合物。

## 反應圖 A



如反應圖 28 中所示，式 1 與式 77 之親核基 (其中  $R^d$  可為視情況取代之碳基團 (亦即醇) 反應，獲得式 IIa 之酯類。式 1 與式 78 之親核基 (其中  $R^e$  及  $R^f$  可獨立為 H 或視情況取代之碳基團 (亦即氨、一級胺或二級胺) 反應，獲得式 IIb 之醯胺。

## 反應圖 28

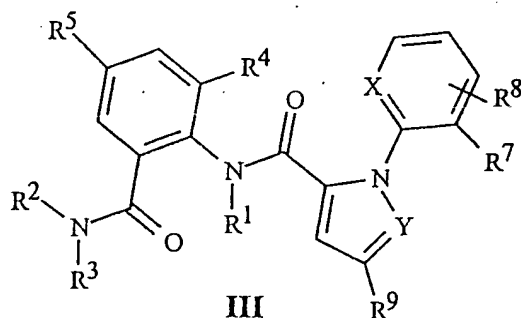


製備式 IIb 化合物之一般程序包含結合式 78 之胺與式 1 之稠合噁嗪酮。反應可純的進行或在各種適用之溶劑，包含乙腈、四氫呋喃、乙醚、二氯甲烷或氯仿中，且在室溫至溶劑回流溫度之最適溫度範圍下進行。針對雜環稠合噁嗪酮



化學之參考，見 Jakobsen 等人之有機生物及醫藥化學 (*Biorganic and Medicinal Chemistry*) 2000, 8, 2803 - 2812，且在此處提出供參考。

至於特別之實例，式 Ia 之化合物可用於製備式 III 之化合物。



其中

X 為 N 或 CR<sup>6</sup>；

Y 為 N 或 CH；

R<sup>1</sup> 為 H；

R<sup>2</sup> 為 H 或 CH<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基或鹵素；

R<sup>5</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基或鹵素；

R<sup>6</sup> 及 R<sup>7</sup> 係獨立為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素、CN 或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

R<sup>8</sup> 為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>2-4</sub> 鹵烯基、C<sub>2-4</sub> 鹵炔基、C<sub>3-6</sub> 鹵環烷基、鹵素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、

$C_{1-4}$  烷基胺基、 $C_{2-8}$  二烷基胺基、 $C_{3-6}$  環烷基胺基、  
 $(C_{1-4}$  烷基)( $C_{3-6}$  環烷基)胺基、 $C_{2-4}$  烷基羰基、 $C_{2-6}$  烷氧  
 基羰基、 $C_{2-6}$  烷基胺基羰基、 $C_{3-8}$  二烷基胺基羰基或  
 $C_{3-6}$  三烷基矽烷基；

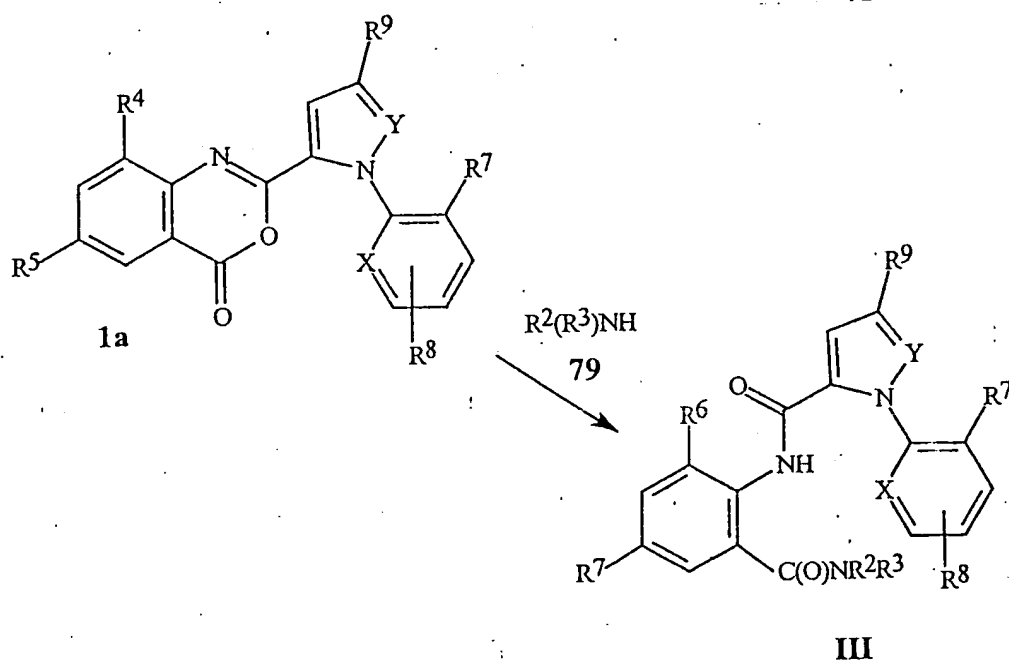
$R^9$  為  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $S(O)_pCF_3$ 、  
 $S(O)_pCHF_2$  或鹵素；且

$p$  為 0、1 或 2。

式 III 之化合物可用作殺蟲劑，例如 9/27/2001 公告之 PCT  
 Publication No. WO 01/70671、以及 9/21/2001 申請之美國專  
 利申請案第 60/324,173 號，9/21/2001 申請之美國專利申請  
 案第 60/323,941 號及 4/2/2002 申請之美國專利申請案第  
 60/369,661 號中之敘述。式 1a 及式 III 化合物之製備係敘述於  
 7/31/2002 申請之美國專利申請案第 60/400,356 號 [BA9307  
 US PRV]、及 2/11/2003 申請之美國專利申請案第 60/446,451  
 號 [BA9307 US PRV1]，且其全部在此提出供參考；以及  
 4/2/2002 申請之美國專利申請案第 60/369,659 號及 4/2/2002  
 申請之美國專利申請案第 60/369,660 號中。

式 III 之化合物可藉由使式 1a 之苯并噁嗪酮與式 79 之  $C_{1-6}$  烷  
 基胺與  $(C_{1-6}$  烷基)(甲基)胺反應製備，如反應圖 29 中所列。

## 反應圖 29



反應可純的進行或在各種適用之溶劑，包含乙腈、四氫呋喃、乙醚、二氯甲烷或氯仿中，且在室溫至溶劑回流溫度之最適溫度範圍下進行。苯并噁嗪酮與胺之一般反應產生鄰胺基苯甲醯胺為化學文獻中習知。針對苯并噁嗪酮化學之回顧，見 Jakobsen 等人之有機生物及醫藥化學 (*Biorganic and Medicinal Chemistry*) 2000, 8, 2095 - 2103，且再次提出供參考。亦見 Coppola, J. 之雜環化學 (*Heterocyclic Chemistry*) 1999, 36, 563 - 588。

需注意者為製備式 1a 或式 III 化合物之方法，其中 R<sup>9</sup> 為 CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 及鹵素。最佳者為製備式 1a 或式 III 化合物之方法，其中 R<sup>9</sup> 為 CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、Cl 或 Br。較佳者為製備式 1a 或式 III 化合物之方法，

其中

X為N；

Y為N；

R<sup>2</sup>為H或CH<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>為C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>4</sup>為CH<sub>3</sub>、F、Cl或Br；

R<sup>5</sup>為CF<sub>3</sub>、F、Cl、Br或I；

R<sup>7</sup>為Cl或Br；

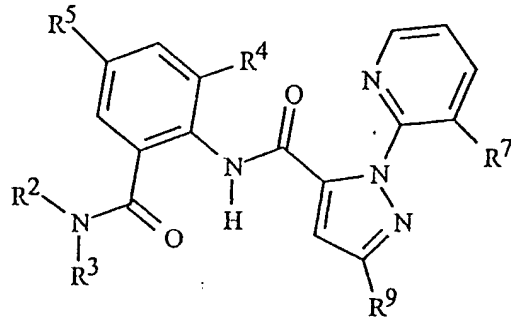
R<sup>8</sup>為H；及

R<sup>9</sup>為CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、Cl或Br。

亦需特別注意者為式III之化合物，其中R<sup>9</sup>為OCHF<sub>2</sub>。

藉由本文中所述之程序與技藝中已知之方法一起，可製備下表5之化合物。下列簡寫係用於下表中：t意指三級，s意指二級，n意指公稱，I意指異，Me意指甲基，Et意指乙基，Pr意指丙基，i-Pr意指異丙基且Bu意指丁基。

表 5



<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	H	Cl	Cl	F	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Et	H	Cl	Cl	F	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	Me	Cl	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	H	Br	Cl	F	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Et	H	Br	Cl	F	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	Me	Br	Cl	F	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	H	Cl	Cl	F	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Et	H	Cl	Cl	F	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	Me	Cl	Cl	F	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	H	Br	Cl	F	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Et	H	Br	Cl	F	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	Me	Br	Cl	F	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	H	Br	Cl	Cl	Cl	Me	H	Br

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Et	H	Br	Cl	Cl	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	Me	Br	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	H	Cl	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Et	H	Cl	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	H	Br	Cl	Cl	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Et	H	Br	Cl	Cl	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	Me	Br	Cl	Cl	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	H	Cl	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Et	H	Cl	Cl	Br	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	H	Br	Cl	Br	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Et	H	Br	Cl	Br	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	Me	Br	Cl	Br	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	H	Cl	Cl	Br	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Et	H	Cl	Cl	Br	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	H	Br	Cl	Br	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Et	H	Br	Cl	Br	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br



<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	H	Cl	Cl	I	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Et	H	Cl	Cl	I	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	H	Br	Cl	I	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Et	H	Br	Cl	I	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	H	Cl	Cl	I	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Et	H	Cl	Cl	I	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	H	Br	Cl	I	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Et	H	Br	Cl	I	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl

R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Et	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	Me	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	F	Cl	Me	H	Cl	Br	F	Cl	Me	H	Cl
F	F	Cl	Et	H	Cl	Br	F	Cl	Et	H	Cl
F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	Cl	Me	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Me	Cl
F	F	Cl	Me	H	Br	Br	F	Cl	Me	H	Br
F	F	Cl	Et	H	Br	Br	F	Cl	Et	H	Br
F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	Cl	Me	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Me	Br
F	F	Br	Me	H	Cl	Br	F	Br	Me	H	Cl
F	F	Br	Et	H	Cl	Br	F	Br	Et	H	Cl
F	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	Br	Me	Me	Cl	Br	F	Br	Me	Me	Cl
F	F	Br	Me	H	Br	Br	F	Br	Me	H	Br
F	F	Br	Et	H	Br	Br	F	Br	Et	H	Br
F	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	Br	Me	Me	Br	Br	F	Br	Me	Me	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br

R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Cl	Cl	Me	H	Cl	Br	Cl	Cl	Me	H	Cl
F	Cl	Cl	Et	H	Cl	Br	Cl	Cl	Et	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Me	Cl
F	Cl	Cl	Me	H	Br	Br	Cl	Cl	Me	H	Br
F	Cl	Cl	Et	H	Br	Br	Cl	Cl	Et	H	Br
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	Cl	Me	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Me	Br
F	Cl	Br	Me	H	Cl	Br	Cl	Br	Me	H	Cl
F	Cl	Br	Et	H	Cl	Br	Cl	Br	Et	H	Cl
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	Br	Me	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Me	Cl
F	Cl	Br	Me	H	Br	Br	Cl	Br	Me	H	Br
F	Cl	Br	Et	H	Br	Br	Cl	Br	Et	H	Br
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	Br	Me	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Me	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Br	Cl	Me	H	Cl	Br	Br	Cl	Me	H	Cl
F	Br	Cl	Et	H	Cl	Br	Br	Cl	Et	H	Cl
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	Cl	Me	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl
F	Br	Cl	Me	H	Br	Br	Br	Cl	Me	H	Br
F	Br	Cl	Et	H	Br	Br	Br	Cl	Et	H	Br
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	Cl	Me	Me	Br	Br	Br	Cl	Me	Me	Br
F	Br	Br	Me	H	Cl	Br	Br	Br	Me	H	Cl
F	Br	Br	Et	H	Cl	Br	Br	Br	Et	H	Cl
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	Br	Me	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Me	Cl
F	Br	Br	Me	H	Br	Br	Br	Br	Me	H	Br
F	Br	Br	Et	H	Br	Br	Br	Br	Et	H	Br
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	Br	Me	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Me	Br

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	I	Cl	Me	H	Cl	Br	I	Cl	Me	H	Cl
F	I	Cl	Et	H	Cl	Br	I	Cl	Et	H	Cl
F	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	Cl	Me	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Me	Cl
F	I	Cl	Me	H	Br	Br	I	Cl	Me	H	Br
F	I	Cl	Et	H	Br	Br	I	Cl	Et	H	Br
F	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	Cl	Me	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Me	Br
F	I	Br	Me	H	Cl	Br	I	Br	Me	H	Cl
F	I	Br	Et	H	Cl	Br	I	Br	Et	H	Cl
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	Br	Me	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Me	Cl
F	I	Br	Me	H	Br	Br	I	Br	Me	H	Br
F	I	Br	Et	H	Br	Br	I	Br	Et	H	Br

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	Br	Me	Me	Br	Br	I	Br	Me	Me	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl

R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Cl	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Cl	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl



<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Cl	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Cl	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
F	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
F	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br

<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>
F	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Br	F	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Br	Cl	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Br	Br	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
F	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
F	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Br	I	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCHF <sub>2</sub>	Me	Me	Br

## 伍、中文發明摘要：

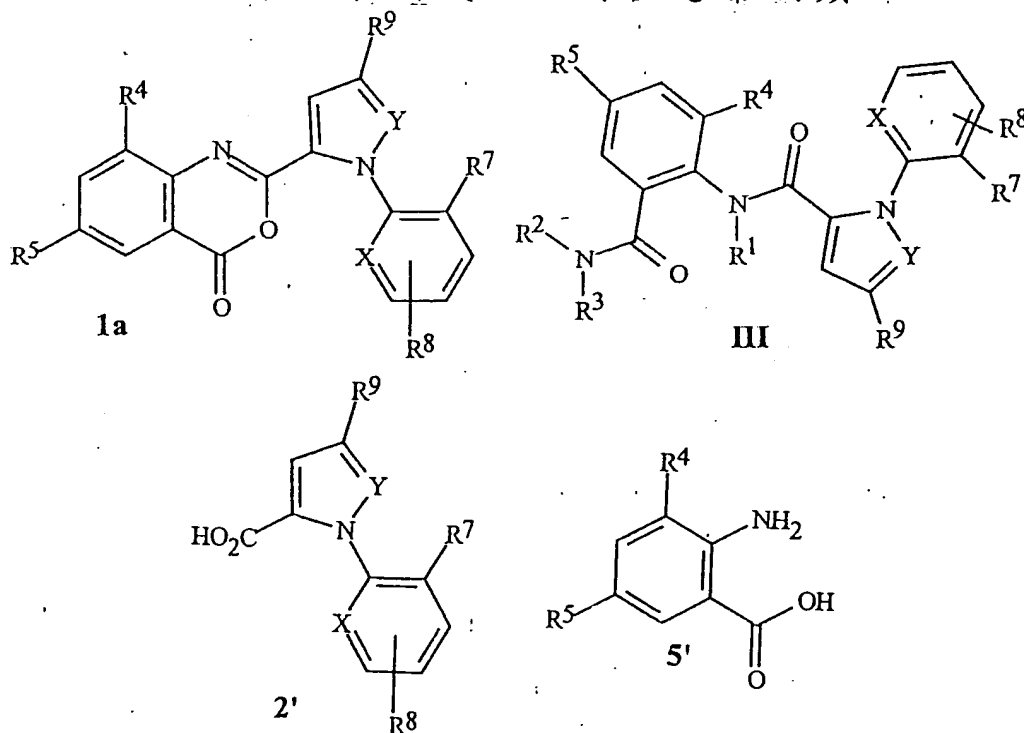
本發明係揭示一種製備稠合噁嗪酮類之方法，其中

(1)在視情況取代之吡啶化合物存在下，使羧酸與磺醯氯接觸，磺醯氯與羧酸之公稱莫耳比約為0.75至1.5；

(2)在視情況取代之吡啶化合物存在下，使(1)中製備之混合物與鄰-胺基芳系羧酸接觸，鄰-胺基芳系羧酸與(1)中進料之羧酸之公稱莫耳比約為0.8至1.2；及

(3)將額外之磺醯氯加至(2)中製備之混合物中，(3)中額外增加之磺醯氯與(1)中進料之羧酸之公稱莫耳比至少為約0.5。

本發明亦揭示一種使用式Ia化合物製備式III化合物之方法，其特徵為使用式LS(O)<sub>2</sub>Cl之化合物作為磺醯氯，以式2'之化合物作為羧酸，且以式5'之化合物作為鄰-胺基芳系羧酸，以上述之方法製備式Ia之稠合噁嗪酮類



其中L、X、Y及R<sup>1</sup>至R<sup>9</sup>均如揭示中之定義。

## 陸、英文發明摘要：

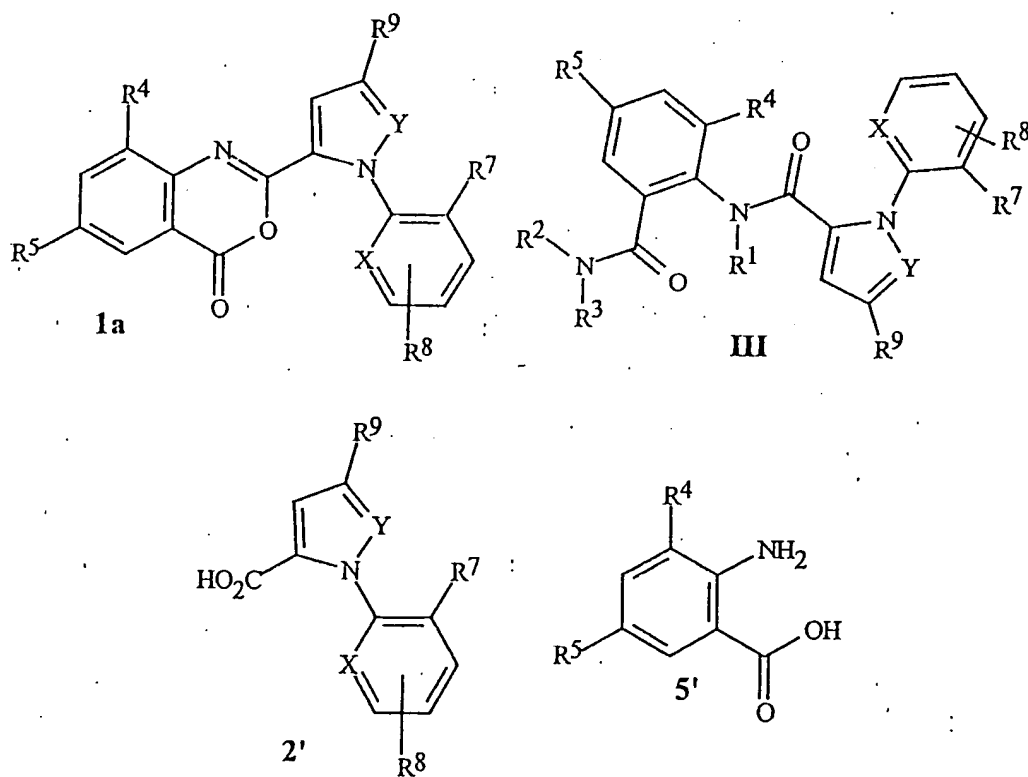
A method for preparing a fused oxazinone is disclosed in which

(1) a carboxylic acid is contacted with a sulfonyl chloride in the presence of an optionally substituted pyridine compound, the nominal mole ratio of sulfonyl chloride to carboxylic acid being from about 0.75 to 1.5;

(2) the mixture prepared in (1) is contacted with an *ortho*-amino aromatic carboxylic acid in the presence of an optionally substituted pyridine compound, the nominal mole ratio of the *ortho*-amino aromatic carboxylic acid to carboxylic acid charged in (1) being from about 0.8 to 1.2; and

(3) additional sulfonyl chloride is added to the mixture prepared in (2), the nominal mole ratio of additional sulfonyl chloride added in (3) to carboxylic acid charged in (1) being at least about 0.5.

Also disclosed is a method for preparing a compound of Formula III, using a compound of Formula 1a that is characterized by preparing the fused oxazinone of Formula 1a by the method above, using a compound of the formula  $LS(O)_2Cl$  as the sulfonyl chloride, a compound of Formula 2' as the carboxylic acid, and a compound of Formula 5' as the *ortho*-amino aromatic carboxylic acid



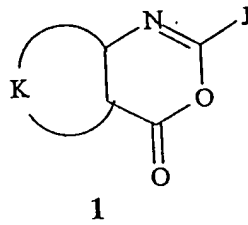
wherein L, X, Y and R<sup>1</sup> through R<sup>9</sup> are as defined in the disclosure.

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

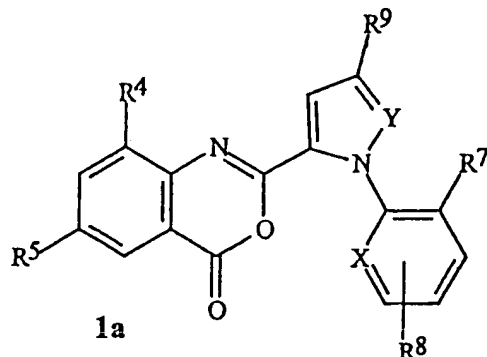
捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



化學式 1

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種製備式 1a 之稠合噁嗪酮之方法，



其中

X 為 N 或 CR<sup>6</sup>；

Y 為 N 或 CH；

R<sup>4</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基或鹵素；

R<sup>5</sup> 為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基或鹵素；

R<sup>6</sup> 及 R<sup>7</sup> 係獨立為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素、CN  
或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基；

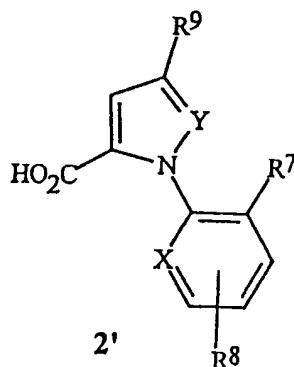
R<sup>8</sup> 為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、  
C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>2-4</sub> 鹵烯基、C<sub>2-4</sub> 鹵炔基、C<sub>3-6</sub> 鹵環烷  
基、鹵素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧  
基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺  
醯基、C<sub>1-4</sub> 烷基胺基、C<sub>2-8</sub> 二烷基胺基、C<sub>3-6</sub> 環烷基  
胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷基)(C<sub>3-6</sub> 環烷基)胺基、C<sub>2-4</sub> 烷基羰  
基、C<sub>2-6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>2-6</sub> 烷基胺基羰基、C<sub>3-8</sub> 二烷  
基胺基羰基或 C<sub>3-6</sub> 三烷基矽烷基；

$R^9$  為  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $S(O)_pCF_3$ 、  
 $S(O)_pCHF_2$  或 鹵素；且

$p$  為 0、1 或 2，

包括：

(1) 使式 2' 之羧酸



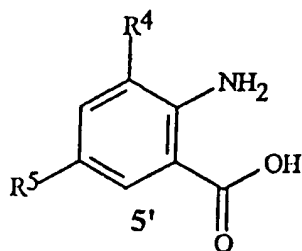
與式 4 之磺醯氯在視情況取代之吡啶化合物存在下接觸，  
 磺醯氯與羧酸之莫耳比為約 0.75 至 1.5，



4

其中 L 係選自視情況以一至三個獨立選自烷基或鹵素之  
 取代基取代之烷基、鹵烷基及苯基；

(2) 使 (1) 中製備之混合物在視情況取代之吡啶化合物存  
 在下，與式 5' 之鄰-胺基芳系羧酸接觸，



式 5' 之磷-胺基芳系羧酸與於 (1) 中進料之羧酸之莫耳比為約 0.8 至 1.2；及

(3) 將額外之磺醯氯加至 (2) 中製備之混合物中，於 (3) 中額外增加之磺醯氯與於 (1) 中進料之羧酸之莫耳比至少為約 0.5。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中

X 為 N；

Y 為 N；

R<sup>4</sup> 為 CH<sub>3</sub>、F、Cl 或 Br；

R<sup>5</sup> 為 CF<sub>3</sub>、F、Cl、Br 或 I；

R<sup>7</sup> 為 Cl 或 Br；

R<sup>8</sup> 為 H；及

R<sup>9</sup> 為 CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、Cl 或 Br。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中 (1) 中之磺醯氯與羧酸之莫耳比為約 1.0 至 1.5；(2) 中鄰-胺基芳系羧酸與 (1) 中進料之羧酸之莫耳比為約 0.9 至 1.1，(3) 中額外添加之磺醯氯與 (1) 中進料之羧酸之莫耳比為約 1.0 至 1.5。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中 (1) 中進料之視情況取代之吡啶化合物對 (1) 中進料之羧酸之莫耳比為約 1.0 至 2.0；於 (2) 中額外進料視情況取代之吡啶化合物；且 (2) 中進料之額外視情況取代之吡啶化合物對 (1) 中進料之羧酸之莫耳比為約 2.0 至 4.0。