



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112324** (13) **C2**
(51) МПК
C07C 45/68 (2006.01)
C07C 49/80 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

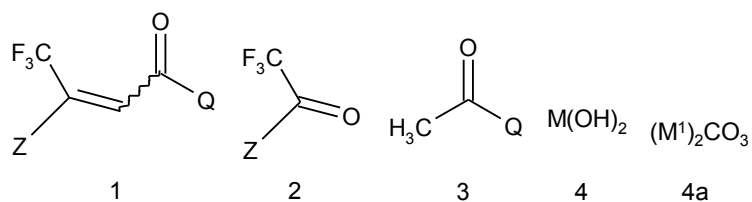
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 04183	(72) Винахідник(и): Енніс Гері Девід (US/US)
(22) Дата подання заявки: 08.04.2009	(73) Власник(и): Е.І. ДЮ ПОН ДЕ НЕМУР ЕНД КОМПАНІ, 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.08.2016	(74) Представник: Пригоф Сергій Олександрович, реєстр. №213
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/043,452, 60/080,437	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: PARRILLA A ET AL: "Synthesis of trifluoromethyl ketones as inhibitors of antennal esterases of insects", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol.2, no. 4, 1 April 1994 (1994-04-01), pages 243-252 CREARY, X.: "Reaction of Organometallic Reagents with Ethyl Trifluoroacetate and Diethyl Oxalate. Formation of Trifluoromethyl Ketones and alpha-Keto Esters via Stable Tetrahedral Adducts", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 52, 31 December 1987 (1987-12-31), pages 5026-5030 KONNO, T.; TAKENANA, T. ET AL: "Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Formate Reduction of Fluorine-Containing Allylic Mesylate. A New Entry for the Construction of a Tertiary Carbon Attached with a Fluoralkyl Group" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 71, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 2545-3550 WO 2009/025983 A2, 26.02.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.04.2008, 14.07.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2014, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2016, Бюл.№ 16	
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201011787, 04.10.2010	

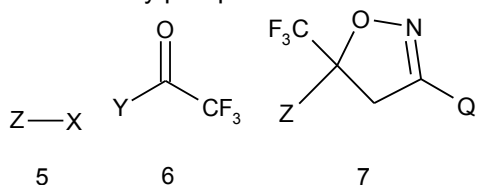
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-ТРИФТОРМЕТИЛЬНИХ ХАЛКОНІВ**(57) Реферат:**

Розкритий винахід являє собою спосіб одержання сполуки Формули 1, де Q і Z є такими, як визначено у розкритті, що включає дистиляцію води із суміші, яка містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що містить гідроксиди лужноземельного металу Формули 4, де М являє собою Ca, Sr або Ba, карбонати лужного металу Формули 4а, де М¹ являє собою Li, Na або K, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

UA 112324 C2



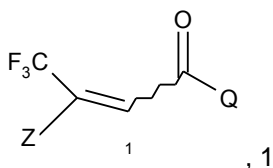
Також розкритий винахід являє собою спосіб одержання сполуки Формули 2, при якому (1) формують реакційну суміш, що містить реактив Гріньяра, отриманий приведенням у контакт сполуки Формули 5, де X являє собою Cl, Br або I, з металевим магнієм або алкілмагній-галогенідом в присутності ефірного розчинника, і потім (2) приводять у контакт реакційну суміш зі сполукою Формули 6, де Y являє собою OR¹¹ або NR¹²R¹³, і R¹¹, R¹² і R¹³ є такими як визначено у розкритті.



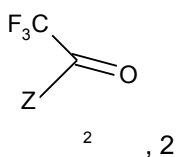
Додатково даний винахід розкриває спосіб одержання сполуки Формули 7, де Q і Z є такими, як визначено у розкритті, коли застосовують сполуку Формули 1, що відрізняється одержанням сполуки Формули 1 способом, розкритим вище або застосовують сполуку Формули 1, отриману способом, розкритим вище.

Даний винахід стосується способу одержання 3-трифторметильних халконів і трифторацегильних проміжних сполук. Даний винахід також стосується нових трифторацетильних і галосполук, застосовних як вихідні речовини та проміжні сполуки для раніше описаного способу.

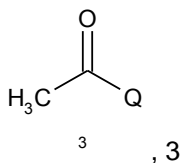
5 Даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки Формули 1



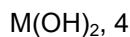
10 де
Z являє собою факультативно заміщений феніл; і
Q являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно заміщений; що включає етап, на якому дистилюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2



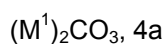
15 сполуку Формули 3



20 основу, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає гідроксиди лужноземельного металу Формули 4



25 де M являє собою Ca, Sr або Ba, карбонати лужного металу Формули 4a



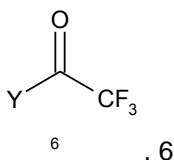
30 де M¹ являє собою Li, Na або K,
1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки Формули 2, де Z являє собою факультативно заміщений феніл, що включає етапи, на яких (1) формують реакційну суміш, що містить реактив Гріньяра, отриманий зі сполуки Формули 5

35 Z-X, 5

де X являє собою Cl, Br або I, приведенням у контакт сполуки Формули 5 з

40 (a) металевим магнієм або
(b) галогенідом алкілмагнію
у присутності ефірного розчинника; та потім (2) приводять у контакт реакційну суміш зі сполукою Формули 6

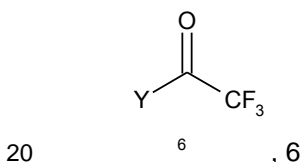


- де
 Y являє собою OR^{11} або $NR^{12}R^{13}$;
 5 R^{11} являє собою C_1 - C_5 алкіл; і
 R^{12} і R^{13} являють собою незалежно C_1 - C_2 алкіл; або R^{12} і R^{13} взяті разом як -
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки Формули 2, де Z являє собою
 феніл, що факультативно має до 5 замісників, незалежно вибраних з R^2 ; і кожен R^2 являє собою
 10 незалежно F, Cl, Br, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 фторалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо
 або C_1 - C_6 фторалкілтіо, що включає етапи, на яких
 (1) формують реакційну суміш, що містить реактив Грін'єра, отриманий зі сполуки Формули 5

Z-X, 5
 15

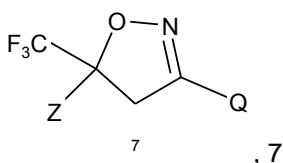
де X являє собою I, приведенням у контакт сполуки Формули 5 з 5 (a) металевим магнієм
 або (b) галогенідом алкілмагнію у присутності ефірного розчинника; та потім (2) приводять у
 контакт реакційну суміш зі сполукою Формули 6



- де
 Y являє собою OR^{11} або $NR^{12}R^{13}$;
 R^{11} являє собою C_1 - C_5 алкіл; і
 25 R^{12} і R^{13} являють собою незалежно C_1 - C_2 алкіл; або R^{12} і R^{13} взяті разом як -
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -.

Даний винахід також стосується розкритого вище способу одержання сполуки Формули 1 зі
 сполуки Формули 2 і сполуки Формули 3, де спосіб додатково відрізняється тим, що одержують
 сполуку Формули 2 зі сполук Формул 5 і 6 за допомогою способу, розкритого вище.

30 Даний винахід також стосується способу одержання сполуки Формули 7



- де
 35 Z являє собою факультативно заміщений феніл; і
 Q являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно заміщений; із застосуванням
 сполуки Формули 1. Спосіб відрізняється етапами, на яких (a) одержують сполуку Формули 1 за
 допомогою способу, розкритого вище, або (b) застосовують, як зазначену сполуку Формули 1,
 сполуку Формули 1, отриману за допомогою способу, розкритого вище.
 40 Даний винахід також стосується нових сполук Формул 2 і 5, застосованих як вихідні речовини
 для раніше описаних способів.

Застосовувані тут вирази "включає", "що включає", "містить", "що містить", "мас" "що має",
 "вміщує" або "що вміщує", або будь-який інший їхній варіант, призначені, щоб розглядати
 невиняткове включення. Наприклад, композиція, суміш, процес, спосіб, виріб або прилад, що
 45 включає перелік елементів, не обов'язково обмежується тільки тими елементами, а може
 включати й інші елементи, явно не перелічені або властиві такій композиції, суміші, процесу,
 способу, виробу або приладу. Крім того, якщо прямо не зазначене інше, "або" стосується або,
 що включає, і або, що не виключає. Наприклад, умова А або В задовольняє одному з

наступного: А - істина (або є присутньою), і В - хибність (або не є присутньою), А - хибність (або не є присутньою), і В - хибність (або є присутньою), і А, і В - хибність (або є присутніми).

Також, форми однини попереднього елемента або компонента даного винаходу призначені, щоб бути необмежуваними відносно числа прикладів (тобто, подій) елемента або компонента.

5 Тому форму однини варто читати як таку, що включає один або щонайменше один, і форма однини слова елемента або компонента також включає множину, якщо явно не мається на увазі однина.

У вищевикладених перерахуваннях вираз "алкіл", застосовуваний або самостійно, або в сполученні слів, таких як "алкілтіо" або "галоалкіл", включає нерозгалужений або розгалужений алкіл, такий як метил, етил, n-пропіл, n-пропіл або різні ізомери бутилу, пентилу або гексилу.

10 "Алкокси" включає, наприклад, метокси, етокси, n-пропілокси, ізопропілокси та різні ізомери бутокси, пентокси та гексилокси. "Алкілтіо" включає розгалужені або нерозгалужені алкілтіо частини, такі як метилтіо, етилтіо і різні ізомери пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо та гексилтіо. "Алкілсульфініл" включає обидва енантіомери алкілсульфінільної групи. Приклади "алкілсульфінілу" включають $\text{CH}_3\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)-}$ і різні ізомери бутилсульфінілу, пентилсульфінілу та гексилсульфінілу. Приклади "алкілсульфонілу" включають $\text{CH}_3\text{S(O)}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)}_2-$ і різні ізомери бутилсульфонілу, пентилсульфонілу та гексилсульфонілу. "Алкіламіно", "діалкіламіно" і подібне визначається аналогічно вищевикладеним прикладам.

20 "Циклоалкіл" включає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Вираз "алкілциклоалкіл" означає алкільну заміну у циклоалкільній частини та включає, наприклад, етилциклопропіл, ізопропілциклобутил, 3-метилциклопентил і 4-метилцилогексил. Вираз "циклоалкілалкіл" означає циклоалкільну заміну в алкільній частини. Приклади "циклоалкілалкілу" включають циклопропілметил, циклопентилетил і інші циклоалкільні частини, зв'язані з нерозгалуженими або розгалуженими алкільними групами.

Вираз "галоген", або самостійно або в сполученні слів, таких як "галоалкіл", або коли застосовують в описах, таких як "алкіл, заміщений галогеном", включає фтор, хлор, бром або йод. Додатково, коли застосовують у сполученні слів, таких як "галоалкіл", або коли застосовують в описах, таких як "алкіл, заміщений галогеном", зазначений алкіл може бути частково або повністю заміщений атомами галогенів, що можуть бути однаковими або різними. Подібним чином "фторалкіл" означає зазначений алкіл, що може бути частково або повністю заміщений атомами фтору. Приклади "галоалкілу" або "алкілу, заміщеного галогеном" включають $\text{F}_3\text{C-}$, ClCH_2- , CF_3CH_2- і CF_3CCl_2- . Вираз "галоциклоалкіл", "галоалкокси", "галоалкілтіо", "галоалкілсульфініл", "галоалкілсульфоніл" і подібне визначаються аналогічно виразу "галоалкіл". Приклади "галоалкокси" включають $\text{CF}_3\text{O-}$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O-}$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ і $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O-}$. Приклади "галоалкілтіо" включають $\text{CCl}_3\text{S-}$, $\text{CF}_3\text{S-}$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S-}$ і $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$. Приклади "галоалкілсульфінілу" включають $\text{CF}_3\text{S(O)-}$, $\text{CCl}_3\text{S(O)-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$ і $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)-}$. Приклади "галоалкілсульфонілу" включають $\text{CF}_3\text{S(O)}_2-$, $\text{CCl}_3\text{S(O)}_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$ і $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)}_2-$. Вираз "галодіалкіламіно" означає діалкіламіно, де щонайменше один з амінокомпонентів є заміщеним щонайменше одним галогеном. Приклади "галодіалкіламіно" включають $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ і $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{N-}$.

"Алкілкарбоніл" означає нерозгалужені або розгалужені алкільні частини, зв'язані з C(=O) частиною. Приклади "алкілкарбонілу" включають $\text{CH}_3\text{C(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)-}$ і $(\text{CH}_3)_2\text{CHC(=O)-}$. Приклади "алкоксикарбонілу" включають $\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(=O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC(=O)-}$ і різні ізомери бутокси або пентоксикарбонілу.

У даному розкритті та формулі винаходу, радикали " SO_2 " і " S(O)_2 " означають сульфоніл, " -CN " означає ціано, " -NO_2 " означає нітро, та " -OH " означає гідрокси.

Загальне число вуглецевих атомів у групі замісника вказується за допомогою префіксу " C_i - C_j ", де і та j дорівнюють числам від 1 до 9. Наприклад, C_1 - C_4 алкілсульфоніл означає метилсульфоніл-бутилсульфоніл, включаючи можливі ізомери. C_2 алкоксикарбоніл означає $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$; C_3 алкоксикарбоніл означає $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)-}$; і C_4 алкоксикарбоніл включає $(\text{CH}_3)_2\text{CHC(O)-}$ і $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)-}$.

Коли сполука заміщена замісником, що містить індекс, який показує, що число зазначених замісників може перевищувати 1, зазначені замісники (коли вони перевищують 1) незалежно вибрані з групи визначених замісників, наприклад, для $(\text{R}^v)_r$ у U-1 Додатку 1 r дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5. Коли група включає замісник, що може бути воднем (наприклад, $\text{-NR}^4\text{R}^5$ у визначенні R^3 , де R^4 або R^5 можуть бути воднем у варіанті здійснення 2), тоді, коли даний замісник взятий як водень, визнають, що це еквівалентно тому, коли зазначена група є незаміщеною. Коли перемінна група, як показано, є факультативно приєднаною в положення, наприклад $(\text{R}^v)_r$ у U-41 Додатку 1, де r може дорівнювати 0, тоді у положенні може бути водень, навіть якщо не

згаданий у визначенні перемінної групи. Коли одне або більше положень у групі зазначені як "такі, що не заміщені" або "незаміщені", тоді атоми водню приєднуються, щоб зайняти будь-яку вільну валентність.

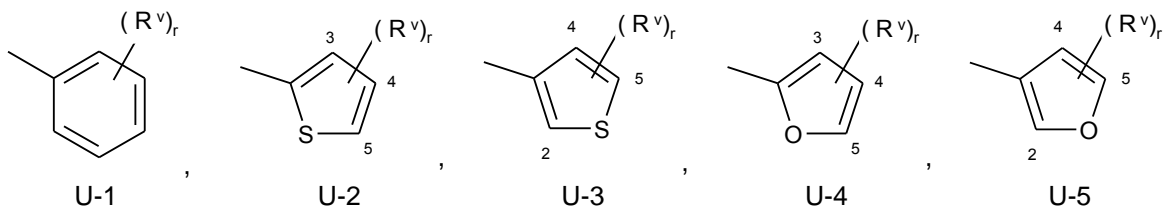
Вираз "гетероциклічне кільце" або "гетероцикл" означає кільце або кільце, у якому щонайменше один атом, що формує основу кільця, не є вуглецем, наприклад азот, кисень або сірка. Типово гетероциклічне кільце включає не більше ніж 4 азоту, не більше ніж 2 кисні і не більше ніж 2 сірки. Вираз "член кільця" стосується атома або іншої частини (наприклад, $C(=O)$, $C(=S)$, $S(O)$ або $S(O)_2$), що формує основу кільця. Якщо не зазначене інше, то гетероциклічне кільце може бути насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим кільцем, і, крім того, ненасичене гетероциклічне кільце може бути частково ненасиченим або повністю ненасиченим. Тому перерахування "гетероциклічне кільце" не вказуючи, насичене воно або ненасичене, є синонімом перерахуванню "насичене або ненасичене гетероциклічне кільце". Коли повністю ненасичене гетероциклічне кільце задовольняє правилу Хюккеля, тоді зазначене кільце також називається "гетероароматичне кільце" або "ароматичне гетероциклічне кільце". "Ароматичне" вказує на те, що кожен з атомів кільця знаходиться в основному в одній і тій же площині та має р-орбіталь, перпендикулярну площині кільця, і що $(4n+2)$ π електрони, де n є позитивним цілим числом, зв'язані з кільцем, підкорюючись правилу Хюккеля. Якщо не зазначене інше, гетероциклічні кільця та кільцеві системи можуть бути приєднані через будь-який доступний вуглець або азот шляхом заміщення водню на зазначений вуглець або азот.

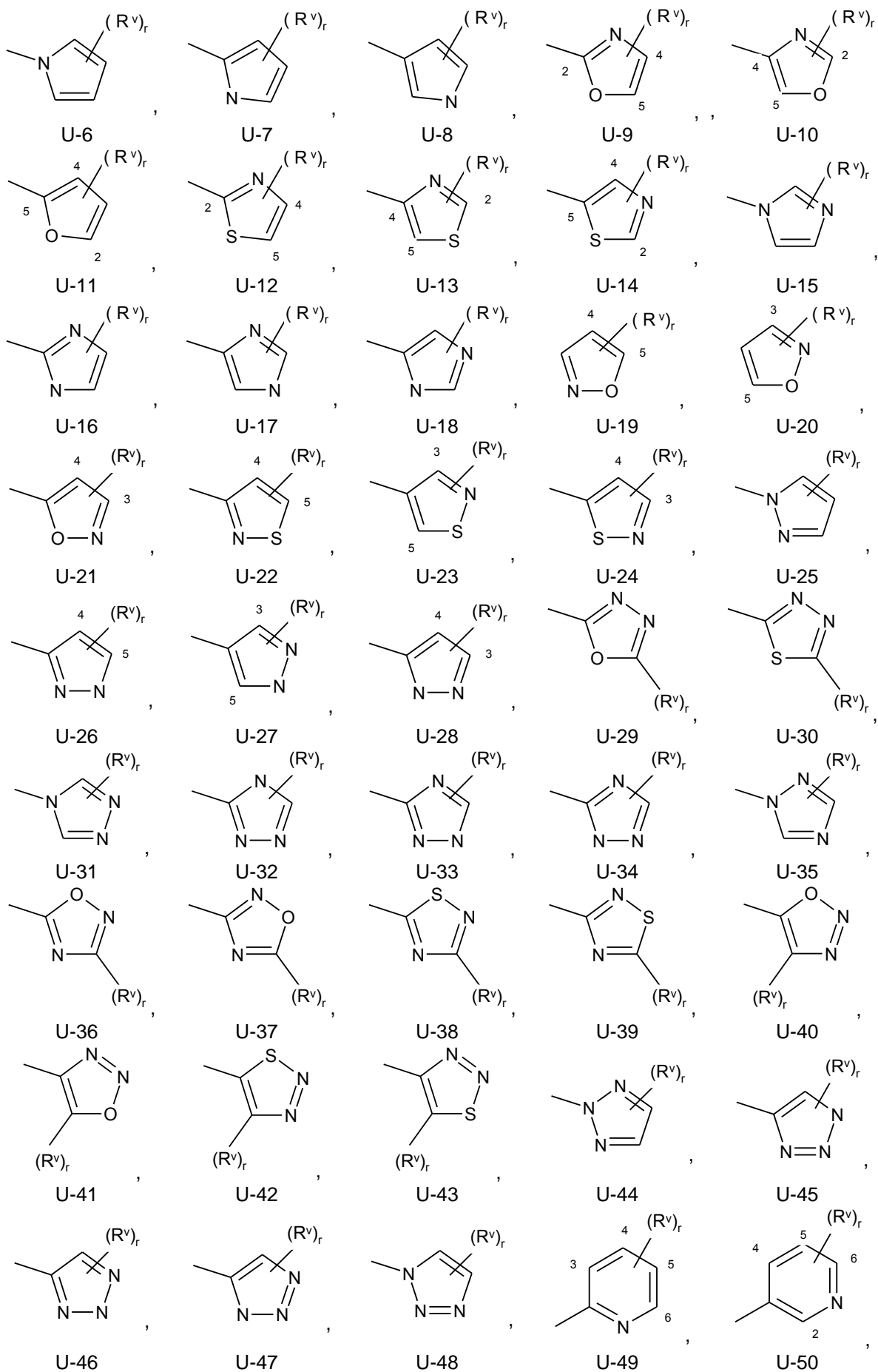
Вираз "факультативно заміщений" в поєднанні з фенілом або 1-нафталенілом у визначеннях Z і Q стосується груп, що є незаміщеними або мають щонайменше один неводневий замісник. Оскільки Z і Q є периферійними для частин молекул, що піддаються реакції в даних способах, дуже широкий діапазон як кількості, так і типів замісників відповідає даним способам. Застосовувані тут наступні визначення варто застосовувати, якщо не зазначене інше. Вираз "факультативно заміщений" застосовують взаємозамінно з фразою "заміщений або незаміщений" або з виразом "(не)заміщений". Якщо не зазначено інше, факультативно заміщена група може мати замісник у кожному положенні групи, що може заміщатися, і кожен замісник є незалежним від іншого.

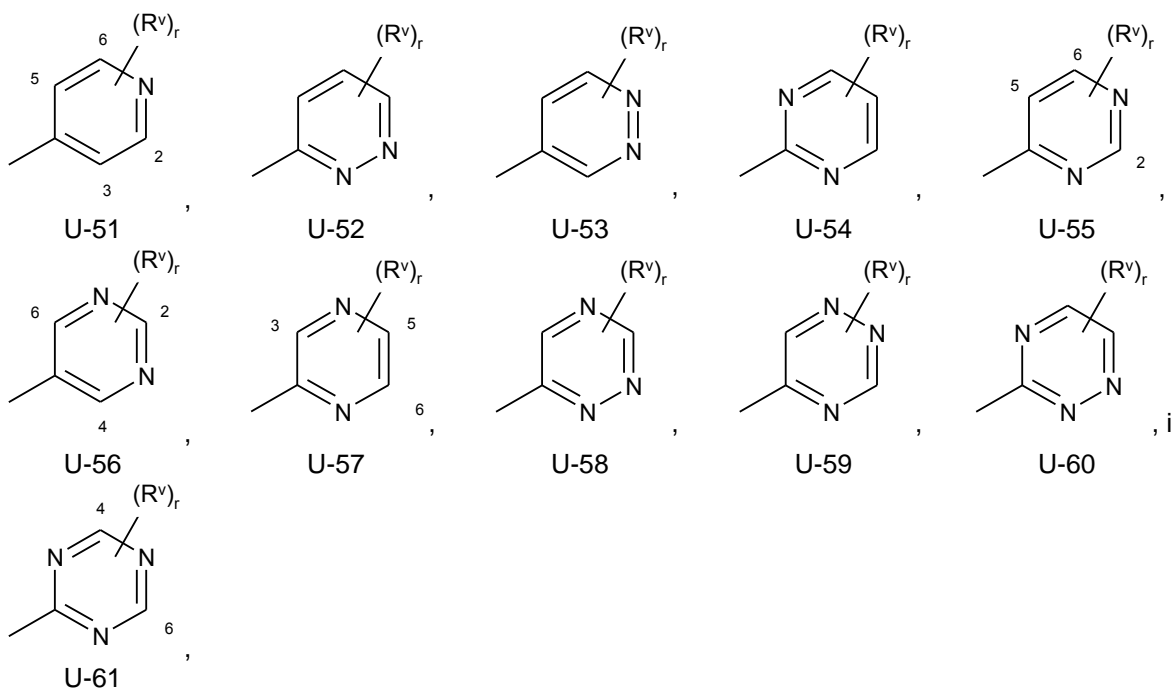
Коли R^3 або Q^1 являє собою 5- або 6-членне азотовмісне гетероциклічне кільце, воно може бути приєднане до залишку Формули 1 через будь-який доступний вуглецевий або азотний атом кільця, якщо не описано інше. Як відзначено у варіанті здійснення 1В, R^3 або Q^1 може бути (серед інших) фенілом, факультативно заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи замісників, як визначено у варіанті здійснення 1В. Прикладом фенілу, факультативно заміщеного від одного до п'яти замісниками, є кільце, проілюстроване як U-1 у Додатку 1, де R^v є таким, як визначено у варіанті здійснення 1В для R^3 або Q^1 , і r дорівнює цілому числу від 0 до 5.

Як відзначено вище, R^3 або Q^1 може бути (серед інших) 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, що може бути насиченим або ненасиченим, факультативно заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи замісників, як визначено у варіанті здійснення 2. Приклади 5- або 6-членного ненасиченого ароматичного гетероциклічного кільця, факультативно заміщеного від одного або більше замісниками, включають кільця U-2 - U-61, проілюстровані в Додатку 1, де R^v являє собою будь-який замісник, як визначено у варіанті здійснення 2 для R^3 або Q^1 , і r дорівнює цілому числу від 0 до 4, обмежений числом доступних положень у кожній U групі. Оскільки U-29, U-30, 11-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 і U-43 мають тільки одне доступне положення, для цих U груп r обмежено цілими числами 0 або 1, і r , рівне 0, означає, що U група є незаміщеною, та водень присутній у положенні, що позначено $(R^v)_r$.

Додаток 1





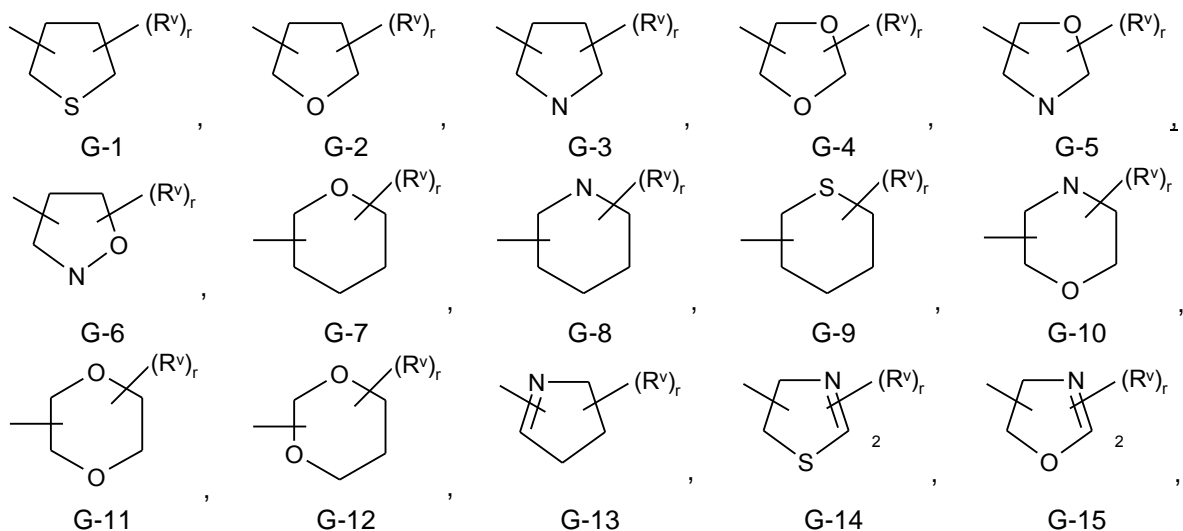


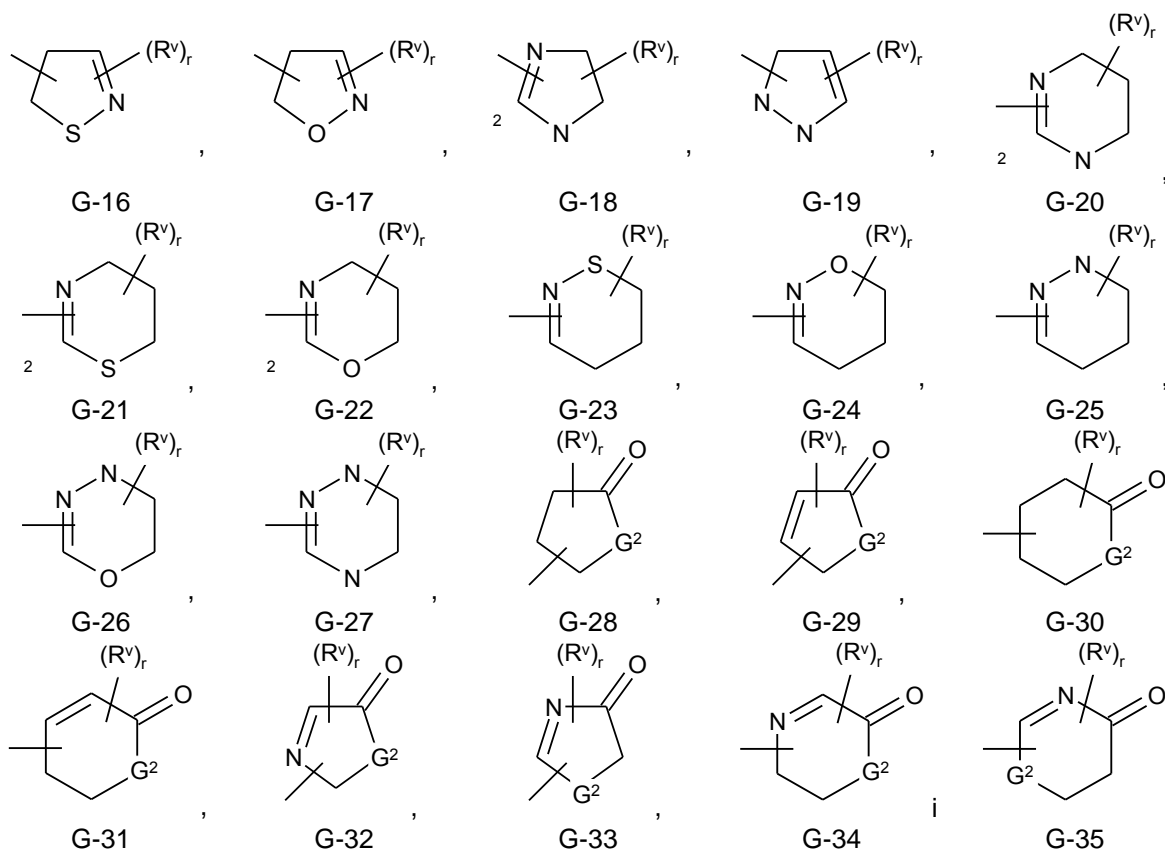
Потрібно відзначити, що коли R^3 або Q^1 є 5- або 6-членним насиченим або ненасиченим неароматичним гетероциклічним кільцем, факультативно заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи замісників, як визначено у варіанті здійснення 2 для R^3 або Q^1 , один або два вуглецеві члени кільця гетероциклу можуть факультативно бути в окисненій формі карбонільної частини.

Приклади 5- або 6-членного насиченого або неароматичного ненасиченого гетероциклічного кільця включають кільця G-1 - G-35, як проілюстровано в Додатку 2. Потрібно відзначити, що коли точка приєднання на G групі проілюстрована як рухома, G група може бути приєднана до залишку Формули 1 через будь-який доступний вуглець або азот G групи за допомогою заміщення атома водню. Факультативні замісники, що відповідають R^v , можуть бути приєднані до будь-якого доступного вуглецю або азоту за допомогою заміщення атома водню. Для даних G кілець, r типowo дорівнює цілому числу від 0 до 4, обмежене числом доступних положень на кожній G групі.

Потрібно відзначити, що коли R^3 або Q включають кільце, вибране з G-28 - G-35, G^2 вибрано з O, S або N. Потрібно відзначити, що коли G^2 є N, атом азоту може повністю заповнити свою валентність заміщенням або H, або замісниками, що відповідають R^v , як визначено у варіанті здійснення 1B.

Додаток 2





Потрібно відзначити, що коли R^v є Н при приєднанні до атома, це рівносильно тому, якщо зазначений атом є незаміщеним. Атоми азоту, що потребують заміщення, щоб заповнити їх валентність, заміщаються Н або R^v . Потрібно відзначити, що коли точка приєднання між $(R^v)_r$ і U групою проілюстрована як рухома, $(R^v)_r$ може приєднуватися до будь-якого доступного атома вуглецю або атома азоту U групи. Потрібно відзначити, що, коли точка приєднання на U групі проілюстрована як рухома, U група може бути приєднана до залишку Формули 1 через будь-який доступний вуглець або азот U групи за допомогою заміщення атома водню. Потрібно відзначити, що деякі U групи можуть бути заміщені тільки менше ніж 4 R^v групами (наприклад, U-2 - U-5, U-7 - U-48 і U-52 - U-61).

Різноманітні синтетичні способи відомі в даній галузі техніки для забезпечення одержання ароматичних і неароматичних гетероциклічних кілець; на більш широкі огляди дивись восьмий том видань Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1984 і дванадцятий том видань Comprehensive Heterocyclic Chemistry //, A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven editors-in-chief, Pergamon Press, Oxford, 1996.

У деяких випадках тут співвідношення викладені як одиночні числа, що порівнянні з числом 1; наприклад, співвідношення 4 означає 4:1.

У контексті даного винаходу "декантатор" стосується пристрою, здатного роздільно видаляти верхню (тобто, меншої щільності) рідку фазу і/або нижню (тобто, більшої щільності) рідку фазу з рідини (наприклад, азеотропний конденсат), що містить дві рідкі фази. Пастка Діна-Старка являє приклад одного типу декантатора.

Варіанти здійснення даного винаходу включають:

Варіант здійснення 1. Спосіб, описаний у короткому описі винаходу, одержання сполуки Формули 1, що включає етап, на якому дистиллюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу й апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Варіант здійснення 1А. Спосіб варіанта здійснення 1, де основа являє собою гідроксид лужноземельного металу Формули 4, і суміш додатково включає полярний апротонний розчинник.

Варіант здійснення 1В. Спосіб варіанта здійснення 1, де основа включає карбонат лужного металу Формули 4а.

Варіант здійснення 1С. Спосіб варіанта здійснення 1, де основа включає 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або їх суміш.

Варіант здійснення 1D. Спосіб, описаний у Короткому описі винаходу, одержання сполуки Формули 7, застосовуючи сполуку Формули 1, спосіб відрізняється тим, що одержують сполуку Формули 1 способом варіанта здійснення 1.

Варіант здійснення 1E. Спосіб, описаний у Короткому описі винаходу, одержання сполуки Формули 7, застосовуючи сполуку Формули 1, спосіб відрізняється тим, що одержують сполуку Формули 1 способом варіанта здійснення 1A.

Варіант здійснення 1F. Спосіб, описаний у Короткому описі винаходу, одержання сполуки Формули 7, застосовуючи сполуку Формули 1, спосіб відрізняється тим, що одержують сполуку Формули 1 способом варіанта здійснення 1B.

Варіант здійснення 1G. Спосіб, описаний у короткому описі винаходу, одержання сполуки Формули 7, застосовуючи сполуку Формули 1, спосіб відрізняється тим, що одержують сполуку Формули 1 способом варіанта здійснення 1C.

Варіант здійснення 2. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1-1G, де Q являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно має до 4 замісників, незалежно вибраних з R³;

кожен R³ являє собою незалежно галоген, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галоалкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆галоалкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₆галоалкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₃-C₆циклоалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галоалкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₂-C₇алкілкарбоніл, C₂-C₇галоалкілкарбоніл, C₁-C₆галоалкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галоалкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галоалкілсульфоніл, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=W)OR⁵, -CN, -OR¹¹ або -NO₂; або фенільнс кільце або 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, кожне кільце факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галоалкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆галоциклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галоалкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галоалкілтіо, C₁-C₆алкілсульфінілу, C₁-C₆галоалкілсульфінілу, C₁-C₆алкілсульфонілу, C₁-C₆галоалкілсульфонілу, -CN, -NO₂, -N(R⁴)R⁵, -C(=W)N(R⁴)R⁵, -C(=O)OR⁵ і R⁷; кожен R⁴ являє собою незалежно H, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₄-C₇алкілциклоалкіл, C₄-C₇циклоалкілалкіл, C₂-C₇алкілкарбоніл або C₂-C₇алкоксикарбоніл;

кожен R⁵ являє собою незалежно H; або C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₄-C₇алкілциклоалкіл або C₄-C₇циклоалкілалкіл, кожен факультативно заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R⁶;

кожен R⁶ являє собою незалежно галоген, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆алкіламіно, C₂-C₈діалкіламіно, C₃-C₆циклоалкіламіно, C₂-C₇алкілкарбоніл, C₂-C₇алкоксикарбоніл, C₂-C₇алкіламінокарбоніл, C₃-C₉діалкіламінокарбоніл, C₂-C₇галоалкілкарбоніл, C₂-C₇галоалкоксикарбоніл, C₂-C₇галоалкіламінокарбоніл, C₃-C₉галоалкіламінокарбоніл, -OH, -NH₂, -CN або -NO₂; або Q¹;

кожен R⁷ являє собою незалежно фенільне кільце або піридинільне кільце, кожне кільце факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R⁸;

кожен R⁸ являє собою незалежно галоген, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галоалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галоалкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галоалкілтіо, C₁-C₆алкілсульфініл, C₁-C₆галоалкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₁-C₆галоалкілсульфоніл, C₁-C₆алкіламіно, C₂-C₆діалкіламіно, C₂-C₄алкілкарбоніл, C₂-C₄алкоксикарбоніл, C₂-C₇алкіламінокарбоніл, C₃-C₇діалкіламінокарбоніл, -OH, -NH₂, -C(=O)OH, -CN або -NO₂;

кожен Q¹ являє собою незалежно фенільне кільце або 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, кожне кільце факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆галоалкілу, C₃-C₆циклоалкілу, C₃-C₆галоциклоалкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галоалкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆галоалкілтіо, C₁-C₆алкілсульфінілу, C₁-C₆галоалкілсульфінілу, C₁-C₆алкілсульфонілу, C₁-C₆галоалкілсульфонілу, C₁-C₆алкіламіно, C₂-C₆діалкіламіно, -CN, -NO₂, -C(=W)N(R⁴)R⁵ і -C(=O)OR¹⁰;

кожен R⁹ являє собою незалежно H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галоалкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₄-C₇алкілциклоалкіл, C₄-C₇циклоалкілалкіл, C₂-C₇алкілкарбоніл або C₂-C₇алкоксикарбоніл;

кожен R¹⁰ являє собою незалежно H; або C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галоалкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₄-C₇алкілциклоалкіл або C₄-C₇циклоалкілалкіл;

кожен R¹¹ являє собою незалежно H; або C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₃-C₆циклоалкіл, C₄-C₇алкілциклоалкіл, C₄-C₇циклоалкілалкіл, C₂-C₇алкілкарбоніл, C₂-C₇алкоксикарбоніл, C₁-C₆алкілсульфоніл або C₁-C₆галоалкілсульфоніл; і кожен W являє собою незалежно O або S.

Варіант здійснення 2A. Спосіб варіанта здійснення 2, де Q являє собою феніл, факультативно має до чотирьох замісників, незалежно вибраних з R".

Варіант здійснення 2B. Спосіб варіанта здійснення 2, де Q являє собою 1-нафталеніл, факультативно має до чотирьох замісників, незалежно вибраних з R³.

Варіант здійснення 2С. Спосіб варіанта здійснення 2, де кожен R^3 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, $-C(W)N(R^4)R^5$ $-C(W)OR^5$ або $-CN$; або фенільне кільце або 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, кожне кільце факультативно заміщено замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галоалкілу, $-CN$, $-C(W)N(R^4)R^5$ і $-C(O)OR^5$.

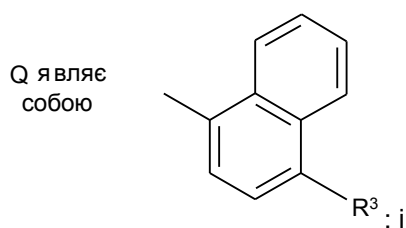
Варіант здійснення 2D. Спосіб варіанта здійснення 2, де кожен R^4 являє собою незалежно H або C_1 - C_6 алкіл.

Варіант здійснення 2E. Спосіб варіанта здійснення 2, де кожен R^5 являє собою незалежно H ; або C_1 - C_6 алкіл, факультативно заміщений замісниками, незалежно вибраними з R^6 .

Варіант здійснення 2F. Спосіб варіанта здійснення 2, де кожен R^6 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_2 - C_7 алкоксикарбоніл, C_2 - C_7 алкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 діалкіламінокарбоніл, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 галодіалкіламінокарбоніл або $-CN$; або Q^1 .

Варіант здійснення 2G. Спосіб варіанта здійснення 2, де кожен Q^1 являє собою незалежно піридинільне кільце, факультативно заміщене до 4 галогенами.

Варіант здійснення 2H. Спосіб варіанта здійснення 2B, де



R^3 являє собою $C(O)N(R^4)R^5$ або $C(O)OR^5$. Варіант здійснення 2I. Спосіб варіанта здійснення 2H, де

R^4 являє собою H , C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл.

Варіант здійснення 2J. Спосіб варіанта здійснення 2I, де R^4 являє собою H .

Варіант здійснення 2K. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 2H-2J,

де

R^3 являє собою $C(O)N(R^4)R^5$ або $C(O)OR^{5a}$; R^5 являє собою C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галоалкіл, кожен заміщений одним замісником, незалежно вибраним з гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфінілу, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_2 - C_7 алкіламінокарбонілу, C_3 - C_9 діалкіламінокарбонілу, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбонілу і C_3 - C_9 галодіалкіламінокарбонілу; і

R^{5a} являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл, кожен факультативно заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_2 алкокси і фенілу, що факультативно має до 5 замісників, вибраних з галогену і C_1 - C_3 алкілу.

Варіант здійснення 2L. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 2H-2K,

де

R^{5a} являє собою C_1 - C_6 алкіл, факультативно заміщений фенілом.

Варіант здійснення 2M. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 2H-2L,

де

R^3 являє собою $C(O)N(R^4)R^5$.

Варіант здійснення 2N. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 2H-2J,

де

R^3 являє собою $C(O)OR^5$.

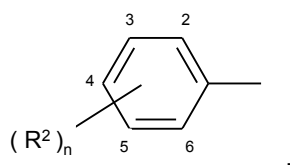
Варіант здійснення 2O. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 2K-2L,

де

R^3 являє собою $C(O)OR^{5a}$.

Варіант здійснення 3. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1-2O,

де Z являє собою феніл, що факультативно має до 5 замісників, незалежно вибраних з R^2 (тобто,



де n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5); і

кожен R^2 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галоалкілтіо, C_1 - C_6 алкіламіно, C_2 - C_6 діалкіламіно, -CN або -NO₂.

Варіант здійснення 3А. Спосіб варіанта здійснення 3, де Z являє собою фенольне кільце, заміщене до 3 замісниками, незалежно вибраними з R^2 , зазначені замісники приєднані в положення 3, 4 або 5 фенольного кільця.

Варіант здійснення 3В. Спосіб варіанта здійснення 3 або 3А, де кожен R^2 являє собою незалежно F, Cl, Br, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 фторалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо або C_1 - C_6 фторалкілтіо.

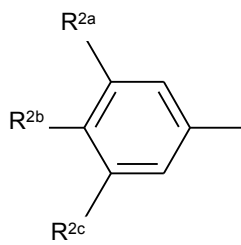
Варіант здійснення 3С. Спосіб варіанта здійснення 3 або 3А, де кожен R являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл або -CN.

Варіант здійснення 3D. Спосіб варіанта здійснення 3С, де кожен R^2 являє собою незалежно галоген або C_1 - C_6 галоалкіл.

Варіант здійснення 3Е. Спосіб варіанта здійснення 3D, де кожен R^2 являє собою незалежно галоген або CF₃.

Варіант здійснення 3F. Спосіб варіанта здійснення 3Е, де кожен R являє собою незалежно F, Cl або CF₃.

Варіант здійснення 3G. Спосіб варіанта здійснення 3А, де Z являє собою



R^{2a} являє собою галоген, C_1 - C_2 галоалкіл або C_1 - C_2 галоалкокси; R^{2b} являє собою H, галоген або ціано; і R^{2c} являє собою H, галоген або CF₃.

Варіант здійснення 3Н. Спосіб варіанта здійснення 3G, де R^a являє собою CF₃ або галоген; і R^{2c} являє собою H, CF₃ або галоген.

Варіант здійснення 3І. Спосіб варіанта здійснення 3Н, де R^{2a} являє собою CF₃.

Варіант здійснення 3J. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 3G-3І, де R^{2b} являє собою H.

Варіант здійснення 3K. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 3G-3J, де R^{2c} являє собою CF₃ або галоген.

Варіант здійснення 3L. Спосіб варіанта здійснення 3K, де R^{2c} являє собою CF₃, F, Cl або Br.

Варіант здійснення 3М. Спосіб варіанта здійснення 3L, де R^{2c} являє собою F, Cl або Br.

Варіант здійснення 3N. Спосіб варіанта здійснення 3L, де R^{2c} являє собою CF₃, Cl або Br.

Варіант здійснення 3О. Спосіб варіанта здійснення 3N, де R^{2c} являє собою Cl або Br.

Варіант здійснення 3Р. Спосіб варіанта здійснення 3О, де R^{2b} являє собою H, і R^{2c} являє собою Cl.

Варіант здійснення 3Q. Спосіб варіанта здійснення 3О, де R^{2b} являє собою H, і R^{2c} являє собою Br.

Варіант здійснення 4. Спосіб одержання сполуки Формули 2, описаний у короткому описі винаходу, містить етапи, на яких (1) формують реакційну суміш, що містить реактив Грін'єра, отриманий зі сполуки Формули 5 приведенням у контакт сполуки Формули 5 з (а) металевим магнієм або (b) галогенідом алкілмагнію в присутності ефірного розчинника; і потім (2) приводять у контакт реакційну суміш зі сполукою Формули 6.

Варіант здійснення 4А. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1-2О і 3-3Q додатково відрізняється тим, що одержують сполуку Формули 2 способом варіанта здійснення 4.

Варіант здійснення 4В. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4А, де X являє собою Cl або I.

Варіант здійснення 4С. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4А, де X являє собою Br або I.

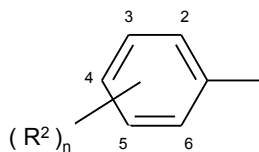
Варіант здійснення 4D. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4А, де X являє собою Cl або Br.

Варіант здійснення 4Е. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4А, де X являє собою Cl.

Варіант здійснення 4F. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4А, де X являє собою Br.

Варіант здійснення 4G. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4A, де X являє собою I.

Варіант здійснення 4H. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4 - 4G, де Z являє собою феніл, що факультативно має до 5 замісників, незалежно вибраних з R² (тобто



5

де n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5); і

кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкілтіо або C₁-C₆фторалкілтіо; за умови, що коли X являє собою Cl, тоді

10

кожен R² являє собою незалежно F, Cl, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкілтіо або C₁-C₆фторалкілтіо.

15

Варіант здійснення 4I. Спосіб варіанта здійснення 4H, при якому, коли X являє собою Br, тоді кожен R являє собою незалежно F, Cl, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкілтіо або C₁-C₆фторалкілтіо; і коли X являє собою Cl, тоді кожен R²

20

являє собою незалежно F, Cl, Br, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкілтіо або C₁-C₆фторалкілтіо.

Варіант здійснення 4J. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 3, 4H і 4I, де Z являє собою фенільне кільце, заміщене до 3 замісниками, незалежно вибраними з R², причому зазначені замісники приєднані в 3, 4 або 5 положення фенільного кільця.

Варіант здійснення 4K. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4H, 4I і 4J, де кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆фторалкіл.

Варіант здійснення 4L. Спосіб варіанта здійснення 4K, де кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br або C₁-C₆фторалкіл.

25

Варіант здійснення 4M. Спосіб варіанта здійснення 4L, де кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br або CF₃.

Варіант здійснення 4N. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4H-4M, де Z являє собою фенільне кільце, заміщене 2 замісниками, незалежно вибраними з R², причому зазначені замісники приєднані в 3 і 5 положення фенільного кільця.

30

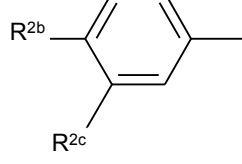
Варіант здійснення 4O. Спосіб варіанта здійснення 4N, де кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br або CF₃.

Варіант здійснення 4P. Спосіб варіанта здійснення 4O, де щонайменше один R² являє собою CF₃.

Варіант здійснення 4Q. Спосіб варіанта здійснення 4P, де один R² являє собою CF₃, і інший R² являє собою Cl або Br.

35

Варіант здійснення 4R. Спосіб варіанта здійснення 4Q, де один R² являє собою CF₃, і інший R² являє собою Cl.



;

R^{2a} являє собою F, Cl, Br, C₁-C₂фторалкіл або C₁-C₂фторалкокси;

R^{2b} являє собою H, F, Cl або Br; і

R^{2c} являє собою H, F, Cl, Br або CF₃.

Варіант здійснення 4T. Спосіб варіанта здійснення 4S, де R^{2a} являє собою CF₃, F, Cl або Br; і R^{2c} являє собою H, CF₃, F, Cl або Br.

45

Варіант здійснення 4U. Спосіб варіанта здійснення 4T, де R^{2a} являє собою CF₃.

Варіант здійснення 4V. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4S-4U, де R^{2b} являє собою H.

Варіант здійснення 4W. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4S - 4V, де R^{2c} являє собою CF₃, F, Cl або Br.

Варіант здійснення 4X. Спосіб варіанта здійснення 4W, де R^{2c} являє собою F, Cl або Br.

Варіант здійснення 4Y. Спосіб варіанта здійснення 4W, де R^{2c} являє собою CF_3 , Cl або Br.

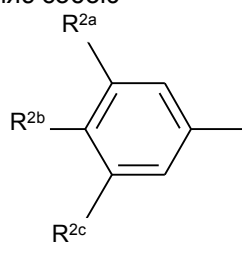
Варіант здійснення 4Z. Спосіб варіанта здійснення 4Y, де R^{2c} являє собою Cl або Br.

Варіант здійснення 4ZA. Спосіб варіанта здійснення 4Z, де R^{2b} являє собою H, і R^3 являє собою Cl.

Варіант здійснення 4ZB. Спосіб варіанта здійснення 4Z, де R^{2b} являє собою H, і R^{2c} являє собою Br.

Варіант здійснення 4ZC. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4S-4ZB, де X являє собою I.

Варіант здійснення 5. Сполука Формули 2, як описано в короткому описі винаходу, де Z являє собою



R^{2a} являє собою CF_3 ; R^{2b} являє собою H або галоген; і R^{2c} являє собою галоген.

Варіант здійснення 5A. Сполука варіанта здійснення 5, де R^{2b} являє собою H.

Варіант здійснення 5B. Сполука варіанта здійснення 5 або 5A, де R^{2c} являє собою F, Cl або Br.

Варіант здійснення 5C. Сполука варіанта здійснення 5B, де R^{2c} являє собою Cl або Br.

Варіант здійснення 5D. Сполука варіанта здійснення 5C, вибрана з групи, що містить:

1-[3-хлор-5-(трифторметил)]-2,2,2-трифторетанон; і

1-[3-бром-5-(трифторметил)]-2,2,2-трифторетанон.

Варіант здійснення 5E. Сполука Формули 5, як описано в короткому описі винаходу, являє собою 1-хлор-3-йод-5-(трифторметил)бензол.

Варіант здійснення 6. Спосіб варіанта здійснення 1A або 1E, де M являє собою Ca (тобто, гідроксид лужноземельного металу являє собою гідроксид кальцію).

Варіант здійснення 6A. Спосіб варіанта здійснення 1A, 1E або 6, де молярне співвідношення гідроксиду лужноземельного металу до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,1.

Варіант здійснення 6A1. Спосіб варіанта здійснення 6A, де молярне співвідношення гідроксиду лужноземельного металу до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,5.

Варіант здійснення 6B. Спосіб варіанта здійснення 6A1, де молярне співвідношення гідроксиду лужноземельного металу до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,8.

Варіант здійснення 6C. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1A, 1E або 6 - 6B, де молярне співвідношення гідроксиду лужноземельного металу до сполуки Формули 2 дорівнює не більше ніж приблизно 1.

Варіант здійснення 6D. Спосіб варіанта здійснення 1B або 1F, де M^1 являє собою K (тобто карбонат лужного металу являє собою карбонат калію).

Варіант здійснення 6E. Спосіб варіанта здійснення 1B, 1F або 6D, де молярне співвідношення карбонату лужного металу до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,01.

Варіант здійснення 6F. Спосіб варіанта здійснення 6E, де молярне співвідношення карбонату лужного металу до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,03.

Варіант здійснення 6G. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1B, 1F або 6D-6F, де молярне співвідношення карбонату лужного металу до сполуки Формули 2 дорівнює не більше ніж приблизно 0,2.

Варіант здійснення 6H. Спосіб варіанта здійснення 1C або 1G, де молярне співвідношення 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену або їх суміші до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,01.

Варіант здійснення 6I. Спосіб варіанта здійснення 6H, де молярне співвідношення 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену або їхньої суміші до сполуки Формули 2 дорівнює щонайменше приблизно 0,03.

Варіант здійснення 6J. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1C, 1G, 6H або 6I, де молярне співвідношення 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, 1,8-діазабіцикло-[5.4.0]ундец-7-ену або їхньої суміші до сполуки Формули 2 дорівнює не більше ніж приблизно 0,2.

5 Варіант здійснення 7. Спосіб варіанта здійснення 1A або 1E, де полярний апротонний розчинник включає амід або сульфоксид (включаючи їхні суміші).

Варіант здійснення 7A. Спосіб варіанта здійснення 7, де полярний апротонний розчинник включає один або більше N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідінон і метилсульфоксид.

10 Варіант здійснення 7B. Спосіб варіанта здійснення 7, де полярний апротонний розчинник включає амід. Варіант здійснення 7C. Спосіб варіанта здійснення 7B, де полярний апротонний розчинник включає один або більше N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідінон.

Варіант здійснення 7D. Спосіб варіанта здійснення 7C, де полярний апротонний розчинник включає N,N-диметилформамід.

15 Варіант здійснення 8. Спосіб варіанта здійснення 1A або 1E, де апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою, включає ефір.

Варіант здійснення 8A. Спосіб варіанта здійснення 8, де апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою, включає трет-бутилметиловий ефір.

20 Варіант здійснення 8B. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 1B, 1C, 1F, 1G або 6D - 6J, де апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою, включає ацетонітрил.

Варіант здійснення 8C. Спосіб варіанта здійснення 8A, де полярний апротонний розчинник включає N,N-диметилформамід.

25 Варіант здійснення 8D. Спосіб варіанта здійснення 8C, де трет-бутилметиловий ефір і N,N-диметилформамід знаходяться у ваговому співвідношенні в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 2.

Варіант здійснення 9. Спосіб варіанта здійснення 1A або 1E, де суміш знаходиться при температурі щонайменше приблизно 65 °C.

30 Варіант здійснення 9A. Спосіб варіанта здійснення 9, де суміш знаходиться при температурі щонайменше приблизно 70 °C.

Варіант здійснення 9B. Спосіб варіанта здійснення 9A, де суміш знаходиться при температурі щонайменше приблизно 75 °C.

Варіант здійснення 9C. Спосіб варіанта здійснення 1B, 1C, 1F або 1G, де суміш знаходиться при температурі щонайменше приблизно 65 °C.

35 Варіант здійснення 9D. Спосіб варіанта здійснення 9C, де суміш знаходиться при температурі щонайменше приблизно 80 °C.

Варіант здійснення 9E. Спосіб варіанта здійснення 9D, де суміш знаходиться при температурі щонайменше приблизно 85 °C.

40 Варіант здійснення 9F. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 9 - 9E, де суміш знаходиться при температурі не більше ніж приблизно 110 °C.

Варіант здійснення 9G. Спосіб варіанта здійснення 9F, де суміш знаходиться при температурі не більше ніж приблизно 100 °C.

Варіант здійснення 9H. Спосіб варіанта здійснення 9G, де суміш знаходиться при температурі не більше ніж приблизно 90 °C.

45 Варіант здійснення 10. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4A, де сполуку Формули 5 приводять у контакт із металевим магнієм.

Варіант здійснення 10A. Спосіб варіанта здійснення 10, де молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює щонайменше приблизно 1.

50 Варіант здійснення 10B. Спосіб варіанта здійснення 10A, де молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює щонайменше приблизно 1,02.

Варіант здійснення 10C. Спосіб варіанта здійснення 10B, де молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює щонайменше приблизно 1,05.

55 Варіант здійснення 10D. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 10-10C, де молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює не більше ніж приблизно 1,2.

Варіант здійснення 10E. Спосіб варіанта здійснення 10D, де молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює не більше ніж приблизно 1,1.

Варіант здійснення 10F. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4A, де сполуку Формули 5 приводять у контакт із галогенідом алкілмагнію.

Варіант здійснення 10G. Спосіб варіанта здійснення 10F, де галогенід алкіл магнію являє собою галогенід C_1 - C_4 алкілмагнію.

Варіант здійснення 10H. Спосіб варіанта здійснення 10F або 10G, де галогенід алкілмагнію являє собою галогенід вторинного алкілмагнію.

5 Варіант здійснення 10I. Спосіб варіанта здійснення 10H, де галогенід алкіл магнію являє собою галогенід ізопропілмагнію. Варіант здійснення 10J. Спосіб варіанта здійснення 10I, де галогенід алкіл магнію являє собою хлорид ізопропілмагнію.

Варіант здійснення 10K. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 10F-10J, де молярне співвідношення галогеніду алкілмагнію до сполуки Формули 5 дорівнює щонайменше
10 приблизно 1.

Варіант здійснення 10L. Спосіб варіанта здійснення 10K, де молярне співвідношення галогеніду алкілмагнію до сполуки Формули 5 дорівнює щонайменше приблизно 1,05.

Варіант здійснення 10M. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 10F-10L, де молярне співвідношення галогеніду алкілмагнію до сполуки Формули 5 дорівнює не більше ніж
15 приблизно 1,2.

Варіант здійснення 10N. Спосіб варіанта здійснення 10M, де молярне співвідношення галогеніду ізопропілмагнію до сполуки Формули 5 дорівнює не більше ніж приблизно 1,15.

Варіант здійснення 10O. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4A, де сполука Формули 6 являє собою метилтрифторацетат або етилтрифторацетат.

20 Варіант здійснення 11. Спосіб варіанта здійснення 4 або 4A, де ефірний розчинник включає один або більше етиловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран і 1,2-диметоксетан.

Варіант здійснення 11A. Спосіб варіанта здійснення 11, де ефірний розчинник включає етиловий ефір або тетрагідрофуран.

Варіант здійснення 11B. Спосіб варіанта здійснення 11A, де ефірний розчинник включає
25 тетрагідрофуран.

Варіант здійснення 11C. Спосіб будь-якого одного з варіантів здійснення 4, 4Л або 11-11B, де сполуку Формули 5 приводять у контакт із (а) металевим магнієм, або (b) галогенідом алкілмагнію в присутності ароматичною вуглеводневого розчинника з додаванням ефірного розчинника.

30 Варіант здійснення 11D. Спосіб варіанта здійснення 11C, де ароматичний вуглеводневий розчинник включає один або більше бензол, толуол і ксилол.

Варіант здійснення 11E. Спосіб варіанта здійснення 11D, де ароматичний вуглеводневий розчинник включає толуол.

Варіанти здійснення даного винаходу, включаючи варіанти здійснення 1-11E, викладені вище, також як будь-які інші варіанти здійснення, описані тут, можуть сполучатися будь-яким способом, і описи змінних у варіантах здійснення належать не тільки до вищеописаних способів одержання сполук Формули 1, 2 і 7, але також до вихідних сполук і проміжних сполук, застосовних для одержання сполук Формули 1, 2 і 7 за допомогою даних способів.

Ілюстрація сполучень варіантів здійснення 1-11E:

40 Варіант здійснення A. Спосіб, описаний у Короткому описі винаходу, одержання сполуки Формули 1, що включає етап, на якому дистилюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою, де Z являє собою феніл, що факультативно має до 5 замісників, незалежно
45 вибраних з R; Q являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно має до чотирьох замісників, незалежно вибраних з R;

кожен R^2 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галоалкілтіо, C_1 - C_6 алкіламіно, C_2 - C_6 діалкіламіно, -CN або - NO_2 ;

кожен R^3 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 галоалкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 галоалкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_3 - C_6 галоциклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_2 - C_7 алкілкарбоніл, C_2 - C_7 галоалкілкарбоніл, C_1 - C_6 галоалкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 галоалкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл, - $N(R^4)R^5$, - $C(=W)N(R^4)R^5$, - $C(=W)OR^5$, -CN, - OR^{11} або - NO_2 ; або фенільне кільце або 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, кожне кільце
55 факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галоалкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_3 - C_6 галоциклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галоалкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфінілу, C_1 - C_6 галоалкілсульфінілу, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_1 - C_6 галоалкілсульфонілу, -CN, - NO_2 , - $N(R^4)R^5$, - $C(=W)N(R^4)R^5$, - $C(=O)OR^5$ і R^7 ;

кожен R^4 являє собою незалежно H, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл, C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл;

кожен R^5 являє собою незалежно H; або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл або C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, кожен факультативно заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

кожен R^6 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 алкіламіно, C_2 - C_8 діалкіламіно, C_3 - C_6 циклоалкіламіно, C_2 - C_7 алкілкарбоніл, C_2 - C_7 алкоксикарбоніл, C_2 - C_7 алкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 діалкіламінокарбоніл, C_2 - C_7 галоалкілкарбоніл, C_2 - C_7 галоалкоксикарбоніл, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 галоалкіламінокарбоніл, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$ або $-NO_2$; або Q^1 ;

кожен R^7 являє собою незалежно фенільне кільце або піридинільне кільце, кожне кільце факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R^8 ;

кожен R^8 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галоалкілтіо, C_1 - C_6 галоалкілсульфініл, C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл, C_1 - C_6 галоалкіламіно, C_2 - C_8 діалкіламіно, C_3 - C_6 циклоалкіламіно, C_2 - C_7 алкілкарбоніл, C_2 - C_7 алкоксикарбоніл, C_2 - C_7 алкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 діалкіламінокарбоніл, $-OH$, $-NH_2$, $-C(=O)OH$, $-CN$ або $-NO_2$;

кожен Q являє собою незалежно фенільне кільце або 5- або 6-членне насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, кожне кільце факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галоалкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_3 - C_6 галоциклоалкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галоалкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфінілу, C_1 - C_6 галоалкілсульфінілу, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_1 - C_6 галоалкілсульфонілу, C_1 - C_6 алкіламіно, C_2 - C_8 діалкіламіно, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=W)N(R^9)R^{10}$ і $-C(=O)OR^{10}$;

кожен R^9 являє собою незалежно H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_1 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл, C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл; кожен R^{10} являє собою незалежно H; або C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл або C_4 - C_7 циклоалкілалкіл;

кожен R^{11} являє собою незалежно H; або C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл, C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, C_2 - C_7 алкілкарбоніл, C_2 - C_7 алкоксикарбоніл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл або C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл; і кожен W являє собою незалежно O або S.

Варіант здійснення A1. Спосіб варіанта здійснення A, де основа являє собою гідроксид лужноземельного металу Формули 4, і суміш додатково включає полярний апротонний розчинник.

Варіант здійснення A2. Спосіб варіанта здійснення A або A1, де Q являє собою феніл, факультативно має до чотирьох замісників, незалежно вибраних з R^3 .

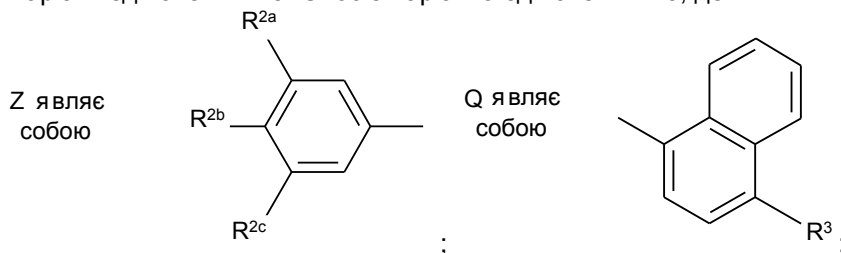
Варіант здійснення A3. Спосіб варіанта здійснення A або A1, де Q являє собою 1-нафталеніл, факультативно має до чотирьох замісників, незалежно вибраних з R^3 .

Варіант здійснення A4. Спосіб варіанта здійснення A, A1 або A2, де кожен R^2 являє собою незалежно галоген або C_1 - C_6 галоалкіл; кожен R^3 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, $-C(W)N(R^4)R^5$, $-C(W)OR^5$ або $-CN$; або фенільне кільце або 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, кожне кільце факультативно заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 галоалкілу, $-CN$, $-C(W)N(R^4)R^5$ і $-C(O)OR^5$; кожен R^4 являє собою незалежно H або C_1 - C_6 алкіл; кожен R^5 являє собою незалежно H; або C_1 - C_6 алкіл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

кожен R^6 являє собою незалежно галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_2 - C_7 алкоксикарбоніл, C_2 - C_7 алкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 діалкіламінокарбоніл, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 галоалкіламінокарбоніл або $-CN$; або Q^1 ; і

кожен Q^1 являє собою незалежно піридинільне кільце, факультативно заміщене до 4 галогенами.

Варіант здійснення A5. Спосіб варіанта здійснення A3, де



R^{2a} являє собою галоген, C_1 - C_2 галоалкіл або C_1 - C_2 галоалкокси;

R^{2b} являє собою H, галоген або ціано;

R^{2c} являє собою H, галоген або CF_3 ;

R^3 являє собою $C(O)N(R^4)R^5$ або $C(O)OR^{5a}$;

R^4 являє собою H, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл; і

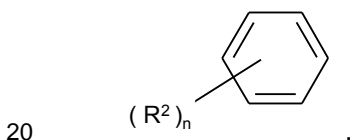
5 R^5 являє собою C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галоалкіл, кожен заміщений одним замісником, незалежно вибраним з гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтію, C_1 - C_6 алкілсульфінілу, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_2 - C_7 алкіламінокарбонілу, C_3 - C_9 діалкіламінокарбонілу, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбонілу і C_3 - C_9 галодіалкіламінокарбонілу; і

10 R^{5a} являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл або C_2 - C_6 алкініл, кожен факультативно заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_2 алкокси і фенілу, що факультативно має до 5 замісників, вибраними з галогену і C_1 - C_3 алкілу.

Варіант здійснення A6. Спосіб варіанта здійснення A5, де R^3 являє собою $C(O)N(R^4)R^5$.

Варіант здійснення A7. Спосіб варіанта здійснення A5, де R^3 являє собою $C(O)OR^{5a}$.

15 Варіант здійснення B. Спосіб одержання сполуки Формули 1, описаний у короткому описі винаходу, що включає етап, на якому дистилюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою, де Z являє собою феніл, що факультативно має до 5 замісників, незалежно вибраних з R^2 (тобто



де n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5); і

кожен R^2 являє собою незалежно F, Cl, Br, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 фторалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкілтію або C_1 - C_6 фторалкілтію; додатково включає одержання сполуки Формули 2 за допомогою етапів, на яких (1) формують реакційну суміш, що містить реактив Грін'єра, отриманий зі сполуки Формули 5

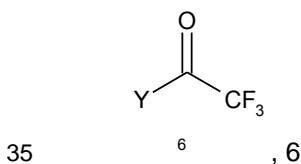
Z-X, 5

30 де X являє собою Cl, Br або I, приведенням у контакт сполуки Формули 5 з

(a) металевим магнієм, або

(b) галогенідом алкілмагнію у присутності ефірного розчинника; і потім

(2) приводять у контакт реакційну суміш зі сполукою Формули 6



де

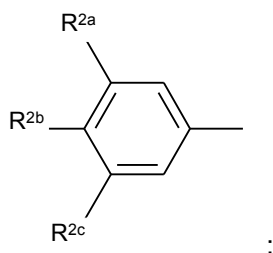
Y являє собою OR^{11} або $NR^{12}R^{13}$;

40 R^{11} являє собою C_1 - C_5 алкіл; і

R^{12} і R^{13} являє собою незалежно C_1 - C_2 алкіл; або R^{12} і R^{13} взяті разом як $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$.

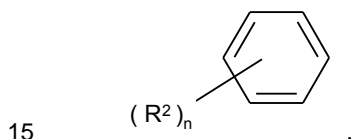
Варіант здійснення B1. Спосіб варіанта здійснення B, де основа являє собою гідроксид лужноземельного металу Формули 4, і суміш додатково включає полярний апротонний розчинник.

45 Варіант здійснення B2. Спосіб варіанта здійснення B або B1, де Z являє собою

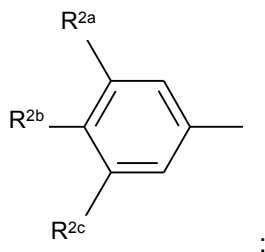


- 5 R^{2a} являє собою F, Cl, Br, C_1 - C_2 фторалкіл або C_1 - C_2 фторалкокси;
 R^{2b} являє собою H, F, Cl або Br; і
 R^{2c} являє собою H, F, Cl, Br або CF_3 .

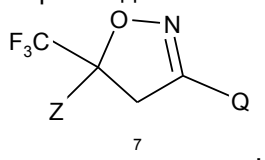
Варіант здійснення С. Спосіб одержання сполуки Формули 2, описаний у короткому описі винаходу, що включає етапи, на яких (1) формують реакційну суміш, що містить реактив Гріньяра, отриманий зі сполуки Формули 5, приведенням у контакт сполуки Формули 5 з (а) металевим магнієм або (b) галогенідом алкілмагнію в присутності ефірного розчинника; і потім (2) приводять у контакт реакційну суміш зі сполукою Формули 6, де
 10 X являє собою I;
 Z являє собою феніл, що факультативно має до 5 замісників, незалежно вибраних з R^2 (тобто



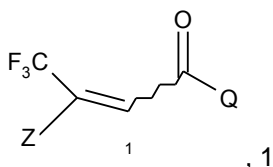
- де n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5); і
 кожен R^2 являє собою незалежно F, Cl, Br, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 фторалкіл. C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо або C_1 - C_6 фторалкілтіо.
 20 Варіант здійснення Cl. Спосіб варіанта здійснення С, де Z являє собою



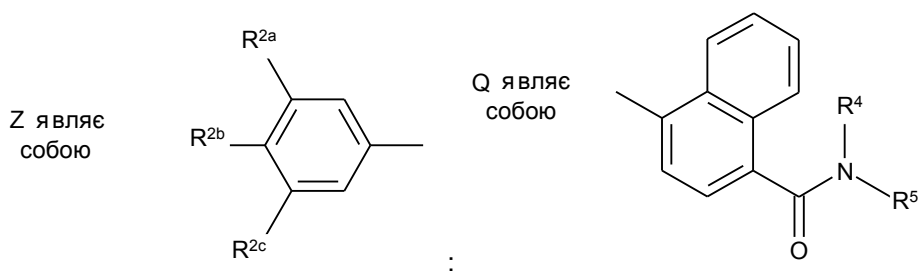
- 25 R^{2a} являє собою F, Cl, Br, C_1 - C_2 фторалкіл або C_1 - C_2 фторалкокси;
 R^{2b} являє собою H, F, Cl або Br; і
 R^{2c} являє собою H, F, Cl, Br або CF_3 .
 Варіант здійснення D. Спосіб одержання сполуки Формули 7



- 30 де
 Z являє собою факультативно заміщений феніл; і
 Q являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно заміщений; із застосуванням сполуки Формули 1

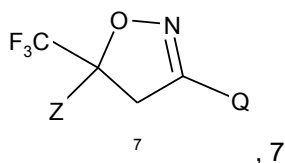


який відрізняється тим, що: одержують зазначену сполуку Формули 1 способом одержання сполуки Формули 1, описаним у короткому описі винаходу, що містить етап, на якому дистилують воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою. Варіант здійснення D1. Спосіб варіанта здійснення D, де основа являє собою гідроксид лужноземельного металу Формули 4, і суміш додатково включає полярний апротонний розчинник. Варіант здійснення D2. Спосіб варіанта здійснення D або D1, де

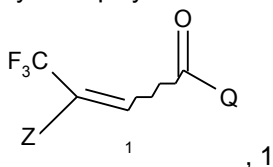


R^{2a} являє собою галоген, C_1 - C_2 галоалкіл або C_1 - C_2 галоалкокси;
 R^{2b} являє собою H, галоген або ціано;
 R^{2c} являє собою H, галоген або CF_3 ;
 R^4 являє собою H, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл; і
 R^5 являє собою C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галоалкіл, кожен заміщений одним замісником, незалежно вибраним з гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфінілу, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_2 - C_7 алкіламінокарбонілу, C_3 - C_9 діалкіламінокарбонілу, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбонілу і C_3 - C_9 галодіалкіламінокарбонілу.

Варіант здійснення E. Спосіб одержання сполуки Формули 7

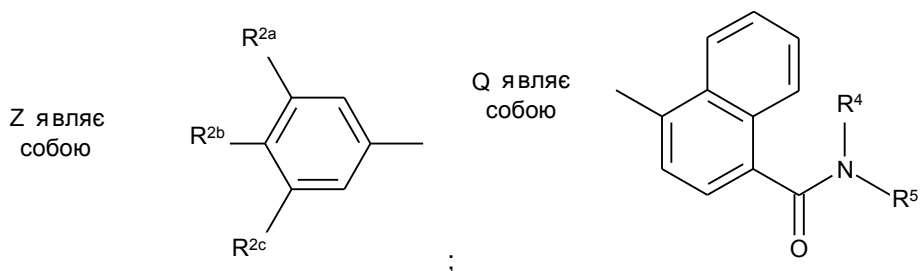


де
 Z являє собою факультативно заміщений феніл; і
 Q являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно заміщений; із застосуванням сполуки Формули 1



який відрізняється тим, що: застосовують як зазначену сполуку Формули 1 сполуку Формули 1, отриману способом, описаним у Короткому описі винаходу для одержання сполуки Формули 1, що містить етап, на якому дистилують воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Варіант здійснення E1. Спосіб варіанта здійснення E, де основа являє собою гідроксид лужноземельного металу Формули 4, і суміш додатково включає полярний апротонний розчинник. Варіант здійснення E2. Спосіб варіанта здійснення E або E1, де



R^{2a} являє собою галоген, C_1 - C_2 галоалкіл або C_1 - C_2 галоалкокси;

R^{2b} являє собою H, галоген або ціано;

5 R^{2c} являє собою H, галоген або CF_3 ;

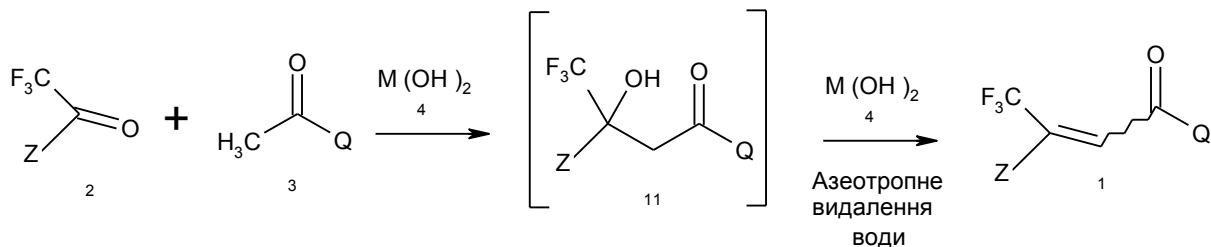
R^4 являє собою H, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл; і

10 R^5 являє собою C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галоалкіл, кожен заміщений одним замісником, незалежно вибраним з гідрокси, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфінілу, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_2 - C_7 алкіламінокарбонілу, C_3 - C_9 діалкіламінокарбонілу, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбонілу і C_3 - C_9 галодіалкіламінокарбонілу.

15 У наступних Схемах 1-10 визначення Z , Q , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} і W у сполуках Формули 1 - 7 і 11 - 15 є такими, як визначено вище в короткому описі винаходу, і описі варіантів здійснення, якщо не зазначене інше. Формула 1a являє собою підмножину Формули 1. Формула 5A являє собою підмножину Формули 5. Формули 7a, 7b, 7c, 7d, 7e і 7f являють собою підмножини Формули 7. Формула 13a являє собою підмножину Формули 13.

20 У способі даного винаходу проілюстрованому в Схемі 1, сполуку Формули 1 одержують за допомогою етапу, на якому дистилюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу гідроксиду лужноземельного металу Формули 4. полярний апротонний розчинник, і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Схема 1



25

де M являє собою Ca, Sr або Ba.

Перший етап даної реакції включає альдольну конденсацію, що формує сполуку Формули 11. Сполука Формули 11 є невиділеною, але замість цього при умовах реакції перетворюється в сполуку Формули 1.

30 Стехіометрія даної реакції містить у собі еквімолярні кількості сполук Формули 2 і Формули 3, і застосування еквімолярних кількостей, як правило, є більш рентабельним. Проте, невеликі молярні надлишки одного з реагентів є безпечними для реакції, і якщо один з реагентів є набагато дешевшим або більш препаративно доступним, із застосуванням його невеликого надлишку (наприклад, 1,05 молярних еквівалентів), може бути бажаним забезпечити повне перетворення більш дорогого або менш препаративно доступного реагенту.

35 Гідроксиди лужноземельного металу Формули 4 і сполуки, здатні формувати зазначені гідроксиди лужноземельного металу при контакті з водою, як було відкрито, є надзвичайно ефективним для забезпечення високих виходів сполук Формули 1. Дані основи гідроксиду лужноземельного металу включають гідроксиди кальцію, стронцію або барію, гідроксид кальцію переважний завдяки своїй низькій вартості. Гідроксиди лужноземельного металу Формули 4 можуть бути сформовані in situ зі сполук, здатних формувати гідроксиди лужноземельного металу при контакті з водою (визначених тут як "попередники гідроксиду лужноземельного металу"), такі як гідриди лужноземельного металу. Попередники гідроксиду лужноземельного металу можуть реагувати з водою, яка присутня у реакційній суміші, включаючи воду, що формується в результаті реакції, для формування відповідних гідроксидів лужноземельних

45

металів. Гідриди лужноземельного металу є переважними як попередники, оскільки їх реакція для формування гідроксидів лужноземельного металу видаляє воду, що формується в результаті реакції, уникаючи дистиляції. Гідрид кальцію є особливо переважним як попередник гідроксиду лужноземельного металу внаслідок його комерційної доступності та відносно низької вартості. Хоча гідрид кальцію є ¹ переважним для прямого видалення води, додавання гідроксиду кальцію для формування реакційної суміші є переважним для способу Схеми 1, у якому воду видаляють за допомогою азеотропної дистиляції, тому що гідроксид кальцію не формує газоподібний водень і є легшим для збільшення масштаб, і, власне кажучи, безпечніший при застосуванні, ніж гідрид металу у великому масштабі.

Гідроксид лужноземельного металу додають для формування реакційної суміші так, щоб молярне співвідношення гідроксиду лужноземельного металу до сполуки Формули 3 знаходилося, як правило, в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 1. Як правило, співвідношення в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 1 забезпечує високу швидкість реакції та високі виходи продукту.

У даному способі реакційна суміш включає і полярний апротонний розчинник, і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою. Полярний апротонний розчинник може містити суміш сполук полярного апротонного розчинника, але, як правило, являє собою окрему сполуку полярного апротонного розчинника. Як зазвичай розуміють у даній галузі техніки, апротонний розчинник означає рідку сполуку, що не має -ОН або -NH частини у своїй молекулярній структурі. Також, як зазвичай розуміють у даній галузі техніки, полярний розчинник означає рідку сполуку, що має діелектричну постійну більше ніж 15. Для даного способу особливо відомі полярні апротонні розчинники є досить полярними для змішування з водою у всіх пропорціях при кімнатній температурі (наприклад, приблизно 20-25 °C). Полярний апротонний розчинник більше переважно має точку кипіння вище, ніж точка кипіння низькокиплячого азеотропу, так що полярний апротонний розчинник не видаляється з реакційної суміші. Дані властивості найкраще забезпечуються амідним і сульфоксидним розчинниками, що є комерційно доступними при відносно низькій вартості. Під амідними розчинниками мають на увазі сполуки розчинника, що містять карбоксамідну молекулярну частину. Загальними прикладами амідних розчинників є N,N-диметилформамід, N-диметилацетамід і N-метилпіролідінон. Сульфоксидні розчинники містять сульфоксидну молекулярну частину; загальні приклади включають диметилсульфоксид (також відомий як метилсульфоксид) і сульфолан. N,N-диметилформамід є більше переважним, оскільки він забезпечує прекрасні результати, має точку кипіння значно вище, ніж вода, але все ще може легко видалятися дистиляцією, і є комерційно доступним при відносно низькій вартості.

У даному способі включення апротонного розчинника, здатного формувати низькокиплячий азеотроп з водою, сприяє видаленню за допомогою дистиляції води, що утворюється як побічний продукт. Апротонний розчинник зазвичай є окремою сполукою розчинника, але може також бути сумішшю сполук розчинника (наприклад, ізомери ксилолу). Під низькокиплячим азеотропом мається на увазі азеотроп, що має точку кипіння нижче, ніж як точка кипіння води, так і точка кипіння апротонного розчинника. За визначенням, низькокиплячі азеотропи, що містять воду, мають нормальні точки кипіння нижче, ніж 100 °C (тобто нормальна точка кипіння води).

Таким чином, точка кипіння низькокиплячого азеотропу буде значно нижче, ніж точки кипіння сполук Формули 1, 2 і 3, і дані сполуки будуть залишатися в реакційній суміші протягом дистиляції. Як уже згадували, переважно, коли полярний апротонний розчинник і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп, вибирають так, щоб полярний апротонний розчинник мав точку кипіння вище, ніж азеотроп так, щоб полярний апротонний розчинник не видалявся протягом дистиляції. Апротонні розчинники, що формують азеотропи з водою, як добре відомо в даній галузі техніки, і короткі посібники були опубліковані, представляючи їх точки кипіння (див., наприклад, Azeotropic Data, Number 6 у the Advances in Chemistry Series, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, зокрема, сторінки 6-12). Приклади придатних апротонних розчинників, що формують низькокиплячі азеотропи з водою, включають ефіри, такі як етилацетат, ароматичні вуглеводні, такі як бензол і толуол, і ефіри, такі як трет-бутилметиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан. Переважно, азеотроп, сформований апротонним розчинником і водою, включає більший процентний вміст води, ніж є розчинним в апротонному розчиннику при кімнатній температурі (наприклад, 15-35 °C), таким чином, полегшуючи великомасштабне відділення води від конденсованого азеотропу в декантаторній пастці, і повторне застосування зневодненого апротонного розчинника до середини дистиляційної колоні. Таким чином, апротонні розчинники, що не змішуються з

водою, такі як етилацетат, бензол, толуол і трет-бутилметиловий ефір, є більш переважними, ніж тетрагідрофуран і 1,4-діоксан, які змішуються з водою.

Трет-бутилметиловий ефір, як було відкрито, є, зокрема, застосовним у якості апротонного розчинника в даному способі. Трет-бутилметиловий ефір формує азеотроп з водою, що кипить при 52,6 °C і утримує 4 % води і 96 % трет-бутилметилового ефіру, і тому здатний швидко переміщати воду дистиляцією з реакційної суміші. Крім того, вода є розчинною в трет-бутилметиловому ефірі до ступеня тільки приблизно 1 %. Тому у великомасштабних отриманнях, де кількості трет-бутилметилового ефіру в декантаторній пастці не досить для того, щоб розчинити всю воду, що утворилася в результаті реакції, конденсат у пастці буде розділятися на верхній шар, що включає трет-бутилметиловий ефір, що містить тільки приблизно 1 % води, який може бути повернутий до середини дистиляційної колони, і нижній шар, що містить переважно воду, яка може бути видалена. Крім того, відносно низькі точки кипіння трет-бутилметилового ефіру та його азеотропу з водою забезпечують вибір широкого діапазону температур реакції за допомогою регулювання пропорції трет-бутилметилового ефіру, об'єднаного з полярним апротонним розчинником, що має точку кипіння вище 100 °C, значно вище 120 °C (наприклад, N,N-диметилформамід). Наприклад, реакційні суміші, що містять значно більше трет-бутилметилового ефіру, ніж N,N-диметилформамід (DMF), можуть кипіти при температурах резервуара не набагато вище 55 °C, у той час як реакційні суміші, що містять декілька менше трет-бутилметилового ефіру відносно DMF, можуть кипіти при температурах резервуара вище 100 °C. Як правило, трет-бутилметиловий ефір і N,N-диметилформамід знаходяться у ваговому співвідношенні в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 2.

Реакція способу Схеми 1 може бути проведена в широкому діапазоні температур. Типово температура реакції дорівнює щонайменше приблизно 65 °C. Хоча реакція продовжується при більш низьких температурах, швидкості є нижчими, і азеотропи протонний розчинник-вода, що киплять нижче 50 °C, типово містять відносно мало води (наприклад, дихлорметан формує азеотроп, що містить 1,5 % води), що сповільнює видалення води. Більше типово, температура реакції дорівнює щонайменше приблизно 70 °C і найбільше типово щонайменше приблизно 75 °C. Хоча високі температури підвищують швидкість реакції, вони можуть також викликати побічні реакції, зменшуючи чистоту та вихід продукту. Тому типово температура реакції складає не більше ніж приблизно 110 °C, більше типово не більше ніж приблизно 100 °C, і найбільше типово не більше ніж приблизно 90 °C.

Сполуки Формули 2 і 3, гідроксид лужноземельного метали Формули 4 (або попередник, такий як гібрид лужноземельного металу), полярний апротонний розчинник і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп, можуть бути з'єднані в будь-якому придатному порядку, щоб сформувати реакційну суміш.

Хід реакції може контролюватися за допомогою загальноприйнятих способів, таких як тонкошарова хроматографія, HPLC (BEPX - високоефективна рідинна хроматографія) і 1H ЯМР (ядерний магнітний резонанс) аналізів аліквот. Після завершення реакції, суміш типово проохолоджують до кімнатної температури, і продукт відокремлюють за допомогою загальноприйнятих способів, таких як фільтрація, екстракція, дистиляція та кристалізація. Наприклад, гідроксиди лужного металу й інші тверді речовини, можуть бути звичайно вилучені фільтрацією. Вода може бути додана до фільтрату за сильною кислотою (такою як хлороводнева кислота), щоб нейтралізувати будь-яку основу, що залишилася, і допомогти видалити полярні розчинники, такі як DMF. Відокремлюють органічну фазу, далі промивають водою, щоб видалити полярні розчинники, такі як DMF, сушать над осушувачами, такими як сульфат магнію або молекулярні сита, і потім випаровують розчинник, залишаючи продукт, часто у вигляді кристалічної твердої речовини, що може бути перекристалізована з розчинників, таких як гексани.

Для великомасштабних одержань, у яких сушіння з осушувачами є непрактичним, відділена органічна фаза може бути висушена та сконцентрована видаленням дистиляцією як води, так і апротонного розчинника, здатного формувати азеотроп з водою (далі називається тут як "реакційний азеотропний розчинник"). Залишок потім може бути розведений неполярним розчинником, що має точку кипіння вище, ніж реакційний азеотропний розчинник (наприклад, фракція гексанів, що має нормальну точку кипіння 65-70 °C, коли реакційний азеотропний розчинник являє собою трет-бутилметиловий ефір) і дистиляцію продовжили для видалення залишку реакційного азеотропного розчинника і факультативно деякої кількості неполярного розчинника. Часте охолодження суміші, що містить продукт і неполярний розчинник, призводить до кристалізації продукту. Альтернативно неполярний розчинник може бути вилучений додатковою дистиляцією або випарюванням, щоб залишити продукт.

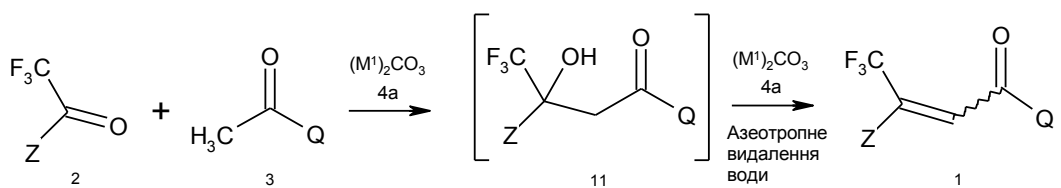
Замість виділення продукту може бути більше придатним переміщення продукту в розчинник, застосовний для подальшої реакції (наприклад, спосіб Схеми 6). Після видалення дистиляцією як води, так і реакційного азеотропного розчинника, залишок може бути розведений розчинником, застосовним у подальшій реакції (називається тут як "заміна реакційного розчинника"). Малі кількості залишку реакційного азеотропного розчинника можуть бути припустимі в подальшій реакції. Альтернативно, якщо заміна реакційного розчинника має точку кипіння вище, ніж реакційний азеотропний розчинник (наприклад, тетрагідрофуран як заміна реакційного розчинника, коли реакційний азеотропний розчинник являє собою трет-бутилметилловий ефір), залишок реакційного азеотропного розчинника може бути легко вилучений дистиляцією.

Спосіб Схеми 1 типово забезпечує сполуку Формули 1 у вигляді суміші E і Z геометричних ізомерів (позначається хвилястою лінією у Формулі 1), у якій один ізомер може переважати. Способи очищення, такі як перекристалізація, часто забезпечують очищені продукти, що містять здебільше або винятково один геометричний ізомер.

В альтернативному способі одержання сполук Формули 1, сполуки Формули 2 і 3 приводять у контакт із гібридом лужноземельного металу, таким як гібрид кальцію, у присутності полярного апротонного розчинника, такого як DMF, уникаючи необхідності включати апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою, або дистиляцію води із суміші. У даному способі гібрид лужноземельного металу слугує у якості як джерела основи, щоб каталізувати конденсацію, так і агента, що осушує, щоб видаляти воду, яка утвориться як побічний продукт. Оскільки гібрид лужного металу слугує у якості основного агента, що осушує, стехіометрія вимагає молярного співвідношення щонайменше 0,5 відносно сполук Формули 2 і 3. Типове співвідношення приблизно 1,3 забезпечує велику швидкість реакції та високі виходи продукту. Гібриди лужноземельного металу, як правило, мають маленьку розчинність в інертних до них розчинниках, тому маленький розмір часток покращує масове перенесення та готовність даних реагентів реагувати (наприклад, з водою). Хоча, типове молярне співвідношення гібриду лужного металу до сполуки Формули 3 не більше ніж приблизно 2 потрібно для кращих результатів (тобто високе перетворення та виходи продукту), великий розмір часток гібридів лужноземельного металу може вимагати молярного співвідношення гібриду і сполуки Формули 3 більше ніж 2 для кращих результатів. Даний процес типово проводять при температурі щонайменше приблизно 45 °C, більше типово щонайменше приблизно 55 °C, і типово не більше ніж приблизно 100 °C, більше типово не більше ніж приблизно 80 °C.

У способі винаходу, проілюстрованому в Схемі 1a, сполуку Формули 1 одержують за допомогою етапу, на якому дистилюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу карбонату лужного металу Формули 4a, і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Схема 1a



де M^1 являє собою Li, Na або K.

Перший етап даної реакції включає альдольну конденсацію, що формує сполуку Формули 11. Сполука Формули 11 є невиділеною, але замість цього при реакційних умовах перетворюється в сполуку Формули 1.

Стехіометрія даної реакції містить у собі еквімолярні кількості сполук Формули 2 і Формули 3, як описано в Схемі 1.

Карбонати лужного металу Формули 4a, як було виявлено, є надзвичайно ефективними для забезпечення високих виходів сполук Формули 1. Дані основи карбонату лужного металу включають карбонат літію, натрію або калію, карбонат калію переважний завдяки своїй низькій вартості.

Карбонат лужного металу додають для формування реакційної суміші таким чином, щоб молярне співвідношення карбонату лужного металу до сполуки Формули 3 було типово в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 0,2. Типове співвідношення в діапазоні від приблизно 0,03 до приблизно 0,05 забезпечує повне перетворення сполук Формули 3 у сполуки Формули 1. Карбонат лужного металу може бути доданий у реакційну суміш маленькими порціями так, щоб

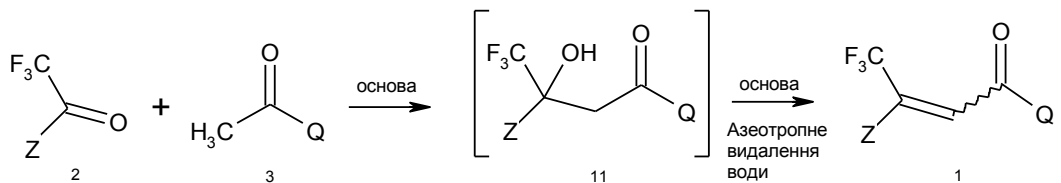
можна було контролювати швидкість реакції, і швидкість утворення води в реакційній посудині може бути порівнянна зі швидкістю видалення води дистиляцією азеотропа розчинник/вода.

У способі Схеми 1a, ацетонітрил, як було відкрито, є надзвичайно корисний у якості апротонного розчинника в даному способі. Ацетонітрил формує водний азеотроп, що кипить при 76,5 °С і утримуючий приблизно 16,3 % води і приблизно 83,7 % ацетонітрила за вагою, і тому є здатним швидко переміщати воду з реакційної суміші за допомогою дистиляції.

Реакція способу Схеми 1a може бути проведена в широкому діапазоні температур. Типово температура реакції дорівнює щонайменше приблизно 65 °С. Хоча реакція продовжується при більш низьких температурах, швидкості стають менші, й азеотропи апротонний розчинник-вода, що киплять нижче 50 °С, типово містять відносно мало води (наприклад, дихлорметан формує азеотроп, що містить 1,5 % води), що сповільнює видалення води. Більше типово температура реакції дорівнює щонайменше приблизно 80 °С і більш типово щонайменше приблизно 85 °С. Хоча високі температури підвищують швидкість реакції, вони можуть також призводити до побічних реакцій, знижуючи чистоту та вихід продукту. Тому типово температура реакції складає не більше ніж приблизно 110 °С, більш типово не більше ніж приблизно 100 °С, і більш типово не більше ніж приблизно 90 °С.

У способі винаходу, проілюстрованому в Схемі 1b, сполуку Формули 1 одержують за допомогою етапу, на якому дистилюють воду із суміші, що містить сполуку Формули 2, сполуку Формули 3, основу, вибрану з 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену і їх сумішей, і апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Схема 1b



де основа являє собою 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або їх суміш.

Перший етап даної реакції включає альдольну конденсацію, що формує сполуку Формули 11. Сполука Формули 11 є невиділеною, але замість цього при реакційних умовах перетворюється в сполуку Формули 1.

Стехіометрія даної реакції містить у собі еквімолярні кількості сполук Формули 2 і Формули 3, як описано Схемою 1.

Як було відкрито, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або їх суміші є надзвичайно ефективними для забезпечення високих виходів сполук Формули 1. Як 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, так і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен є рідинами при 25 °С. У великому (тобто комерційному) масштабі, рідини можуть бути додані в реакційну суміш більш точно та з меншими матеріальними втратами, ніж тверді речовини.

1,5-Діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або їх суміш додають, щоб сформувати реакційну суміш так, щоб молярне співвідношення 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену або їх суміші до сполуки Формули 3 знаходилося типово в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 0,2. Типово, співвідношення в діапазоні від приблизно 0,03 до приблизно 0,05 забезпечує велику швидкість реакції та високі виходи продукту. 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен або їх суміш можуть бути додані в реакційну суміш маленькими порціями так, щоб швидкістю реакції можна було керувати, та швидкість утворення води в реакційній посудині може бути порівнянна зі швидкістю видалення води дистиляцією азеотропом розчинник/вода.

У способі Схеми 1b ацетонітрил, як було відкрито, є надзвичайно корисним у якості апротонного розчинника в даному способі. Ацетонітрил формує водний азеотроп, що кипить при 76,5 °С і утримує 16,3 % води і 83,7 % ацетонітрила за вагою, та тому здатний швидко переміщати воду дистиляцією з реакційної суміші.

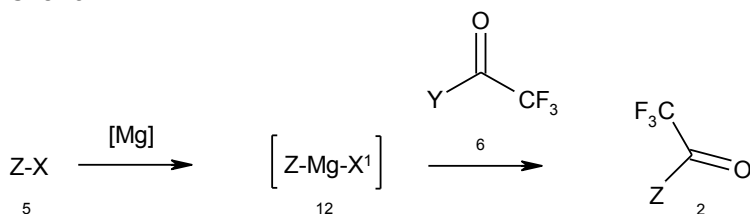
Реакція способу Схеми 1b може бути проведена в широкому діапазоні температур. Типово температура реакції дорівнює щонайменше приблизно 65 °С. Хоча реакція продовжується при температурах нижче, швидкості стають менше, і азеотропи апротонний розчинник-вода, що киплять нижче 50 °С, типово містять відносно мало води (наприклад, дихлорметан формує азеотроп, що містить 1,5 % води), що сповільнює видалення води. Більше типово температура реакції дорівнює щонайменше приблизно 80 °С і більше типово щонайменше приблизно 85 °С.

Хоча високі температури підвищують швидкість реакції, вони можуть також призводити до побічних реакцій, знижуючи чистоту та вихід продукту. Тому типово температура реакції дорівнює не більше ніж приблизно 110 °С, більш типово не більше ніж приблизно 100 °С, і найбільш типово не більше ніж приблизно 90 °С.

Що стосується способів Схем 1, 1a і 1b, і вищеописаного альтернативного способу одержання сполук Формули 1 у їх найширших визначеннях, Z у Формулах 1 і 2 являє собою факультативно заміщений феніл, і Q у Формулах 1 і 3 являє собою феніл або 1-нафталеніл, кожен факультативно заміщений. Q і Z є додатками, що прямо не беруть участь в альдольній конденсації та дегідратації, забезпечуючи сполуки Формули 1. Реакційні умови даних способів є відносно м'якими і, таким чином, забезпечують широкий діапазон факультативних замісників у фенілі та 1-нафталенілі. Тільки функціональності, найбільш реакційно-здатні до гідроксидних основ, є сприйнятливими до того, щоб бути порушеними. Тому, визначені замісники у фенільній і 1-нафталенільній частинах Q і Z, описані у варіантах здійснення (наприклад, 1 - 1G, 2 - 2O, A - A7) і будь-де у даному розкритті, варто розглядати тільки як ілюстративні, оскільки об'єм корисності даних способів є більш загальний.

У способі даного винаходу, проілюстрованого в Схемі 2, сполуку Формули 2 одержують з відповідної сполуки Формули 5, коли формують проміжну сполуку реактиву Гріньяра (описаного як Формула 12), і потім вводять у реакцію реактивів Гріньяра зі сполукою Формули 6.

Схема 2



В одному варіанті здійснення даного способу сполуку Формули 5 приводять у контакт із металевим магнієм у присутності ефірного розчинника, щоб одержати реактив Гріньяра. У контексті даного розкриття та формули винаходу, ефірний розчинник включає одну або більше органічних сполук, що включають атоми, вибрані з водню, вуглецю і кисню, і що мають щонайменше один ефірний зв'язок (тобто C-O-C), але без іншої функціональності. Загальні приклади ефірів включають діетиловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і 1,2-диметоксietан, але інші ефіри, такі як бутилдиглім (1,1'-[оксиді(2,1-етандіілокси)]бісбутан) також застосовують для одержання, і застосування реактивів Гріньяра. Типово в даному варіанті здійснення ефірний розчинник включає діетиловий ефір або тетрагідрофуран. Більше типово ефірний розчинник включає тетрагідрофуран. Коли реактив Гріньяра одержують, застосовуючи металевий магній, X^1 у Схемі 2 є таким же, як X, якщо не додають інші аніонні частки в реакційну суміш. Для одержання реактивів Гріньяра з металевого магнію, метал знаходиться типово у формі стружки, ошукрок або порошку, щоб забезпечити велику площу поверхні реакції. Типово металевий магній приводять у контакт зі сполукою Формули 5 при температурі щонайменше приблизно 0 °С, більше типово щонайменше приблизно 20 °С, і найбільш типово щонайменше приблизно 25 °С. Типово температура дорівнює не більше ніж приблизно 65 °С, більш типово не більше ніж приблизно 40 °С, і найбільш типово не більше ніж приблизно 35 °С. Оскільки стехіометрія вимагає щонайменше еквімолярної кількості металевого магнію відносно до сполуки Формули 5 для повного перетворення, молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює типово щонайменше приблизно 1, більш типово щонайменше приблизно 1,02 і найбільш типово щонайменше приблизно 1,05. Хоча великі надлишки металевого магнію можуть застосовуватися, вони дають переваги та підвищують тверді залишки. Типово молярне співвідношення металевого магнію до сполуки Формули 5 дорівнює не більше ніж приблизно 1,2, і більш типово не більше ніж приблизно 1,1.

Альтернативно в іншому варіанті здійснення даного способу, реактив Гріньяра одержують приведенням у контакт сполуки Формули 5 з галогенідом алкілмагнію. Для приклада даного способу формування реактивів Гріньяра див J. L. Leazer і R. Svetovich, Org. Syn. 2005, 82, 115-119. Галогенід алкілмагнію є типово галогенідом вторинного алкілмагнію, що є більше реакційноздатним, ніж основний галогенід алкілмагнію. Типово галогенід алкілмагнію являє собою галогенід C_1 - C_4 алкілмагнію. Слід зазначити галогенід алкілмагнію, що є галогенідом ізопропілмагнію, особливо хлоридом ізопропілмагнію. У даному варіанті здійснення даного способу, X^1 у Схемі 2 представляє суміш аніонів, забезпечуючи як X у сполуці Формули 5, так і

галоїд галогеніду алкілмагнію. Наприклад, якщо $X \in I$, а галогенід алкілмагнію є хлоридом ізопропілмагнію, тоді X^1 представляє суміш Cl і I (що є присутнім у виді аніонів). У даному варіанті здійснення сполуку Формули 5 приводять у контакт із галогенідом алкілмагнію в присутності ефірного розчинника. Типово сполуку Формули 5 приводять у контакт із галогенідом алкілмагнію при температурі щонайменше $-30^\circ C$, більш типово щонайменше $-20^\circ C$ і найбільш типово щонайменше приблизно $-10^\circ C$. Типово температура дорівнює не більше ніж приблизно $40^\circ C$, більш типово не більше ніж приблизно $20^\circ C$, і найбільш типово не більше ніж приблизно $10^\circ C$. Типово в даному варіанті здійснення, ефірний розчинник включає діетиловий ефір, тетрагідрофуран або їхню суміш, і більш типово ефірний розчинник включає тетрагідрофуран. Оскільки стехіометрія вимагає щонайменше еквімолярну кількість галогеніду алкілмагнію відносно до сполуки Формули 5 для повного перетворення, молярне співвідношення галогеніду алкілмагнію до сполуки Формули 5 дорівнює типово щонайменше приблизно 1, і більш типово щонайменше приблизно 1,05. Хоча можуть застосовуватися великі надлишки галогеніду алкілмагнію, вони можуть згодом реагувати зі сполукою Формули 6, таким чином, потрібно більше сполуки Формули 6 і виходить більше побічного продукту. Типово молярне співвідношення галогеніду алкілмагнію до сполуки Формули 5 дорівнює не більше ніж приблизно 1,2, і більш типово не більше ніж приблизно 1,15. Проте, можуть бути погіршені більші кількості галогеніду алкілмагнію, щоб компенсувати домішки води в реакційному розчиннику.

Як добре відомо в даній галузі техніки, реактиви Гріньяра реагують дуже швидко з розчинниками, що містять гідроксильні групи, включаючи воду, і, таким чином, розчинники для одержання і застосування реактивів Гріньяра повинні містити настільки мало домішок води, наскільки можна, тобто бути безводними. Також, оскільки реактиви Гріньяра реагують з киснем, реакційні суміші переважно захищають від кисню, наприклад, покривають газом азотом або аргоном.

Для обох варіантів здійснення даного способу, і особливо варіанта здійснення формування реактиву Гріньяра з застосуванням галогеніду алкілмагнію, спосіб може проводитися в присутності ароматичного вуглеводневого розчинника з додаванням ефірного розчинника. Вираз "ароматичний вуглеводний розчинник" у даному способі означає розчинник, що містить одну або більше ароматичних вуглеводневих сполук. Ароматичні вуглеводні сполуки містять тільки атоми вуглецю та водню, і для ароматичності містять щонайменше одне бензольне кільце, що може бути заміщеним вуглеводневими частинами, такими як алкільні групи. Ароматичні вуглеводневі розчинники, як правило, включають один або більше бензол, толуол і ксилол (який типово є присутнім як суміш ізомерів). Оскільки ароматичні вуглеводневі розчинники є більше висококиплячими, ніж звичайні ефірні розчинники, такі як діетиловий ефір і тетрагідрофуран, включення ароматичних вуглеводних розчинників у реакційну суміш, що формує реактив Гріньяра, поліпшує запас надійності у великомасштабному виробництві. Утворення реактивів Гріньяра, як правило, є екзотермічним, і у випадку втрати охолодження та подальшої втрати низькокиплячого ефірного розчинника, присутність більш висококиплячого ароматичного вуглеводневого розчинника зменшить реакцію. Для даного способу толуол є надзвичайно переважним у якості ароматичного вуглеводневого розчинника внаслідок своєї низької вартості, відносно низької токсичності, низької точки замерзання та помірно високій точці кипіння.

Відповідно до даного способу, реакційну суміш, що містить реактив Гріньяра, сформований зі сполуки Формули 5, потім приводять у контакт зі сполукою Формули 6, щоб одержати сполуку Формули 2. Сполуку Формули 6 типово приводять у контакт із реакційною сумішшю, що містить реактив Гріньяра при температурі щонайменше приблизно $-80^\circ C$, більш типово щонайменше приблизно $-25^\circ C$, і найбільш типово щонайменше приблизно $-5^\circ C$. Температура дорівнює типово не більш ніж приблизно $0^\circ C$. Типову сполуку Формули 6 додають у реакційну суміш, що містить реактив Гріньяра в розчині, і застосовують надлишок сполуки Формули 6 відносно реактиву Гріньяра, отриманого зі сполуки Формули 5. Альтернативно, реакційна суміш, що містить реактив Гріньяра, отриманий зі сполуки Формули 5, може бути додана в надлишок сполуки Формули 6. Коли реактив Гріньяра одержують з металевого магнію, молярне співвідношення сполуки Формули 6 відносно сполуки Формули 5 дорівнює типово щонайменше приблизно 1,05 і більш типово щонайменше приблизно 1,1, і типово не більше ніж приблизно 1,3 і більш типово не більше ніж приблизно 1,2. Коли реактив Гріньяра одержують з галогеніду алкілмагнію, кількість галогеніду алкілмагнію, що застосовують, є більш важливою, ніж кількість сполуки Формули 5 відносно сполуки Формули 6, тому надлишок галогеніду алкілмагнію може також реагувати зі сполукою Формули 6. У даному варіанті здійснення співвідношення сполуки Формули 6 до галогеніду алкілмагнію, що застосовують, дорівнює типово щонайменше

приблизно 1,05 і більш типово щонайменше приблизно 1,1, і типово не більше ніж приблизно 1,3 і більш типово не більше ніж приблизно 1,2.

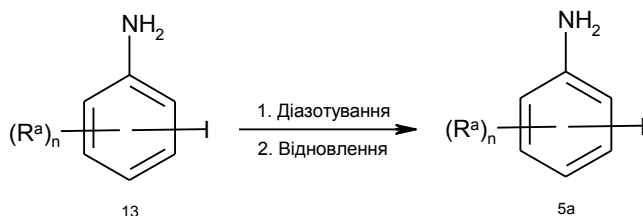
Реакційну суміш типово обробляють додаванням водяної мінеральної кислоти, такої як хлороводнева кислота, і екстрагують продукт у помірно полярний органічний розчинник, що не змішується з водою, такий як діетиловий ефір, дихлорметан або толуол. Зазвичай сполуки Формули 2 одержують у суміші з його гідратним похідним і його алкілгемі-кетальним похідним (з алканольного побічного продукту, що формується зі сполуки Формули 6, коли Y являє собою OR^{11}). Будь-яка або обидві з даних похідних сполуки Формули 2 можуть бути легко перетворені в сполуку Формули 2 при обробленні (тобто приведенні в контакт) сильною кислотою, такою як органічна сульфорова кислота, наприклад, n-толуолсульфорова кислота, у присутності апротонного органічного розчинника, і видаленні води і/або алканолу, утвореного дистиляцією. Переважно апротонний органічний розчинник є таким, що не змішується з водою. Типово апротонний органічний розчинник включає один або більше розчинників, вибраних з вуглеводнів, таких як гептан або толуол, і галогенованих вуглеводнів, таких як 1,2-дихлоретан. Протягом дистиляції, реакційну суміш у посудині типово нагрівають щонайменше до приблизно 45 °C, більш типово щонайменше приблизно 80 °C, типово не більше ніж приблизно 120 °C, більш типово не більше ніж приблизно 110 °C, і більш типово не більше ніж приблизно 100 °C. Розчинники, такі як гептан, толуол і 1,2-дихлоретан і їх азеотропи з водою і алканолі, мають нормальні точки кипіння, забезпечуючи дані реакційні температури. Розчинники, такі як толуол, що формують низькокиплячі азеотропи з водою і алканолі, є переважними. Після видалення води й алканолів, дистиляція може бути продовжена для видалення розчинника, і продовжена при зниженому тиску для відокремлення сполуки продукту Формули 2.

Спосіб Схеми 2 є особливо застосовним, коли X є I (тобто йод), тому це сприяє одержанню сполук Формули 2, де Z являє собою фенільне кільце, факультативно заміщене до 5 замісниками, вибраними не тільки з F, алкілу, фторалкілу, алкокси, фторалкокси, алкілтію і фторалкілтію, але також Cl і Br, що можуть бути більш придатними, щоб реагувати з металевим магнієм або галогенідами алкілмагнію, якщо X є Cl або Br. Хоча реактиви Гріньяра частіше одержують із хлор- або бромфенільних сполук, йодфенільні сполуки (тобто X є I), як виявлено, добре працюють при утворенні реактивів Гріньяра, і, більш того, коли X є I, фенільне кільце може бути заміщеним галогенами в інших положеннях, особливо в 3- і 5-положеннях (відносно X), що є особливо застосовним, щоб формувати інсектицидні 4,5-дигідроізоксазолні сполуки.

Відомим є спосіб Схеми 2, де X є I, і Z являє собою феніл, заміщений у 3- і 5-положеннях відносно X замісниками, незалежно вибраними з Cl, Br і CF_3 , особливо де один замісник являє собою CF_3 , і інший замісник являє собою CF_3 , Cl або Br, більше особливо, де один замісник являє собою CF_3 , і інший замісник являє собою Cl або Br, і найбільш особливо, де один замісник являє собою CF_3 , і інший замісник являє собою Cl.

Сполуки Формули 5 і 6 можуть бути отримані безліччю способів, відомих у даній галузі техніки. Багато які з даних сполук є відомими, і значне число є комерційно доступним. Вищезгаданий варіант здійснення способу Схеми 2 містить у собі сполуки Формули 5, де X являє собою I (наприклад, 1-хлор-3-йод-5-(трифторметил)бензол). Дані сполуки можуть бути отримані способом, проілюстрованим у Схемі 3. У даному способі сполуку Формули 13 діазотують, щоб одержати проміжну сполуку солі діазонію, яку потім відновлюють, щоб одержати сполуку Формули 5a (тобто Формули 5, де X є I).

Схема 3



де R^a являють собою замісники, такі як R^2 , як визначено у варіанті здійснення 3H.

У даному способі, сполуку Формули 13 приводять у контакт із натрію нітритом у присутності мінеральної кислоти, такої як хлороводнева кислота або сірчана кислота. Зазвичай для переважних результатів два або більше молярні еквіваленти мінеральної кислота потрібно відносно числа молів сполуки Формули 5a, що застосовують у реакції. Реакцію типово проводять у придатному розчиннику, такому як водна хлороводнева кислота або оцтова кислота. Температуру в діапазоні від приблизно -5 до приблизно 5 °C зазвичай застосовують

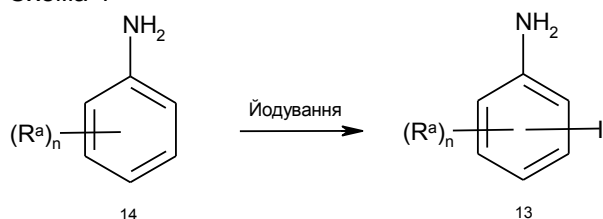
для одержання солі діазонію. Сіль діазонію сполуки Формули 13 потім приводять у контакт з агентом, що відновлює, таким як гіпофосфорна кислота або етанол, щоб забезпечити сполуку Формули 5a. Реакцію відновлення зазвичай проводять у такому ж розчиннику, як застосовують для одержання солі діазонію при температурі від приблизно 5 до приблизно 20 °С. Продукт

Формули 5a може бути відділений стандартними процедурами, такими як кристалізація, екстракція і дистиляція. Даний загальний спосіб діазотування і відновлення анілінів є добре відомим, і був розглянутий; див., наприклад, N. Kornblum, Org. Reactions 1944, 2, 262-340.

2-хлор-6-йод-4-(трифторметил)бензоламін, 4-хлор-2-йод-6-(трифторметил)бензоламін і 2-хлор-4-йод-6-(трифторметил)бензоламін є особливо важливими як сполуки Формули 13 для одержання 1-хлор-3-йод-5-(трифторметил)бензолу як сполуки Формули 5a даним способом.

Сполуки Формули 13 можуть бути отримані зі сполук Формули 14 йодуванням, як показано в Схемі 4.

Схема 4

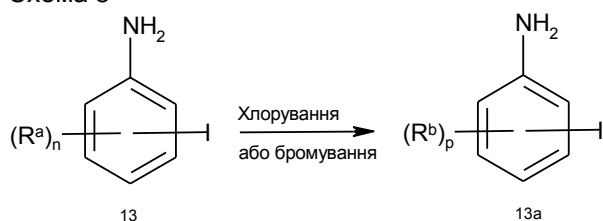


де R^a є замісники, такі як R^2 , як визначено у варіанті здійснення 3H.

У даному способі сполуку Формули 14 приводять у контакт із реагентом йодування, таким як моноклорид йоду, у придатному розчиннику, такому як вода або оцтова кислота. Факультативно хлороводнева кислота може бути включена в реакційну суміш для того, щоб підвищити розчинність сполуки Формули 14 і моноклориду йоду в реакційному середовищі. Зазвичай потрібно тільки приблизно один молярний еквівалент моноклориду йоду, щоб повністю перетворити сполуку Формули 14 у сполуку Формули 13. Великі молярні надлишки моноклориду йоду можуть застосовуватися, щоб скоротити час реакції, але підвищують вартість способу. Реакція може проводитися в температурному діапазоні від приблизно 0 до приблизно 100 °С, типово при температурі приблизно 50 °С. Продукт Формули 13 може бути відділений загальноприйнятими способами, такими як фільтрація, екстракція і дистиляція.

Як проілюстровано в Схемі 5, сполуки Формули 13a, що містять щонайменше одну частину хлору або бром, можуть також бути отримані при введенні в контакт відповідних сполук Формули 13 із придатним агентом хлорування або бромовання, таким як хлор, хлороводнева кислота/пероксид водню, або бромоводнева кислота/пероксид водню.

Схема 5

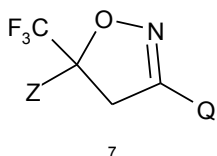


де R^a є замісниками, такими як R^2 , як визначено у варіанті здійснення 3H;

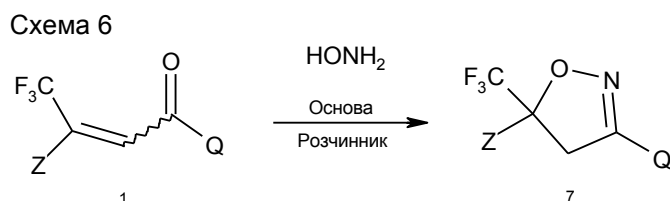
щонайменше один R^b являє собою Cl (із хлорування) або Br (із бромовання) і інші приклади R^b є R^a замісниками Формули 13; і $p=n + \text{число атомів хлору або бром з хлорування або бромовання}$, відповідно.

Реакцію проводять у розчиннику, такому як вода або оцтова кислота. Температурний діапазон може бути від 0 до 100 °С з температурним діапазоном між 25 і 50 °С, що є переважним.

В іншому аспекті даного винаходу, сполуки Формули 1, отримані способом Схеми 1, є застосовними для одержання сполук Формули 7.



Безліч шляхів є можливими для одержання сполук Формули 7 зі сполук Формули 1. В одному способі, як показано в Схемі 6, сполуку Формули 1 приводять у контакт із гідроксиламіном і основою, щоб одержати 5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазол сполуку Формули 7.



Гідроксиламін може утворюватися із солі мінеральної кислоти, такої як сульфат гідроксиламіну або хлорид гідроксиламіну, при обробці основою в придатному розчиннику, або може бути отриманий комерційно у вигляді 50 % водного розчину. У даному способі перед введенням у контакт з єноном Формули 1, гідроксиламін або його сіль мінеральної кислоти типово приводять у контакт із основою. Коли застосовують сіль мінеральної кислоти та гідроксиламіна, основу приводять у контакт у кількості більшої, ніж кількість, що необхідна для перетворення гідроксиламінової солі мінеральної кислоти в гідроксиламін. Основа не витрачається в реакції Схеми 6, і, як виявляється, діє як каталізатор бажаної циклізації. Депротонування гідроксиламіну основою перед приведенням у контакт з єноном Формули 1 необхідно для того, щоб одержати гарні виходи, оскільки у відсутності основи реакція гідроксиламіну з єнонами може давати продукти, відмінні від сполук Формули 1. Таким чином, хоча часто приблизно один молярний еквівалент основи (на додаток до будь-якої основи, що застосовують для того, щоб перетворити гідроксиламінову сіль мінеральної кислоти в гідроксиламін) застосовують відносно гідроксиламіну, менше ніж один молярний еквівалент основи може давати чудові результати. Більше ніж один молярний еквівалент (наприклад, до приблизно 5 молярних еквівалентів) основи відносно гідроксиламіну можна застосовувати за умови, що надлишок основи не реагує з єноном Формули 1 або ізоксазолом Формули 7.

30 Можна застосовувати молярний надлишок від одного до трьох еквівалентів гідроксиламіну відносно єнону Формули 1. Щоб забезпечити рентабельність, повне і швидке перетворення єнону Формули 1 у ізоксазол Формули 7, способом, що підходить для великомасштабного виробництва, найбільш придатним, як правило, є співвідношення між приблизно одним і приблизно двома молярними еквівалентами гідроксиламіну відносно єнону Формули 1.

Придатні основи можуть включати, але не обмежуються, алкоксиди лужного металу, такі як метоксид натрію, карбонати лужного металу, такі як карбонат натрію або карбонат калію, гідроксиди лужного металу, такі як гідроксид натрію і гідроксид калію, і органічні основи. Переважними органічними основами є амініні основи, що мають щонайменше одну пару вільних електронів, доступних для протонування, такі як піридин, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін. Можна застосовувати більш слабкі основи, такі як піридин, але більш сильні основи, що ефективно депротонують гідроксиламін, такі як алкоксид лужного металу або гідроксид лужного металу, типово забезпечують кращі результати. Через те, що вода є особливо застосовним розчинником для депротонування гідроксиламіну, а також одержання гідроксиламіну з його солей, основи, сумісні з водою, є особливо значущими. Прикладами сильних основ, що є розчинними та сумісними з водою, є гідроксиди лужного металу. Гідроксид натрію є переважним внаслідок того, що він є недорогим і добре працює при депротонуванні гідроксиламіну, таким чином утворюючи натрієву сіль гідроксиламіну у водному розчині. Алкоксиди лужного металу часто застосовують у розчині в нижчому алканолі, часто алканолі, що відповідає алкоксиду.

Спосіб Схеми 6 проводять у присутності придатного розчинника. Для найкращих результатів розчинник повинний бути інертним до основи і гідроксиламіну, і повинний бути здатним розчиняти енон Формули 1. Придатні органічні розчинники включають спирти, ефіри, нітрили або ароматичні вуглеводні. Розчинники, що змішуються з водою, такі як спирти (наприклад,

метанол, ізопропанол), ефіри (наприклад, тетрагідрофуран) або нітрили (наприклад, ацетонітрил) добре працюють з гідроксидними основами лужного металу. Розчинники, що є ненуклеофільними (наприклад, ефіри та нітрили), часто забезпечують найкращі результати. Особливо коли застосовують один розчинник, більше переважним розчинником є

5 тетрагідрофуран і ацетонітрил.

Альтернативно може бути більш бажано проводити реакцію, застосовуючи суміш двох розчинників, що формується, коли приводять у контакт розчин єнону Формули 1 у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або ацетонітрил, з розчином гідроксиламіну та основи, такої як

10 гідроксид натрію в другому розчиннику, що діє як додатковий розчинник у суміші розчинників. Вода є надзвичайно застосовною як додатковий розчинник, оскільки гідроксиламінові солі мінеральної кислоти та гідроксиди і основи лужного металу, такі як гідроксид натрію, є надзвичайно розчинними у воді. Швидкому утворенню гідроксиламіну з його солі мінеральної

15 кислоти і подальшому депротонуванню гідроксиламіну сприяє вода, як розчинність, так і стабільність депротонованих часток у воді є особливо бажаними. У великомасштабному виробництві розчини, а не суспензії, є переважними, оскільки вони легше в обробці та переміщенні у виробничому устаткуванні. Коли вода є додатковим розчинником, інший розчинник типово є розчинником, що змішується з водою, таким як тетрагідрофуран або ацетонітрил.

Інші високополярні, гідроксильні розчинники, такі як нижчі алканоли (наприклад, метанол, етанол), також є надзвичайно застосовними як додаткові розчинники, оскільки, подібно воді, вони легко розчиняють гідроксиламінові солі мінеральної кислоти і гідроксиди лужного металу. Нижчі алканоли можуть давати результати кращі, ніж вода як додатковий розчинник, коли інші розчинники не є тими, що змішуються з водою, наприклад, трет-бутилметилловий ефір. Коли нижчий алканол застосовують як додатковий розчинник, особливо з іншим розчинником, що не

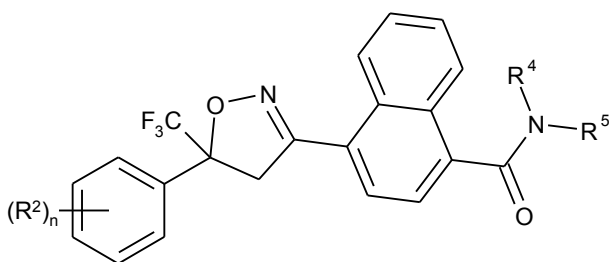
25 є тим, що змішується з водою, додана основа часто є алкоксидом лужного металу замість гідроксиду лужного металу.

Поки основа присутня при депротонуванні гідроксиламіну, гідроксиламін, основа і єнон Формули 1 можуть приводитися в контакт безліччю шляхів у способі Схеми 6. Наприклад, суміш, одержувана з гідроксиламіну й основи (типово в розчиннику, такому як вода), може бути

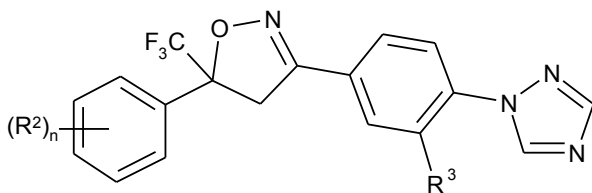
30 додана в єнон Формули 1 (типово в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або ацетонітрил). Альтернативно, гідроксиламін і основа можуть бути одночасно додані окремо до єнону Формули 1. В іншому варіанті здійснення, єнон Формули 1 (типово в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або ацетонітрил) може бути доданий у суміш, отриману з гідроксиламіну й основи (типово в розчиннику, такому як вода). У даному прикладі варіантів здійснення можуть застосовуватися інші сполучення розчинників; наприклад, метанол з трет-бутилметилловим ефіром замість води з тетрагідрофураном або ацетонітрилом.

Спосіб Схеми 6 може проводитися при температурі реакції від приблизно 0 °C до 150 °C, або більш легко від 20 °C до 40 °C. Продукт Формули 7 відокремлюють звичайними способами, що відомі фахівцям даної галузі техніки, включаючи екстракцію та кристалізацію.

40 Сполуки Формули 7a, 7b і 7c є підмножинами сполук Формули 7, що є особливо значущими як інсектициди.

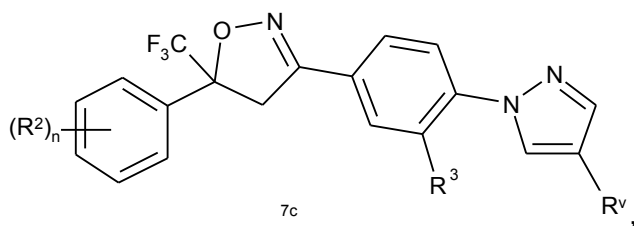


7a



7b

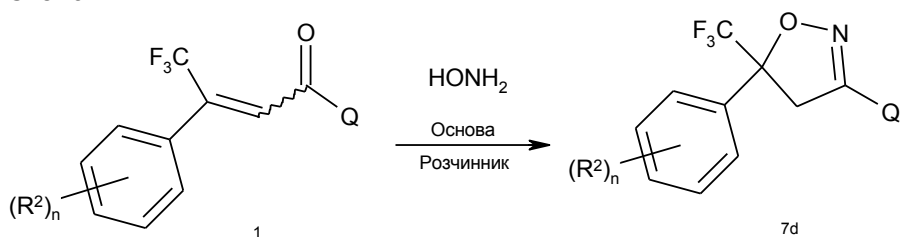
45



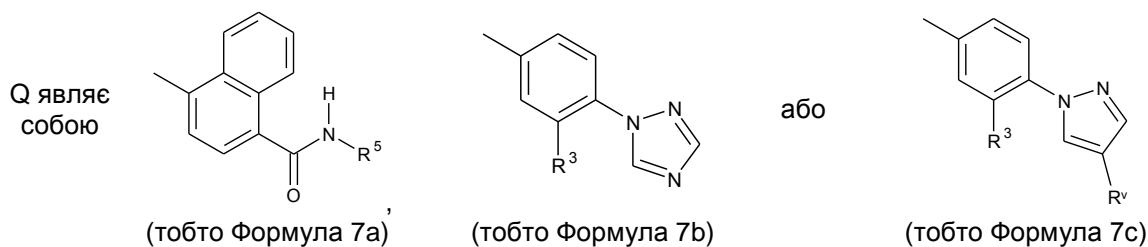
де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^v є такими, як визначено в Короткому описі винаходу, Додатку 1 і варіантах здійснення, і n дорівнює цілому числу від 0 до 5.

Тому для одержання сполук Формули 7a, 7b і 7c особливо значущими є варіанти здійснення способу Схеми 6, показаного в Схемі 7, де сполуку Формули 1 одержують способом Схеми 1.

Схема 7

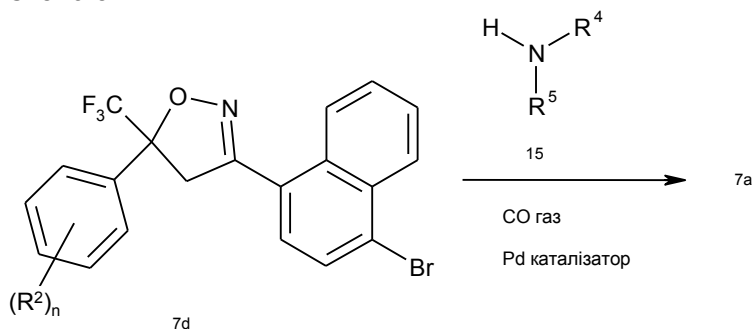


де



Сполуки Формули 7 часто можуть бути отримані з інших сполук Формули 7 за допомогою модифікації замісників. Наприклад, сполуки Формули 7a можуть бути отримані за допомогою амінокарбонілування сполук Формули 7d з відповідними заміщеними амінними сполуками Формули 15, як показано в Схемі 8.

Схема 8



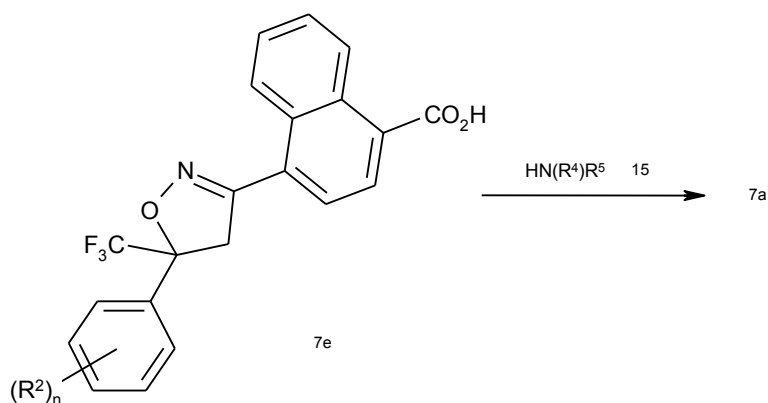
Дану реакцію типово проводять з арилбромідом Формули 7d у присутності паладієвого каталізатора в атмосфері CO. Паладієві каталізатори, що застосовують для даного способу, типово включають паладій у формальному ступені окислення або 0 (тобто Pd(0)) або 2 (тобто Pd(II)). Широка безліч таких сполук і комплексів, що містять паладій, є застосовними як каталізатори для даного способу. Приклади сполук і комплексів, що містять паладій, застосовних як каталізатори в способі Схеми 8, включають PdCl₂(PPh₃)₂ (дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II)), Pd(PPh₃)₄ (тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)), Pd(C₅H₇O₂)₂ (ацетилацетонат паладію(II)), Pd₂(dba)₃ (трис(добензилиденацетон)дипаладій(0)) і [1,1'-

Спосіб Схеми 8 може бути проведений у широкому діапазоні температур, у межах від приблизно 25 до приблизно 150 °C. Слід зазначити температури від приблизно 60 до приблизно 110 °C, що типово забезпечують високу швидкість реакцій і високі виходи продукту. Загальні способи та процедури амінокарбонілування з арилбромідом і аміном добре відомі в літературі; див., наприклад, H. Horino et al., *Synthesis* 1989, 715; і J. J. Li, G. W. Gribble, editors, *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, 2000.

Сполуки Формули 7d можуть бути отримані способом Схеми 6 зі сполук Формули 1, що одержують способом Схеми 1 відповідно до даного винаходу.

Сполуки Формули 7а можуть також бути отримані сполученням сполуки карбонової кислоти Формули 7е з відповідною заміщеною аміною сполукою Формули 15, як показано в Схемі 9.

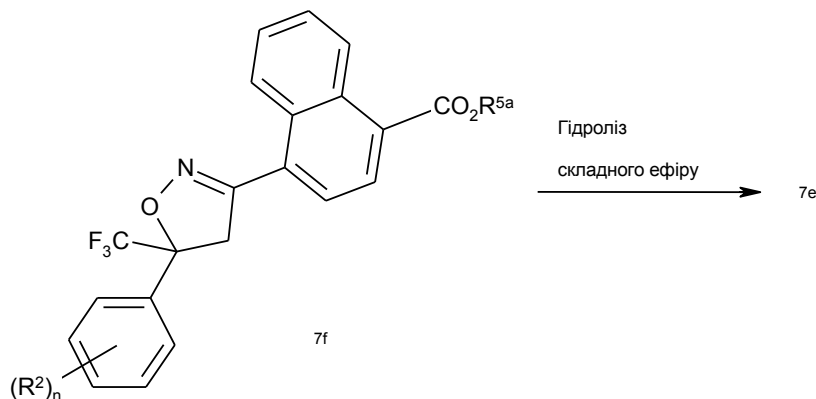
Схема 9



Дану реакцію, як правило, проводять у присутності дегідратуючого реагенту, що сполучає. такого як дициклогексилкарбодіїмід, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід, 1-пропанфосфонові кислоти циклічний ангідрид або карбонілдіїмідазол, у присутності основи, такої як тріетиламін, піридин, 4-(диметиламіно) піридин або N,N-діізопропілетиламін у безводному апротонному розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран при температурі типово від приблизно 20 °C до приблизно 70 °C.

Сполуки Формули 7e можуть бути отримані способом Схеми 6 зі сполук Формули 1, що одержують способом Схеми 1, відповідно до даного винаходу. Альтернативно, сполуки Формули 7e можуть бути отримані гідролізом ефірної сполуки Формули 7f, як показано в Схемі 10.

Схема 10



де R^{5a} являє собою, наприклад, метил або етил.

У даному способі, ефір Формули 7f перетворюється у відповідну карбонову кислоту Формули 7e за допомогою загальних процедур, добре відомих у даній галузі техніки. Наприклад, обробка метилового або етилового ефіру Формули 7f водним гідроксидом літію в тетрагідрофурані з наступним підкисленням дає відповідну карбонову кислоту Формули 7e.

5 Сполуки Формули 7f можуть бути отримані способом Схеми 6 зі сполук Формули 1, що одержують способом Схеми 1 відповідно до даного винаходу.

Без додаткового уточнення передбачається, що фахівець у даній галузі техніки, застосовуючи попередній опис, може використовувати даний винахід у його повному об'ємі. Наступні Приклади, таким чином, повинні тлумачитися лише як ілюстративні, а не обмежуючі розкриття будь-яким способом. Етапи в наступних Прикладах ілюструють процедуру для кожного етапу в повному синтетичному перетворенні, і вихідні речовини для кожного етапу можуть бути не обов'язково отримані окремим препаративним шляхом тієї процедури, що описана в інших Прикладах або Етапах. Процентні вмісти представлені за вагою, за винятком хроматографічних сумішей розчинників або якщо не зазначено інше. Частини та процентні вмісти хроматографічних сумішей розчинників є за об'ємом, якщо не зазначено інше. 1H ЯМР спектр представляється в ppm (мільйонних частках) зсуву від тетраметилсилану; "s" означає синглет, "d" означає дублет, "t" означає триплет, "q" означає кuartет, "m" означає мультиплет, "dd" означає дублет дублетів, "dt" означає дублет триплетів і "br" означає широкий.

Приклад 1

20 Одержання метил-4-[5-(3,5-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилату

Етап А: Одержання метил-4-[3-(3,5-дихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату

Суміш метил-4-ацетил-1-нафталінкарбоксилату (5,36 г, 23,4 ммоль), 1-(3,5-дихлорфеніл)-2,2,2-трифторетанону (5,68 г, 23,4 ммоль), гідроксиду кальцію (0,172 г, 2,3 ммоль), N,N-диметилформаміду (16 мл) і трет-бутилметилового ефіру (32 мл) поміщають у реакційну посудину, оснащену термометром. Реакційну судину приєднують до колони Олдершоу з десятима тарілками, вихід якої конденсують і подають до декантатора, початково заповненого трет-бутилметиловим ефіром. У приладі підтримують атмосферу азоту. Верхню частину декантатора приєднують, щоб повертати конденсат до п'ятої тарілки колони Олдершоу. Дана установка забезпечує те, що мокрий (містить розчинену воду) трет-бутилметиловий ефір з декантатора не повертається до реакційної посудини. Зливальний кран у нижній частині декантатора дозволяє видаляти трет-бутилметиловий ефір на додаток до води з декантатора. Реакційну суміш нагрівають для дистиляції азеотропу трет-бутилметилового ефіру/води. Оскільки пастка декантатора містить достатню кількість трет-бутилметилового ефіру, щоб розчинити усю воду, що утвориться при реакції, конденсат у пастці не розділяється на шари, що містять переважно воду і переважно трет-бутилметиловий ефір. Оскільки реакційна суміш початково містить, головним чином, трет-бутилметиловий ефір, суміш кипить при температурі, що не значно перевищує нормальну точку кипіння трет-бутилметилового ефіру (наприклад, 40 приблизно 65-70 °C). Реакція, що виникає, продовжується відносно повільно при даній температурі, тому конденсат поступово зливають з пастки декантатора, щоб видалити трет-бутилметиловий ефір. Оскільки концентрація трет-бутилметилового ефіру зменшується в реакційній суміші, температура кипіння суміші підвищується. Трет-бутилметиловий ефір видаляють, спорожняючи декантатор, доки температура кипіння реакційної суміші не підвищиться від приблизно 75 до 80 °C. Для підтримування даного температурного діапазону додають трет-бутилметиловий ефір по необхідності, щоб компенсувати втрату розчинника з приладу. Загальний час від початку нагрівання реакційної суміші до зупинки дистиляції, що не включає період вимикання на ніч, складає приблизно 15 годин. Протягом даного періоду часу додають додаткову порцію гідроксиду кальцію (1,34 г, 18,1 ммоль), щоб підвищити швидкість реакції.

Щоб виділити продукт, суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Зібрану тверду речовину промивають трет-бутилметиловим ефіром (10 мл). Додають воду (100 мл) і водний шар підкисляють хлороводневою кислотою. Органічну фазу промивають водою (100 мл), сушать і випаровують, щоб одержати продукт у вигляді жовтої твердої речовини (10,1 г, 95 % вихід), що плавиться при 91-91,5 °C (після перекристалізації з гексанів). Наступний спектр стосується продукту, перекристалізованому з гексанів.

ІЧ (нуйол) 1723, 1670, 1560, 1280, 1257, 1230, 1186, 1171, 1132, 1098, 1022, 804 cm^{-1} .

1H ЯМР (CDCl_3) 8,78-8,76 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H) 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H) 7,65-7,62 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,94 (d, J=1,7 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H).

Етап В: Одержання метил-4-[5-(3,5-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилату

Гідроксид натрію (50 %, 3,50 г, 43,7 ммоль) додають до розчину сульфату гідроксиламіну (1,8 г, 11,0 ммоль) у воді (22 мл). Коли суміш охолоджують до кімнатної температури, порцію суміші (-50 %) додають по краплях протягом 4 хвилин до метил-4-[3-(3,5-дихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату (тобто продукт Етапу А) (5,00 г, 11,0 ммоль) у тетрагідрофурані (55 мл) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додають додаткову порцію (-10 %) водної суміші. Суміш перемішують додатково 15 хвилин. Суміш розділяють між Хлороводневою кислотою (1Н, 50 мл) і трет-бутилметиловим ефіром (50 мл). Органічну фазу випаровують, а отриману тверду речовину перемішують у гарячому метанолі. Суміш охолоджують і фільтрують, щоб одержати продукт у вигляді білої твердої речовини (4,50 г, 87 %), що плавиться при 137,3-138 °С (після перекристалізації з метанолу). Наступний спектр стосується продукту, перекристалізованому з метанолу.

¹С (нуйол) 1716, 1569, 1518, 1433, 1332, 1309, 1288, 1251, 1192, 1167, 1139, 1114, 1102, 1027, 1006, 910, 867, 855 см⁻¹.

¹Н ЯМР (CDCl₃) 8,89-8,87 (m, 1H), 8,80-8,78 (m, 1H), 8,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,46 (t, J=2 Гц, 1H), 4,27 (1/2 ABq, J=17 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (1/2 ABq, J=17 Гц, 1H).

Приклад 2

Одержання метил-4-[5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилату

Етап А: Одержання метил-4-[3-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату

Суміш метил-4-ацетил-1-нафталінкарбоксилату (5,36 г, 23,5 ммоль), 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанону (7,28 г, 23,5 ммоль), гідроксиду кальцію (1,40 г, 18,9 ммоль), N,N-диметилформаміду (16 мл) і трет-бутилметилового ефіру (32 мл) кип'ятять з допомогою приладу, що містить десяти тарілкову колону Одершоу і декантатор, описаний у Прикладі 1, Етапу А, для видалення азеотропу трет-бутилметилового ефіру/води. Оскільки пастка декантатора містить достатню кількість трет-бутилметилового ефіру, щоб розчинити усю воду, що утворюється в реакції, конденсат у пастці не розділяється на шари, що містять переважно воду і переважно трет-бутилметиловий ефір. Трет-бутилметиловий ефір видаляють, поступово спорожняючи пастку декантатора, доки температура судини не досягне 85 °С. Для підтримання даної температури додають трет-бутилметиловий ефір, оскільки потрібно компенсувати втрату розчинника з приладу. Загальний час від початку нагрівання реакційної суміші до зупинки дистиляції, що не включає період вимикання на ніч, складає приблизно 10 годин. Протягом даного періоду часу додатковий гідроксид кальцію не додають у реакційну суміш.

Щоб відокремити продукт, суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Тверду речовину промивають трет-бутилметиловим ефіром, і фільтрат промивають водою (30 мл), і розбавляють трет-бутиловим ефіром. Суміш випаровують, щоб одержати продукт у вигляді жовтої твердої речовини (12,1 г, 99 %), що плавиться при 91,5-92 °С (після перекристалізації з гексанів). Наступний спектр стосується продукту перекристалізованому з гексанів.

¹С (нуйол) 1720, 1685, 1515, 1441, 1405, 1345, 1280, 1261, 1187, 1171, 1147, 1129, 1097, 1024, 899, 856 див⁻¹.

¹Н ЯМР (CDCl₃) 8,74-8,72 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,99 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,47 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H).

Етап В: Одержання метил 4-[5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилат

Гідроксид натрію (50 %, 1,53 г, 38,2 ммоль) додають до сульфату гідроксиламіну (1,57 г, 9,57 ммоль) у воді (18 мл). Порцію розчину (-51 %, -9,8 ммоль гідроксиламіну) додають по краплях до метил(4-[3-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату) (тобто продукту Етапу А) (5,00 г, 9,61 ммоль) у тетрагідрофурані (45 мл). Після -45 хвилин суміш виливають у хлороводневу кислоту (1Н, 100 мл) і екстрагують ефіром (3×80 мл).

Об'єднані органічні екстракти промивають водою (80 мл), сушать і випаровують. Речовину перемішують у гарячому метанолі, потім охолоджують до кімнатної температури, збирають при фільтрації і сушать у вакуумі, щоб одержати продукт у вигляді білої твердої речовини (4,14 г, 80 % вихід), що плавиться при 130-131 °С (після перекристалізації з метанолу). Наступний спектр стосується продукту перекристалізованому з метанолу.

ІЧ (нуйол) 1722, 1515, 1437, 1330, 1284, 1208, 1193, 1174, 1128, 1106, 1025, 1009, 916, 903, 859, 842 див⁻¹.

Одершоу і декантатор, описаний у Прикладі 1, Етапу А, для видалення азеотропу трет-бутилметилового ефіру/води. Оскільки пастка декантатора містить достатню кількість трет-бутилметилового ефіру, щоб розчинити усю воду, що утворюється в реакції, конденсат у пастці не розділяється на шари, що містять переважно воду і переважно трет-бутилметилловий ефір. Трет-бутилметилловий ефір видаляють, поступово спорожняючи пастку декантатора, доки температура судини не досягне 85 °С. Для підтримання даної температури додають трет-бутилметилловий ефір, оскільки потрібно компенсувати втрату розчинника з приладу. Загальний час від початку нагрівання реакційної суміші до зупинки дистиляції, що не включає період вимикання на ніч, складає приблизно 10 годин. Протягом даного періоду часу додатковий гідроксид кальцію не додають у реакційну суміш.

Щоб відокремити продукт, суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Тверду речовину промивають трет-бутилметилловим ефіром, і фільтрат промивають водою (30 мл), і розбавляють трет-бутилловим ефіром. Суміш випаровують, щоб одержати продукт у вигляді жовтої твердої речовини (12,1 г, 99 %), що плавиться при 91,5-92 °С (після перекристалізації з гексанів). Наступний спектр стосується продукту перекристалізованому з гексанів.

ІЧ (нуйол) 1720, 1685, 1515, 1441, 1405, 1345, 1280, 1261, 1187, 1171, 1147, 1129, 1097, 1024, 899, 856 див⁻¹.

¹H ЯМР (CDCl₃) 8,74-8,72 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H) 7,99 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,47 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H).

Етап В: Одержання метил 4-[5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилат

Гідроксид натрію (50 %, 1,53 г, 38,2 ммоль) додають до сульфату гідроксиламіну (1,57 г, 9,57 ммоль) у воді (18 мл). Порцію розчину (-51 %, -9,8 ммоль гідроксиламіну) додають по краплях до метил(4-[3-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату) (тобто продукту Етапу А) (5,00 г, 9,61 ммоль) у тетрагідрофурані (45 мл). Після -45 хвилин суміш виливають у хлороводневу кислоту (1Н, 100 мл) і екстрагують ефіром (3×80 мл).

Об'єднані органічні екстракти промивають водою (80 мл), сушать і випаровують. Речовину перемішують у гарячому метанолі, потім охолоджують до кімнатної температури, збирають при фільтрації і сушать у вакуумі, щоб одержати продукт у вигляді білої твердої речовини (4,14 г, 80 % вихід), що плавиться при 130-131 °С (після перекристалізації з метанолу). Наступний спектр стосується продукту перекристалізованому з метанолу.

ІЧ (нуйол) 1722, 1515, 1437, 1330, 1284, 1208, 1193, 1174, 1128, 1106, 1025, 1009, 916, 903, 859, 842 див⁻¹.

¹H ЯМР (CDCl₃) 8,89-8,87 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,39 (½ ABq, J=17,3 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (½ ABq, J=17,6 Гц, 1H).

Приклад 3

Альтернативне одержання метил-4-[3-(3,5-дихлорфеніл)-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату

Розчин 1-(3,5-дихлорфеніл)-2,2,2-трифторетанону (1,42 г, 5,84 ммоль) у N,N-диметилформаміді (5,5 мл) додають до гідриду кальцію (0,280 г, 6,66 ммоль). Розчин метил-4-ацетил-1-нафталінкарбоксилату (1,34 г, 5,88 ммоль) у N,N-диметилформаміді (5,5 мл) додають до суміші. Суміш нагрівають до 45-50 °С протягом 8 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури протягом ночі. Після додаткових 4 годин при 60 °С, суміш охолоджують до кімнатної температури і додають по краплях до хлороводневої кислоти (1Н, 100 мл). Суміш екстрагують етилацетатом (2×100 мл), і об'єднані екстракти сушать і випаровують, щоб одержати продукт (2,7 г, 102 % вихід), що містить небагато N,N-диметилформаміду. ¹H ЯМР спектр основного ізомеру приведений далі.

¹H ЯМР (CDCl₃) 8,78-8,75 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,02 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J=2 Гц, 2H) 4,03 (s, 3H).

Приклад 4

Одержання 2-хлор-6-йод-4-(трифторметил)бензоламіну

Монохлорид йоду (17,2 г, 108 ммоль) у хлороводневій кислоті (36 %, 21,4 г) і воді (35 мл) додають по краплях до 2-хлор-4-(трифторметил)бензоламіну (20,0 г, 102 ммоль) у хлороводневій кислоті (36 %, 20,7 г) і воді (140 мл). Суміш нагрівають до 50 °С протягом загалом 8 годин. Гідроксид натрію (50 %, 33,5 г, 419 ммоль) додають до суміші при кімнатній

температурі. Суміш екстрагують дихлорметаном (2×250 мл), і екстракти сушать і випаровують, щоб одержати продукт у вигляді олії (31,83 г, 97 % вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,78 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,87 (br s, 2H).

Приклад 5

5 Одержання 1-хлор-3-йод-5-(трифторметил)бензолу

2-Хлор-6-йод-4-(трифторметил)бензоламін (тобто продукт Прикладу 4) (31,8 г, 98,9 ммоль) додають до хлороводневої кислоти (36 %, 190 мл) і суміш нагрівають до 55-60 °С протягом 20 хвилин. Суміш охолоджують до 0 °С. Нітрит натрію (13,6 г, 197 ммоль) у воді (36 мл) додають протягом 30 хвилин. Коли додавання завершують суміш перемішують при 0-5 °С протягом 70 хвилин. Гіпофосфорну кислоту (50 %, 36,5 мл, 351 ммоль) додають по краплях при 5-10 °С протягом 40 хвилин. Коли додавання завершують суміш мимовільно різко нагрівається до 35 °С, і потім охолоджують до 10-20 °С. Після перемішування при 10-20 °С протягом 2 годин суміш залишають у холодильнику на ніч. Потім суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 1 години. Суміш розбавляють водою (400 мл) і екстрагують ефіром (2×250 мл). Об'єднані екстракти сушать і випаровують. Дистиллюють і одержують продукт у вигляді олії (19,93 г, 66 % вихід), температура кипіння 98-112 °С при 2,0 кПа.

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Приклад 6

Одержання 1-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанону

20 Розчин хлориду ізопропілмагнію (2М, 36,0 мл, 71,8 ммоль) у тетрагідрофурані додають по краплях до розчину 1-хлор-3-йод-5-(трифторметил)бензолу (тобто продукт Прикладу 5) (20,0 г, 65,3 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) при -5 °С. Суміш перемішують протягом 1 години при 0-5 °С. Метилтрифторацетат (10,0 г, 78,1 ммоль) додають по краплях до суміші, у той час як підтримують температуру 0-5 °С. Коли додавання завершують суміш перемішують протягом 90 хвилин.

Хлороводневу кислоту (1Н, 100 мл) додають по краплях до суміші при 0-5 °С. Коли додавання завершують, суміш екстрагують ефіром (2×100 мл).

Об'єднані екстракти сушать і випаровують. Олію розчиняють у толуолі (55 мл) і п-толуолсульфонові кислоти моногідрат (0,100 г, 0,525 ммоль) додають до суміші. Суміш кип'ятять протягом 30 хвилин і азеотропи вода/толуол, метанол/толуол видаляють, дистиллюючи при атмосферному тиску. Дистилляцію продовжують при зниженому тиску, щоб одержати продукт у вигляді олії (12,4 г, 69 % вихід). Температура кипіння 93-103 °С при 6,7 кПа.

¹H ЯМР (CDCl₃) 8,21-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

Приклад 7

35 Одержання 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

Етап А: Одержання 4-ацетил-1-нафталінкарбонілхлориду

Тіонілхлорид (35,00 г, 0,29 моль) додають до розчину 4-ацетил-1-нафталінкарбонової кислоти (51,70 г, 0,24 моль) у толуолі (350 мл). Суміш нагрівають до 90 °С протягом 8,5 годин. Після охолодження до 25 °С розчинник видаляють при зниженому тиску, щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (55,1 г, 98,7 % вихід).

ІЧ (нуйол) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245, 1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 см⁻¹.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,72-8,69 (m, 1H), 8,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

45 Етап В: Одержання 4-ацетил-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

Розчин 2-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)ацетаміду (21,90 г, 0,14 моль) у 1,2-дихлорпентані (80 мл) додають по краплях протягом 15 хвилин до розчину продукту Прикладу 7, Етапу А (32,50 г, 0,14 моль) у 1,2-дихлорпентані (160 мл) при температурі від 25 до 30 °С. Отриману в результаті суміш додатково перемішують протягом 10 хвилин при 25 °С. Розчин триетиламіну (14,20 г, 0,14 моль) у 1,2-дихлорпентані (80 мл) потім додають по краплях протягом 44 хвилин при 25 °С, і суміш перемішують додатково протягом 20 хвилин при 25 °С. Розчинник видаляють при зниженому тиску, а залишок розчиняють у гарячому ацетонітрилі (50 мл). Суміш потім охолоджують до 25 °С і воду (40 мл) додають по краплях. Суміш додатково охолоджують до 0 °С і фільтрують. Окрему тверду речовину промивають водою (100 мл) і сушать протягом ночі у вакуумній сушильній печі (приблизно 16-33 кПа при 50 °С), щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (37 г, 75 % вихід), що плавиться при 169-169 °С.

ІЧ (нуйол) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 див⁻¹.

^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): 8,95 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,72 (t, J=6,5 Гц, 1H), 8,55 (dd, J=6,5, 2 Гц, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 4,07-3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Етап С: Одержання 4-[3-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

- 5 Суміш продукту Прикладу 7, Етапу В (10,00 г, 28,38 ммоль), 1-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанону (9,00 г, 32,5 ммоль), гідроксиду кальцію (1,05 г, 14,2 ммоль), N,N-диметилформаміду (20 мл) і трет-бутилметилового ефіру (32 мл) поміщають у реакційну посудину, оснащену термометром. Реакційну посудину приєднують до колони Олдершоу з десятима тарілками, вихід з якої конденсують і подають на декантатор, початково
- 10 заповнений трет-бутилметилевоим ефіром. У приладі підтримують атмосферу азоту. Верхню частину декантатора з'єднують для повергання конденсату до п'ятої тарілки колони Олдершоу. Дана установка забезпечує те, що мокрий (що утримує розчинену воду) трет-бутилметилевоий ефір не повертається і декантатора в реакційну посудину. Зливальний кран у нижній частині декантатора дозволяє видаляти трет-бутилметилевоий ефір на додаток до води з декантатора.
- 15 Реакційну суміш нагрівають до дистильовання азеотропу трет-бутилметилового ефіру/воді. Оскільки пастка декантатора містить кількість трет-бутилметилового ефіру, достатню, щоб розчинити усю воду, що утвориться в реакції, конденсат у пастці не розділяється на шари, що містять переважно воду і переважно трет-бутилметилевоий ефір. Оскільки реакційна суміш початково містить головним чином трет-бутилметилевоий ефір, суміш кипить при температурі,
- 20 що не значно перевищує нормальну точку кипіння трет-бутилметилового ефіру (наприклад, приблизно 65-70 °C). Реакція продовжується відносно повільно при даній температурі, так що конденсат поступово зливають з пастки декантатора, щоб видалити трет-бутилметилевоий ефір. Оскільки концентрація трет-бутилметилового ефіру зменшується в реакційній суміші, температура кипіння реакційної суміші підвищується. Трет-бутилметилевоий ефір видалають,
- 25 спорожняючи декантатор, доки температура кипіння реакційної суміші підвищується приблизно до 85 °C. Щоб підтримувати дану температуру, додають трет-бутилметилевоий ефір, оскільки потрібно компенсувати втрату розчинника з приладу. Загальний час від початку нагрівання реакційної суміші до завершення дистильації, що не включає період вимикання на ніч, складає приблизно 6 годин.

- 30 Щоб виділити продукт, суміш охолоджують до кімнатної температури і потім додають до суміші трет-бутилметилового ефіру (50 мл) і 1N хлороводневої кислоти (100 мл). Органічну фазу розділяють і гептан (60 мл) додають по краплях. Суміш фільтрують, щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді брудно-білої твердої суміші ізомерів, (14 г, 81 % вихід), що плавляться при 174,5-177 °C.

- 35 ІЧ (нуйол) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1104 cm^{-1} .

^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): (основний ізомер) 8,91 (t, J=6,2 Гц, 1H), 8,73 (t, J=6,4 Гц, 1H), 8,44-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,97-7,61 (m, 7H), 4,06-3,95 (m, 4H).

Етап D: Одержання 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

- 40 Водний гідроксид натрію (50 %, 3,04 г, 38,0 ммоль) додають по краплях до розчину сульфату гідроксиламіну (1,48 г, 9,02 ммоль), що перемішується, у воді (28 мл) при 25 °C. Після того як дане додавання завершують, продукт Прикладу 7 Етапу С (10,00 г, 16,33 ммоль) у тетрагідрофурані (60 мл) додають по краплях протягом 40 хвилин. Після завершення додавання суміш перемішують додатково протягом 30 хвилин. Розчинник видалають при зниженому тиску і
- 45 додають 1N хлороводневу кислоту (100 мл). Суміш екстрагують ефіром (2×100 мл) і об'єднані екстракти сушать і випарюють. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (30 мл), охолоджують до 0 °C і фільтрують, щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (7,84 г, 77 % вихід), що плавиться при 107-108,5 °C (після перекристалізації з ацетонітрилу).

- 50 ІЧ (нуйол) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm^{-1} .

^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{S(=O)CD}_3$): 8,98 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,82 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,74 (t, J=6,5 Гц, 1H), 8,40 (d, J=9,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J=15,3 Гц, 2H), 7,93 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,75-7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07-3,96 (4H, m).

Приклад 7А

- 55 Альтернативне одержання 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

Етап А: Одержання 4-[3-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

Суміш 4-ацетил-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду (100,00 г, 267,23 ммоль), 1-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанону (86,92 г, 288,6 ммоль) і ацетонітрилу (500 мл) поміщають у реакційну посудину, оснащену термометром. Реакційну посудину приєднують до колони Олдершоу з десятима тарілками. У приладі підтримують атмосферу азоту. Суміш нагрівають до кипіння протягом такого часу, доки температура верхньої частини колони не буде становити 82 °С. Карбонат калію додають реакційної суміші порціями так, щоб контролювати швидкість реакції. Спочатку додають 0,40 г карбонату калію, потім послідовно окремими 0,1 г додаваннями через 30, 60, 120 і 180 хвилин і 0,40 г додаваннями через 240 і 300 хвилин після початкового додавання карбонату калію. Перед додаванням до реакційної суміші карбонат калію суспендують у невеликій кількості ацетонітрилу (приблизно 3 мл ацетонітрилу застосовують, щоб суспендувати 0,40 г кількості карбонату калію, і приблизно 2 мл ацетонітрилу застосовують, щоб суспендувати 0,1 г кількості карбонату калію). Азеотроп ацетонітрилу/води (температура кипіння 76,5 °С) безупинно видаляють з верхньої частини колони, як тільки він утворюється. Після кінцевого додавання карбонату калію суміш кип'ятять протягом ще 60 хвилин. Після загального часу 6 годин від початкового додавання карбонату калію більше ацетонітрилу видаляють дистиляцією, поки всі 265 мл ацетонітрилу та азеотропу ацетонітрилу/воді не буде видалено. Суміш охолоджують до 25 °С і додають до суміші воду (48 мл). Суміш охолоджують до 0 °С протягом 30 хвилин, витримують при даній температурі протягом 60 хвилин, а потім фільтрують. Виділену тверду речовину промивають ацетонітрилом:водою (96 мл, 26:5 ацетонітрил: вода).

Продукт сушать у вакуумній сушильній печі (приблизно 16-33 кПа при 55 °С) протягом ночі, щоб одержати продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (150,51 г у вигляді суміші ізомерів, 92,2 % вихід).

¹H ЯМР спектр основного ізомеру є ідентичним спектру речовини, отриманої в Прикладі 7, Етапі С.

Етап В: Одержання 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

Розчин гідроксиду натрію (15,10 г 50 % водного розчину, 0,19 ммоль) у воді (загальний обсяг 67,5 мл) і розчин сульфату гідроксиламіну (7,75 г, 47,3 ммоль) у воді (загальний об'єм 67,5 мл) додають одночасно до продукту Прикладу 7А, Етапу А (51,90 г, 81,78 ммоль) у тетрагідрофурані (300 мл) при 25 °С протягом 75 хвилин. Після того як додавання завершують, суміш перемішують додатково протягом 180 хвилин. Суміш підкисляють до приблизно рН 3 додаванням хлороводневої кислоти (концентрована, приблизно 11 г). Водний шар видаляють, а органічний розчин, що залишився, нагрівають до кипіння. Ацетонітрил додають і дистилят ацетон ітрилу/тетрагідрофуран у видаляють, доки температура дистиляту не підвищиться до 82 °С, указуючи, що весь тетрагідрофуран вилучений. Суміші дозволяють охолонути до 25 °С і ацетонітрил видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (200 мл), охолоджують до 0 °С, і отриману в результаті суміш фільтрують, щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (43,45 г, 84 % вихід).

¹H ЯМР спектр продукту є ідентичним спектру речовини, отриманому в Прикладі 7, Етапі D. Приклад 7В

Альтернативне одержання 4-[3-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду

Суміш 4-ацетил-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду (50,00 г, 135,1 ммоль), 1-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанону (43,93 г, 145,8 ммоль) і ацетонітрилу (250 мл) поміщають у реакційну посудину, оснащену термометром. Реакційну посудину приєднують до колони Олдершоу з десятима тарілками. У приладі підтримують атмосферу азоту. Суміш нагрівають до кипіння, протягом такого часу, доки температура верхньої частини колони не буде становити 82 °С. 1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) додають до реакційної суміші порціями для контролю швидкості реакції. Спочатку додають 0,20 г DBU, потім послідовно окремими 0,052 г додаваннями через 30, 90, 150 і 210 хвилин, і 0,20 г додаваннями через 270 і 330 хвилин після початкового додавання DBU. Кожну окрему порцію DBU розбавляють ацетон ігри лом (2 мл) перед тим, як додати до реакційної суміші. Азеотроп ацетонітрилу/води (температура кипіння 76,5 °С) безупинно видаляють з верхньої частини колони, як тільки він був утворений. Після кінцевого додавання DBU суміш кип'ятять протягом додаткових 60 хвилин. Після загального часу 6 годин від початкового додавання DBU більшу частину ацетонітрилу видаляють дистиляцією, доки всі 138 мл ацетонітрилу та азеотропу ацетонітрилу/води не видалять. Суміш охолоджують до 25 °С і до суміші додають воду (24 мл). Суміш охолоджують до 0 °С протягом 30 хвилин, витримують при даній температурі протягом

60 хвилин і потім фільтрують. Відділену тверду речовину промивають ацетонітрилом:водою (48 мл, 26:5 ацетонітрил:вода).

Продукт сушать у вакуумній сушильній печі (приблизно 16-33 кПа при 55 °С) протягом ночі, щоб одержати продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (76,0 г у вигляді суміші ізомерів, 92,0 % вихід).

¹H ЯМР спектр основного ізомеру є ідентичним спектру речовини, отриманої в Прикладі 7, Етапу С.

Приклад 8

Одержання метил-4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилату

Етап А: Одержання метил-4-[3-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,4,4-трифтор-1-оксо-2-бутен-1-іл]-1-нафталінкарбоксилату

Суміш метил-4-ацетил-1-нафталінкарбоксилату (7,83 г, 34,3 ммоль), 1-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанону (10,43 г, 37,71 ммоль), гідроксиду кальцію (1,25 г, 16,9 ммоль), N,N-диметилформаміду (27 мл) і трет-бутилметилового ефіру (44 мл) нагрівають до кипіння. Азеотроп трет-бутилметилового ефіру/води видаляють, як описано в Прикладі 7, Етап С. Оскільки пастка декантатора містить кількість трет-бутилметилового ефіру, достатню, щоб розчинити усю воду, утворену в реакції, конденсат у пастці не розділяється на шари, що містять переважно воду і переважно трет-бутилметиловий ефір. Трет-бутилметиловий ефір видаляють, поступово спорожняючи пастку декантатора, доки температура реакції не буде становити 85 °С. Щоб підтримувати дану температуру, трет-бутилметиловий ефір додають по потребі для компенсування втрати розчинника з приладу. Загальний час від початку нагрівання реакційної суміші до завершення дистиляції дорівнює приблизно 4,5 години.

Суміш охолоджують до 25 °С і виливають у суміш 0,5Н хлороводневої кислоти (100 мл) і трет-бутилметилового ефіру (50 мл). Суміш підкисляють концентрованою хлороводневою кислотою і випарюють, а залишок кристалізують з гексанів (40 мл), щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді жовтої твердої речовини (13,24 г, 79 % вихід), що плавиться при 90-90,5 °С (після перекристалізації з гексанів).

ІЧ (нуйол) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 см⁻¹.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,77-8,73 (m, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,0 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,40 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Етап В: Одержання метил-4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилату

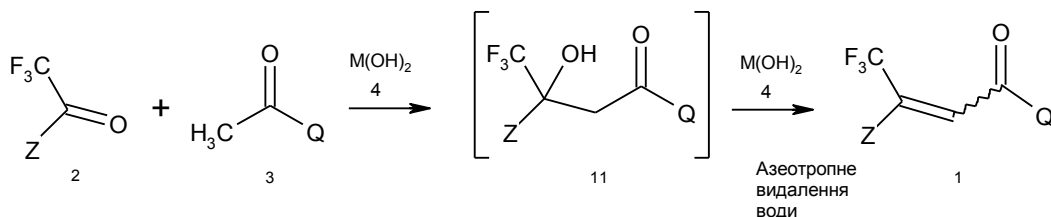
Водний гідроксид натрію (50 %, 2,08 г, 25,5 ммоль) додають по краплях до розчину сульфату гідроксиламіну (1,07 г, 6,52 ммоль), що перемішується, у воді (20 мл) при 25 °С. Після того як дане додавання завершують, продукт Прикладу 8, Етапу А (5 г, 10,27 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додають по краплях протягом 40 хвилин. Після того як додавання завершують, суміш перемішують додатково протягом 30 хвилин. Органічну фазу розділяють і додають до хлороводневої кислоти (100 мл). Суміш екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Органічний розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняють в оцтовій кислоті (16 мл), а потім нагрівають до 100 °С. Воду (2 мл) додають по краплях і суміш охолоджують до 50 °С. Суміш затравлюють невеликою кількістю раніше отриманого метил-4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-1-нафталінкарбоксилату, а потім охолоджують до 25 °С. Воду (2 мл) додають і суміш охолоджують до 0 °С. Суміш фільтрують, а тверду речовину промивають оцтовою кислотою:водою (8 мл:2 мл). Тверду речовину сушать у вакуумній сушильній печі, щоб одержати зазначений у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (3,91 г, 76 % вихід), що плавиться при 111,5-112 °С (після перекристалізації з ацетонітрилу).

ІЧ (нуйол) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 см⁻¹.

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,90-8,87 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,10 (d, J=7,7 Гц), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,34 (1/2 ABq, J=17,3 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2 ABq, J=17,3 Гц, 1H).

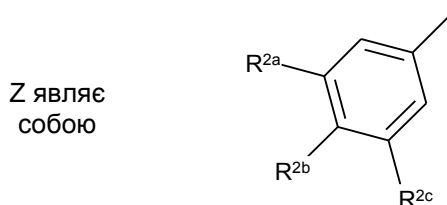
Наступні Таблиці 1-8 ідентифікують специфічні комбінації реагентів, проміжних сполук і продуктів, що ілюструють способи даного винаходу. Дані таблиці специфічно розкривають сполуки, а також конкретні трансформації. У даних таблицях: Et означає етил, Me означає метил, CN означає ціано, Ph означає феніл, Py означає піридиніл, c-Pr означає циклопропіл, i-Pr означає ізопропіл, n-Pr означає нормальний пропіл. s-Bu означає вторинний бутил, t-Bu означає третинний бутил, SMe означає метилтіо, S(O)₂ означає сульфоніл, і Thz означає тіазол. З'єднання груп є скороченими подібним чином; наприклад, "S(O)₂Me" означає метилсульфоніл.

Таблиці 1-6 стосуються способу Схеми 1 перетворення сполук Формули 2 і 3 на відповідні сполуки Формули 1. Дана трансформація, як припускають, відбувається через проміжні сполуки Формули 11.

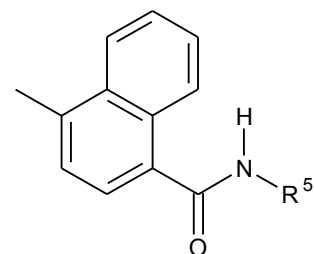


У прикладі трансформацій, здійснених у Таблицях 1-6, М являє собою Са, і воду дистилюють як азеотроп з реакційної суміші, що містить N,N-диметилформамід як полярний апротонний розчинник і трет-бутилметиловий ефір як апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Таблиця 1



; і Q являє собою



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

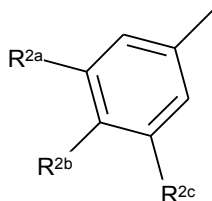
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ Me
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃	CF ₃	H	Cl	CH(Me)C(=O)N(H)CH ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ CH ₂ SMe
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH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

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

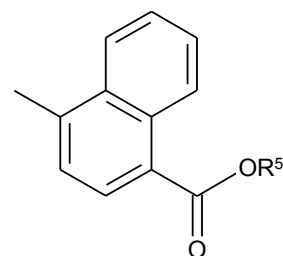
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
CF ₃	H	Br	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ C(=O)N(H)Et	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
CF ₃	H	Br	CH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

Таблица 2

Z являє собою



; i Q являє собою

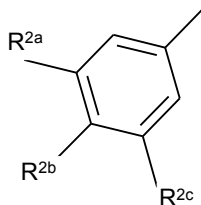


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	n-Pr	CF ₃	H	Cl	n-Pr
Cl	H	Cl	i-Pr	CF ₃	H	Cl	i-Pr
Cl	H	Cl	s-Bu	CF ₃	H	Cl	s-Bu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

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

Таблиця 3

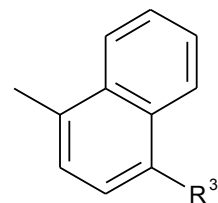
Z являє собою



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}
Cl	H	Cl
Cl	H	Cl
Br	H	Br
Br	H	Br
Br	H	Br
Br	H	Br

R ³
Cl
Br
I
OH
OMe
OS(O) ₂ CF ₃
нітро
NH ₂
ціано
Me
CH ₂ Cl
CH ^{2b} r
CH ₂ OH
CH ₂ OC(O)Me
R ³
CO ₂ H
n-Pr
Cl
Br
I
OH

i Q являє собою



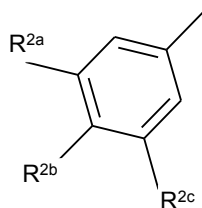
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	Cl
CF ₃	H	CF ₃
CF ₃	H	CF ₃
CF ₃	H	CF ₃
CF ₃	H	CF ₃

R ³
Cl
Br
I
OH
OMe
OS(O) ₂ CF ₃
нітро
NH ₂
ціано
Me
CH ₂ Cl
CH ^{2b} r
CH ₂ OH
CH ₂ OC(O)Me
R ³
CO ₂ H
n-Pr
Cl
Br
I
OH

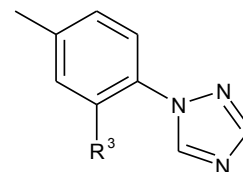
Br	H	Br	OMe	CF ₃	H	CF ₃	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	нітро	CF ₃	H	CF ₃	нітро
Br	H	Br	NH ₂	CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
Br	H	Br	ціано	CF ₃	H	CF ₃	ціано
Br	H	Br	Me	CF ₃	H	CF ₃	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ^{2b} r	CF ₃	H	CF ₃	CH ^{2b} r
Br	H	Br	CH ₂ OH	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H	CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
Br	H	Br	n-Pr	CF ₃	H	CF ₃	n-Pr
CF ₃	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF ₃	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF ₃	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF ₃	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF ₃	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	нітро	Cl	Cl	Cl	нітро
CF ₃	H	H	NH ₂	Cl	Cl	Cl	NH ₂
CF ₃	H	H	ціано	Cl	Cl	Cl	ціано
CF ₃	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl	Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ^{2b} r	Cl	Cl	Cl	CH ^{2b} r
CF ₃	H	H	CH ₂ OH	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	n-Pr	Cl	Cl	Cl	n-Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	нітро	Cl	F	Cl	нітро
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	ціано	Cl	F	Cl	ціано
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	1	CH ^{2b} r	Cl	F	Cl	CH ^{2b} r
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	n-Pr	Cl	F	Cl	n-Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	нітро	OCF ₃	H	Cl	нітро
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ^{2b} r	OCF ₃	H	Cl	CH ^{2b} r
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	n-Pr	OCF ₃	H	Cl	n-Pr

Таблица 4

Z являє собою



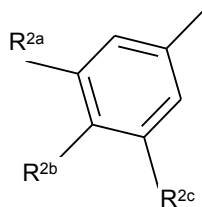
і Q являє собою



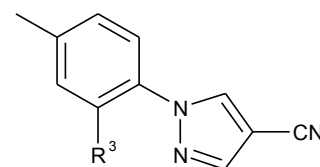
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
CF ₃	H	H	CF ₃	CN	CF ₃	H	F	CF ₃	CN
CF ₃	H	Cl	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	CF ₃	H
CF ₃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

Таблица 5

Z являє собою



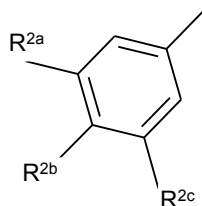
і Q являє собою



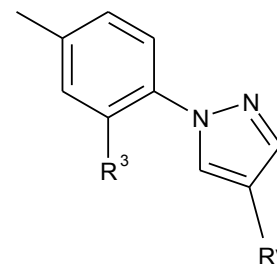
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³
Cl	H	Cl	CF ₃	H	Br	H	Br	CF ₃	H
Cl	H	Cl	CF ₃	Me	Br	H	Br	CF ₃	Me
Cl	Cl	CN	CF ₃	CN	Br	H	Br	CF ₃	CN
CF ₃	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	F	CF ₃	H
CF ₃	H	Me	CF ₃	Me	CF ₃	H	F	CF ₃	Me
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ¹	R ³
CF ₃	H	H	CF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

Таблиця 6

Z являє собою



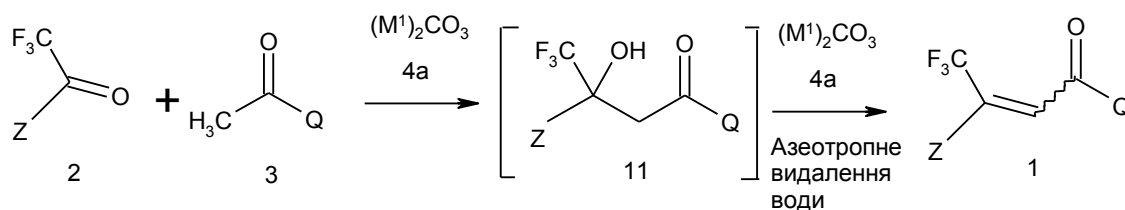
і Q являє собою



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

Таблиці 7-9 стосуються способу Схеми 1а перетворення сполук Формули 2 і 3 на відповідні сполуки Формули 1. Дана трансформація, як припускають, відбувається через проміжні сполуки Формули 11.

5

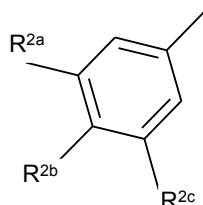


10

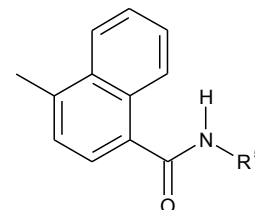
У прикладі трансформацій, здійснених у Таблицях 7-9, М¹ являє собою К (тобто основа являє собою карбонат калію), і воду дистилюють як азеотроп з реакційної суміші, що містить ацетонітрил як апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

Таблиця 7

Z являє собою



і Q являє собою



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

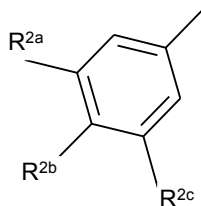
Cl	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(Me)OH
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)Et
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)-i-Pr
Cl	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ C(=O)N(H)CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl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

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

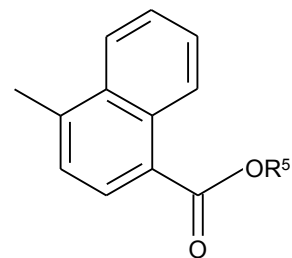
CF ₃	H	F	CH ₂ -(2-Py)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(2-Py)
CF ₃	H	F	CH ₂ -(4-Thz)	Cl	F	Cl	CH ₂ -(4-Thz)
CF ₃	H	F	CH ₂ -c-Pr	Cl	F	Cl	CH ₂ -c-Pr
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe	Cl	F	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SMe
CF ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ S(=O)Me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

Таблица 8

Z являє собою



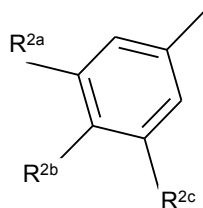
і Q являє собою



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

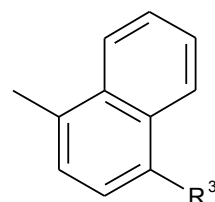
Таблица 9

Z являє собою



R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Cl	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	H	Cl	нітро
Cl	H	Cl	NH ₂
Cl	H	Cl	ціано
Cl	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH ₂ Cl
Cl	H	Cl	CH ^{2b} _r
Cl	H	Cl	CH ₂ OH
Cl	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
Cl	H	Cl	CO ₂ H
Cl	H	Cl	n-Pr
Br	H	Br	Cl
Br	H	Br	Br
Br	H	Br	I
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃
Br	H	Br	нітро
Br	H	Br	NH ₂
Br	H	Br	ціано
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH ₂ Cl
Br	H	Br	CH ^{2b} _r
Br	H	Br	CH ₂ OH
Br	H	Br	CH ₂ OC(O)Me
Br	H	Br	CO ₂ H
Br	H	Br	n-Pr
CF ₃	H	H	Cl
CF ₃	H	H	Br
CF ₃	H	H	I
CF ₃	H	H	OH
CF ₃	H	H	OMe
CF ₃	H	H	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	H	нітро
CF ₃	H	H	NH ₂
CF ₃	H	H	ціано
CF ₃	H	H	Me
CF ₃	H	H	CH ₂ Cl
CF ₃	H	H	CH ^{2b} _r
CF ₃	H	H	CH ₂ OH
CF ₃	H	H	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	H	CO ₂ H
CF ₃	H	H	n-Pr

i Q являє собою

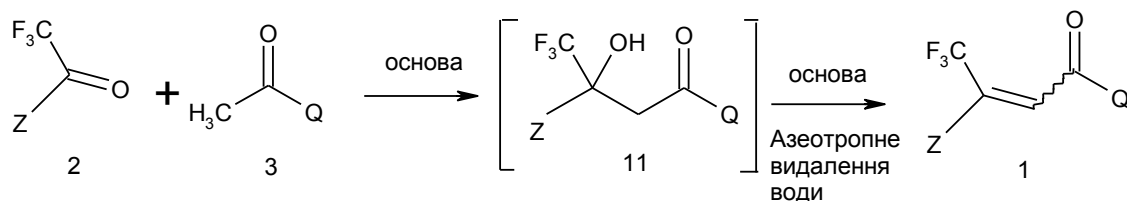


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Cl	нітро
CF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Cl	ціано
CF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Cl	CH ^{2b} _r
CF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Cl	n-Pr
CF ₃	H	CF ₃	Cl
CF ₃	H	CF ₃	Br
CF ₃	H	CF ₃	I
CF ₃	H	CF ₃	OH
CF ₃	H	CF ₃	OMe
CF ₃	H	CF ₃	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	CF ₃	нітро
CF ₃	H	CF ₃	NH ₂
CF ₃	H	CF ₃	ціано
CF ₃	H	CF ₃	Me
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ Cl
CF ₃	H	CF ₃	CH ^{2b} _r
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OH
CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	CF ₃	CO ₂ H
CF ₃	H	CF ₃	n-Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
Cl	Cl	Cl	нітро
Cl	Cl	Cl	NH ₂
Cl	Cl	Cl	ціано
Cl	Cl	Cl	Me
Cl	Cl	Cl	CH ₂ Cl
Cl	Cl	Cl	CH ^{2b} _r
Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
Cl	Cl	Cl	CH ₂ OC(O)Me
Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
Cl	Cl	Cl	n-Pr

CF ₃ R ^{2a}	H R ^{2b}	F R ^{2c}	Cl R ³	Cl R ^{2a}	F R ^{2b}	Cl R ^{2c}	Cl R ³
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	нітро	Cl	F	Cl	нітро
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	ціано	Cl	F	Cl	ціано
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ^{2b} _r	Cl	F	Cl	CH ^{2b} _r
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	n-Pr	Cl	F	Cl	n-Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	нітро	OCF ₃	H	Cl	нітро
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	ціано	OCF ₃	H	Cl	ціано
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ^{2b} _r	OCF ₃	H	Cl	CH ^{2b} _r
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	n-Pr	OCF ₃	H	Cl	n-Pr

Таблиці 10-12 стосуються способу Схеми 1b перетворення сполук Формули 2 і 3 на відповідні сполуки Формули 1. Дана трансформація, як вважають, відбувається через проміжні сполуки Формули 11.

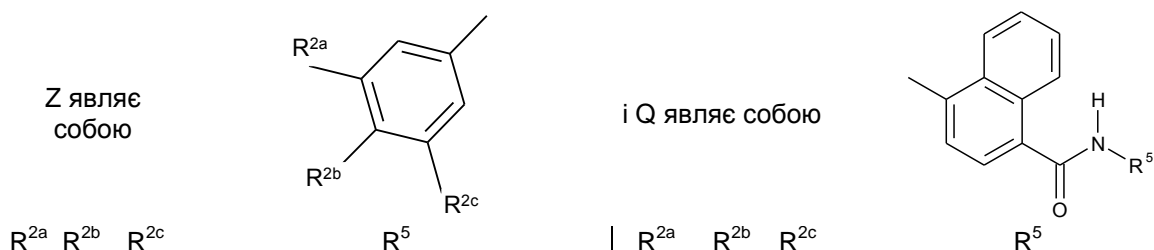
5



У прикладі трансформацій, здійснених у таблицях 10-12, основа являє собою 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, і воду дистилують як азеотроп з реакційної суміші, що містить ацетонітрил як апротонний розчинник, здатний формувати низькокиплячий азеотроп з водою.

10

Таблиця 10



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

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

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

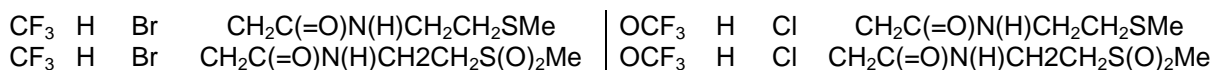
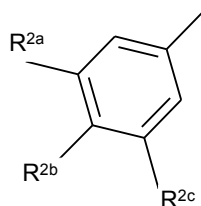
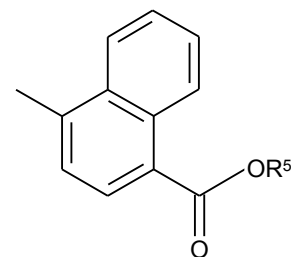


Таблица 11

Z являє собою



і Q являє собою

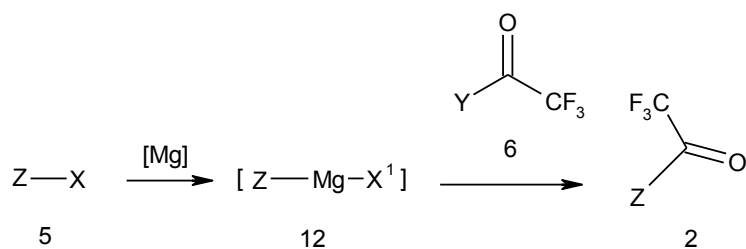


R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₃
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ⁵
Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	Cl	CH ₂ CH ₃
Cl	H	Cl	CH ₂ -i-Pr	CF ₃	H	Cl	CH ₂ -i-Pr
Cl	H	Cl	n-Pr	CF ₃	H	Cl	n-Pr
Cl	H	Cl	i-Pr	CF ₃	H	Cl	i-Pr
Cl	H	Cl	s-Bu	CF ₃	H	Cl	s-Bu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

CF ₃	H	H	CO ₂ H	Cl	Cl	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	H	n-Pr	Cl	Cl	Cl	n-Pr
CF ₃	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³
CF ₃	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF ₃	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF ₃	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF ₃	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF ₃	H	F	OS(O) ₂ CF ₃	Cl	F	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	F	нітро	Cl	F	Cl	нітро
CF ₃	H	F	NH ₂	Cl	F	Cl	NH ₂
CF ₃	H	F	ціано	Cl	F	Cl	ціано
CF ₃	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF ₃	H	F	CH ₂ Cl	Cl	F	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	F	CH ^{2b} r	Cl	F	Cl	CH ^{2b} r
CF ₃	H	F	CH ₂ OH	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	F	CH ₂ OC(O)Me	Cl	F	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	F	CO ₂ H	Cl	F	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	F	n-Pr	Cl	F	Cl	n-Pr
CF ₃	H	Br	Cl	OCF ₃	H	Cl	Cl
CF ₃	H	Br	Br	OCF ₃	H	Cl	Br
CF ₃	H	Br	I	OCF ₃	H	Cl	I
CF ₃	H	Br	OH	OCF ₃	H	Cl	OH
CF ₃	H	Br	OMe	OCF ₃	H	Cl	OMe
CF ₃	H	Br	OS(O) ₂ CF ₃	OCF ₃	H	Cl	OS(O) ₂ CF ₃
CF ₃	H	Br	нітро	OCF ₃	H	Cl	нітро
CF ₃	H	Br	NH ₂	OCF ₃	H	Cl	NH ₂
CF ₃	H	Br	ціано	OCF ₃	H	Cl	ціано
CF ₃	H	Br	Me	OCF ₃	H	Cl	Me
CF ₃	H	Br	CH ₂ Cl	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ Cl
CF ₃	H	Br	CH ^{2b} r	OCF ₃	H	Cl	CH ^{2b} r
CF ₃	H	Br	CH ₂ OH	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OH
CF ₃	H	Br	CH ₂ OC(O)Me	OCF ₃	H	Cl	CH ₂ OC(O)Me
CF ₃	H	Br	CO ₂ H	OCF ₃	H	Cl	CO ₂ H
CF ₃	H	Br	n-Pr	OCF ₃	H	Cl	n-Pr

Таблиці 13-14 стосуються способу Схеми 2 перетворення сполук Формули 5 на реактиви Гріньяра, що приводять у контакт зі сполуками Формули 6, щоб одержати сполуки Формули 2. X¹ може бути таким самим або відмінним від X, як розкрито в описі способу Схеми 2.

5

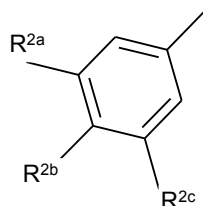


У прикладі трансформацій, здійснених у даних таблицях, розчинник включає тетрагідрофуран.

10

Таблиця 13

Z являє собою

; і [Mg] являє собою металевий магній
(наприклад, стружка)

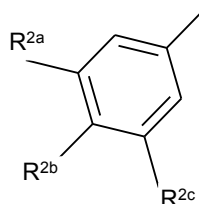
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O-i-Pr
Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)
Cl	H	Cl	I	N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂)
Cl	H	Cl	Br	OMe
Cl	H	Cl	Br	OEt
Cl	H	Cl	Br	O-i-Pr
Cl	H	Cl	Br	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	Br	N(CH ₃)(CH ₂ CH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

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

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

Таблиця 14

Z являє собою



; i [Mg] являє собою хлорид ізопропілмагнію

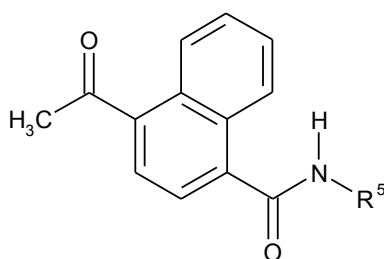
R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	X	Y
Cl	H	Cl	I	OMe	CF ₃	H	Cl	I	OMe
Cl	H	Cl	I	OEt	CF ₃	H	Cl	I	OEt
Cl	H	Cl	I	O-i-Pr	CF ₃	H	Cl	I	O-i-Pr
Cl	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃	CF ₃	H	Cl	I	O(CH ₂) ₄ CH ₃
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃) ₂
Cl	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	CF ₃	H	Cl	I	N(CH ₃)(CH ₂ CH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

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

Наступні сполуки Формули 3, визначені в Таблиці 15, особливо значущі як проміжні сполуки для одержання відповідних сполук Формули 1, як показано в Схемах 1, 1a і 1b процедурами, описаними тут, разом зі способами, відомими в даній галузі.

5

Таблиця 15



R⁵
CH₂CH₃
CH₂-i-Pr
R⁵
CH₂CH₂Cl
CH₂CH₂OH
CH(Me)CH₂OH
CH₂CH(Me)OH
CH₂C(Me)₂OH
CH₂CH₂CH₂OH
CH₂C(Me)₂CH₂OH
CH₂CH₂CH(Me)OH

R⁵
CH₂-c-Pr
CH₂CH₂SMe
R⁵
CH(Me)CH₂SMe
CH₂CH₂CH₂SMe
CH₂CH₂S(O)Me
CH(Me)CH₂S(O)Me
CH₂CH₂CH₂S(O)Me
CH₂CH₂SO₂Me
CH(Me)CH₂SO₂Me
CH₂CH₂CH₂SO₂Me

R⁵
CH₂CH₂SO₂Et
CH₂CH₂SO₂(n-Pr)
R⁵
CH₂CH₂CH₂SO₂Et
CH₂C(O)NH(Me)
CH₂C(O)NH(n-Pr)
CH₂C(O)NH(s-Bu)
CH₂C(O)NMe₂
CH₂C(O)NMe(Et)
CH(Me)C(O)NH(Me)
CH(Me)C(O)NH(Et)

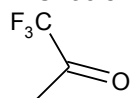
CH₂C(O)N(H)Et
 CH₂C(O)N(H)-i-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂-i-Pr
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂-i-Pr
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂Cl
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CH₂F
 CH₂CF₃
 CH₂-(2-Py)
 CH₂-(4-Thz)

CH₂C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)N(H)CH₂CF₃
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SMe
 CH₂C(O)N(H)CH₂CH₂SO₂Me
 CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(n-Pr)
 CH₂CH₂CH₂SEt
 CH₂CH₂S(O)Et
 CH₂CH₂S(O)(n-Pr)
 CH₂CH₂CH₂S(O)Et

CH(Me)C(O)NH(n-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(i-Pr)
 CH(Me)C(O)NH(s-Bu)
 CH₂C(O)NHCH₂CHF₂
 CH₂C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH₂C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH₂C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CHF₂
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH₂CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF₃
 CH(Me)C(O)NHCH₂CH(Me)CF₃

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполуки Формули 2



5 , 2

де

Z являє собою феніл, заміщений до 3 замісниками, що незалежно вибрані з R²; і кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкілтіо або C₁-C₆фторалкілтіо, де Z заміщений принаймні одним із Cl або Br;

що включає (1) формування реакційної суміші, що містить реактив Грін'єра, отриманий зі сполуки Формули 5

Z-X, 5

де X являє собою I,

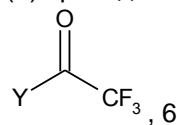
приведенням у контакт сполуки Формули 5 з

(a) металевим магнієм або

(b) алкілмагній-галогенідом

у присутності ефірного розчинника; та потім

(2) приведення у контакт реакційної суміші зі сполукою Формули 6



20 , 6

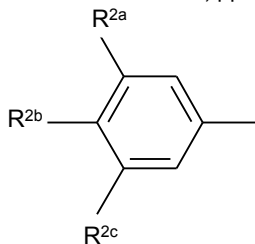
де

Y являє собою OR¹¹ або NR¹²R¹³;

R¹¹ являє собою C₁-C₅алкіл; і

R¹² і R¹³ являють собою незалежно C₁-C₂алкіл; або R¹² і R¹³ взяті разом як -CH₂CH₂OCH₂CH₂-.

2. Спосіб за п. 1, де Z являє собою



R^{2a} являє собою F, Cl, Br, C₁-C₂фторалкіл або C₁-C₂фторалкокси;

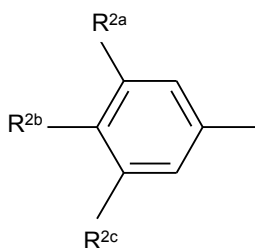
R^{2b} являє собою H, F, Cl або Br; і

R^{2c} являє собою H, F, Cl, Br або CF₃;

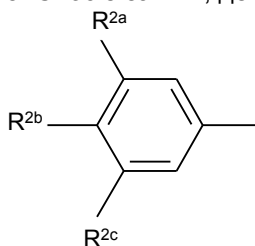
де принаймні один з R^{2a} і R^{2c} являє собою Cl або Br.

3. Спосіб за п. 1, де Z являє собою феніл, заміщений до 3 замісниками, що незалежно вибрані з R²; і кожен R² являє собою незалежно F, Cl, Br, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆алкілтіо або C₁-C₆фторалкілтіо, де Z заміщений принаймні одним із Cl або Br в позиції 3 або в позиції 5 відносно до X.

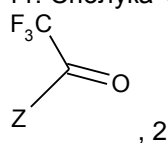
4. Спосіб за п. 1, де Z являє собою



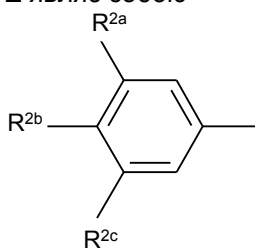
- 5 R^{2a} являє собою F, Cl, Br, C₁-C₂фторалкіл або C₁-C₂фторалкокси;
 R^{2b} являє собою H, F, Cl або Br; і
 R^{2c} являє собою H, F, Cl, Br або CF₃,
 де принаймні один з R^{2a} і R^{2c} являє собою Cl або Br.
 5. Спосіб за п. 1, де Z являє собою



- 10 R^{2a} являє собою F, Cl, Br, C₁-C₂фторалкіл або C₁-C₂фторалкокси;
 R^{2b} являє собою H, F, Cl або Br; і
 R^{2c} являє собою Cl або Br.
 6. Спосіб за п. 5, де R^{2a} являє собою CF₃ та R^{2b} являє собою H.
 7. Спосіб за п. 6, де R^{2c} являє собою Cl.
 8. Спосіб за п. 6, де R^{2c} являє собою Br.
 9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що сполука Формули 5 контактує із металічним магнієм в присутності ефірного розчинника.
 10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що сполука Формули 5 контактує із алкілмагній-галогенідом в присутності ефірного розчинника.
 11. Сполука Формули 2



- 20 де
 Z являє собою



- 25 R^{2a} являє собою CF₃; R^{2b} являє собою H або галоген; і R^{2c} являє собою галоген.
 12. Сполука за п. 11, вибрана з групи, що містить
 1-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанон; і
 1-[3-бром-5-(трифторметил)феніл]-2,2,2-трифторетанон.