



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029219

(51)⁷ C07D 403/12; A01N 43/40; C07D 207/36; C07D 207/38; C07D 401/12; C07D 417/14; C07D 403/14; C07D 405/12; C07D 409/04; C07D 409/14; A01N 43/38; C07D 403/04 (13) B

(21) 1-2016-03139

(22) 24/02/2015

(86) PCT/EP2015/053826 24/02/2015

(87) WO 2015/128321 03/09/2015

(30) 1403334.4 26/02/2014 GB

(45) 25/08/2021 401

(43) 27/03/2017 348A

(73) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)

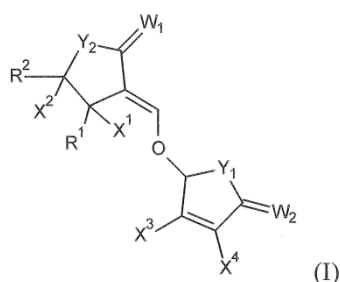
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland

(72) LACHIA, Mathilde Denise (FR); SCREPANTI, Claudio (IT); DE MESMAEKER, Alain (BE); LUMBROSO, Alexandre Franco Jean Camille (FR); RENDINE, Stefano (IT).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) DẪN XUẤT STRIGOLACTON, CHẾ PHẨM ĐIỀU HÒA SINH TRƯỞNG THỰC VẬT CHỨA DẪN XUẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU HÒA SINH TRƯỞNG THỰC VẬT

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất dị vòng có công thức (I), chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật chứa các dẫn xuất này và phương pháp điều hòa sinh trưởng thực vật.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất dị vòng mới, quy trình và các hợp chất trung gian để điều chế chúng, chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật hoặc thúc đẩy hạt nảy mầm có chứa chúng và phương pháp sử dụng chúng để kiểm soát sự sinh trưởng của thực vật và/hoặc thúc đẩy hạt nảy mầm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dẫn xuất strigolacton là hormon thực vật có các thuộc tính điều hòa sinh trưởng thực vật và làm nảy mầm hạt. Chúng đã được mô tả, ví dụ, trong các tài liệu số WO 2009/138655, WO 2010/125065, WO 2005/077177, WO 2006/098626 và Molecular Plant (2013), 6, 18-28.

Dẫn xuất strigolacton, giống như chất tương tự tổng hợp GR24, được biết là có tác động lên sự nảy mầm của cỏ dại ký sinh, chẳng hạn như các loài *Orobanchae*. Đã xác định rõ trong lĩnh vực này rằng việc thử nghiệm đối với sự nảy mầm của hạt *Orobanchae* là thử nghiệm hữu dụng để xác định các chất tương tự strigolacton (ví dụ, xem tài liệu Plant and Cell Physiology (2010), 51(7), 1095 và Organic & Biomolecular Chemistry (2009), 7(17), 3413).

Gần đây, dẫn xuất strigolactam đã được báo cáo là có hoạt tính tương tự với strigolacton, như được mô tả ví dụ trong tài liệu WO 2012/080115 và WO 2013/139949. Các dẫn xuất này giữ lại hoạt tính tương tự với GR-24 và strigolacton tự nhiên trong thử nghiệm sinh học trên thực vật, kiểm soát sự ra nhánh của thực vật hoặc sự nảy mầm của hạt cỏ dại ký sinh và sự tạo nấm rễ cộng sinh.

Vòng butenolit của strigolacton được xem là phần quan trọng của hợp chất strigolacton. Gần đây, cũng đã có đề xuất rằng α/β hydrolaza (D14 ở lúa hoặc DAD2 ở dã yên thảo) đóng vai trò làm thụ thể strigolacton và protein này thủy phân vòng

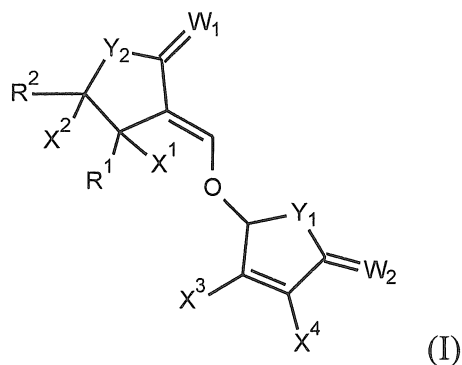
butenolit của strigolacton (Current Biology (2012), 22, 2032-2036 và *Genes to Cell* (2013), 18, 147-160). Thậm chí gần đây hơn, đã có báo cáo rằng sự thủy phân của strigolacton bằng D14 giải phóng nhóm butenolit mà đã được đề xuất là sau đó làm trung gian cho sự tương tác với protein đối tác SLR1 (Nature Communication (2013), 4, 2613).

Trước đây, đã có báo cáo rằng sự cải biến của nhóm này dẫn đến sự mất hoạt tính đối với sự nảy mầm (Journal Agriculture and Food Chemistry (1997), 2284-2290) hoặc sự mất kiểm soát trên kiến trúc thực vật (Plant Physiol (2012), 159, 1524-1544).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế này dựa trên phát hiện rằng các cải biến nhất định của vòng butenolit giữ lại một cách đáng ngạc nhiên một số hoạt tính sinh học được thể hiện bởi strigolacton.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó

mỗi W^1 và W^2 độc lập là O hoặc S;

mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halogen, nitro, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc

R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế; hoặc

R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 4 đến 7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế được ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác;

X_1 và X_2 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl hoặc C_1 - C_6 alkylthio;

Y_2 là oxy, hoặc $-(CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_n-N(R^6)-$, trong đó n bằng 0 hoặc 1, và p bằng 0 hoặc 1;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halogen, nitro, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc

R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh no hoặc không no, không thơm, được thế hoặc không được thế; hoặc

R^3 và R^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 4 đến 7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế được ngưng tụ với vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác; hoặc

R^2 và R^3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành (i) vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh no hoặc không no, không thơm, được thế hoặc không được thế, hoặc (ii) vòng cacbon có từ 4 đến 7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế được ngưng tụ với vòng cacbon có từ 3 đến 7 cạnh no hoặc không no thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy, aryloxy, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylthio;

Y_1 là S hoặc NR^5 ;

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxyl, amin, N - C_1 - C_6 alkylamin, N,N -đi- C_1 - C_6 alkylamin, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkoxy carbonyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, benzyl được thế hoặc không được thế; và

mỗi X^3 và X^4 độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_3 alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylthio; hoặc

X^3 và X^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_5 - hoặc C_6 -xycloalkyl;

hoặc muối hoặc N-oxit chấp nhận được làm hóa chất nông nghiệp của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân (chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh) hình học hoặc quang học hoặc các dạng hỗn biến khác nhau. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân và chất hỗn biến này và hỗn hợp của chúng ở tất cả các tỷ lệ cũng như các dạng đồng vị như các hợp chất đơteri hóa. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các muối, N-oxit, và phức hợp á kim của các hợp chất có công thức (I).

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự không no, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Mỗi gốc alkyl một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (chẳng hạn như alkoxy, alkoxy carbonyl, alkylcarbonyl,

alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl) có thể là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl và *neo*-pentyl. Nhóm alkyl có thể bao gồm C₁ đến C₆ alkyl, C₁-C₄ alkyl và C₁-C₃ alkyl.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất là một liên kết đôi mà có thể có cấu hình (E) hoặc (Z), mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Mỗi gốc alkenyl một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (chẳng hạn như alkenoxy, alkenoxycarbonyl, alkenylcarbonyl, alkenylaminocarbonyl, dialkenylaminocarbonyl) có thể là, ví dụ, vinyl, allyl, prop-1-enyl, but-1-enyl. Nhóm alkenyl có thể bao gồm C₂-C₆ alkenyl và C₂-C₄ alkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất là một liên kết ba, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Mỗi gốc alkynyl một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (chẳng hạn như alkynoxy, alkynoxycarbonyl, alkynylcarbonyl, alkynylaminocarbonyl, dialkynylaminocarbonyl) có thể là, ví dụ, etynyl, propargyl. Nhóm alkynyl có thể bao gồm C₂-C₆ alkynyl và C₂-C₄ alkynyl.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức -OR_a, trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định chung ở trên. Ví dụ về alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy.

Thuật ngữ "alkylthio" dùng để chỉ gốc có công thức -SR_a, trong đó mỗi R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "alkylsulfinyl" dùng để chỉ gốc có công thức -S(O)R_a, trong đó mỗi R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" dùng để chỉ gốc có công thức -S(O)₂R_a, trong đó mỗi R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự không no, và được gắn vào phần còn lại

của phân tử bằng liên kết đơn. Nhóm xycloalkyl có thể là đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng và bao gồm C₃-C₆ xycloalkyl. Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ hệ vòng thơm chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro mà có thể là đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Ví dụ về hệ vòng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtalenyl, antraxenyl, indenyl hoặc phenantrenyl.

Thuật ngữ "aryloxy" dùng để chỉ gốc có công thức -OR_a, trong đó R_a là gốc aryl như được xác định chung ở trên. Ví dụ về aryloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenoxy.

Thuật ngữ "vòng cacbon" được xác định là bao gồm hệ vòng chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro, mà có thể là thơm hoặc không thơm, và bao gồm xycloalkyl và aryl.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ gốc vòng đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn riêng lẻ từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Gốc heteroaryl có thể được liên kết vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, pyrolyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl hoặc pyridyl.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "heterocycl", cũng như là khi đề cập tới heteroaryl, được xác định là dùng để chỉ chất tương tự no của heteroaryl, ngoài các chất tương tự không no hoặc no một phần của chúng. Cụ thể là, dùng để chỉ gốc xycloalkyl, mà là vòng đơn vòng hoặc đa vòng không thơm chứa các nguyên tử cacbon và hydro và ít nhất là một nguyên tử khác loại, ví dụ từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Gốc dị vòng hoặc heterocycl có thể được liên kết vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ về dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidyl, oxetanyl, pyrrolinyl, pyrrolidyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, thietanyl, piperidyl, piperazinyl,

tetrahydropyranyl, morpholinyl hoặc perhydroazepinyl. Thuật ngữ “heteroxyclyl” còn bao gồm các nhóm 4,5,6,7-tetrahydro-benzothiophenyl, 9H-florenyl, 3,4-đihydro-2H-benzo-1,4-dioxepinyl, 2,3-đihydro-benzofuranyl, piperidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl và 4,5-đihydro-isoxazolyl.

Khi được dùng để chỉ dưới dạng, ví dụ, vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, nó dùng để chỉ số lượng nguyên tử trong khung mạch vòng, tức là, nguyên tử cacbon, hoặc nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "halogen" dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iot (I).

Thuật ngữ "nitro" dùng để chỉ gốc có công thức -NO_2 .

Thuật ngữ hydroxyl dùng để chỉ gốc có công thức -OH .

Thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ gốc có công thức $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Thuật ngữ “haloalkyl” (một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn, chẳng hạn như haloalkoxy hoặc haloalkylthio) dùng để chỉ nhóm alkyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CF_3 , $\text{-CF}_2\text{Cl}$, $\text{-CH}_2\text{CF}_3$ và $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức -C(=O)-R_a trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên. Ví dụ về alkylcarbonyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl.

Thuật ngữ "alkoxycarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức -C(=O)-O-R_a , trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên. Ví dụ về $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxycarbonyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl và iso-propoxycarbonyl.

Thuật ngữ "N-alkylamin" dùng để chỉ gốc có công thức -NH-R_a trong đó R_a là gốc alkyl như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "N,N-dialkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức $\text{-N(R}_a\text{)-R}_a$ trong đó mỗi R_a là gốc alkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, như được xác định ở trên.

Thuật ngữ "benzyl" dùng để chỉ gốc $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Khi nhóm được nêu dưới dạng được thế, thường là các phần tử thế này sẽ được chọn từ một hoặc nhiều halogen, amino, xyano, nitro, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, hydroxyl. Cụ thể là, khi vòng cacbon hoặc dị vòng được thế, nó sẽ có chứa từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, amino, xyano, nitro, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy. Khi chuỗi cacbon được thế, phần tử thế được ưu tiên bao gồm halogen, amino, xyano và nitro. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế bao gồm không kể những cái khác $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, và nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy được thế bao gồm không kể những cái khác $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkoxy. Theo phương án nhất định các chuỗi cacbon này có thể được thế bằng từ 1 đến 5 (tốt hơn là từ 1 đến 3) phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, amino, xyano và nitro.

Các giá trị được ưu tiên của W_1 , W_2 , Y_1 , Y_2 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là, ở dạng kết hợp bất kỳ, như được nêu dưới đây.

Tốt hơn là, W_1 là oxy. Tốt hơn là, W_2 là oxy. Tốt hơn là, W_1 và W_2 là oxy.

Tốt hơn là, mỗi R^1 , R^2 và R^3 độc lập là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc,

R^1 và R^2 , hoặc R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no, thơm hoặc không thơm; hoặc,

R^1 và R^2 , hoặc R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no được ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác.

Tốt hơn là, R^1 và R^2 , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no; hoặc, R^1 và R^2 , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có từ 5 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no

được ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác.

R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với có thể tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no được ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no, thơm hoặc không thơm khác. Theo cách khác, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với có thể tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh không được thế, no hoặc không no không thơm được ngưng tụ với vòng cacbon có 6 cạnh không được thế không no không thơm khác. Ngoài ra, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với có thể tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh không được thế no hoặc không no không thơm được ngưng tụ với vòng cacbon có 6 cạnh không được thế no hoặc không no không thơm khác. Thêm nữa, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với có thể tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh không được thế không no không thơm.

Theo một tập hợp các phương án ưu tiên R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh được thế hoặc không được thế, không no không thơm được ngưng tụ với vòng cacbon có 6 cạnh được thế hoặc không được thế thơm khác, như được lấy ví dụ trong hệ vòng A trong Bảng 1 dưới đây.

Theo tập hợp các phương án ưu tiên khác R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh không được thế no hoặc không no không thơm được ngưng tụ với vòng cacbon có 6 cạnh không được thế no hoặc không no không thơm khác, như được lấy ví dụ trong hệ vòng B trong Bảng 1 dưới đây.

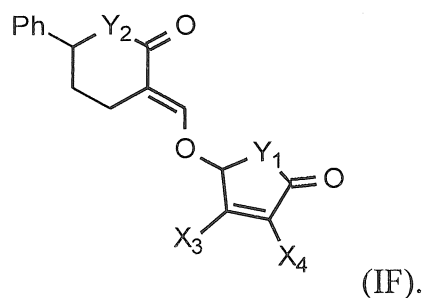
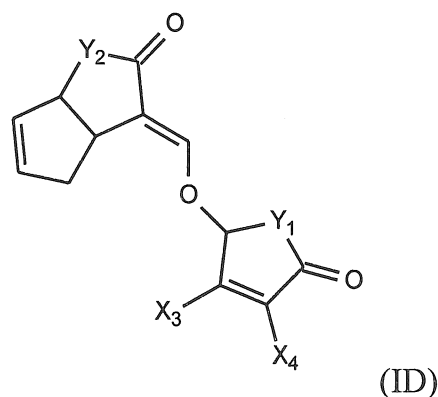
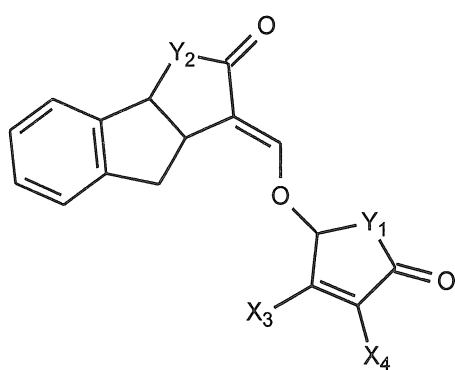
Theo tập hợp các phương án ưu tiên khác R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh được thế hoặc không được thế không no không thơm được ngưng tụ với vòng cacbon có 6 cạnh được thế không no không thơm, như được lấy ví dụ trong hệ vòng C trong Bảng 1 dưới đây.

Theo tập hợp các phương án ưu tiên khác R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh không được thể không no không thơm, như được lấy ví dụ trong hệ vòng D trong Bảng 1 dưới đây.

Theo tập hợp các phương án ưu tiên khác R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với tạo thành vòng cacbon có 5 cạnh không được thể no, như được lấy ví dụ trong hệ vòng E trong Bảng 1 dưới đây.

Theo tập hợp các phương án ưu tiên khác, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với không tạo thành cấu trúc mạch vòng ngưng tụ, như được lấy ví dụ trong hệ vòng F trong Bảng 1 dưới đây.

Tốt hơn là, hợp chất theo công thức (I) được chọn từ một trong số các công thức (IA), (ID) hoặc (IF) dưới đây:



Tốt nhất là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IA).

Như mô tả trong bản mô tả này, Y_2 là oxy, hoặc $-(CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_nN(R^6)-$. Tốt hơn là, Y_2 là $-N(R^6)-$.

R^6 tốt hơn là hydro, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_8 alkylcarbonyl, C_1-C_8 alkoxy carbonyl, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế. Tốt hơn là R^6 là hydro, C_1-C_3 alkyl, acetyl, *t*-butyloxycarbonyl (Boc) hoặc phenyl. Tốt hơn nữa là, R^6 là hydro, methyl, ethyl, *t*-butyloxycarbonyl, phenyl hoặc acetyl. Tốt hơn nữa là, R^6 là hydro hoặc *t*-butyloxycarbonyl. Tốt nhất là, R^6 là hydro.

Tốt hơn là, mỗi X_3 và X_4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_3 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, halogen, và C_1-C_6 alkoxy. Tốt hơn là mỗi X_3 và X_4 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy và halogen. Tốt hơn nữa là, mỗi X_3 và X_4 độc lập được chọn từ hydro, methyl, methoxy và cloro. Tốt nhất là, X_3 là hydro hoặc methyl, và X_4 là methyl.

Khi R^3 và R^4 , hoặc R^3 và R^2 , không kết hợp để tạo thành hệ vòng với nguyên tử cacbon mà chúng kết hợp với, R^3 và R^4 tốt hơn là độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, C_1-C_3 alkoxy, aryl, heteroaryl, tốt hơn là H, Cl, F, methyl, ethyl, propyl, methoxy hoặc C_1-C_3 haloalkyl, phenyl. Tốt hơn nữa là, mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, methyl, ethyl, Cl, F, và tốt nhất là R^3 và R^4 độc lập là hydro.

R^7 và R^8 tốt hơn là độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkoxy, tốt hơn là H, Cl, F, methyl, ethyl, propyl, methoxy hoặc C_1-C_3 haloalkyl. Tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro, methyl, ethyl, Cl, F, và tốt nhất là R^7 và R^8 độc lập là hydro.

Như nêu trong bản mô tả này, Y_1 là S hoặc NR^5 . Tốt hơn là, Y_1 là NR^5 .

R^5 là hydro, C_1-C_6 alkoxy, hydroxyl, amin, $N-C_1-C_6$ alkylamin, *N,N*-di- C_1-C_6 alkylamin, C_1-C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_6 cycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_8 alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C_1-C_8 alkoxy carbonyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heterocyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc benzyl được thế hoặc không được thế.

Tốt hơn là R^5 là hydro, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroxycyl được thế hoặc không được thế, hoặc benzyl được thế hoặc không được thế.

Tốt hơn là, R^5 là hydro, C_1 - C_3 alkyl được thế hoặc không được thế (bao gồm C_1 - C_3 haloalkyl), C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, allyl, propargyl, axetyl, phenyl được thế hoặc không được thế, pyridyl, thiazoyl, hoặc benzyl được thế hoặc không được thế.

Tốt hơn nữa là, R^5 là hydro, metyl, metoxy, metoxymetyl, xyclopropyl, allyl, propargyl, axetyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, trifloetyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl hoặc (3,5-triflometyl)phenyl.

Tốt nhất là, R^5 là phenyl, metoxy, 2-trifloetyl, xyclopropyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl hoặc 3,5-(triflometyl)phenyl.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IA); trong đó

Y_1 là NR^5 ;

R_5 là C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc phenyl được thế hoặc không được thế,

Y_2 là $-N(R^6)-$;

R_6 là hydro, metyl hoặc t-butyloxycarbonyl;

X_3 là hydro hoặc metyl; và

X_4 là hydro hoặc metyl.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IA); trong đó

Y_1 là NR^5 ;

R_5 là C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl hoặc phenyl được thế halo;

Y_2 là $-N(R^6)-$;

R_6 là hydro hoặc t-butyloxycarbonyl;

X_3 là hydro hoặc metyl; và

X_4 là hydro hoặc metyl.

Tốt hơn nữa là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IA); trong đó

Y_1 là NR^5 ;

R_5 là C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 floalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl hoặc phenyl được thế flo;

Y_2 là $-N(R^6)-$;

R_6 là hydro;

X_3 là hydro hoặc metyl; và

X_4 là metyl.

Tốt hơn nữa là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IA); trong đó

Y_1 là NR^5 ;

R_5 là C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 floalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl hoặc phenyl được thế flo;

Y_2 là $-N(R^6)-$;

R_6 là hydro;

X_3 là hydro hoặc metyl; và

X_4 là metyl.

Tốt nhất là, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IA); trong đó

Y_1 là NR^5 ;

R_5 là phenyl, metoxy, 2-trifloetyl, xyclopropyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl hoặc (3,5-triflometyl)phenyl;

Y_2 là $-N(R^6)-$;

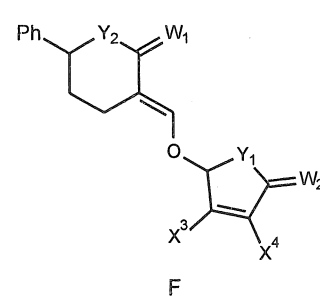
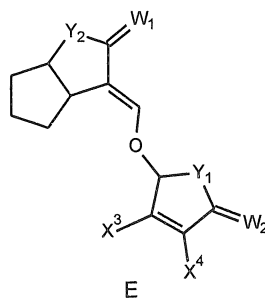
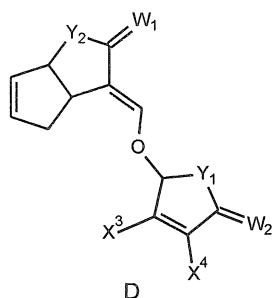
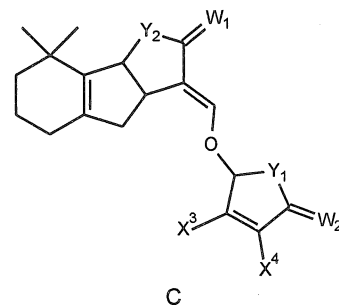
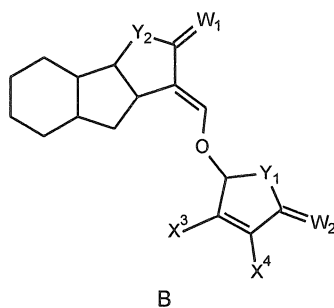
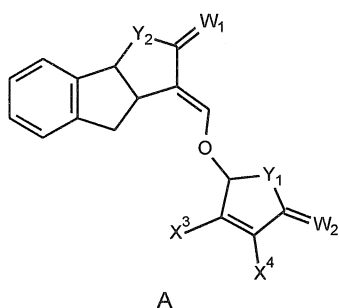
R_6 là hydro;

X_3 là hydro hoặc metyl; và

X_4 là metyl.

Bảng 1: Các hợp chất có công thức (I) trong đó W_1 là O, W_2 là O, Y_1 là NR^5 và hệ vòng như được thể hiện trong các công thức từ A đến F dưới đây. R^5 , Y_2 , X_3 và X_4 như được xác định trong bảng dưới đây.

Hệ vòng:



Hợp chất số	Hệ vòng	R ⁵	Y ₂	X ³	X ⁴
1.00	A	-Me	O	H	Me
1.01	A	-OMe	O	H	Me
1.02	A	-CH ₂ OMe	O	H	Me
1.03	A	-CH ₂ CCH	O	H	Me
1.04	A	-Ph	O	H	Me
1.05	A	-2-Py	O	H	Me
1.06	A	-CH ₂ CF ₃	O	H	Me
1.07	A	- xyclopropyl	O	H	Me
1.08	A	-Ac	O	H	Me
1.09	A	-(2-thiazoyl)	O	H	Me
1.10	A	-(3-thienyl)	O	H	Me
1.11	A	-(4-F)Ph	O	H	Me
1.12	A	-(3-F)Ph	O	H	Me
1.13	A	-(2-F)Ph	O	H	Me
1.14	A	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
1.15	A	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
1.16	A	-(3,5-	O	H	Me

		CF ₃)Ph			
1.17	A	-Me	NH	H	Me
1.18	A	-OMe	NH	H	Me
1.19	A	-CH ₂ OMe	NH	H	Me
1.20	A	-CH ₂ CCH	NH	H	Me
1.21	A	-Ph	NH	H	Me
1.22	A	-2-Py	NH	H	Me
1.23	A	-CH ₂ CF ₃	NH	H	Me
1.24	A	- xyclopropyl	NH	H	Me
1.25	A	-Ac	NH	H	Me
1.26	A	-(2-thiazoyl)	NH	H	Me
1.27	A	-(3-thienyl)	NH	H	Me
1.28	A	-(4-F)Ph	NH	H	Me
1.29	A	-(3-F)Ph	NH	H	Me
1.30	A	-(2-F)Ph	NH	H	Me
1.31	A	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
1.32	A	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
1.33	A	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	H	Me

1.34	A	-Me	NMe	H	Me
1.35	A	-OMe	NMe	H	Me
1.36	A	-CH ₂ OMe	NMe	H	Me
1.37	A	-CH ₂ CCH	NMe	H	Me
1.38	A	-Ph	NMe	H	Me
1.39	A	-2-Py	NMe	H	Me
1.40	A	-CH ₂ CF ₃	NMe	H	Me
1.41	A	- xyclopropyl	NMe	H	Me
1.42	A	-Ac	NMe	H	Me
1.43	A	-(2-thiazoyl)	NMe	H	Me
1.44	A	-(3-thienyl)	NMe	H	Me
1.45	A	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
1.46	A	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
1.47	A	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
1.48	A	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
1.49	A	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
1.50	A	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	H	Me
1.51	D	-Me	O	H	Me

1.52	D	-OMe	O	H	Me
1.53	D	-CH ₂ OMe	O	H	Me
1.54	D	-CH ₂ CCH	O	H	Me
1.55	D	-Ph	O	H	Me
1.56	D	-2-Py	O	H	Me
1.57	D	-CH ₂ CF ₃	O	H	Me
1.58	D	- xyclopropyl	O	H	Me
1.59	D	-Ac	O	H	Me
1.60	D	-(2-thiazoyl)	O	H	Me
1.61	D	-iPr	O	H	Me
1.62	D	-(3-thienyl)	O	H	Me
1.63	D	-(4-F)Ph	O	H	Me
1.64	D	-(3-F)Ph	O	H	Me
1.65	D	-(2-F)Ph	O	H	Me
1.66	D	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
1.67	D	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
1.68	D	-(3,5- CF ₃)Ph	O	H	Me
1.69	D	-Me	NH	H	Me

1.70	D	-OMe	NH	H	Me
1.71	D	-CH ₂ OMe	NH	H	Me
1.72	D	-CH ₂ CCH	NH	H	Me
1.73	D	-Ph	NH	H	Me
1.74	D	-2-Py	NH	H	Me
1.75	D	-CH ₂ CF ₃	NH	H	Me
1.76	D	- xyclopropyl	NH	H	Me
1.77	D	-Ac	NH	H	Me
1.78	D	-(2-thiazoyl)	NH	H	Me
1.79	D	-(3-thienyl)	NH	H	Me
1.80	D	-(4-F)Ph	NH	H	Me
1.81	D	-(3-F)Ph	NH	H	Me
1.82	D	-(2-F)Ph	NH	H	Me
1.83	D	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
1.84	D	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
1.85	D	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	H	Me
1.86	D	-Me	NMe	H	Me
1.87	D	-OMe	NMe	H	Me

1.88	D	-CH ₂ OMe	NMe	H	Me
1.89	D	-CH ₂ CCH	NMe	H	Me
1.90	D	-Ph	NMe	H	Me
1.91	D	-2-Py	NMe	H	Me
1.92	D	-CH ₂ CF ₃	NMe	H	Me
1.93	D	- xyclopropyl	NMe	H	Me
1.94	D	-Ac	NMe	H	Me
1.95	D	-(2-thiazoyl)	NMe	H	Me
1.96	D	-(3-thienyl)	NMe	H	Me
1.97	D	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
1.98	D	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
1.99	D	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
2.00	D	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
2.01	D	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
2.02	D	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	H	Me
2.03	E	-Me	O	H	Me
2.04	E	-OMe	O	H	Me
2.05	E	-CH ₂ OMe	O	H	Me

2.06	E	-CH ₂ CCH	O	H	Me
2.07	E	-Ph	O	H	Me
2.08	E	-2-Py	O	H	Me
2.09	E	-CH ₂ CF ₃	O	H	Me
2.10	E	- cyclopropyl	O	H	Me
2.11	E	-Ac	O	H	Me
2.12	E	-(2-thiazoyl)	O	H	Me
2.13	E	-iPr	O	H	Me
2.14	E	-(3-thienyl)	O	H	Me
2.15	E	-(4-F)Ph	O	H	Me
2.16	E	-(3-F)Ph	O	H	Me
2.17	E	-(2-F)Ph	O	H	Me
2.18	E	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
2.19	E	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
2.20	E	-(3,5- CF ₃)Ph	O	H	Me
2.21	E	-Me	NH	H	Me
2.22	E	-OMe	NH	H	Me
2.23	E	-CH ₂ OMe	NH	H	Me

2.24	E	-CH ₂ CCH	NH	H	Me
2.25	E	-Ph	NH	H	Me
2.26	E	-2-Py	NH	H	Me
2.27	E	-CH ₂ CF ₃	NH	H	Me
2.28	E	- cyclopropyl	NH	H	Me
2.29	E	-Ac	NH	H	Me
2.30	E	-(2-thiazoyl)	NH	H	Me
2.31	E	-(3-thienyl)	NH	H	Me
2.32	E	-(4-F)Ph	NH	H	Me
2.33	E	-(3-F)Ph	NH	H	Me
2.34	E	-(2-F)Ph	NH	H	Me
2.35	E	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
2.36	E	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
2.37	E	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	H	Me
2.38	E	-Me	NMe	H	Me
2.39	E	-OMe	NMe	H	Me
2.40	E	-CH ₂ OMe	NMe	H	Me
2.41	E	-CH ₂ CCH	NMe	H	Me

2.42	E	-Ph	NMe	H	Me
2.43	E	2-Py	NMe	H	Me
2.44	E	-CH ₂ CF ₃	NMe	H	Me
2.45	E	- cyclopropyl	NMe	H	Me
2.46	E	-Ac	NMe	H	Me
2.47	E	-(2-thiazoyl)	NMe	H	Me
2.48	E	-(3-thienyl)	NMe	H	Me
2.49	E	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
2.50	E	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
2.51	E	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
2.52	E	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
2.53	E	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
2.54	E	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	H	Me
2.55	B	-Me	O	H	Me
2.56	B	-OMe	O	H	Me
2.57	B	-CH ₂ OMe	O	H	Me
2.58	B	-CH ₂ CCH	O	H	Me
2.59	B	-Ph	O	H	Me

2.60	B	-2-Py	O	H	Me
2.61	B	-CH ₂ CF ₃	O	H	Me
2.62	B	- xyclopropyl	O	H	Me
2.63	B	-Ac	O	H	Me
2.64	B	-(2-thiazoyl)	O	H	Me
2.65	B	-iPr	O	H	Me
2.66	B	-(3-thienyl)	O	H	Me
2.67	B	-(4-F)Ph	O	H	Me
2.68	B	-(3-F)Ph	O	H	Me
2.69	B	-(2-F)Ph	O	H	Me
2.70	B	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
2.71	B	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
2.72	B	-(3,5- CF ₃)Ph	O	H	Me
2.73	B	-Me	NH	H	Me
2.74	B	-OMe	NH	H	Me
2.75	B	-CH ₂ OMe	NH	H	Me
2.76	B	-CH ₂ CCH	NH	H	Me
2.77	B	-Ph	NH	H	Me

2.78	B	-2-Py	NH	H	Me
2.79	B	-CH ₂ CF ₃	NH	H	Me
2.80	B	- xyclopropyl	NH	H	Me
2.81	B	-Ac	NH	H	Me
2.82	B	-(2-thiazoyl)	NH	H	Me
2.83	B	-(3-thienyl)	NH	H	Me
2.84	B	-(4-F)Ph	NH	H	Me
2.85	B	-(3-F)Ph	NH	H	Me
2.86	B	-(2-F)Ph	NH	H	Me
2.87	B	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
2.88	B	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
2.89	B	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	H	Me
2.90	B	-Me	NMe	H	Me
2.91	B	-OMe	NMe	H	Me
2.92	B	-CH ₂ OMe	NMe	H	Me
2.93	B	-CH ₂ CCH	NMe	H	Me
2.94	B	-Ph	NMe	H	Me
2.95	B	-2-Py	NMe	H	Me

2.96	B	-CH ₂ CF ₃	NMe	H	Me
2.97	B	- xyclopropyl	NMe	H	Me
2.98	B	-Ac	NMe	H	Me
2.99	B	-(2-thiazoyl)	NMe	H	Me
3.00	B	-(3-thienyl)	NMe	H	Me
3.01	B	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
3.02	B	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
3.03	B	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
3.04	B	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
3.05	B	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
3.06	B	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	H	Me
3.07	C	-Me	O	H	Me
3.08	C	-OMe	O	H	Me
3.09	C	-CH ₂ OMe	O	H	Me
3.10	C	-CH ₂ CCH	O	H	Me
3.11	C	-Ph	O	H	Me
3.12	C	-2-Py	O	H	Me
3.13	C	-CH ₂ CF ₃	O	H	Me

3.14	C	- cyclopropyl	O	H	Me
3.15	C	-Ac	O	H	Me
3.16	C	-(2-thiazoyl)	O	H	Me
3.17	C	-iPr	O	H	Me
3.18	C	-(3-thienyl)	O	H	Me
3.19	C	-(4-F)Ph	O	H	Me
3.20	C	-(3-F)Ph	O	H	Me
3.21	C	-(2-F)Ph	O	H	Me
3.22	C	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
3.23	C	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
3.24	C	-(3,5- CF ₃)Ph	O	H	Me
3.25	C	-Me	NH	H	Me
3.26	C	-OMe	NH	H	Me
3.27	C	-CH ₂ OMe	NH	H	Me
3.28	C	-CH ₂ CCH	NH	H	Me
3.29	C	-Ph	NH	H	Me
3.30	C	-2-Py	NH	H	Me
3.31	C	-CH ₂ CF ₃	NH	H	Me

3.32	C	- xyclopropyl	NH	H	Me
3.33	C	-Ac	NH	H	Me
3.34	C	-(2-thiazoyl)	NH	H	Me
3.35	C	-(3-thienyl)	NH	H	Me
3.36	C	-(4-F)Ph	NH	H	Me
3.37	C	-(3-F)Ph	NH	H	Me
3.38	C	-(2-F)Ph	NH	H	Me
3.39	C	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
3.40	C	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
3.41	C	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	H	Me
3.42	C	-Me	NMe	H	Me
3.43	C	-OMe	NMe	H	Me
3.44	C	-CH ₂ OMe	NMe	H	Me
3.45	C	-CH ₂ CCH	NMe	H	Me
3.46	C	-Ph	NMe	H	Me
3.47	C	-2-Py	NMe	H	Me
3.48	C	-CH ₂ CF ₃	NMe	H	Me
3.49	C	-	NMe	H	Me

		xyclopropyl			
3.50	C	-Ac	NMe	H	Me
3.51	C	-(2-thiazoyl)	NMe	H	Me
3.52	C	-(3-thienyl)	NMe	H	Me
3.53	C	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
3.54	C	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
3.55	C	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
3.56	C	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
3.57	C	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
3.58	C	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	H	Me
3.59	A	-Me	O	Me	H
3.60	A	-OMe	O	Me	H
3.61	A	-CH ₂ OMe	O	Me	H
3.62	A	-CH ₂ CCH	O	Me	H
3.63	A	-Ph	O	Me	H
3.64	A	-2-Py	O	Me	H
3.65	A	-CH ₂ CF ₃	O	Me	H
3.66	A	- xyclopropyl	O	Me	H

3.67	A	-Ac	O	Me	H
3.68	A	-(2-thiazoyl)	O	Me	H
3.69	A	-iPr	O	Me	H
3.70	A	-(3-thienyl)	O	Me	H
3.71	A	-(4-F)Ph	O	Me	H
3.72	A	-(3-F)Ph	O	Me	H
3.73	A	-(2-F)Ph	O	Me	H
3.74	A	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
3.75	A	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
3.76	A	-(3,5- CF ₃)Ph	O	Me	H
3.77	A	-Me	NH	Me	H
3.78	A	-OMe	NH	Me	H
3.79	A	-CH ₂ OMe	NH	Me	H
3.80	A	-CH ₂ CCH	NH	Me	H
3.81	A	-Ph	NH	Me	H
3.82	A	-2-Py	NH	Me	H
3.83	A	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	H
3.84	A	- xyclopropyl	NH	Me	H

3.85	A	-Ac	NH	Me	H
3.86	A	-(2-thiazoyl)	NH	Me	H
3.87	A	-(3-thienyl)	NH	Me	H
3.88	A	-(4-F)Ph	NH	Me	H
3.89	A	-(3-F)Ph	NH	Me	H
3.90	A	-(2-F)Ph	NH	Me	H
3.91	A	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
3.92	A	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
3.93	A	-(3,5-CF ₃)Ph	NH	Me	H
3.94	A	-Me	NMe	Me	H
3.95	A	-OMe	NMe	Me	H
3.96	A	-CH ₂ OMe	NMe	Me	H
3.97	A	-CH ₂ CCH	NMe	Me	H
3.98	A	-Ph	NMe	Me	H
3.99	A	-2-Py	NMe	Me	H
4.00	A	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	H
4.01	A	- xyclopropyl	NMe	Me	H
4.02	A	-Ac	NMe	Me	H

4.03	A	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	H
4.04	A	-(3-thienyl)	NMe	Me	H
4.05	A	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
4.06	A	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
4.07	A	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
4.08	A	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H
4.09	A	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
4.10	A	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	Me	H
4.11	D	-Me	O	Me	H
4.12	D	-OMe	O	Me	H
4.13	D	-CH ₂ OMe	O	Me	H
4.14	D	-CH ₂ CCH	O	Me	H
4.15	D	-Ph	O	Me	H
4.16	D	-2-Py	O	Me	H
4.17	D	-CH ₂ CF ₃	O	Me	H
4.18	D	- xyclopropyl	O	Me	H
4.19	D	-Ac	O	Me	H
4.20	D	-(2-thiazoyl)	O	Me	H

4.21	D	-iPr	O	Me	H
4.22	D	-(3-thienyl)	O	Me	H
4.23	D	-(4-F)Ph	O	Me	H
4.24	D	-(3-F)Ph	O	Me	H
4.25	D	-(2-F)Ph	O	Me	H
4.26	D	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
4.27	D	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
4.28	D	-(3,5- CF ₃)Ph	O	Me	H
4.29	D	-Me	NH	Me	H
4.30	D	-OMe	NH	Me	H
4.31	D	-CH ₂ OMe	NH	Me	H
4.32	D	-CH ₂ CCH	NH	Me	H
4.33	D	-Ph	NH	Me	H
4.34	D	-2-Py	NH	Me	H
4.35	D	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	H
4.36	D	- xyclopropyl	NH	Me	H
4.37	D	-Ac	NH	Me	H
4.38	D	-(2-thiazoyl)	NH	Me	H

4.39	D	-(3-thienyl)	NH	Me	H
4.40	D	-(4-F)Ph	NH	Me	H
4.41	D	-(3-F)Ph	NH	Me	H
4.42	D	-(2-F)Ph	NH	Me	H
4.43	D	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
4.44	D	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
4.45	D	-(3,5-CF ₃)Ph	NH	Me	H
4.46	D	-Me	NMe	Me	H
4.47	D	-OMe	NMe	Me	H
4.48	D	-NCH ₂ OMe	NMe	Me	H
4.49	D	-CH ₂ CCH	NMe	Me	H
4.50	D	-Ph	NMe	Me	H
4.51	D	-2-Py	NMe	Me	H
4.52	D	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	H
4.53	D	- xyclopropyl	NMe	Me	H
4.54	D	-Ac	NMe	Me	H
4.55	D	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	H
4.56	D	-(3-thienyl)	NMe	Me	H

4.57	D	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
4.58	D	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
4.59	D	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
4.60	D	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H
4.61	D	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
4.62	D	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	Me	H
4.63	E	-Me	O	Me	H
4.64	E	-OMe	O	Me	H
4.65	E	-CH ₂ OMe	O	Me	H
4.66	E	-CH ₂ CCH	O	Me	H
4.67	E	-Ph	O	Me	H
4.68	E	-2-Py	O	Me	H
4.69	E	-CH ₂ CF ₃	O	Me	H
4.70	E	- xyclopropyl	O	Me	H
4.71	E	-Ac	O	Me	H
4.72	E	-(2-thiazoyl)	O	Me	H
4.73	E	-iPr	O	Me	H
4.74	E	-(3-thienyl)	O	Me	H

4.75	E	-(4-F)Ph	O	Me	H
4.76	E	-(3-F)Ph	O	Me	H
4.77	E	-(2-F)Ph	O	Me	H
4.78	E	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
4.79	E	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
4.80	E	-(3,5- CF ₃)Ph	O	Me	H
4.81	E	-Me	NH	Me	H
4.82	E	-OMe	NH	Me	H
4.83	E	-CH ₂ OMe	NH	Me	H
4.84	E	-CH ₂ CCH	NH	Me	H
4.85	E	-Ph	NH	Me	H
4.86	E	-2-Py	NH	Me	H
4.87	E	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	H
4.88	E	- xyclopropyl	NH	Me	H
4.89	E	-Ac	NH	Me	H
4.90	E	-(2-thiazoyl)	NH	Me	H
4.91	E	-(3-thienyl)	NH	Me	H
4.92	E	-(4-F)Ph	NH	Me	H

4.93	E	-(3-F)Ph	NH	Me	H
4.94	E	-(2-F)Ph	NH	Me	H
4.95	E	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
4.96	E	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
4.97	E	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	Me	H
4.98	E	-Me	NMe	Me	H
4.99	E	-OMe	NMe	Me	H
5.00	E	-CH ₂ OMe	NMe	Me	H
5.01	E	-CH ₂ CCH	NMe	Me	H
5.02	E	-Ph	NMe	Me	H
5.03	E	-2-Py	NMe	Me	H
5.04	E	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	H
5.05	E	-CH(CH ₂ - CH ₂)	NMe	Me	H
5.06	E	-Ac	NMe	Me	H
5.07	E	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	H
5.08	E	-(3-thienyl)	NMe	Me	H
5.09	E	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
5.10	E	-(3-F)Ph	NMe	Me	H

5.11	E	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
5.12	E	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H
5.13	E	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
5.14	E	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	Me	H
5.15	F	-Me	O	Me	H
5.16	F	-OMe	O	Me	H
5.17	F	-CH ₂ OMe	O	Me	H
5.18	F	-CH ₂ CCH	O	Me	H
5.19	F	-Ph	O	Me	H
5.20	F	-2-Py	O	Me	H
5.21	F	-CH ₂ CF ₃	O	Me	H
5.22	F	- xyclopropyl	O	Me	H
5.23	F	-Ac	O	Me	H
5.24	F	-(2-thiazoyl)	O	Me	H
5.25	F	-iPr	O	Me	H
5.26	F	-(3-thienyl)	O	Me	H
5.27	F	-(4-F)Ph	O	Me	H
5.28	F	-(3-F)Ph	O	Me	H

5.29	F	-(2-F)Ph	O	Me	H
5.30	F	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
5.31	F	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
5.32	F	-(3,5- CF ₃)Ph	O	Me	H
5.33	F	-Me	NH	Me	H
5.34	F	-OMe	NH	Me	H
5.35	F	-CH ₂ OMe	NH	Me	H
5.36	F	-CH ₂ CCH	NH	Me	H
5.37	F	-Ph	NH	Me	H
5.38	F	-2-Py	NH	Me	H
5.39	F	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	H
5.40	F	- xyclopropyl	NH	Me	H
5.41	F	-Ac	NH	Me	H
5.42	F	-(2-thiazoyl)	NH	Me	H
5.43	F	-(3-thienyl)	NH	Me	H
5.44	F	-(4-F)Ph	NH	Me	H
5.45	F	-(3-F)Ph	NH	Me	H
5.46	F	-(2-F)Ph	NH	Me	H

5.47	F	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
5.48	F	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
5.49	F	-(3,5-CF ₃)Ph	NH	Me	H
5.50	F	-Me	NMe	Me	H
5.51	F	-OMe	NMe	Me	H
5.52	F	-CH ₂ OMe	NMe	Me	H
5.53	F	-CH ₂ CCH	NMe	Me	H
5.54	F	-Ph	NMe	Me	H
5.55	F	-2-Py	NMe	Me	H
5.56	F	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	H
5.57	F	-CH(CH ₂ -CH ₂)	NMe	Me	H
5.58	F	-Ac	NMe	Me	H
5.59	F	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	H
5.60	F	-(3-thienyl)	NMe	Me	H
5.61	F	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
5.62	F	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
5.63	F	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
5.64	F	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H

5.65	F	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
5.66	F	-(3,5-CF ₃)Ph	NMe	Me	H
5.67	A	-Me	O	Me	Me
5.68	A	-OMe	O	Me	Me
5.69	A	-CH ₂ OMe	O	Me	Me
5.70	A	-CH ₂ CCH	O	Me	Me
5.71	A	-Ph	O	Me	Me
5.72	A	-2-Py	O	Me	Me
5.73	A	-CH ₂ CF ₃	O	Me	Me
5.74	A	- xyclopropyl	O	Me	Me
5.75	A	-Ac	O	Me	Me
5.76	A	-(2-thiazoyl)	O	Me	Me
5.77	A	-iPr	O	Me	Me
5.78	A	-(3-thienyl)	O	Me	Me
5.79	A	-(4-F)Ph	O	Me	Me
5.80	A	-(3-F)Ph	O	Me	Me
5.81	A	-(2-F)Ph	O	Me	Me
5.82	A	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me

5.83	A	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
5.84	A	-(3,5-CF ₃)Ph	O	Me	Me
5.85	A	-Me	NH	Me	Me
5.86	A	-OMe	NH	Me	Me
5.87	A	-CH ₂ OMe	NH	Me	Me
5.88	A	-CH ₂ CCH	NH	Me	Me
5.89	A	-Ph	NH	Me	Me
5.90	A	-2-Py	NH	Me	Me
5.91	A	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	Me
5.92	A	- xyclopropyl	NH	Me	Me
5.93	A	-Ac	NH	Me	Me
5.94	A	-(2-thiazoyl)	NH	Me	Me
5.95	A	-(3-thienyl)	NH	Me	Me
5.96	A	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
5.97	A	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
5.98	A	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
5.99	A	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
6.00	A	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me

6.01	A	-(3,5-CF ₃)Ph	NH	Me	Me
6.02	A	-Me	NMe	Me	Me
6.03	A	-OMe	NMe	Me	Me
6.04	A	-CH ₂ OMe	NMe	Me	Me
6.05	A	-CH ₂ CCH	NMe	Me	Me
6.06	A	-Ph	NMe	Me	Me
6.07	A	-2-Py	NMe	Me	Me
6.08	A	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	Me
6.09	A	- xyclopropyl	NMe	Me	Me
6.10	A	-Ac	NMe	Me	Me
6.11	A	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	Me
6.12	A	-(3-thienyl)	NMe	Me	Me
6.13	A	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
6.14	A	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
6.15	A	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
6.16	A	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
6.17	A	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
6.18	A	-(3,5-	NMe	Me	Me

		CF ₃)Ph			
6.19	D	-Me	O	Me	Me
6.20	D	-OMe	O	Me	Me
6.21	D	-CH ₂ OMe	O	Me	Me
6.22	D	-CH ₂ CCH	O	Me	Me
6.23	D	-Ph	O	Me	Me
6.24	D	-2-Py	O	Me	Me
6.25	D	-CH ₂ CF ₃	O	Me	Me
6.26	D	- xyclopropyl	O	Me	Me
6.27	D	-Ac	O	Me	Me
6.28	D	-(2-thiazoyl)	O	Me	Me
6.29	D	-iPr	O	Me	Me
6.30	D	-(3-thienyl)	O	Me	Me
6.31	D	-(4-F)Ph	O	Me	Me
6.32	D	-(3-F)Ph	O	Me	Me
6.33	D	-(2-F)Ph	O	Me	Me
6.34	D	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
6.35	D	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
6.36	D	-(3,5-	O	Me	Me

		CF ₃)Ph			
6.37	D	-Me	NH	Me	Me
6.38	D	-OMe	NH	Me	Me
6.39	D	-CH ₂ OMe	NH	Me	Me
6.40	D	-CH ₂ CCH	NH	Me	Me
6.41	D	-Ph	NH	Me	Me
6.42	D	-2-Py	NH	Me	Me
6.43	D	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	Me
6.44	D	- xyclopropyl	NH	Me	Me
6.45	D	-Ac	NH	Me	Me
6.46	D	-(2-thiazoyl)	NH	Me	Me
6.47	D	-(3-thienyl)	NH	Me	Me
6.48	D	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
6.49	D	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
6.50	D	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
6.51	D	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
6.52	D	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
6.53	D	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	Me	Me

6.54	D	-Me	NMe	Me	Me
6.55	D	-OMe	NMe	Me	Me
6.56	D	-NCH ₂ OMe	NMe	Me	Me
6.57	D	-CH ₂ CCH	NMe	Me	Me
6.58	D	-Ph	NMe	Me	Me
6.59	D	-2-Py	NMe	Me	Me
6.60	D	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	Me
6.61	D	- cyclopropyl	NMe	Me	Me
6.62	D	-Ac	NMe	Me	Me
6.63	D	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	Me
6.64	D	-(3-thienyl)	NMe	Me	Me
6.65	D	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
6.66	D	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
6.67	D	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
6.68	D	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
6.69	D	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
6.70	D	-(3,5- CF ₃)Ph	NMe	Me	Me
6.71	E	-Me	O	Me	Me

6.72	E	-OMe	O	Me	Me
6.73	E	-CH ₂ OMe	O	Me	Me
6.74	E	-CH ₂ CCH	O	Me	Me
6.75	E	-Ph	O	Me	Me
6.76	E	-2-Py	O	Me	Me
6.77	E	-CH ₂ CF ₃	O	Me	Me
6.78	E	- cyclopropyl	O	Me	Me
6.79	E	-Ac	O	Me	Me
6.80	E	-(2-thiazoyl)	O	Me	Me
6.81	E	-iPr	O	Me	Me
6.82	E	-(3-thienyl)	O	Me	Me
6.83	E	-(4-F)Ph	O	Me	Me
6.84	E	-(3-F)Ph	O	Me	Me
6.85	E	-(2-F)Ph	O	Me	Me
6.86	E	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
6.87	E	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
6.88	E	-(3,5- CF ₃)Ph	O	Me	Me
6.89	E	-Me	NH	Me	Me

6.90	E	-OMe	NH	Me	Me
6.91	E	-CH ₂ OMe	NH	Me	Me
6.92	E	-CH ₂ CCH	NH	Me	Me
6.93	E	-Ph	NH	Me	Me
6.94	E	-2-Py	NH	Me	Me
6.95	E	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	Me
6.96	E	- xyclopropyl	NH	Me	Me
6.97	E	-Ac	NH	Me	Me
6.98	E	-(2-thiazoyl)	NH	Me	Me
6.99	E	-(3-thienyl)	NH	Me	Me
7.00	E	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
7.01	E	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
7.02	E	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
7.03	E	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
7.04	E	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
7.05	E	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	Me	Me
7.06	E	-Me	NMe	Me	Me
7.07	E	-OMe	NMe	Me	Me

7.08	E	-CH ₂ OMe	NMe	Me	Me
7.09	E	-CH ₂ CCH	NMe	Me	Me
7.10	E	-Ph	NMe	Me	Me
7.11	E	-2-Py	NMe	Me	Me
7.12	E	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	Me
7.13	E	-CH(CH ₂ -CH ₂)	NMe	Me	Me
7.14	E	-Ac	NMe	Me	Me
7.15	E	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	Me
7.16	E	-(3-thienyl)	NMe	Me	Me
7.17	E	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
7.18	E	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
7.19	E	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
7.20	E	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
7.21	E	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
7.22	E	-(3,5-CF ₃)Ph	NMe	Me	Me
7.23	F	-Me	O	Me	Me
7.24	F	-OMe	O	Me	Me
7.25	F	-CH ₂ OMe	O	Me	Me

7.26	F	-CH ₂ CCH	O	Me	Me
7.27	F	-Ph	O	Me	Me
7.28	F	-2-Py	O	Me	Me
7.29	F	-CH ₂ CF ₃	O	Me	Me
7.30	F	- xyclopropyl	O	Me	Me
7.31	F	-Ac	O	Me	Me
7.32	F	-(2-thiazoyl)	O	Me	Me
7.33	F	-iPr	O	Me	Me
7.34	F	-(3-thienyl)	O	Me	Me
7.35	F	-(4-F)Ph	O	Me	Me
7.36	F	-(3-F)Ph	O	Me	Me
7.37	F	-(2-F)Ph	O	Me	Me
7.38	F	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
7.39	F	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
7.40	F	-(3,5- CF ₃)Ph	O	Me	Me
7.41	F	-Me	NH	Me	Me
7.42	F	-OMe	NH	Me	Me
7.43	F	-CH ₂ OMe	NH	Me	Me

7.44	F	-CH ₂ CCH	NH	Me	Me
7.45	F	-Ph	NH	Me	Me
7.46	F	-2-Py	NH	Me	Me
7.47	F	-CH ₂ CF ₃	NH	Me	Me
7.48	F	- cyclopropyl	NH	Me	Me
7.49	F	-Ac	NH	Me	Me
7.50	F	-(2-thiazoyl)	NH	Me	Me
7.51	F	-(3-thienyl)	NH	Me	Me
7.52	F	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
7.53	F	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
7.54	F	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
7.55	F	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
7.56	F	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
7.57	F	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	Me	Me
7.58	F	-Me	NMe	Me	Me
7.59	F	-OMe	NMe	Me	Me
7.60	F	-CH ₂ OMe	NMe	Me	Me
7.61	F	-CH ₂ CCH	NMe	Me	Me

7.62	F	-Ph	NMe	Me	Me
7.63	F	-2-Py	NMe	Me	Me
7.64	F	-CH ₂ CF ₃	NMe	Me	Me
7.65	F	-CH(CH ₂ -CH ₂)	NMe	Me	Me
7.66	F	-Ac	NMe	Me	Me
7.67	F	-(2-thiazoyl)	NMe	Me	Me
7.68	F	-(3-thienyl)	NMe	Me	Me
7.69	F	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
7.70	F	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
7.71	F	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
7.72	F	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
7.73	F	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
7.74	F	-(3,5-CF ₃)Ph	NMe	Me	Me
7.75	F	-Me	O	H	Me
7.76	F	-OMe	O	H	Me
7.77	F	-CH ₂ OMe	O	H	Me
7.78	F	-CH ₂ CCH	O	H	Me
7.79	F	-Ph	O	H	Me

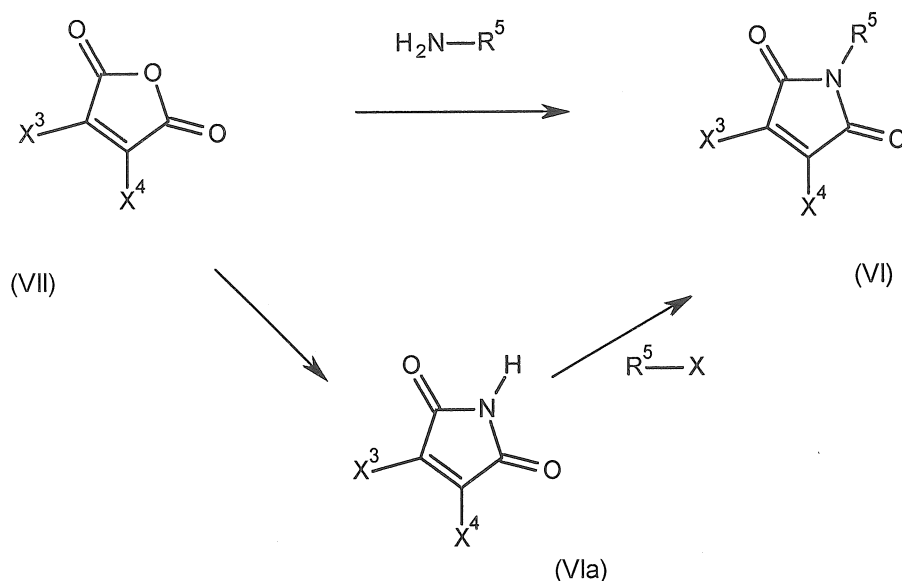
7.80	F	-2-Py	O	H	Me
7.81	F	-CH ₂ CF ₃	O	H	Me
7.82	F	- xyclopropyl	O	H	Me
7.83	F	-Ac	O	H	Me
7.84	F	-(2-thiazoyl)	O	H	Me
7.85	F	-iPr	O	H	Me
7.86	F	-(3-thienyl)	O	H	Me
7.87	F	-(4-F)Ph	O	H	Me
7.88	F	-(3-F)Ph	O	H	Me
7.89	F	-(2-F)Ph	O	H	Me
7.90	F	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
7.91	F	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
7.92	F	-(3,5- CF ₃)Ph	O	H	Me
7.93	F	-Me	NH	H	Me
7.94	F	-OMe	NH	H	Me
7.95	F	-CH ₂ OMe	NH	H	Me
7.96	F	-CH ₂ CCH	NH	H	Me
7.97	F	-Ph	NH	H	Me

7.98	F	-2-Py	NH	H	Me
7.99	F	-CH ₂ CF ₃	NH	H	Me
8.00	F	- xyclopropyl	NH	H	Me
8.01	F	-Ac	NH	H	Me
8.02	F	-(2-thiazoyl)	NH	H	Me
8.03	F	-(3-thienyl)	NH	H	Me
8.04	F	-(4-F)Ph	NH	H	Me
8.05	F	-(3-F)Ph	NH	H	Me
8.06	F	-(2-F)Ph	NH	H	Me
8.07	F	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
8.08	F	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
8.09	F	-(3,5- CF ₃)Ph	NH	H	Me
8.10	F	-Me	NMe	H	Me
8.11	F	-OMe	NMe	H	Me
8.12	F	-CH ₂ OMe	NMe	H	Me
8.13	F	-CH ₂ CCH	NMe	H	Me
8.14	F	-Ph	NMe	H	Me
8.15	F	-2-Py	NMe	H	Me

8.16	F	-CH ₂ CF ₃	NMe	H	Me
8.17	F	-CH(CH ₂ -CH ₂)	NMe	H	Me
8.18	F	-Ac	NMe	H	Me
8.19	F	-(2-thiazoyl)	NMe	H	Me
8.20	F	-(3-thienyl)	NMe	H	Me
8.21	F	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
8.22	F	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
8.23	F	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
8.24	F	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
8.25	F	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
8.26	F	-(3,5-CF ₃)Ph	NMe	H	Me

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các Sơ đồ phản ứng chung sau đây, trong đó phần tử thế W₁, W₂, Y₁, Y₂, X₁, X₂, X₃, X₄, R¹, R², và R⁵, có (trừ khi được nêu rõ ràng theo cách khác) định nghĩa được mô tả ở trên.

Sơ đồ phản ứng 1



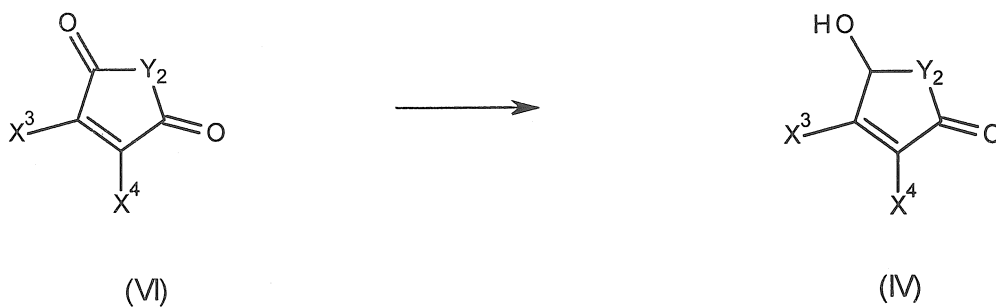
Hợp chất có công thức (VI) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (VII) bằng phản ứng với amin có công thức R^5NH_2 hoặc muối tương ứng của nó bằng cách gia nhiệt trong dung môi rượu.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (VI) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (VIa) bằng phản ứng với chất alkyl hóa có công thức R^5X trong đó X là nhóm rời chuyển chẳng hạn như halogen hoặc tosyl, trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như kali cacbonat, cuối cùng là trong sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn như kali iodua.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (VI) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (VIa) bằng phản ứng với hợp chất có công thức R^5X trong đó X là nhóm alkoxy trong sự có mặt của axit Lewis chẳng hạn như thiếc tetraclohua hoặc bo triflorua.

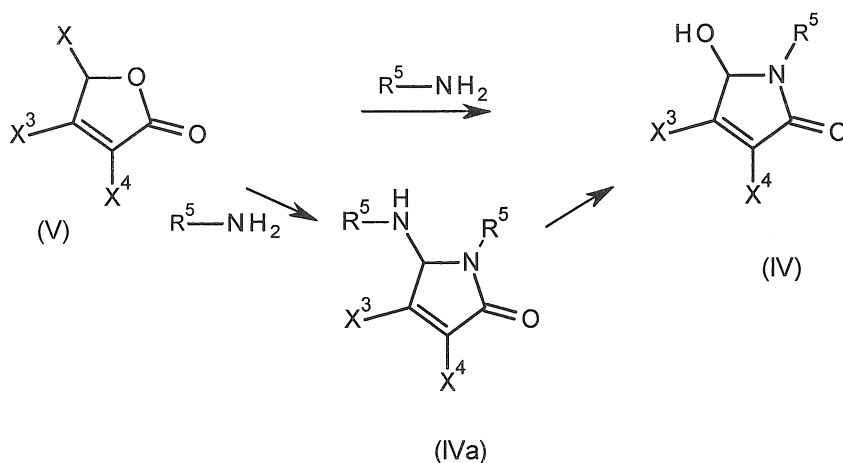
Hợp chất có công thức (VIa) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (VII) bằng phản ứng với amoniac hoặc muối amoni tương ứng của nó. Các hợp chất có công thức (VII) dễ dàng có được từ nhiều nguồn trên thị trường.

Sơ đồ phản ứng 2



Hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (VI) bằng phản ứng với chất khử chẳng hạn như diisopropyl nhôm hydrua, natri xyanobohydrua hoặc natri bohhydrua, tùy ý trong sự có mặt của axit Lewis chẳng hạn như xeri triclorea. Các phản ứng tương tự đã được báo cáo, ví dụ, trong tài liệu J Chem Soc, Perkin Trans 1, (2002), 707-709.

Sơ đồ phản ứng 3



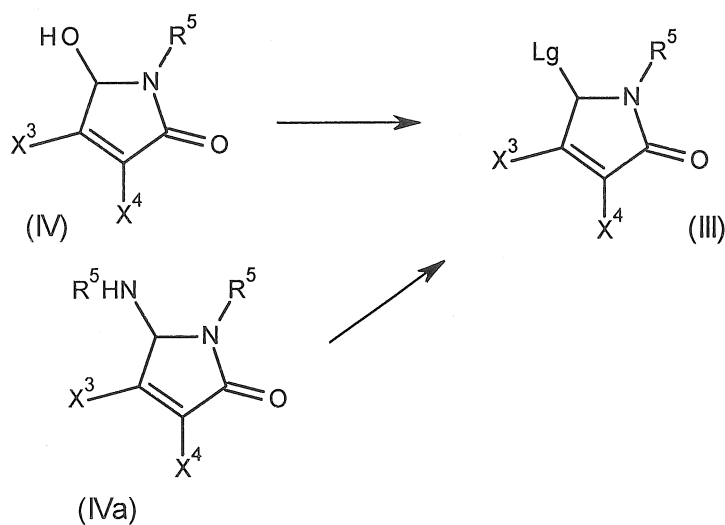
Hợp chất có công thức (IV) cũng có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (V) (trong đó X là ở dạng nhóm rời chuyển chẳng hạn như halogen hoặc tosyl hoặc nhóm mesyl) bằng phản ứng với amin có công thức R^5NH_2 hoặc muối của axit clohydric tương ứng của nó, trong sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ và trong dung môi rượu, chẳng hạn như metanol hoặc etanol. Các phản ứng tương tự đã được mô tả trong tài liệu Synthesis (1973), 167-168 và Heterocycles (1983), 1761-1767.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IVa) bằng cách thủy phân trong sự có mặt hoặc không có mặt của axit như axit clohydric. Hợp chất có công thức (IVa) có thể thu được từ hợp chất có công thức

(V) bằng phản ứng với lượng dư của amin có công thức R^5NH_2 hoặc muối của axit clohydric tương ứng của nó, trong sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ và trong dung môi rượu chẳng hạn như metanol hoặc etanol.

Các hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng các phương pháp đã được báo cáo trong tài liệu như trong J Chem Soc Perkin I (1981), 1734-1743.

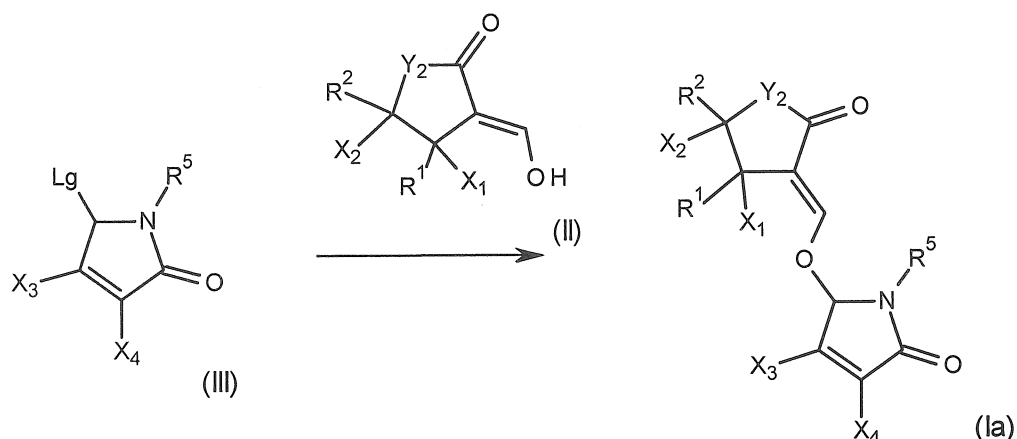
Sơ đồ phản ứng 4



Các hợp chất có công thức (III) trong đó Lg là nhóm rời chuyển, chẳng hạn như halogen, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) hoặc (IVa) bằng phản ứng với chất clo hóa chẳng hạn như thionyl clorua, phosgen hoặc 1-clo-*N,N*,2-trimetyl-1-propenylamin hoặc chất brom hóa chẳng hạn như PBr_3 hoặc thionyl bromua, trong sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ chẳng hạn như pyridin.

Các hợp chất có công thức (III) trong đó Lg là nhóm rời chuyển alkylsulfonyl hoặc aryl sulfonyl này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) bằng phản ứng với alkylsulfonyl clorua hoặc aryl sulfonyl clorua tương ứng trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như trietyl amin hoặc pyridin.

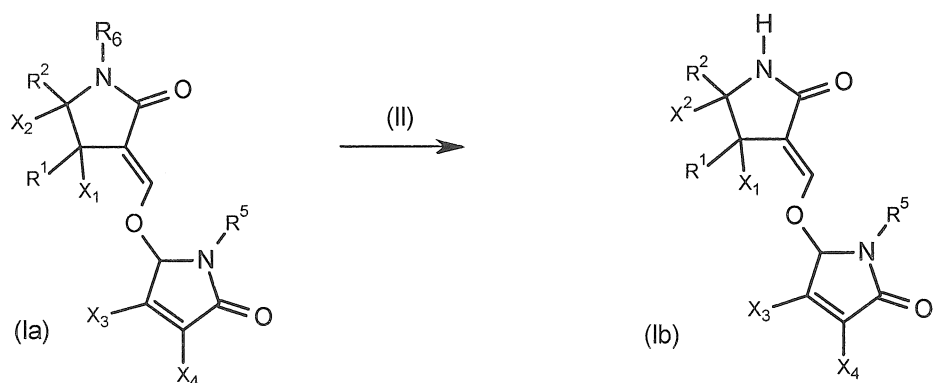
Sơ đồ phản ứng 5



Các hợp chất có công thức (Ia) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (III) bằng phản ứng với hợp chất có công thức (II) trong sự có mặt của bazơ như kali tert-butyilat hoặc natri tert-butyilat, trong sự có mặt hoặc không có mặt của crao ete để hoạt hóa bazơ. Phản ứng cũng có thể được thực hiện trong sự có mặt của lượng xúc tác hoặc tỷ lượng của muối iot, chẳng hạn như kali iodua hoặc tetrabutyl amoni iodua.

Các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu WO 12/080115 ($Y_2 = - (CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_nNR^6-$) và GB 1 591 374 ($Y_2 = O$).

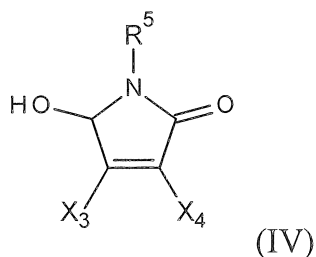
Sơ đồ phản ứng 6



Các hợp chất có công thức (Ib) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (Ia) trong đó R^6 là nhóm alkoxycarbonyl chẳng hạn như tert-butoxycarbonyl, bằng phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ chẳng hạn như axit trifloaxetic hoặc HCl, hoặc trong sự có mặt của axit Lewis chẳng hạn như muối magie.

Các hợp chất có công thức (IV) như được mô tả ở trên là các hợp chất trung gian đặc biệt hữu dụng để sử dụng trong sáng chế, và một số hợp chất trong số các hợp chất này là mới.

Theo đó, theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (IV)



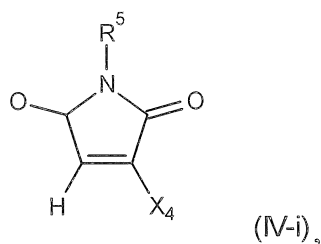
trong đó

R^5 là hydro, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxyl, amin, N - C_1 - C_6 alkylamin, N,N -đi- C_1 - C_6 alkylamin, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkoxy carbonyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc benzyl được thế hoặc không được thế; và,

mỗi X^3 và X^4 độc lập được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_3 alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylthio; hoặc X^3 và X^4 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_5 - hoặc C_6 -xycloalkyl,

dưới dạng sản phẩm trung gian trong sản xuất hợp chất có công thức (I) như xác định trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác nữa sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV-i) (tức là hợp chất có công thức (IV) trong đó X_3 là H),



trong đó

R^5 là C_1 - C_6 alkoxy, hydroxyl, amin, N - C_1 - C_6 alkylamin, N,N -đi- C_1 - C_6 alkylamin, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkoxy carbonyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heterocyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc benzyl được thế hoặc không được thế; và,

X^4 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_3 alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylthio;

với điều kiện là hợp chất có công thức (IV-i) không phải là một trong số các hợp chất sau đây:

2,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-2-oxo-1H-pyrol-1-carboxaldehyt;

1,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-1-(2-propen-1-yl)-2H-pyrol-2-on;

1,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-1-(phenylmetyl)-2H-pyrol-2-on;

1,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-2-on;

1,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-1-(4-metoxyphenyl) -2H-pyrol-2-on;

1,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-1-(4-metoxybenzyl)-2H-pyrol-2-on;

axit 2,5-dihydro-5-hydroxy-3-metyl-2-oxo-1H-pyrol-1-carboxylic, este -1,1-dimetyletyl;

3-bromo-1,5-dihiđro-5-hydroxy-1-metyl-2H-pyrol-2-on;

3-clo-1,5-dihiđro-5-hydroxy-1-(phenylmetyl)- 2H-pyrol-2-on, hoặc

1,5-dihiđro-5-hydroxy-3-metyl-1-((4-metoxypheyl)etyl) -2H-pyrol-2-on.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng các lựa chọn được ưu tiên đối với phần tử thế R^5 , X_3 và X_4 trong hợp chất có công thức (IV) là như được mô tả ở trên đối với hợp chất có công thức (I). Theo một tập hợp cụ thể của các phương án của các hợp chất có công thức (IV), R^5 được chọn từ phenyl, metoxy, xyclopropyl, 2-trifloetyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl hoặc 3,5-(triflometyl)phenyl và X_4 là metyl.

Bản thân các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất điều hòa sinh trưởng thực vật hoặc chất thúc đẩy hạt nảy mầm, nhưng chúng thường được bào chế thành các chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật hoặc thúc đẩy hạt nảy mầm bằng cách sử dụng các tá dược bào chế, như chất mang, dung môi và chất hoạt động bề mặt (SFA). Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật chứa hợp chất điều hòa sinh trưởng thực vật có công thức (I) và tá dược bào chế nông dụng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật chủ yếu chứa hợp chất điều hòa sinh trưởng thực vật có công thức (I) và tá dược bào chế nông dụng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật chứa hợp chất điều hòa sinh trưởng thực vật có công thức (I) và tá dược bào chế nông dụng. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm thúc đẩy hạt nảy mầm chứa hợp chất thúc đẩy hạt nảy mầm có công thức (I) và chất phụ gia chế phẩm nông dụng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm thúc đẩy hạt nảy mầm chủ yếu chứa hợp chất thúc đẩy hạt nảy mầm có công thức (I) và tá dược bào chế nông dụng. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm thúc đẩy hạt nảy mầm chứa hợp chất thúc đẩy hạt nảy mầm có công thức (I) và tá dược bào chế nông dụng. Chế phẩm có thể ở dạng đậm đặc mà được pha loãng trước khi sử dụng, mặc dù chế phẩm pha sẵn cũng có thể được sản xuất. Việc pha loãng cuối cùng thường được thực hiện bằng nước, nhưng có thể được thực hiện

thay cho, hoặc ngoài nước, bằng, ví dụ, phân bón dạng lỏng, vi chất dinh dưỡng, sinh vật, dầu hoặc các dung môi.

Chế phẩm thường chứa từ 0,1 đến 99 % theo khối lượng, về cơ bản là từ 0,1 đến 95% theo khối lượng, hợp chất có công thức (I) và từ 1 đến 99,9 % theo khối lượng tá được bào chế mà tốt hơn là chứa từ 0 đến 25% theo khối lượng chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm có thể được chọn từ nhiều loại chế phẩm, nhiều loại trong số đó là đã biết từ Sách hướng dẫn Phát triển và Sử dụng Tiêu chuẩn FAO đối với Sản phẩm Bảo vệ Thực vật (Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products), Xuất bản lần thứ 5, 1999. Các dạng này bao gồm bột có thể được tạo bụi (DP), bột tan được (SP), hạt tan được trong nước (SG), hạt phân tán được trong nước (WG), bột hút ẩm (WP), hạt (GR) (giải phóng chậm hoặc nhanh), chất cô tan được (SL), chất lỏng có thể trộn lẫn với dầu (OL), chất lỏng thể tích siêu nhỏ (UL), chất cô nhũ hóa được (EC), chất cô phân tán được (DC), nhũ tương (cả dầu trong nước (EW) và nước trong dầu (EO)), vi nhũ tương (ME), huyền phù đặc (SC), sol khí, huyền phù bao nang (CS) và các chế phẩm xử lý hạt. Loại chế phẩm được chọn trong trường hợp bất kỳ sẽ tùy thuộc vào mục đích cụ thể được dự tính và các tính chất vật lý, hóa học và sinh học của hợp chất có công thức (I).

Bột có thể được tạo bụi (DP) có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều chất pha loãng rắn (ví dụ đất sét tự nhiên, cao lanh, pyrophyllit, bentonit, alumin, montmorillonit, đất tảo cát, thạch cao, diatomit, canxi phosphat, canxi và magie cacbonat, lưu huỳnh, vôi, bột mỳ, bột talc và các chất mang rắn hữu cơ và vô cơ khác) và nghiền cơ học hỗn hợp này thành bột mịn.

Bột tan được (SP) có thể được điều chế bằng cách trộn lẫn hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều muối vô cơ tan được trong nước (như natri bicacbonat, natri cacbonat hoặc magie sulphat) hoặc một hoặc nhiều chất rắn hữu cơ tan trong nước (như polysacarit) và, tùy ý, một hoặc nhiều chất làm ướt, một hoặc nhiều chất phân tán hoặc hỗn hợp của các chất này để cải thiện tính phân tán/tính tan trong nước. Sau đó hỗn hợp này được nghiền thành bột mịn. Các chế phẩm tương tự cũng có thể được tạo hạt để tạo thành hạt tan được trong nước (SG).

Bột hút ẩm (WP) có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang rắn, một hoặc nhiều chất làm ẩm và, tốt hơn là, một hoặc nhiều chất phân tán và, một cách tùy ý, một hoặc nhiều chất tạo huyền phù để làm thuận tiện cho việc phân tán trong dịch lỏng. Sau đó hỗn hợp này được nghiền thành bột mịn. Các chế phẩm tương tự cũng có thể được tạo hạt để tạo thành hạt phân tán được trong nước (WG).

Các hạt (GR) có thể được tạo ra bằng cách tạo hạt hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang rắn được nghiền bột, hoặc là từ các hạt cốm rỗng đã tạo hình trước bằng cách cho hấp thụ hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) trong vật liệu hạt xốp (như đá bọt, sét atapulgit, đất tẩy màu, đất tảo cát, diatomit hoặc lõi ngô nghiền) hoặc bằng cách cho hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) hấp phụ lên vật liệu lõi rắn (như cát, silicat, cacbonat khoáng, sulfat hoặc phosphat) và làm khô nếu cần. Các tác nhân thường được dùng để hỗ trợ cho sự hấp thụ hoặc sự hấp phụ bao gồm dung môi (như các dung môi dầu mỡ béo và thơm, các rượu, ete, keton và este) và các tác nhân kết dính (như polyvinyl axetat, rượu polyvinyllic, dextrin, các loại đường và dầu thực vật). Một hoặc nhiều chất phụ gia khác cũng có thể có trong hạt (ví dụ chất nhũ hóa, chất làm ướt hoặc chất phân tán).

Chất cô phân tán được (DC) có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong nước hoặc dung môi hữu cơ, chẳng hạn như keton, rượu hoặc glycol ete. Các dung dịch này có thể chứa chất hoạt động bề mặt (ví dụ để cải thiện khả năng pha loãng trong nước hoặc chống kết tinh trong bình xịt).

Chất cô có thể tạo nhũ tương (EC) hoặc nhũ tương dầu-trong-nước (EW) có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ (tùy ý chứa một hoặc nhiều chất làm ẩm, một hoặc nhiều chất nhũ tương hóa hoặc hỗn hợp của các chất này). Dung môi hữu cơ thích hợp để sử dụng trong EC bao gồm hydrocacbon thơm (chẳng hạn như alkylbenzen hoặc alkylnaphtalen, ví dụ như SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 và SOLVESSO 200), keton (chẳng hạn như cyclohexanon hoặc methylcyclohexanon) và rượu (chẳng hạn như rượu benzyl, rượu furfuryl hoặc butanol), N-alkylpyrrolidon (chẳng hạn như N-methylpyrrolidon hoặc N-

octylpyrrolidon), dimetyl amit của axit béo (chẳng hạn như C₈-C₁₀ axit béo dimetylamit) và hydrocacbon đã clo hóa. Sản phẩm EC khi thêm nước có thể tự chuyển thành nhũ tương với độ ổn định đủ cho cách dùng phun sương bằng thiết bị thích hợp.

Việc điều chế EW bao gồm việc tạo hợp chất có công thức (I) dưới dạng chất lỏng (nếu nó không lỏng ở nhiệt độ phòng, có thể được làm nóng chảy ở nhiệt độ hợp lý, điển hình là dưới 70°C) hoặc trong dung dịch (bằng cách hòa tan trong dung môi thích hợp) và sau đó nhũ hóa chất lỏng hoặc dung dịch thu được trong nước có chứa một hoặc nhiều SFA, trong điều kiện dịch chuyển cao, để tạo ra nhũ tương. Dung môi thích hợp để sử dụng trong EW bao gồm dầu thực vật, hydrocacbon đã clo hóa (chẳng hạn như clorobenzen), dung môi thơm (chẳng hạn như alkylbenzen hoặc alkylnaphtalen) và các dung môi hữu cơ thích hợp khác mà có độ hòa tan trong nước thấp.

Vi nhũ tương (ME) có thể được điều chế bằng cách trộn nước với hỗn hợp pha trộn của một hoặc nhiều dung môi với một hoặc nhiều SFA, để tạo ra một cách tự phát chế phẩm lỏng đẳng hướng ổn định nhiệt động. Hợp chất có công thức (I) ban đầu có mặt trong nước hoặc hỗn hợp pha trộn dung môi/SFA. Các dung môi thích hợp để dùng trong các ME bao gồm các dung môi đã được mô tả trên để dùng trong EC hoặc trong EW. ME có thể hoặc là hệ dầu trong nước, hoặc là hệ nước trong dầu (có thể xác định hệ nào hiện diện bằng cách đo độ dẫn điện) và có thể thích hợp để trộn lẫn các thuốc trừ sâu tan trong nước và tan trong dầu trong cùng một chế phẩm. ME thích hợp để pha loãng trong nước, duy trì dưới dạng vi nhũ tương hoặc tạo thành một nhũ tương dầu trong nước thông thường.

Chất cô huyền phù (SC) có thể bao gồm huyền phù trong nước hoặc không trong nước của các hạt rắn không tan được phân chia mịn của hợp chất có công thức (I). SC có thể được điều chế bằng cách nghiền bi hoặc hạt hợp chất rắn có công thức (I) trong môi trường thích hợp, tùy ý với một hoặc nhiều chất phân tán, để sản xuất ra huyền phù hạt mịn của hợp chất. Một hoặc nhiều chất làm ẩm có thể được bao gồm trong chế phẩm và chất tạo huyền phù có thể được bao gồm để làm giảm tốc độ mà tại đó hạt ổn định. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được nghiền khô và

được bổ sung vào nước, chứa các chất được mô tả ở trên, để sản xuất ra sản phẩm cuối cùng mong muốn.

Dạng bào chế sol khí chứa hợp chất có công thức (I) và chất đẩy nổ thích hợp (ví dụ *n*-butan). Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong môi trường thích hợp (ví dụ nước hoặc chất lỏng có thể trộn lẫn với nước, chẳng hạn như *n*-propanol) để tạo ra chế phẩm để sử dụng trong bom phun vận hành bằng tay, không áp lực.

Các huyền phù viên nang (CS) có thể được điều chế theo cách tương tự với cách điều chế các chế phẩm EW nhưng có thêm giai đoạn polyme hóa để thu được sự phân tán trong nước của các giọt dầu, trong đó mỗi giọt dầu được bọc bằng một vỏ polyme và có chứa hợp chất có công thức (I) và, tùy ý, chất mang hoặc chất pha loãng cho nó. Vỏ polyme có thể được tạo ra hoặc là bằng phản ứng đa trùng ngưng bề mặt phân cách, hoặc là bằng quy trình tụ giọt. Chế phẩm có thể tạo ra sự giải phóng có kiểm soát của hợp chất có công thức (I) và chúng có thể được sử dụng để xử lý hạt. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được bào chế trong chất nền polyme có thể thoái hóa sinh học để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát, chậm của hợp chất này.

Chế phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia để cải thiện tính năng sinh học của chế phẩm, ví dụ bằng việc cải thiện tính làm ướt, thời gian lưu hoặc sự phân bố bề mặt; khả năng chịu mưa trên các bề mặt được xử lý; hoặc hấp thu hoặc biến đổi hợp chất có công thức (I). Các chất phụ gia này bao gồm các chất hoạt động bề mặt (SFA), chất phụ gia phun sương trên cơ sở dầu, ví dụ một số dầu khoáng hoặc các dầu thực vật tự nhiên (như dầu đậu tương và hạt cải dầu), và các hỗn hợp của các chất này với các chất bổ trợ cải thiện tính năng sinh học khác (các thành phần mà có thể hỗ trợ hoặc làm thay đổi tác động của hợp chất có công thức (I)).

Tác nhân làm ướt, chất phân tán và chất nhũ hóa có thể là các SFA loại cation, anion, lưỡng tính hoặc không ion.

Các SFA thích hợp thuộc loại cation bao gồm các hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ xetyltrimetyl amoni bromua), các imidazolin và các muối amin.

SFA anion thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm của axit béo, muối của monoeste béo của axit sulphuric (ví dụ natri lauryl sulphat), muối của các hợp chất thơm đã sulphonat hóa (ví dụ natri dodecylbenzensulphonat, canxi dodecylbenzensulphonat, butylnaphtalen sulphonat và hỗn hợp của natri di-*isopropyl*- và tri-*isopropyl*-naphtalen sulphonat), ete sulphat, rượu ete sulphat (ví dụ natri laureth-3-sulphat), ete carboxylat (ví dụ natri laureth-3-carboxylat), este phosphat (sản phẩm từ phản ứng giữa một hoặc nhiều rượu béo và axit phosphoric (chiếm ưu thế là mono-este) hoặc phospho pentoxit (chiếm ưu thế là di-este), ví dụ phản ứng giữa rượu lauryl và axit tetraphosphoric; ngoài ra các sản phẩm này có thể được etoxyl hóa), sulphosuccinamat, parafin hoặc olefin sulphonat, taurat và lignosulphonat.

Các SFA thích hợp loại lưỡng tính bao gồm các betain, propionat và glyxinat.

Các SFA thích hợp loại không ion bao gồm các sản phẩm ngưng tụ của các oxit alkylen, như etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng, với rượu béo (như rượu oleyl hoặc rượu xetyl) hoặc với alkylphenol (như octylphenol, nonylphenol hoặc octylcresol); các este một phần được tạo dẫn xuất từ các axit béo mạch dài hoặc anhydrit hexitol; các sản phẩm ngưng tụ của este một phần nói trên với etylen oxit; các polyme khối (bao gồm etylen oxit và propylen oxit); các alkanolamit; các este đơn giản (ví dụ este của polyetylen glycol axit béo); các amin oxit (ví dụ lauryl dimetyl amin oxit) và các lecithin.

Các chất tạo huyền phù thích hợp bao gồm các keo ưa nước (như các polysacarit, polyvinylpyrrolidon hoặc natri cacboxymetylxenluloza) và các sét trương nở (như bentonit hoặc atapungit).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều hòa sinh trưởng thực vật tại địa điểm, trong đó phương pháp này bao gồm việc áp dụng cho địa điểm trồng lượng điều hòa sinh trưởng thực vật của chế phẩm theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp thúc đẩy hạt nảy mầm, bao gồm việc áp dụng cho hạt, hoặc địa điểm chứa hạt, lượng thúc đẩy hạt nảy mầm của chế phẩm theo sáng chế.

Việc sử dụng thường được thực hiện bằng cách phun chế phẩm, chủ yếu bằng thiết bị phun gắn trên máy kéo cho diện tích rộng, nhưng các phương pháp khác như rắc bụi (đối với bột), nhỏ giọt hoặc tẩm cũng có thể được sử dụng. Theo cách khác, chế phẩm có thể được sử dụng trên các luống trồng hoặc trực tiếp lên hạt trước hoặc vào thời điểm trồng.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho cây trồng, một phần của thực vật, cơ quan của thực vật, nguyên liệu nhân giống thực vật hoặc diện tích xung quanh của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp xử lý vật liệu nhân giống thực vật bao gồm bước dùng cho vật liệu nhân giống thực vật chế phẩm theo sáng chế với lượng có hiệu quả thúc đẩy hạt nảy mầm và/hoặc điều hòa sinh trưởng thực vật. Sáng chế còn đề cập đến nguyên liệu nhân giống thực vật được xử lý bằng hợp chất có công thức (I) hoặc chế phẩm theo sáng chế. Tốt hơn là, vật liệu nhân giống thực vật là hạt.

Thuật ngữ "vật liệu nhân giống thực vật" bao gồm tất cả các bộ phận sinh sản của thực vật, như hạt, mà có thể được sử dụng để nhân giống đời sau và các vật liệu sinh dưỡng như các hom giống và củ. Cụ thể là, có thể kể đến hạt, rễ, quả, củ, thân giả củ, và thân rễ.

Các phương pháp sử dụng các thành phần hoạt tính cho vật liệu nhân giống thực vật, đặc biệt là hạt, là đã biết trong lĩnh vực, và bao gồm các phương pháp dùng là bón phân, bọc, bắn đạn và ngâm vật liệu nhân giống. Việc xử lý có thể được áp dụng cho hạt vào thời gian bất kỳ giữa thời kỳ thu hoạch hạt và gieo hạt hoặc trong quá trình gieo hạt. Hạt còn có thể được bọc lót trước hoặc sau khi xử lý. Hợp chất có công thức (I) có thể tùy ý được dùng kết hợp với việc bao hoặc công nghệ giải phóng có kiểm soát sao cho hợp chất được giải phóng theo thời gian.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng trước khi nảy mầm hoặc sau khi nảy mầm. Thích hợp là, khi chế phẩm được sử dụng để điều hòa sự sinh trưởng của cây trồng, có thể dùng trước hoặc sau khi nảy mầm, nhưng tốt hơn là sau khi cây trồng nảy

mầm. Khi chế phẩm được sử dụng để thúc đẩy hạt nảy mầm, có thể dùng trước khi nảy mầm.

Tỷ lệ sử dụng của các hợp chất có công thức (I) có thể thay đổi trong giới hạn rộng và phụ thuộc vào bản chất của đất, phương pháp sử dụng (trước hoặc sau khi nảy mầm; phun hạt; sử dụng cho luống để gieo hạt; sử dụng cho diện tích không canh tác v.v.), cây trồng, điều kiện khí hậu thịnh hành, và các yếu tố khác được điều tiết bởi phương pháp sử dụng này, thời gian sử dụng và cây trồng đích. Để sử dụng cho lá hoặc để ngâm, các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế thường được sử dụng ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 2000g/ha, về cơ bản là từ 5 đến 1000g/ha. Để xử lý hạt giống, tỷ lệ sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 150g/100kg hạt giống.

Cây trồng mà chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho nó bao gồm cây trồng chẳng hạn như ngũ cốc (ví dụ lúa mỳ, lúa mạch, lúa mạch đen, yến mạch); củ cải (ví dụ củ cải đường hoặc củ cải cho chăn nuôi); trái cây (ví dụ dạng quả táo, trái cây cứng hoặc trái cây mềm, chẳng hạn như táo, lê, mận, đào, quả hạnh, quả anh đào, dâu tây, phúc bồn tử hoặc quả mâm xôi); cây trồng họ đậu (ví dụ đậu, đậu lăng, đậu Hà Lan hoặc đậu nành); cây trồng lấy dầu (ví dụ cây cải dầu, cây mù tạc, cây anh túc, cây ôliu, cây hướng dương, cây dừa, cây thầu dầu lấy dầu, hạt cacao hoặc cây thân củ); cây thuộc họ dưa chuột (ví dụ bí ngô, dưa chuột hoặc dưa hấu); cây trồng lấy sợi (ví dụ bông, cây lanh, cây gai dầu hoặc cây đay); cây ăn quả họ cam (ví dụ cây cam, cây chanh, cây bưởi chùm hoặc cây quýt); rau (ví dụ rau bina, rau diếp, cây măng tây, cây bắp cải, cây cà rốt, cây hành, cây cà chua, cây khoai tây, cây bầu bí hoặc cây ớt ngọt); cây họ long não (ví dụ cây lê tàu, cây quế hoặc cây long não); cây ngô; cây lúa; cây thuốc lá; cây hạch; cây cà phê; cây mía; cây chè; cây nho; cây hoa bia; cây sấu riêng; cây chuối; cây cao su tự nhiên; mảng đất có cỏ hoặc cây cảnh (ví dụ cây hoa, cây bụi, cây lá rộng hoặc cây xanh trang trí chẳng hạn như cây quả nón). Danh mục này không đại diện cho bất kỳ giới hạn nào.

Sáng chế còn có thể được sử dụng để điều hòa sinh trưởng, hoặc thúc đẩy sự nảy mầm hạt của thực vật không phải cây trồng, ví dụ giúp kiểm soát cỏ dại bằng cách làm nảy mầm đồng bộ. Do đó, sáng chế cũng bao gồm phương pháp kiểm soát cỏ dại bao gồm bước dùng cho địa điểm chứa hạt cỏ dại lượng thúc đẩy hạt nảy mầm của chế

phẩm hoặc hợp chất theo sáng chế, cho phép hạt nảy mầm, và sau đó dùng thuốc diệt cỏ sau nảy mầm cho địa điểm này.

Cây trồng được hiểu là còn bao gồm các cây trồng mà được biến đổi bằng các phương pháp nhân giống thông thường hoặc bằng cách thiết kế di truyền. Ví dụ, sáng chế có thể được dùng kết hợp với các cây trồng có khả năng chống chịu với thuốc diệt cỏ hoặc các loại thuốc diệt cỏ (ví dụ các chất ức chế ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCaza và HPPD). Ví dụ về các cây trồng có khả năng kháng imidazolinon, ví dụ imazamox, bằng các phương pháp nhân giống thông thường là cải dầu mùa hè Clearfield® (cây cải dầu). Các ví dụ về cây trồng có khả năng chống chịu với thuốc diệt cỏ bằng phương pháp thiết kế di truyền bao gồm ví dụ các giống ngô kháng glyphosat và glufosinat được bán trên thị trường với nhãn hiệu RoundupReady® và LibertyLink®. Phương pháp làm cho cây trồng chống chịu đối với chất ức chế HPPD là đã biết, ví dụ trong tài liệu WO0246387; ví dụ cây trồng là cây chuyển gen đối với polynucleotit chứa trình tự ADN mà mã hóa cho enzyme HPPD kháng chất ức chế HPPD có nguồn gốc từ vi khuẩn, cụ thể hơn là từ *Pseudomonas fluorescens* hoặc *Shewanella colwelliana*, hoặc từ thực vật, cụ thể hơn là, có nguồn gốc từ cây một lá mầm hoặc, cụ thể hơn nữa là, từ lúa mạch, cây ngô, lúa mỳ, cây lúa, các loài *Brachiaria*, *Chenchrus*, *Lolium*, *Festuca*, *Setaria*, *Eleusine*, *Sorghum* hoặc *Avena*.

Cây trồng cũng được hiểu là cây trồng đã được làm cho kháng với côn trùng gây hại bằng các phương pháp thiết kế di truyền, ví dụ cây ngô Bt (kháng với sâu đục thân ngô Châu Âu), cây bông Bt (kháng với một đục quả bông) và cũng như là cây khoai tây Bt (kháng với bọ Colorado). Các ví dụ của Ngô Bt là các giống ngô lai Bt 176 của NK® (Syngenta Seeds). Độc tố Bt là protein được tạo ra một cách tự nhiên bởi vi khuẩn trong đất *Bacillus thuringiensis*. Các ví dụ về độc tố, hoặc cây trồng chuyển gen có thể tổng hợp độc tố này, được mô tả trong EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 và EP-A-427 529. Các ví dụ về cây trồng chuyển gen có chứa một hoặc nhiều gen mã hóa kháng thuốc trừ sâu và biểu hiện một hoặc nhiều độc tố là KnockOut® (ngô), YieldGard® (ngô), NuCOTIN33B® (bông), Bollgard® (bông), NewLeaf® (khoai tây), NatureGard® và Protexcta®. Cả cây trồng hoặc vật liệu nhân giống của chúng có thể kháng thuốc diệt cỏ và, đồng thời làm côn trùng không ăn được (sự kiện chuyển gien "xếp chồng"). Ví dụ, hạt giống có

thể có khả năng biểu hiện protein Cry3 diệt côn trùng trong khi đồng thời chịu được glyphosat.

Cây trồng sẽ cũng được hiểu là bao gồm các cây thu được bằng các phương pháp nhân giống thông thường hoặc các phương pháp thiết kế di truyền và chứa cái gọi là tính trạng đầu ra (ví dụ, độ ổn định bảo quản được cải thiện, giá trị dinh dưỡng cao hơn và hương vị được cải thiện).

Cũng theo sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối hoặc N-oxit của chúng, hoặc chế phẩm của chúng, để thúc đẩy hạt nảy mầm và/hoặc để điều hòa sự sinh trưởng của thực vật. Tốt hơn là, khi việc sử dụng là để làm nảy mầm hạt, việc sử dụng này là sử dụng cho hạt ngô (bắp). Tốt hơn là, việc sử dụng này là để làm nảy mầm hạt (ví dụ, hạt ngô) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20 °C, và tốt hơn là, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 13 đến 17 °C, và tốt nhất là ở nhiệt độ bằng khoảng 15 °C.

Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các thành phần hoạt tính hoặc sản phẩm khác để sử dụng trong nông nghiệp, bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sinh trưởng thực vật, hợp chất làm tăng năng suất cây trồng, chất dinh dưỡng, và sinh vật. Ví dụ về các đối tác hỗn hợp này có thể tìm thấy trong tài liệu Pesticide manual, in lần thứ 16 (công bố bởi Hội Đồng Bảo Vệ Cây Trồng Anh (British Crop Protection Council)). Các hỗn hợp này có thể được dùng cho thực vật, nguyên liệu nhân giống thực vật hoặc địa điểm trồng cây, một cách đồng thời (ví dụ dưới dạng hỗn hợp được bào chế trước, hoặc hỗn hợp pha tại chỗ), hoặc tuần tự theo thời gian biểu thích hợp. Sự đồng sử dụng của các thuốc diệt loài gây hại với sáng chế này có lợi ích bổ sung là giảm thiểu thời gian của người nông dân dùng để sử dụng các sản phẩm cho các cây trồng.

Bây giờ nhiều khía cạnh và phương án khác nhau của sáng chế sẽ được minh họa chi tiết hơn bằng các ví dụ. Cần hiểu rằng có thể thực hiện các cải biến chi tiết mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế

Các chữ viết tắt sau đây được dùng trong toàn bộ phần này: s = vạch đơn; bs = vạch đơn rộng; d = vạch đôi; dd = vạch đôi kép; dt = vạch ba kép; t = vạch ba, tt = ba vạch ba, q = vạch bốn, m = vạch bội; Me = metyl; Et = etyl; Pr = propyl; Bu = butyl; mp = điểm nóng chảy; DMF = *N,N*-dimetylformamit, THF = tetrahydrofuran.

Các phương pháp HPLC-MS sau đây được dùng để phân tích các hợp chất:

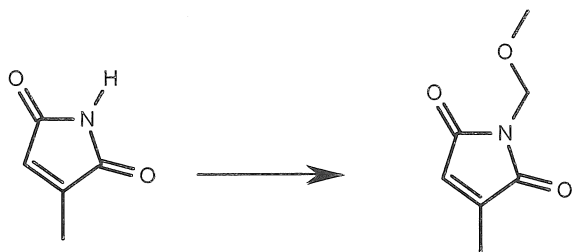
Phương pháp A: Quang phổ được ghi lại trên máy đo phổ khối ZQ của Waters (Máy đo phổ khối bốn kỳ đơn) được trang bị nguồn phun điện (Điện cực: ion dương hoặc âm, Mao dẫn: 3,00kV, Nón: 30,00V, Bộ chiết: 2,00V, Nhiệt độ nguồn: 100°C, Nhiệt độ khử solvat hóa: 250°C, Lưu lượng khí dạng nón: 50 l/giờ, Dòng khí khử solvat: 400 l/giờ, Khoảng khối lượng: từ 100 đến 900 Da) và Acquity UPLC của Waters (Bộ khử khí dung môi, bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và bộ phát hiện mảng điôt. Cột: Waters UPLC HSS T3, 1,8 μ m, 30 x 2,1mm, Nhiệt độ: 60 °C, tốc độ dòng 0,85ml/phút; Khoảng bước sóng DAD (nm): từ 210 đến 500) Gradient dung môi: A = H₂O + MeOH 5% + HCOOH 0,05%, B = Axetonitril + HCOOH 0,05%) gradient: 0 phút 10% B; 0-1,2 phút 100% B; 1,2-1,50 phút 100% B.

Phương pháp B: Quang phổ được ghi lại trên máy đo phổ khối ZQ của Waters (Máy đo phổ khối bốn kỳ đơn) được trang bị nguồn phun điện (Điện cực: ion dương hoặc âm, Mao dẫn: 3,00kV, Nón: 30,00V, Bộ chiết: 2,00V, Nhiệt độ nguồn: 100°C, Nhiệt độ khử solvat hóa: 250°C, Lưu lượng khí dạng nón: 50 l/giờ, Dòng khí khử solvat: 400 l/giờ, Khoảng khối lượng: từ 100 đến 900 Da) và Acquity UPLC của Waters (Bộ khử khí dung môi, bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và bộ phát hiện mảng điôt. Cột: Waters UPLC HSS T3, 1,8 μ m, 30 x 2,1mm, Nhiệt độ: 60 °C, tốc độ dòng 0,85ml/phút; Khoảng bước sóng DAD (nm): từ 210 đến 500) Gradient dung môi: A = H₂O + MeOH 5% + HCOOH 0,05%, B = Axetonitril + HCOOH 0,05%) gradient: 0 phút 10% B; 0-2,7 phút 100% B; 2,7-3,0 phút 100% B.

PHẦN I: ĐIỀU CHẾ HYDROXYPYROL-5-ON (CÔNG THỨC IV)

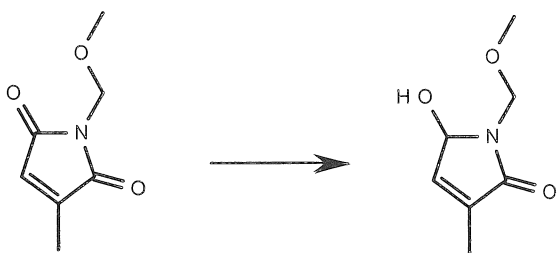
Ví dụ P1-1: Điều chế 2-hydroxy-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-1)

Bước 1: Điều chế 1-(metoxymetyl)-3-metyl-pyrol-2,5-dion (hợp chất VI-1)



Bổ sung từ từ thiếc (IV) clorua (5,40mmol, 0,632ml) vào dung dịch 3-methylpyrrol-2,5-dion (4,50mmol, 0,500g, như được điều chế trong *European Journal of Organic Chemistry* (2008), 9, 1511-1516) trong dimetoxymetan (20ml) trong nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 40 °C trong thời gian 5 giờ (h) và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó làm trung hòa cẩn thận hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa của kali cacbonat và chiết bằng etyl axetat (3x20ml). Sấy và làm bay hơi pha hữu cơ tạo ra 1-(metoxymetyl)-3-metyl-pyrol-2,5-dion (hợp chất VI-1) dưới dạng chất rắn màu trắng (657mg, 94%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6,44 (1H, s), 4,89 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,13 (3H, s).

Bước 2: Điều chế 2-hydroxy-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-1)

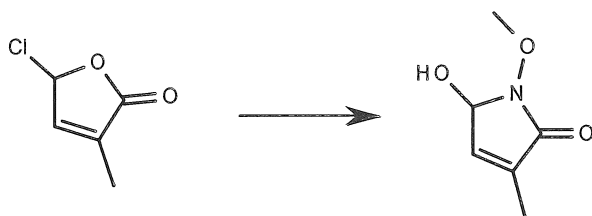


Bổ sung diiso-propyl nhôm hydrua (1M trong diclometan, 1,54mmol, 1,54ml) ở nhiệt độ -78 °C và trong nitơ vào dung dịch 1-(metoxymetyl)-3-metyl-pyrol-2,5-dion (hợp chất VI-1; 200mg, 1,28mmol) trong THF (10ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 2 giờ và sau đó làm dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa của muối Rochelle. Sau đó chiết dung dịch bằng etyl axetat (3x30ml) và rửa bằng dung

dịch bão hòa của muối Rochelle và nước muối. Sấy pha hữu cơ và làm bay hơi để tạo ra dầu màu vàng, mà được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (etyl axetat từ 20% đến 100% trong xyclohexan). Thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu, 2-hydroxy-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-1, 28%, 57mg). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,65 (1H, s), 5,50 (1H, d), 4,90 (1H, d), 4,73 (1H, d), 3,97 (1H, d), 3,33 (3H, s), 1,90 (3H, s).

Ví dụ P1-2: Điều chế 2-hydroxy-1-metoxy-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-3)

Bước 1:



Bổ sung metoxyamin hydroclorua (25% khối lượng trong nước, 1,88mmol, 0,57ml) và natri axetat (125mg, 1,50mmol) vào dung dịch 2-clo-4-metyl-2H-furan-5-on (được điều chế theo Johnson & all, *J Chem Soc Perkin I* (1981), 1734-1743, 200mg, 1,50mmol) trong metanol (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 4 giờ và bổ sung một đương lượng khác của metoxyamin hydroclorua và natri axetat và sau đó lại một lượng giống như vậy sau thời gian 7 giờ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ nữa. Bổ sung nước muối và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Sấy pha hữu cơ, làm bay hơi và tinh chế bằng sắc ký nhanh (etyl axetat từ 20% đến 100% trong xyclohexan) để tạo ra 2-hydroxy-1-metoxy-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-3, 103mg, 47%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,47 (1H, s), 5,47 (1H, s), 3,93 (3H, s), 1,91 (3H, s).

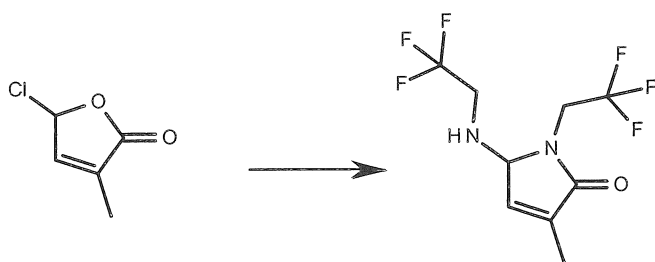
Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế các hợp chất:

● 1-xyclopropyl-2-(xyclopropylamino)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-5; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,49 (1H, s), 5,22 (1H, brs), 3,61 (1H, brs), 2,61 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,01-0,66 (4 H, m).

● 2-hydroxy-4-methyl-1-prop-2-ynyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-6; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,65 (1H, s), 5,52 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,02 (1H, d), 2,27 (1H, s), 2,20 (1H, d), 1,94 (3H, s).

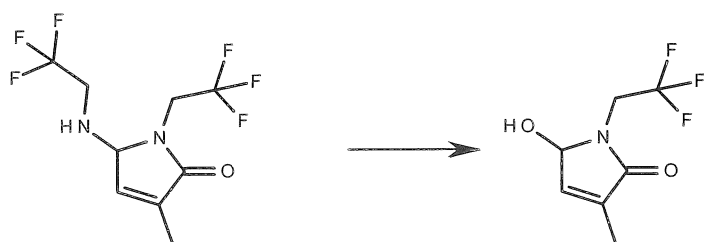
Ví dụ P1-3: Điều chế 2-hydroxy-4-methyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-7)

Bước 1: Điều chế 4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IVa-7)



Bổ sung natri axetat (4,38g, 52,8mmol) vào dung dịch 2-clo-4-metyl-2H-furan-5-on (1,0g, 7,54mmol, được điều chế theo Johnson & all, *J Chem Soc Perkin I* (1981), 1734-1743) trong metanol (8ml) và bổ sung muối 2,2,2-trifloetylamin hydroclorua (7,30g). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và cô đến khi lại quan sát thấy sự kết tủa. Pha loãng hỗn hợp bằng nước muối và chiết hai lần bằng etyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra sản phẩm trung gian là hợp chất nêu ở đề mục (2,25g, định lượng) mà được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,92 - 1,98 (m, 3H) 2,93 - 3,13 (m, 2H) 3,69 - 3,82 (m, 1H) 4,21 - 4,35 (m, 1H) 5,01 (s, 1H) 6,63 (t, 1H).

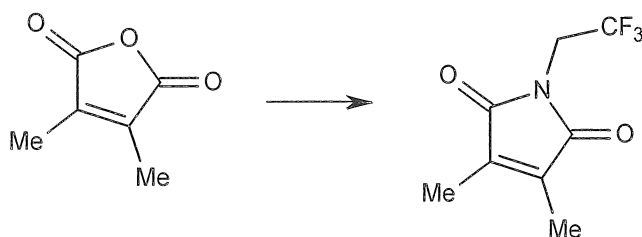
Bước 2: 2-hydroxy-4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-7)



Hòa tan 4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-2H-pyrol-5-on (1,00g, 3,43mmol) trong 1,4-đioxan (30ml, 3,43mmol) và bổ sung hydro clorua (0,688ml, 6,88mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 60 °C qua đêm và pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Kết hợp các lớp hữu cơ, sấy trên Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi để tạo ra sản phẩm thô (665mg) dưới dạng dầu màu vàng mà được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 2-hydroxy-4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-7, 0,128g, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. M.p.: 98-101°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,83 - 2,00 (m, 3H), 3,05 - 3,21 (d, 1H), 3,79 (dq, 1H) 4,22 (dq, 1H), 5,39 - 5,56 (d, 1H), 6,68 (t, 1H).

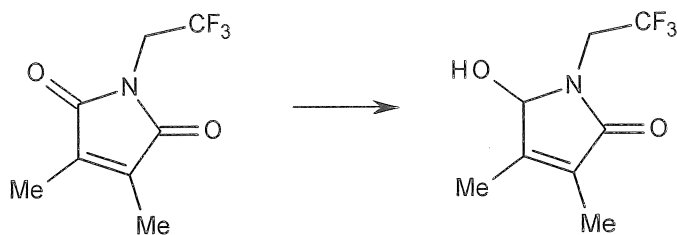
Ví dụ P1-4: 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-8)

Bước 1: Điều chế 3,4-đimetyl-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrol-2,5-dion (hợp chất VI-8)



Hòa tan 2,3-đimethylmaleic anhydrida (2g, 15,5mmol) trong toluen (30ml). Bổ sung 2,2,2-trifloetylamin (2,524ml, 31,0mmol) sau đó bổ sung axit *p*-toluensulfonic (0,267g, 1,55mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến khi hồi lưu qua đêm. Bổ sung đầu que trộn của axit *p*-toluensulfonic và 0,5ml 2,2,2-trifloetylamin và để hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa hai lần bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó bằng nước muối. Sấy lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi để tạo ra dầu trong (2,90g, định lượng), mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 4,10 (q, 2H), 2,02 (s, 6H);

Bước 2: Điều chế 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-8)



Hòa tan 3,4-đimetyl-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrrol-2,5-dion (2,609g, 12,6mmol) trong metanol (13ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ 0 °C. Bỏ sung từng phần natri bohđrua (0,486g, 12,6mmol) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 20 phút. Sau đó bỏ sung từ từ nước sau đó là etyl axetat. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, kết hợp các lớp hữu cơ, sấy trên Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi để tạo ra sản phẩm thô (2,42g, 92 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm được sử dụng như vậy mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 5,25 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,71-3,83 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,78 (t, 3H).

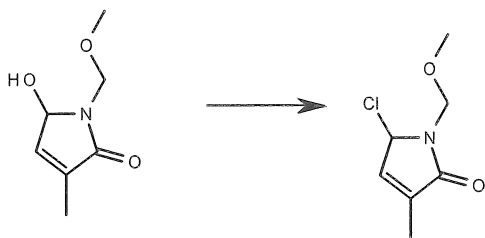
Sử dụng quy trình tương tự để điều chế hợp chất:

- 2-hydroxy-3,4-đimetyl-3-thienyl-5-yl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất IV-15); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 7,52 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).
- 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-pyrimidin-5-yl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất IV-16); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,92 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,24 (s, 2H).

PHẦN II: ĐIỀU CHẾ DẪN XUẤT STRIGOLACTON TỪ HYDROXYPYROL-5-ON (HỢP CHẤT IV):

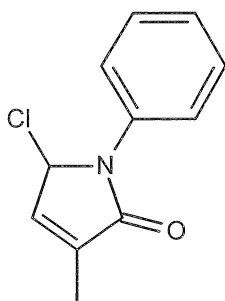
Ví dụ P2-1:

Bước 1: 2-clo-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-1)



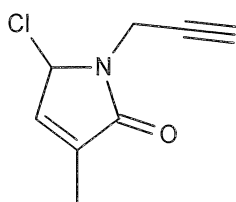
Bổ sung 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (0,168ml, 1,21mmol) vào dung dịch 2-hydroxy-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-1, 0,147g, 0,93mmol) trong điclometan (5ml) trong argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và cô *trong chân không* để tạo ra dầu chứa sản phẩm mong muốn trong hỗn hợp với *N,N*-2-trimetylpropanamit. 2-clo-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-1, 0,274g, 91%, độ tinh sạch 55%) được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 6,80 (1H, s), 6,02 (1H, s), 5,08 (1H, d), 4,70 (1H, d), 3,30 (3H, s), 1,98 (3H, s).

Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế các hợp chất:



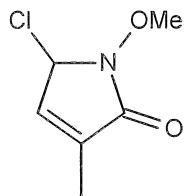
(III-2)

● 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-2) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on đã biết (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,03 (t, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,44 (t, 2H) 7,60 (d, 2H)).



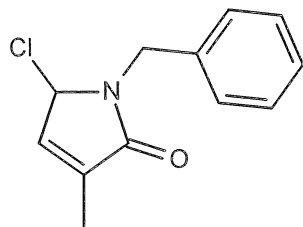
(III-6)

● 2-clo-4-metyl-1-prop-2-ynyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-6); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,96 (t, 3H), 2,26 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H)



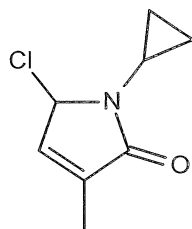
(III-3)

● 2-clo-4-metyl-1-metoxi-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-3); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,92 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 6,55 (s, 1H).



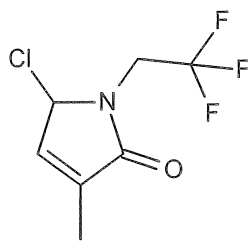
(III-4)

● 2-clo-4-metyl-1-benzyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-4) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-benzyl-2H-pyrol-5-on đã biết (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,98 (s, 3H), 4,16 (d, 1H), 5,16 (1H, d), 5,62 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H)



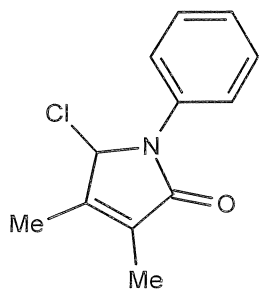
(III-5)

● 2-clo-4-metyl-1-xyclopropyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-5); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0,56 - 1,07 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 2,54 - 2,71 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H).



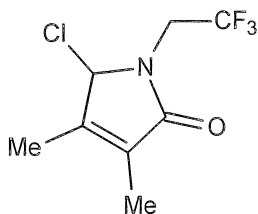
(III-7)

● 2-clo-4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-7) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-7) hoặc từ 4-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IVa-7): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,97 - 2,00 (m, 3H), 3,58 - 3,79 (m, 1H), 4,37 - 4,61 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,85 (m, 1H).



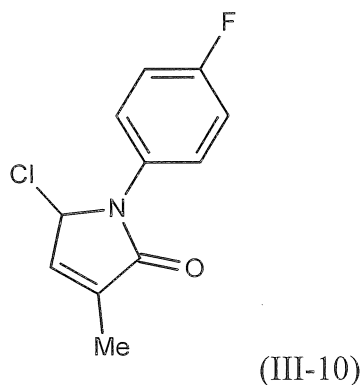
(III-8)

● 2-clo-3,4-đimetyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-8) từ 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on đã biết (Takabe *et al*, *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 2002, 707-709); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 7,15 - 7,26 (t, 1H), 7,35 - 7,48 (t, 2H), 7,56 - 7,68 (d, 2H).

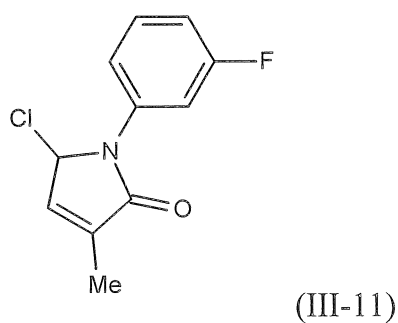


(III-9)

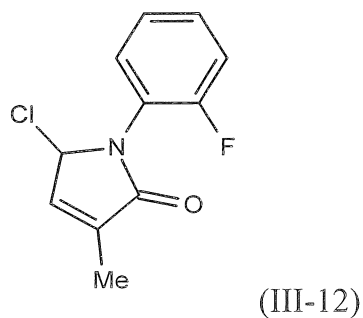
● 2-clo-3,4-đimetyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-9) từ 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-8); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,89-1,93 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,61 - 3,77 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 5,84 (s, 1H).



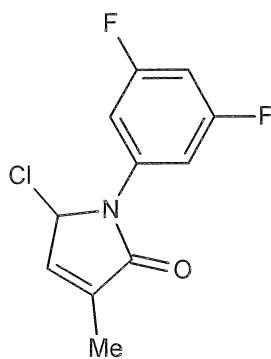
● 2-clo-4-metyl-1-(4-flo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-10) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(4-flo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-9) (như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,01 (m, 3H), 6,28 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H).



● 2-clo-4-metyl-1-(3-flo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-11) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(3-flo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-10) (như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,01 (m, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,53 (m, 1H).

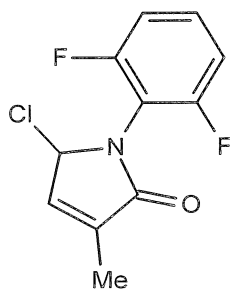


● 2-clo-4-metyl-1-(2-flo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-12) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(2-flo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-11) (như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,07 (m, 3H), 6,42 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).



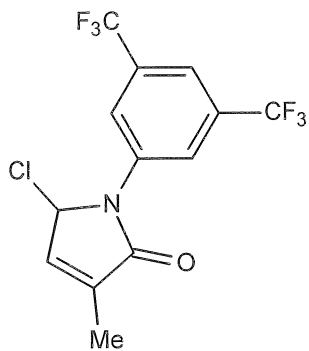
(III-13)

● 2-clo-4-metyl-1-(3,5-điflo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-13) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(3,5-điflo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-12) (như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,02 (m, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,66 (dt, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H).



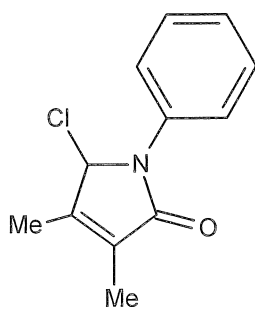
(III-14)

● 2-clo-4-metyl-1-(2,6-điflo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-14) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(2,6-điflo-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-13) (như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,04 (m, 3H), 6,28 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,36 (m, 1H).



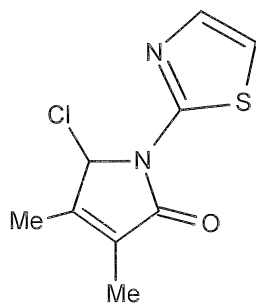
(III-15)

● 2-clo-4-metyl-1-(3,5-bistriflometyl-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-15) từ 2-hydroxy-4-metyl-1-(3,5-bistriflometyl-phenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất IV-14) (như được mô tả trong Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,04 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,21 (s, 2H).



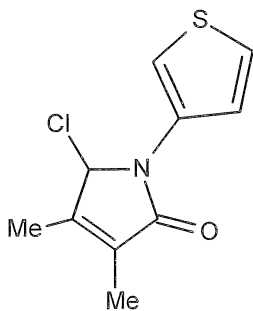
(III-16)

● 2-clo-3,4-đimetyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-16) từ 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on đã biết (J Med Chem (2009), 52, 7410–7420); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,91 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 6,17 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H).



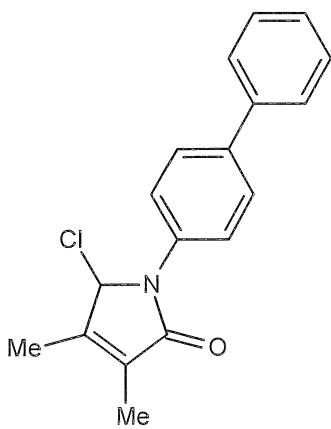
(III-17)

● 2-clo-3,4-đimetyl-1-(1,3-thiazol-2-yl)-2H-pyrol-2-on (hợp chất III-17) từ 3,4-đimetyl-1-thiazol-2-yl-pyrol-2,5-dion đã biết (CH 633 678 A5 (đơn sáng chế Thụy Sĩ số 9001/77)) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,96 (bs, 3H), 2,18 (bs, 3H), 6,79 (bs, 1H), 7,11 (bs, 1H), 7,60 (bs, 1H).



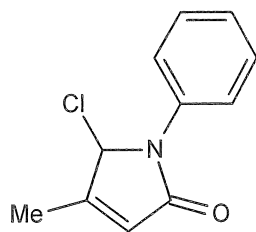
(III-18)

● 2-clo-3,4-đimetyl-1-(3-thienyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-18) từ 3,4-đimetyl-1-(3-thienyl)pyrol-2,5-dion (hợp chất IV-16); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,94 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,47 (m, 1H).



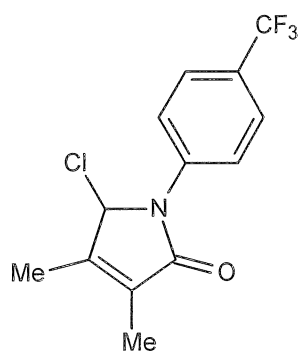
(III-19)

● 2-clo-3,4-đimetyl-1-(4-phenylphenyl)-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-19) từ 2-hydroxy-3,4-đimetyl-1-(4-phenylphenyl)-2H-pyrol-5-on đã biết (CH 633 678 A5) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,94 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 6,21 (bs, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,56-7,72 (m, 6H).



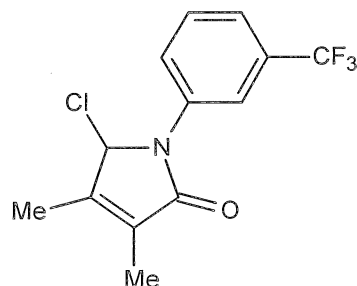
(III-20)

● 2-clo-3-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-20) từ 2-hydroxy-3-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on đã biết (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011), 19(9), 2823-2834); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,15 (s, 3H), 6,05 (bs, 1H), 6,23 (bs, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,56 (d, 2H).



(III-21)

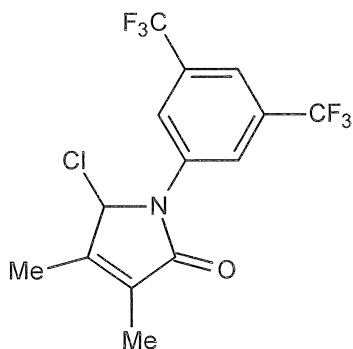
● 2-clo-3,4-đimetyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-5-on (hợp chất (III-21) từ 3,4-đimetyl-[4-(triflometyl)phenyl]-pyrol-2,5-đion đã biết (CH 633678 A5 19821231); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 7,83 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).



(III-22)

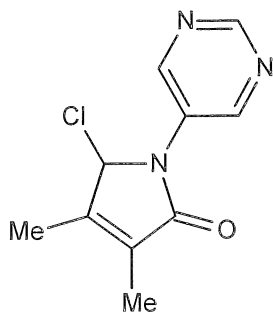
● 2-clo-3,4-đimetyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-5-on (hợp chất (III-22) từ 3,4-đimetyl-[3-(triflometyl)phenyl]-pyrol-2,5-đion đã biết (CH 633 678); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,43-7,49 (m,

1H), 6,19 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).



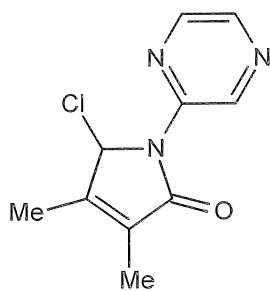
(III-23)

●2-clo-3,4-dimetyl-1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-5-on (hợp chất (III-23) từ 3,4-đimetyl-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-pyrol-2,5-dion đã biết (CH 633 678 A5) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,22 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).



(III-24)

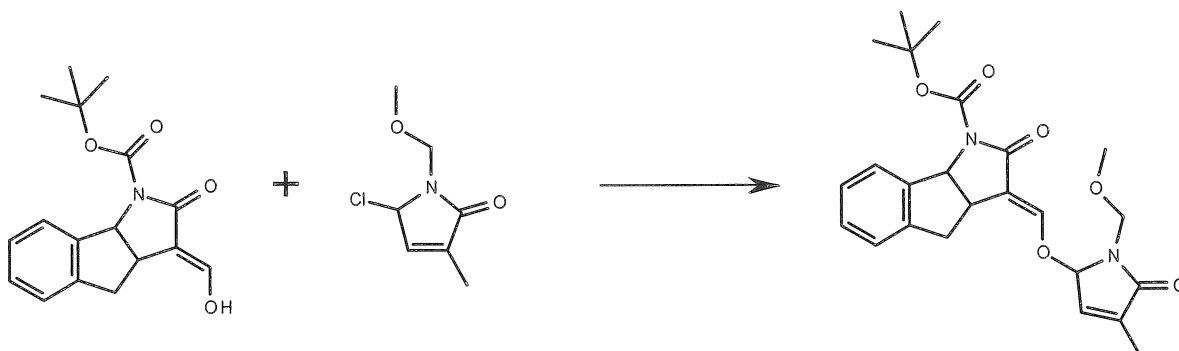
●2-clo-3,4-đimetyl-1-pyrimidin-5-yl-2H-pyrol-5-on (hợp chất (III-24) từ 3,4-đimetyl-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-pyrol-2,5-dion đã biết (IV-16)) (CH 633 678 A5). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 9,35 (s, 2H) 8,86 (m, 1H), 5,79 - 5,93 (s, 1H), 2,09 (s, 3H). 1,85 (m, 3H).



(III-25)

●2-clo-3,4-đimetyl-1-pyrazin-2-yl-2H-pyrol-5-on (hợp chất (III-25) từ 3,4-đimetyl-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-pyrol-2,5-đion đã biết (CH 633 678 A5). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,22 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

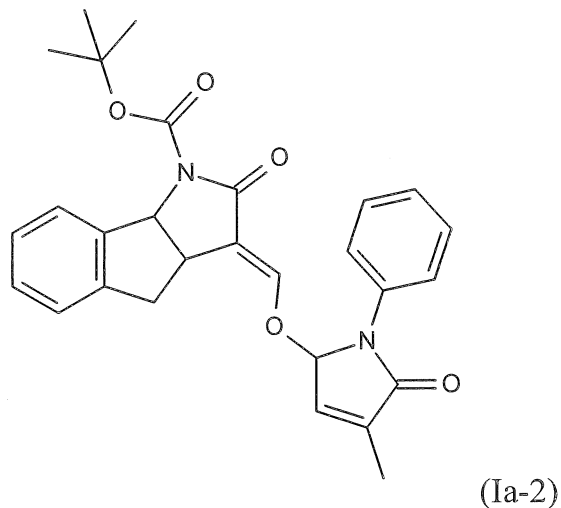
Bước 2 tert-butyl (3E,3aR,8bS)-3-[[1-(metoxymetyl)-4-metyl-5-oxo-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-1)



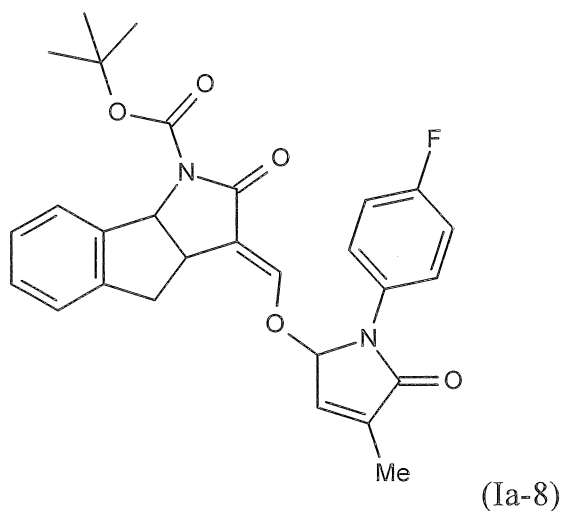
Đề dung dịch tert-butyl 3-(hydroxymetylen)-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrol-1-carboxylat (0,22g, 0,73mmol trong 1,2-đimetoxyetan (7ml)) trong argon lạnh xuống 0°C và bổ sung kali tert-butyilat (0,101g, 0,87mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 0°C , bổ sung 2-clo-1-(metoxymetyl)-4-metyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-1) (0,279g, 0,87mmol, 55%) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy trên Na_2SO_4 và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silic oxit để tạo ra tert-butyl (3E)-3-[[1-(metoxymetyl)-4-metyl-5-oxo-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrol-1-carboxylat Ia-1 dưới dạng gôm và hỗn hợp 1/1 của các chất đồng phân không đối quang (0,259g, 72%); LCMS: RT 1,07 phút;

ES+ 441 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,60 (s, 9 H), 1,98 (s, 3H), 3,16 - 3,38 (m, 5H), 3,74 (m 1H), 4,56 (d, 1H) 4,96 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 4H), 7,65 (d, 1H).

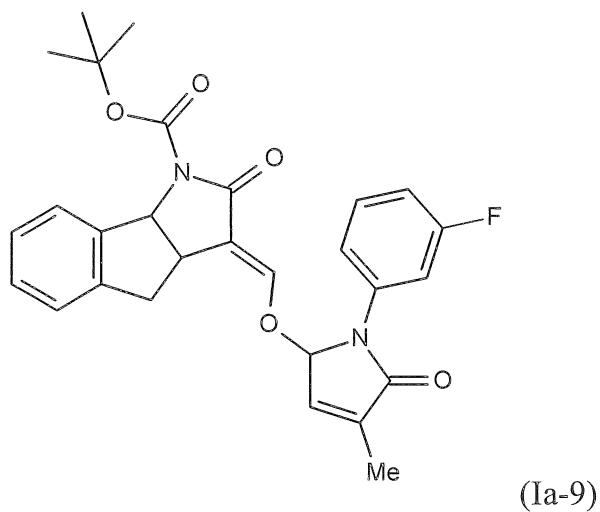
Quy trình tương tự được dùng để điều chế các hợp chất sau:



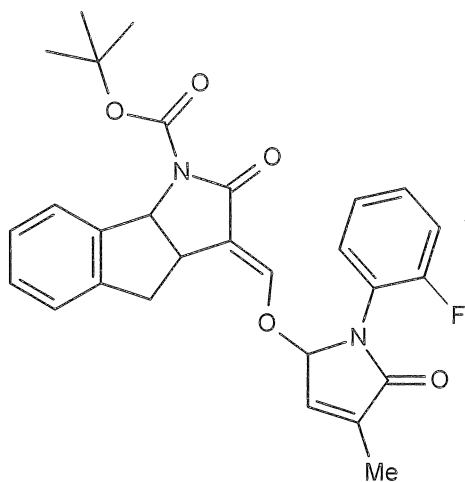
● tert-butyl (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-2) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-2); LCMS: RT 1,14 phút; ES+ 472 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,59 (s, 9 H), 2,05 (s, 3H), 2,72 (dd, 0,5H), 3,04 (dd, 0,5H), 3,15 (dd, 0,5H), 3,20 - 3,31 (m, 1H), 3,58 - 3,70 (m, 1H), 5,61 - 5,69 (m, 1H), 6,19 (s, *J*=1,47 Hz, 0,5H), 6,21 - 6,28 (s, 0,5H), 6,68 (m, 1H), 6,98 (d, 0,5H), 7,12 (d, 0,5H), 7,17 - 7,29 (m, 4H) 7,34 - 7,46 (m, 2H) 7,48 - 7,58 (m, 2H) 7,62 (t, *J*=7,70 Hz, 1H).



● tert-butyl (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(4-fluorophenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-8) từ 2-clo-4-metyl-1-(4-flo-phenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-10); LCMS (Phương pháp B): RT 1,94 phút; ES+ 491 (M+H⁺).

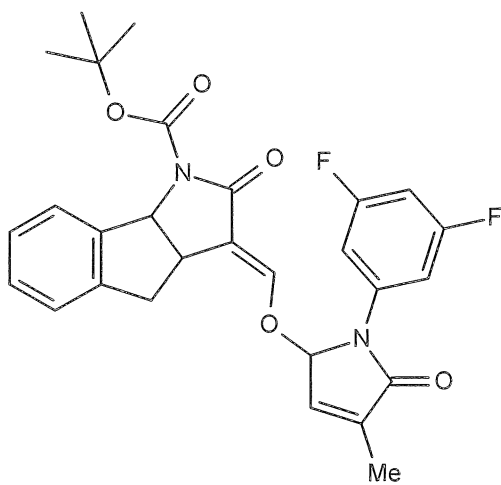


● tert-butyl (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(3-fluorophenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-9) từ 2-clo-4-metyl-1-(3-flo-phenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-11); LCMS (Phương pháp A): RT 1,15 phút; ES- 490 (M-H⁺).



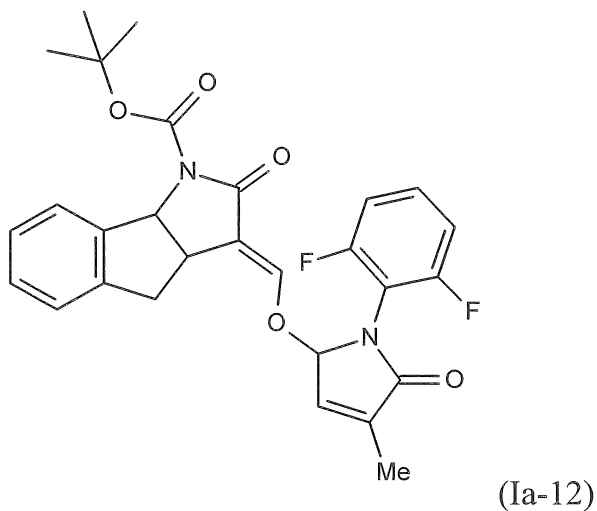
(Ia-10)

● tert-butyl (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(2-fluorophenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-10) từ 2-clo-4-metyl-1-(2-fluorophenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-12); LCMS (Phương pháp A): RT 1,12 phút; ES+ 491 ($M+H^+$).

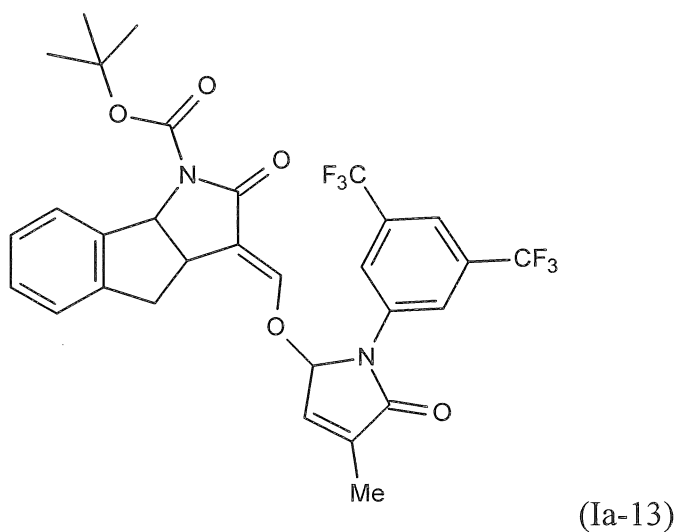


(Ia-11)

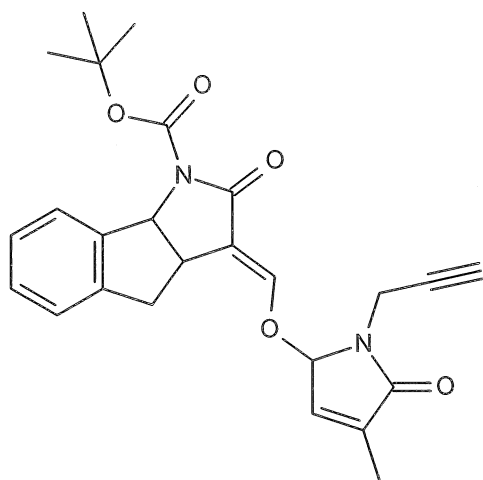
● tert-butyl (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-11) từ 2-clo-4-metyl-1-(3,5-difluorophenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-13); LCMS (Phương pháp B): RT 2,00 phút, ES+ 509 ($M+H^+$); RT 2,03 phút, ES+ 509 ($M+H^+$).



● tert-butyl (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(2,6-diflo-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-12) từ 2-clo-4-metyl-1-(2,6-diflo-phenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-14); LCMS (Phương pháp A): RT 1,12 phút; ES+ 509 (M+H⁺).

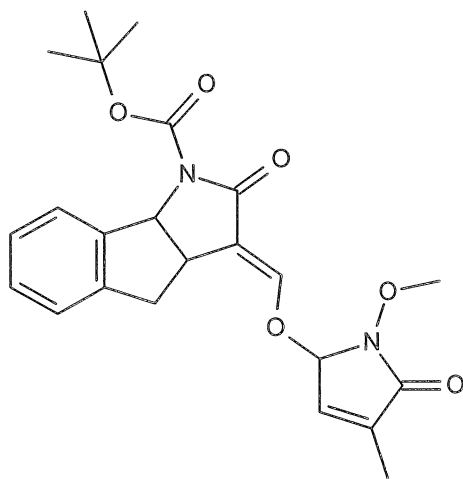


● tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(3,5-bistriflometyl-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-13) từ 2-clo-4-metyl-1-(3,5-bistriflometyl -phenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-15); LCMS (Phương pháp A): RT 1,29 phút, ES- 607 (M-H⁺).



(Ia-6)

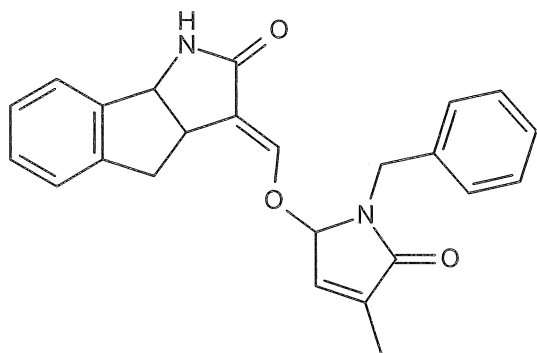
● tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-prop-2-ynyl -2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-6) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-6); LCMS: RT 1,08 phút; ES+ 435 ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,62 (s, 9 H), 1,98 (s, 3H), 2,23 - 2,28 (m, 1H), 3,17 - 3,27 (m, 1H), 3,31 - 3,42 (m, 1H), 3,72 - 3,88 (m, 2H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,79 - 5,87 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,19 - 7,33 (m, 4H), 7,63 - 7,69 (m, 1H).



(Ia-3)

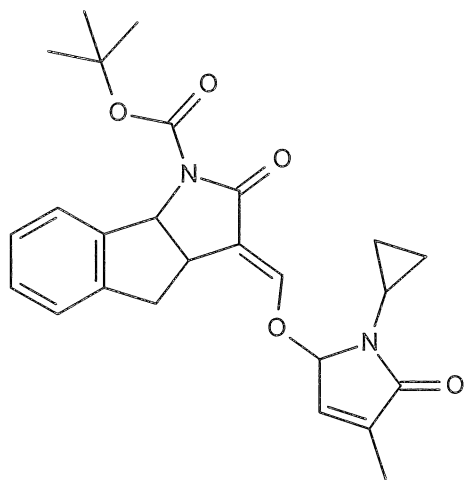
● tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-metoxo -2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-3) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-3); LCMS: RT 1,06 phút; ES+ 490 ($M+MeCN+Na^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,59 (s, 9 H), 1,96 (s, 3H) 3,25 (dd, 1H) 3,38 (dd, 1H) 3,76 - 3,90 (m, 1H), 3,83 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 5,68 - 5,70

(m, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,49 - 6,52 (m, 1H), 7,18 - 7,30 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,67 (d, 1H).



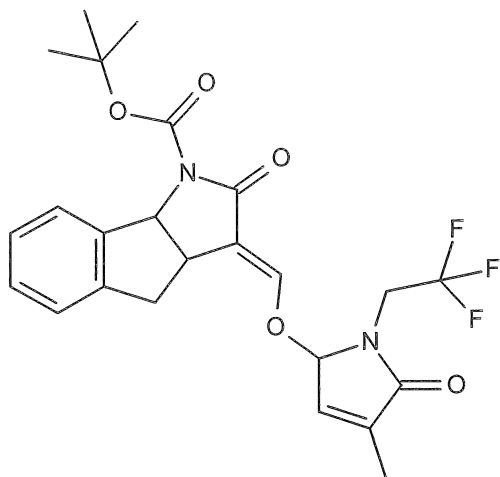
(Ia-4)

● tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-benzyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-4) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-4); LCMS: RT 0,93 phút; ES+ 387 (M+H⁺).



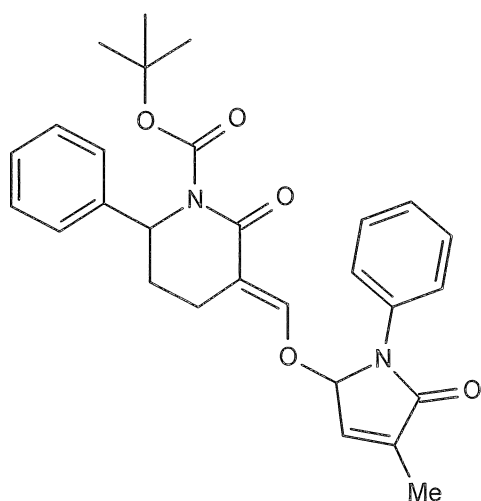
(Ia-5)

● tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-xyclopropyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-5) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-5); LCMS: RT 1,09 phút; ES+ 437 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,66 - 0,91 (m, 4H), 1,61 (s, 9 H), 1,93 (s, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 3,29 - 3,43 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,71 (d, 1H) 6,42 - 6,53 (m, 1H), 7,14 - 7,36 (m, 4H), 7,66 (d, 1H).



(Ia-7)

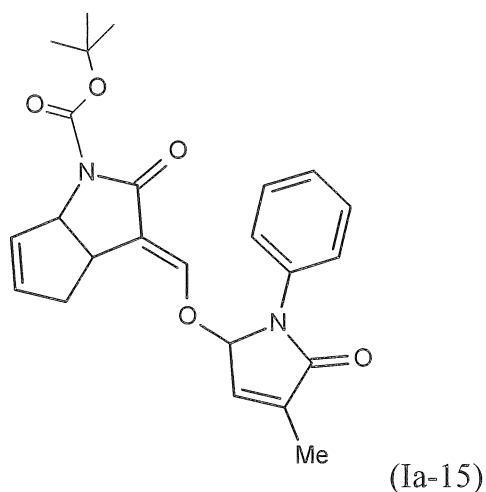
- tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-7) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-7); LCMS: RT 1,14 phút; ES+ 479 ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,66 (d, 1H), 7,17-7,29 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 4,25-4,37 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,53-3,67 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,59 (m, 9H).



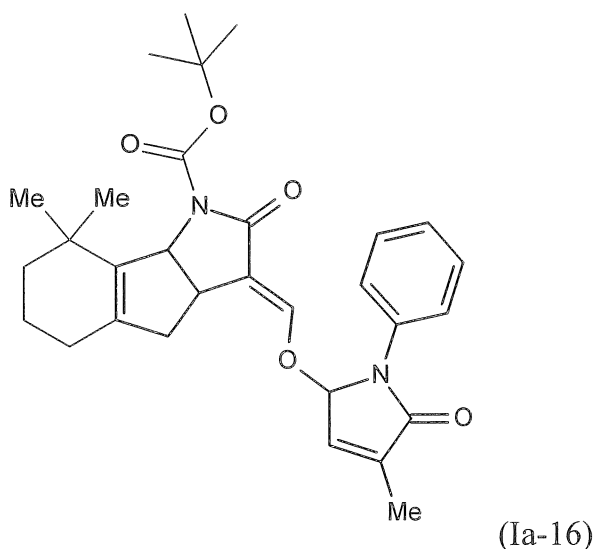
(Ia-14)

- tert-butyl (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-6-phenyl-piperidin-1-carboxylat (hợp chất Ia-14) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-2) và tert-butyl (3E)-3-(hydroxymetylen)-2-oxo-6-phenyl-piperidin-1-

carboxylat (WO2013/171092); LCMS (Phương pháp A): RT 1,13 phút; ES+ 475 ($M+H^+$).

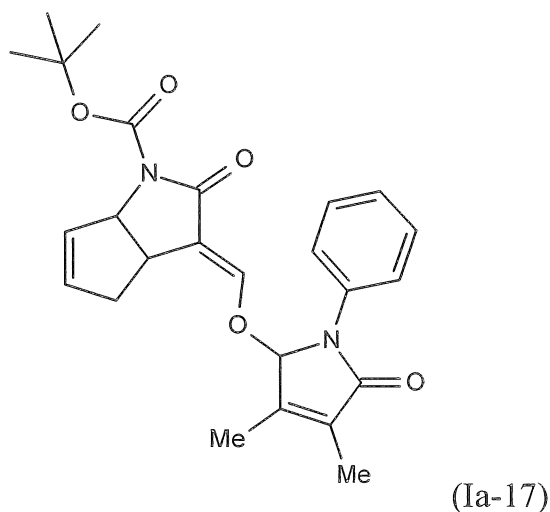


● tert-butyl (3E)-3-[(4-đimetyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,6a-đihydro-3aH-xyclopenta[b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-15) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-2) và tert-butyl (3E,3aR,6aR)-3-(hydroxymetylen)-2-oxo-4,6a-đihydro-3aH-xyclopenta[b]pyrrol-1-carboxylat (WO2013/171092); LCMS (Phương pháp A): RT 1,06 phút; ES+ 423 ($M+H^+$).

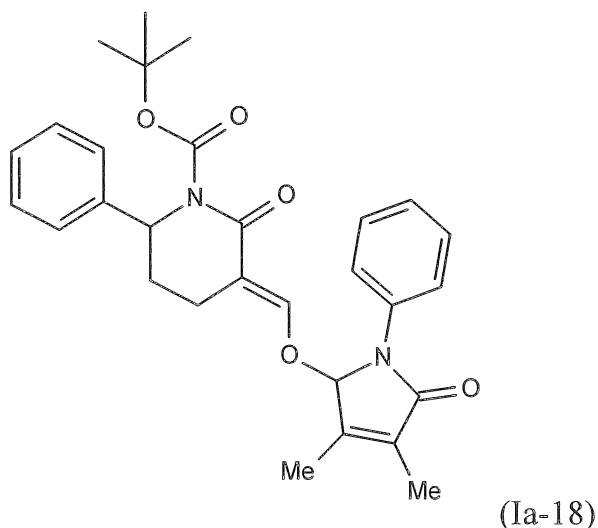


● tert-butyl (3E)-8,8-đimetyl-3-[(4-metyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-3a,4,5,6,7,8b-hexahydroindeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-16) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-2) và tert-butyl (3E,3aR,8bS)-3-(hydroxymetylen)-8,8-đimetyl-2-oxo-3a,4,5,6,7,8b-

hexahydroindeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (WO2013/092430); LCMS (Phương pháp A): RT 1,29 phút; ES+ 405 (M-Boc+H⁺).

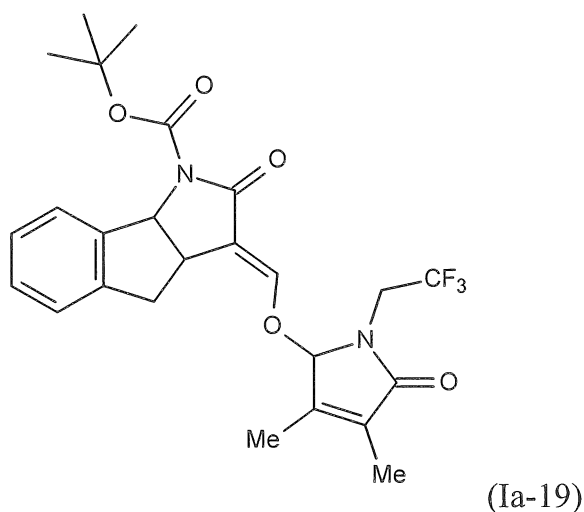


● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-17) từ 2-clo-3,4-dimethyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-8) và tert-butyl (3E)-3-(hydroxymetylen)-2-oxo-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[b]pyrrol-1-carboxylat (từ WO 2013/171092); LCMS (Phương pháp A): RT 1,09 phút; ES+ 895 (2M+Na⁺);

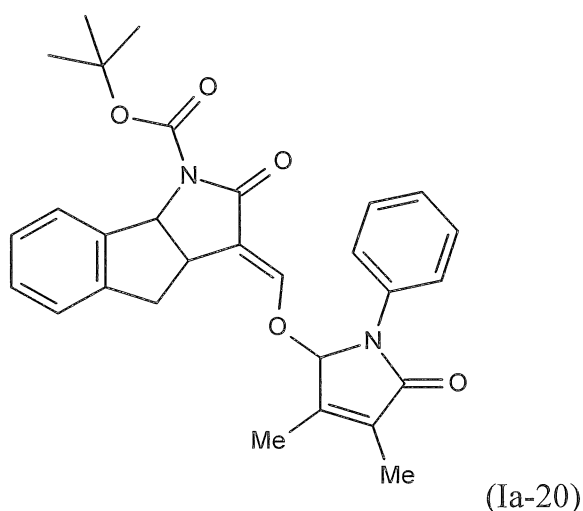


● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-6-phenyl-piperidin-1-carboxylat (hợp chất Ia-18) từ 2-clo-3,4-dimethyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-8) và tert-butyl (3E)-3-(hydroxymetylen)-2-oxo-6-phenyl-

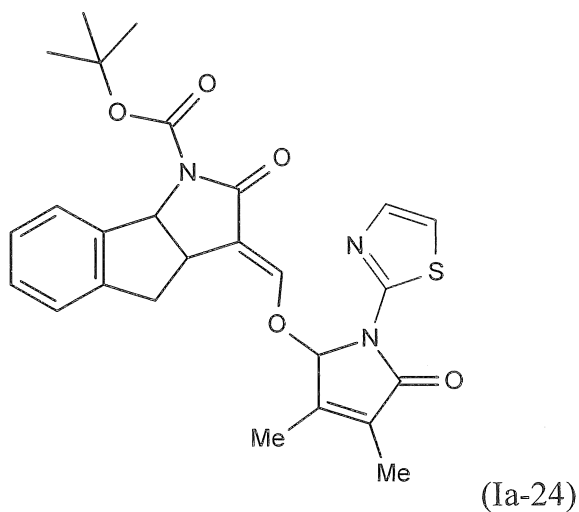
piperidin-1-carboxylat (từ WO 2013/171092); LCMS (Phương pháp A): RT 1,15 phút; ES+ 489 ($M+H^+$);



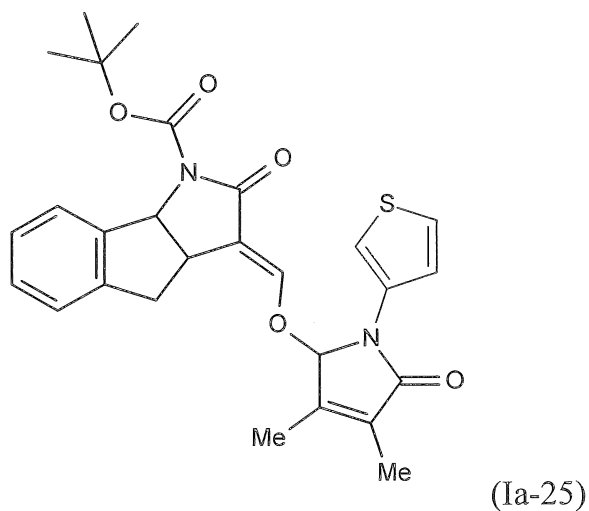
● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-dimethyl-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-19) từ 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-9); LCMS (Phương pháp A): RT 1,14 phút; ES+ 493 ($M+H^+$).



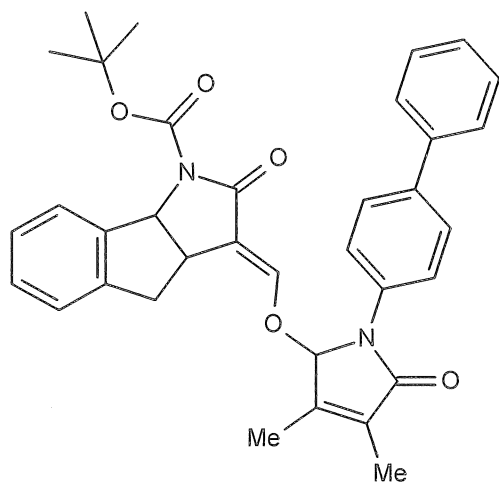
● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-20) từ 2-clo-3,4-dimetyl-1-(3,5-bistriflometyl -phenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-16); LCMS (Phương pháp B): RT 1,96 phút, ES+ 497 ($M+H^+$).



● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-thiazol-2-yl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-24) từ 5-clo-3,4-đimetyl-1-(1,3-thiazol-2-yl)-1,5-đihydro-2H-pyrrol-2-on (hợp chất III-17); LCMS (Phương pháp B): RT 1,90 phút, ES+ 495 (M+H⁺).

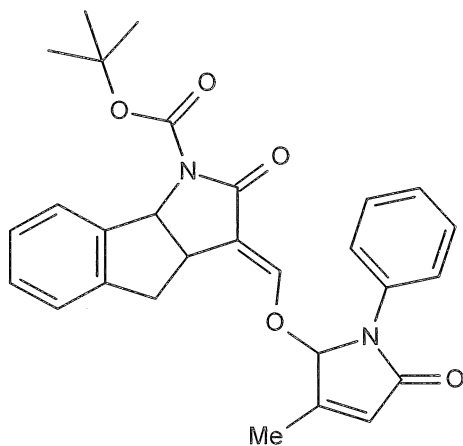


tert-butyl (3E)-3-[[3,4-đimetyl-5-oxo-1-(3-thienyl)-2H-pyrrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-25) từ 2-clo-3,4-đimetyl-1-(3-thienyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-18); LCMS (Phương pháp A): RT 1,18 phút; ES+ 493 (M+H)⁺.



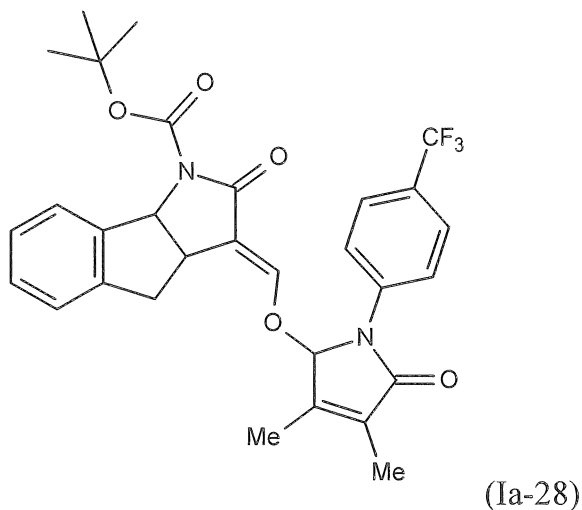
(Ia-26)

● tert-butyl (3E)-3-[[3,4-dimethyl-5-oxo-1-(4-phenylphenyl)-2H-pyrrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-26) từ 2-clo-3,4-dimetyl-1-(4-phenylphenyl)-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-19); LCMS (Phương pháp A): RT 1,28 phút, ES+ 563 (M+H⁺).

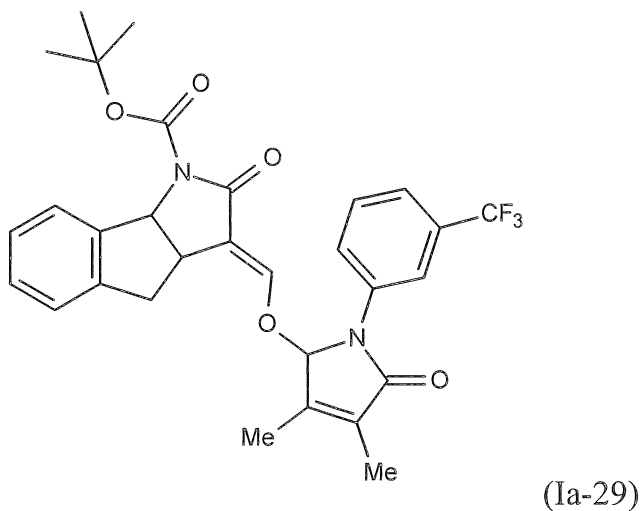


(Ia-27)

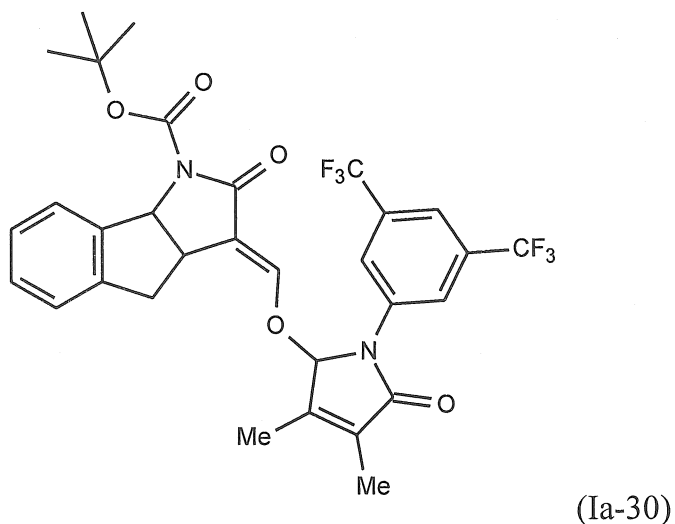
● tert-butyl (3E)-3-[(3-metyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-dihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-27) từ 2-clo-3-metyl-1-phenyl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-20); LCMS (Phương pháp A): RT 1,12 phút, ES+ 471 (M-H⁺).



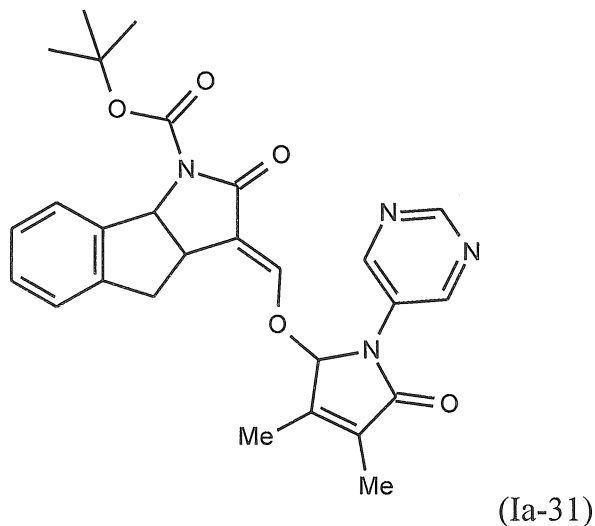
● tert-butyl (3E)-3-[[3,4-đimetyl-5-oxo-1-[4-(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-28) từ 2-clo-3,4-đimetyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-21); LCMS (Phương pháp A): RT 1,26 phút, ES+ 554 (M+H⁺).



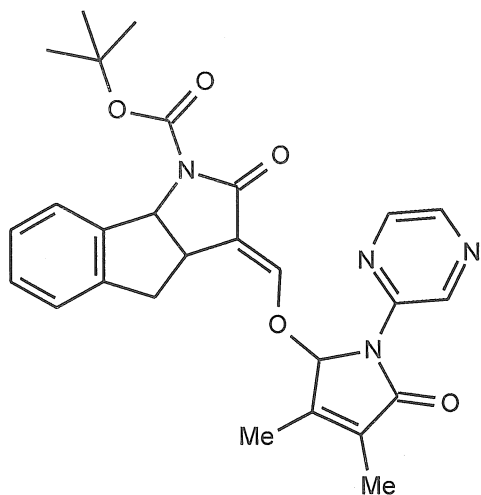
● tert-butyl (3E)-3-[[3,4-đimetyl-5-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-29) từ 2-clo-3,4-đimetyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-22); LCMS (Phương pháp A): RT 1,31 phút, ES+ 554 (M+H⁺).



● tert-butyl (3E)-3-[[3,4-đimetyl-5-oxo-1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-2H-pyról-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyról-1-carboxylat (hợp chất Ia-30) từ 2-clo-3,4-đimetyl-1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-2H-pyról-5-on (hợp chất III-23); LCMS (Phương pháp A): RT 1,32 phút, ES+ 622 (M+H⁺).



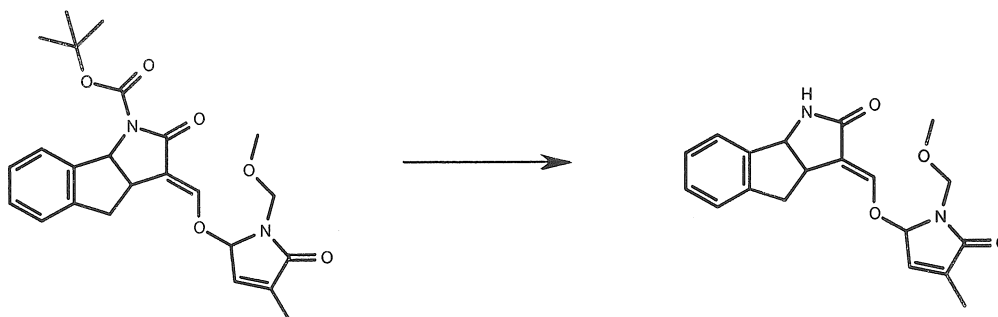
● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-pyrimidin-5-yl)-2H-pyról-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyról-1-carboxylat (hợp chất Ia-31) từ 2-clo-3,4-đimetyl-1-1-pyrimidin-5-yl-2H-pyról-5-on (hợp chất III-24); LCMS (Phương pháp A): RT 1,09 phút, ES+ 489 (M+H⁺).



(Ia-32)

● tert-butyl (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-pyrazin-2-yl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-32) từ 2-clo-3,4-đimetyl-1-pyrazin-2-yl-2H-pyrrol-5-on (hợp chất III-25); LCMS (Phương pháp A): RT 1,16 phút, ES⁺ 489 (M+H⁺).

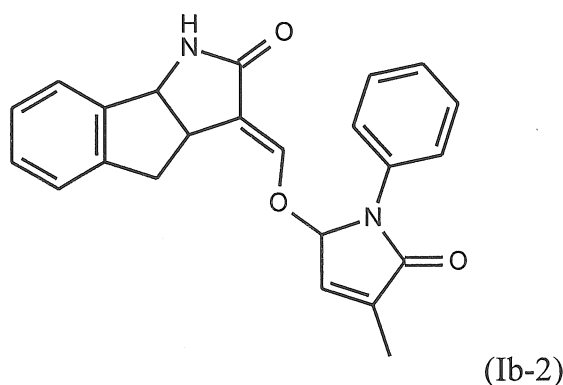
Bước 3: (3E)-3-[[1-(metoxymetyl)-4-metyl-5-oxo-2H-pyrrol-2-yl]oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-1)



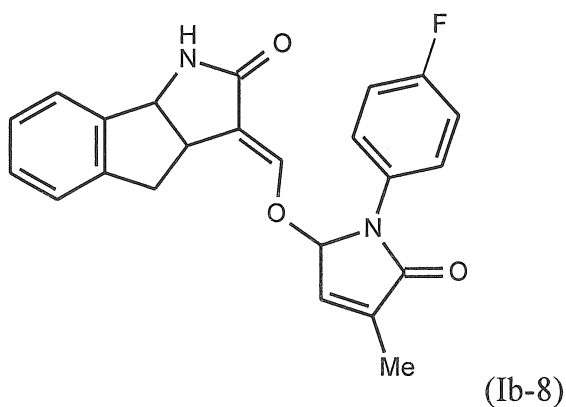
Bổ sung HCl trong đioxan (4 M, 0,65ml) vào dung dịch tert-butyl (3E)-3-[[1-(metoxymetyl)-4-metyl-5-oxo-2H-pyrrol-2-yl]oxymetylen]-2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]pyrrol-1-carboxylat (hợp chất Ia-1, 0,254g, 0,51mmol) trong điclorometan (5ml). Sau 10 phút, bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết lớp nước bằng điclorometan. Sấy các lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silic oxit để tạo ra (3E)-3-[[1-(metoxymetyl)-4-

methyl-5-oxo-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on Ib-1 (52mg, 26%) dưới dạng gôm; LCMS: RT 0,81 phút; ES+ 353 (M+Na⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,60 (s, 9 H), 1,98 (s, 3H), 3,16 - 3,38 (m, 5H), 3,74 (m 1H), 4,56 (d, 1H) 4,96 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 4H), 7,65 (d, 1H).

Quy trình tương tự được dùng để điều chế các hợp chất sau:

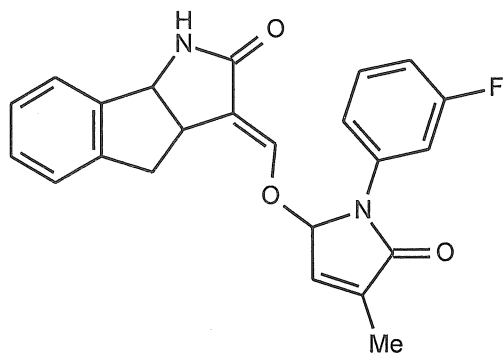


● (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (Ib-2); LCMS: RT 0,92 phút; ES+ 373 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,92 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,06 - 3,21 (m, 1H), 3,57 - 3,73 (m, 1H), 4,86 - 4,95 (m, 1H), 6,69 (s, 0,5H), 6,75 (s, 0,5H), 6,91 (s, 1H), 6,97 - 7,32 (m, 6 H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,35 - 8,47 (s, 1H).



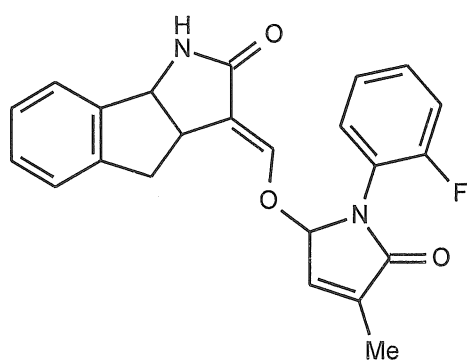
● (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(4-fluorophenyl)-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-8); LCMS (Phương pháp A): RT 0,93

phút; ES+ 391 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,04 và 2,05 (m, 3H), 2,56 và 2,95 (dd, 1H), 3,24 và 3,38 (dd, 1H), 3,72-3,79 và 3,80-3,86 (m, 1H), 5,04 (t, 1H), 6,10 và 6,16 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,69 (q, 1H), 7,03-7,13 (m, 3H), 7,15-7,29 (m, 3H), 7,47-7,56 (m, 2H).



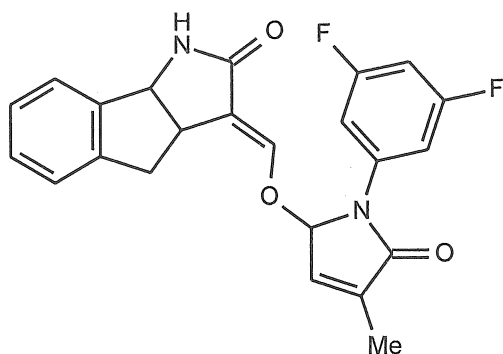
(Ib-9)

● (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(3-flo-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-9); LCMS (Phương pháp A): RT 0,93 phút, ES+ 782 [$2(M+H^+)$]; 0,94 phút, ES+ 782 [$2(M+H^+)$]. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,03 và 2,05 (s, 3H), 2,67 và 2,97 (dd, 1H), 3,25-3,45 (m, 1H), 3,77 và 3,84 (m, 1H), 5,04 (t, 1H), 6,15 và 6,21 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,03-7,29 (m, 4H), 7,30-7,57 (m, 3H).



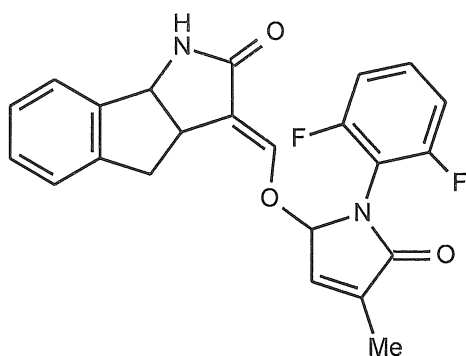
(Ib-10)

● (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(2-flo-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-10); LCMS (Phương pháp B): RT 1,35 phút, ES+ 782 [$2(M+H^+)$]. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,09 và 2,11 (s, 3H), 2,55 và 2,88 (dd, 1H), 3,21 và 3,34 (dd, 1H), 3,72 và 3,80 (m, 1H), 5,02-5,09 (m, 1H), 6,14 và 6,21 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,00-7,50 (m, 9H).



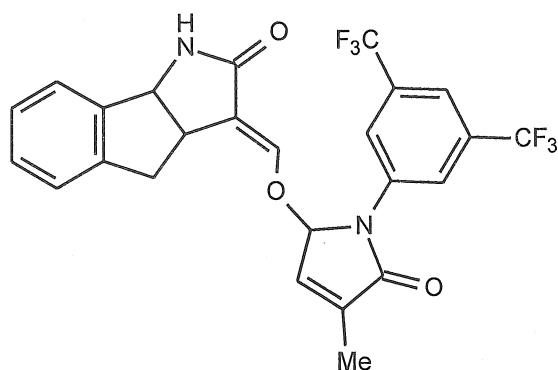
(Ib-11)

● (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(3,5-điflo-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-11); LCMS (Phương pháp A): RT 0,96 phút, ES+ 818 [2(M+H⁺)]; RT 0,98 phút, ES+ 818 [2(M+H⁺)]. ¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-*d*) δ 2,06 và 2,08 (s, 3H), 2,80 và 3,06 (d, 1H), 3,35-3,58 (m, 1H), 3,77-3,98 (m, 1H), 5,09 (t, 1H), 6,16 và 6,20 (s, 1H), 6,60-6,91 (m, 3H), 7,01-7,46 (m, 6H).



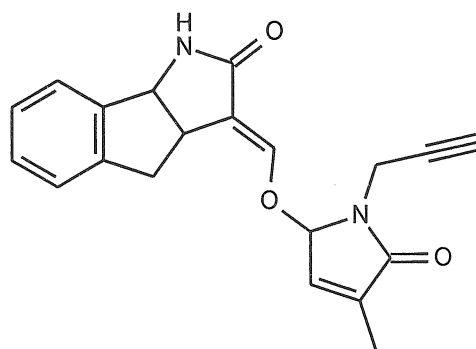
(Ib-12)

● (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(2,6-điflo-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-12); LCMS (Phương pháp A): RT 0,91 phút, ES+ 818 [2(M+H⁺)]. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,98 và 2,00 (s, 3H), 2,61 và 2,80 (dd, 1H), 3,18 và 3,27 (dd, 1H), 3,63 và 3,76 (m, 1H), 4,94 và 4,96 (s, 1H), 5,93 và 5,96 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,88-7,32 (m, 7H).



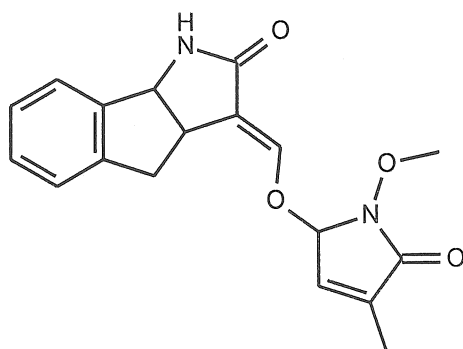
(Ib-13)

● (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-(3,5-bistriflometyl-phenyl)-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-13); LCMS (Phương pháp A): RT 1,09 phút, ES+ 509 ($M+H^+$); RT 1,10, ES+ 509 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm δ 2,07 và 2,08 (s, 3H), 2,67 và 3,04 (dd, 1H), 3,37-3,51 (m, 1H), 3,71-3,79 và 3,86-3,95 (m, 1H), 5,04 và 5,09 (d, 1H), 6,09-6,18 (m, 1H), 6,26 và 6,33 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,15-7,33 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 8,30 và 8,31 (s, 2H).



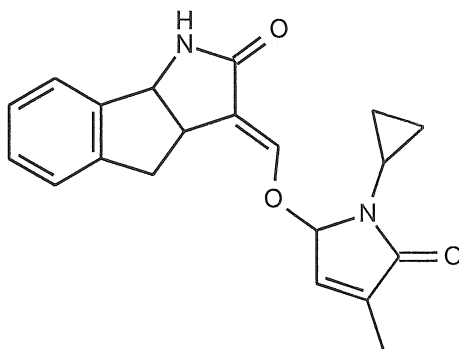
(Ib-6)

● (3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-prop-2-ynyl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (Ib-6); LCMS: RT 0,84 phút; ES+ 335 ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,98 (s, 3H) 2,05 (s, 1H), 2,23 - 2,31 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 5,12 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H), 5,78 - 5,86 (m, 1H), 6,57 - 6,68 (m, 2H) 7,14 (dd, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 4H)



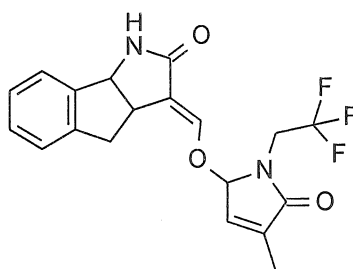
(Ib-3)

•(3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-metoxý-2H-pýrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (Ib-3); LCMS: RT 0,82 pht; ES+ 327 (M+H+); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 7,18-7,37 (m, 5H), 6,87 (br. s., 1H), 6,44-6,58 (m, 1H), 5,65-5,71 (m, 1H), 5,13 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,89 (d, $J=2,6$ Hz, 3H), 3,50 (dd, $J=17,1, 9,7$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J=16,9$ Hz, 1H), 1,93-1,99 ppm (m, 3H)



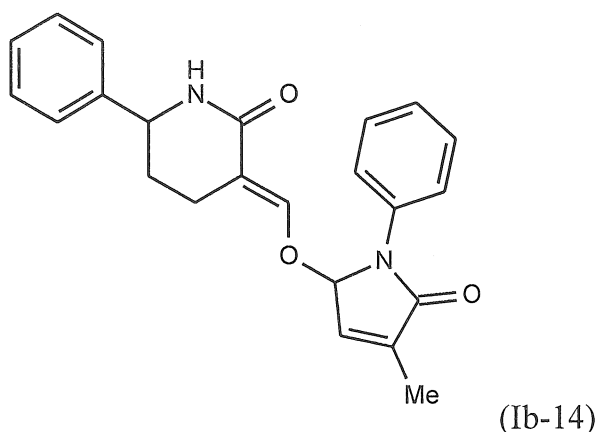
(Ib-5)

•(3E)-3-[(4-metyl-5-oxo-1-xýclopýpyl-2H-pýrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (Ib-5); LCMS: RT 0,83 pht; ES+ 337 (M+H+); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0,68 - 0,97 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 2,52 - 2,65 (m, 1H), 3,10 (dt, 1H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 5,02 - 5,20 (d, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,43 - 6,62 (m, 2H), 7,19 - 7,34 (m, 5H).

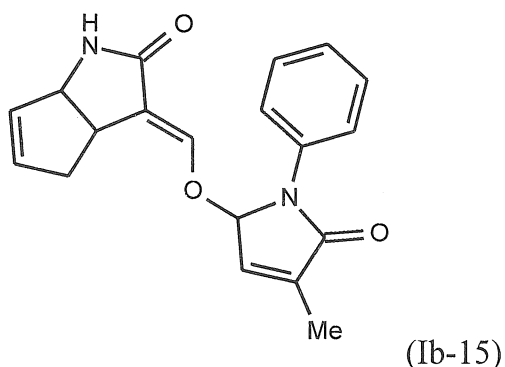


(Ib-7)

•(3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (Ib-7); LCMS: RT 0,90 phút; ES+ 379 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 7,21-7,31 (m, 4H), 7,06 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,41 (br. s., 1H), 5,79 (br. s., 1H), 5,11 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 1,97 (s, 3H).

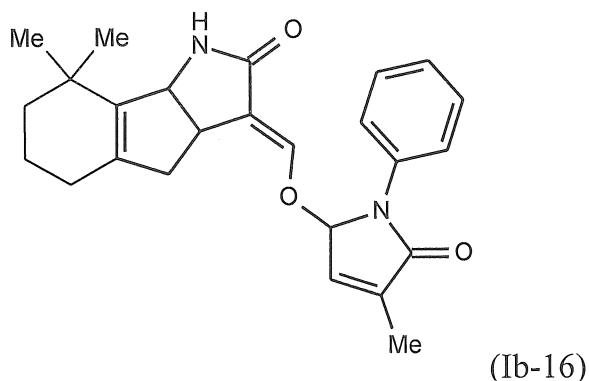


•(3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-6-phenyl-piperidin-2-on (hợp chất Ib-14); LCMS (Phương pháp A): RT 0,94 phút; ES+ 375 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,49 - 1,77 (m, 1H), 1,93 - 2,08 (m, 4H), 2,17 - 2,35 (m, 1H), 2,45 - 2,61 (m, 1H), 4,43 - 4,57 (m, 1H), 5,83 (br. s., 1H), 6,10 - 6,17 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 7,14 - 7,47 (m, 9 H), 7,49 - 7,64 (m, 2H).

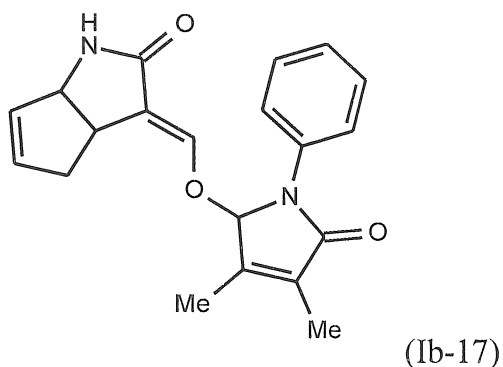


•(3E)-3-[(4-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,6a-tetrahydrocyclopenta[b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-15); LCMS (Phương pháp A): RT 0,82 phút; ES+ 323 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,96 - 2,06 (m, 3H), 2,00-2,32 (m, 1H), 2,60-2,84 (m, 1H), 3,46-3,66 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 5,53-5,83 (m,

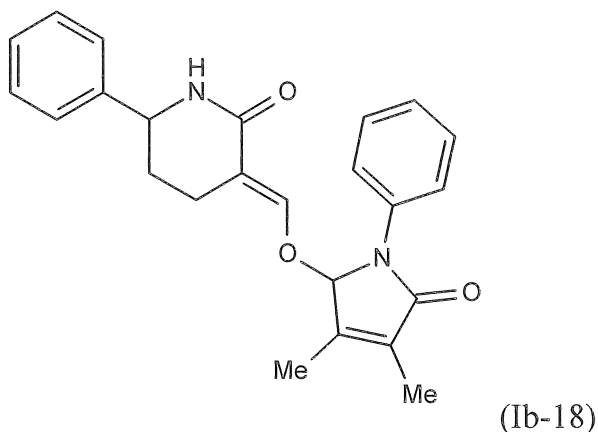
2H), 5,90 (br. s., 1H), 6,15 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,17-7,25 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,54-7,64 (m, 2H).



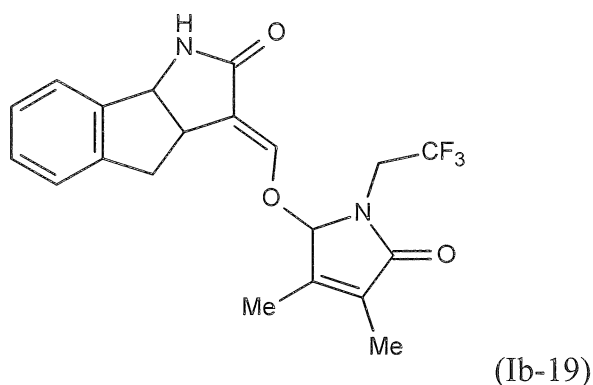
●(3E)-8,8-đimetyl-3-[(4-metyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-3a,4,5,6,7,8b-hexahydro-1H-indeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-16); LCMS (Phương pháp A): RT 1,08 phút; ES+ 405 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,95 - 1,05 (m, 6 H), 1,31-1,45 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,71-1,90 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,00-2,22 (m, 1H), 2,42- 2,70 (m, 1H), 3,36-3,56 (m, 1H), 4,44-4,61 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,06-6,22 (m, 1H), 6,59-6,71 (m, 1H), 6,99-7,11 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 2H).



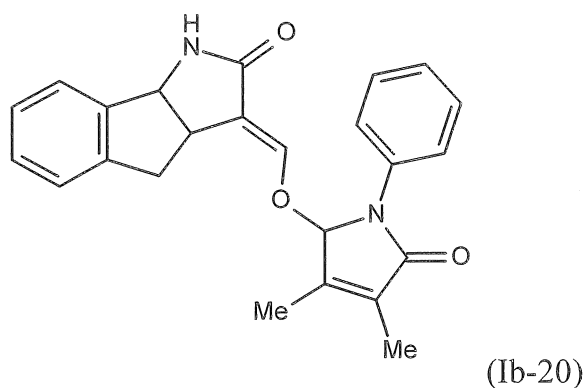
●(3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,6a-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-17); LCMS (Phương pháp A): RT 0,85 phút; ES+ 337 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,92 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,05 (d, 0,5H), 2,29 - 2,39 (m, 0,5H), 2,62 - 2,91 (m, 1H), 3,47 - 3,69 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 5,56 - 5,85 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,22 (br. s., 1H), 6,97 (m, 1H), 7,12 - 7,22 (t, 1H), 7,31 - 7,42 (d, 2H), 7,51 - 7,63 (t, 2H).



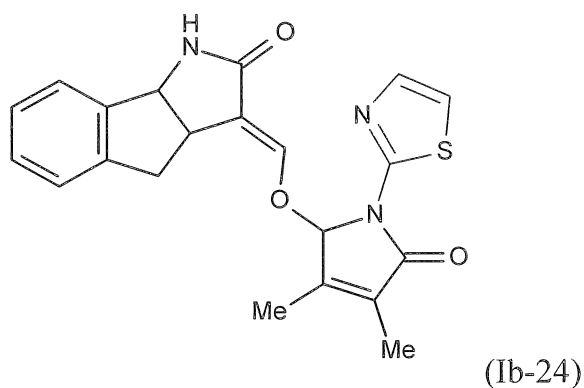
● (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-6-phenylpiperidin-2-on (hợp chất Ib-18); LCMS (Phương pháp A): RT 0,98 phút; ES+ 389 ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,63 - 1,77 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 2,21 - 2,38 (m, 1H), 2,51 - 2,65 (m, 1H), 4,50 (dt, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,41 (m, 8 H), 7,52 - 7,62 (m, 2H).



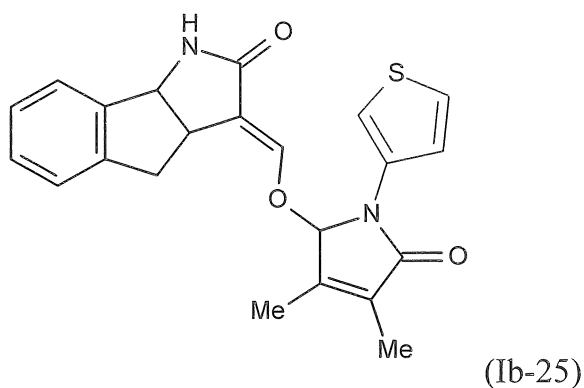
● (3E)-3-[[3,4-đimetyl-5-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-19); LCMS (Phương pháp A): RT 0,91 phút; ES+ 393 ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,89 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,99 - 3,14 (m, 1H), 3,43 - 3,69 (m, 2H), 3,88 - 4,00 (m, 1H), 4,24 - 4,42 (m, 1H), 5,06 - 5,19 (m, 1H), 5,60 (br. s., 1H), 6,91 (br. s., 1H), 6,97 (d, 1H) 7,19 - 7,40 (m, 4H).



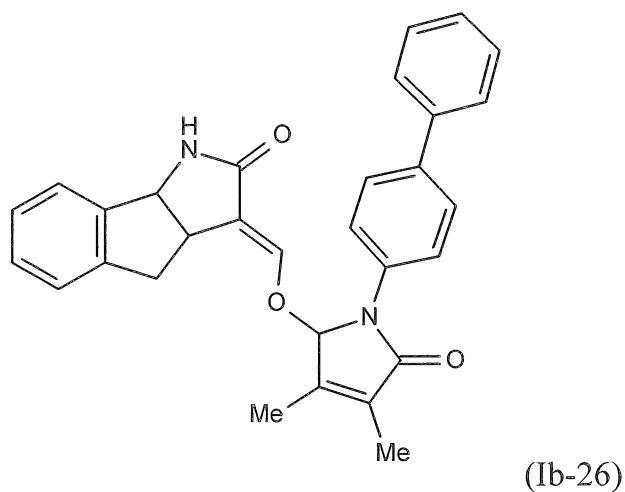
● (3E)-3-[(4-methyl-5-oxo-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-20); LCMS (Phương pháp B): RT 1,46 phút, ES+ 776 [2(M+H⁺)]. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,93 và 1,95 (s, 3H), 2,01 và 2,02 (s, 3H), 2,58 và 2,95 (dd, 1H), 3,26 và 3,42 (dd, 1H), 3,74-3,81 và 3,82-3,89 (m, 1H), 5,02 và 5,05 (d, 1H), 5,98 và 6,03 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 4H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H).



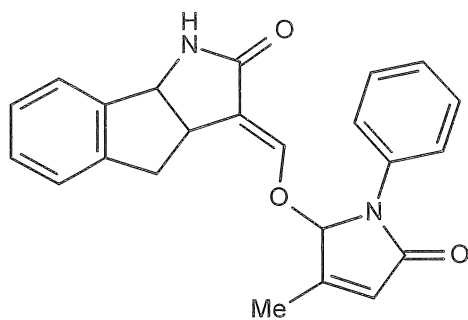
● (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-thiazol-2-yl)-2H-pyrrol-2-yl]oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-24); LCMS (Phương pháp B): RT 1,42 phút, ES+ 394 (M+H⁺). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,95 và 1,97 (s, 3H), 2,06 và 2,07 (s, 3H), 2,94 và 3,03 (dd, 1H), 3,34-3,50 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 5,05 và 5,07 (bs, 1H), 6,27-6,31 (m, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,11-7,29 (m, 3H), 7,36-7,54 (m, 2H).



● (3E)-3-[[3,4-dimetyl-5-oxo-1-(3-thienyl)-2H-pyrol-2-yl]oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-25); LCMS (Phương pháp A): RT 0,94 phút, ES+ 393 ($M+H^+$); RT 0,95 phút, ES+ 393 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,92 và 1,94 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,86 và 3,05 (dd, 1H), 3,39-3,54 (m, 1H), 3,85-3,98 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,08 (bs, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,13-7,48 (m, 6H).

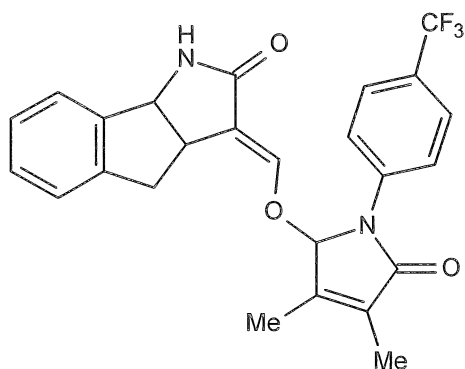


● (3E)-3-[(3,4-dimetyl-5-oxo-1-(4-phenylphenyl)-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-26); LCMS (Phương pháp A): RT 1,09 phút, ES+ 463 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,94 và 1,96 (bs, 3H), 2,03 và 2,04 (bs, 3H), 2,62 và 2,98 (dd, 1H), 3,27 và 3,43 (dd, 1H), 3,78-3,90 (m, 1H), 5,04 (t, 1H), 6,02 và 6,07 (bs, 1H), 6,42 (bs, 1H), 6,90-7,86 (m, 13H).



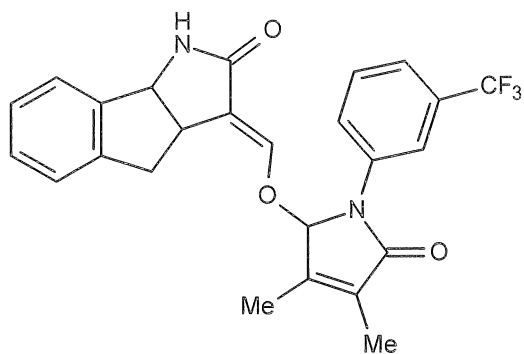
(Ib-27)

● (3E)-3-[(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-27); LCMS (Phương pháp A): RT 0,89 phút, ES+ 373 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,11-2,13 (m, 3H), 2,60 và 2,94 (dd, 1H), 3,28 và 3,42 (dd, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 5,04 (dd, 1H), 6,04 và 6,09 (s, 1H), 6,12 (bs, 1H), 7,02-7,30 (m, 6H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H).



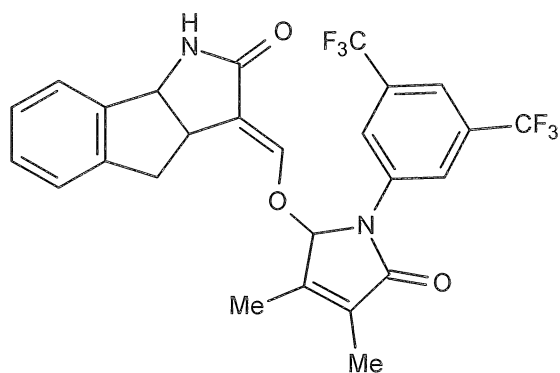
(Ib-28)

● (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-(4-triflometyl-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-28); LCMS (Phương pháp A): RT 1,06 phút, ES+ 455 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,94 và 1,99 (s, 3H), 2,03 và 2,04 (s, 3H), 2,56 (dd, 0,5H), 2,98 (dd, 0,5H), 3,26 - 3,50 (m, 1H), 3,73 - 3,91 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,06 và 6,11 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,94 và 7,02 (s, 1H), 7,12 - 7,31 (m, 4H) 7,53 - 7,72 (m, 2H) 7,82 (m, 2H).



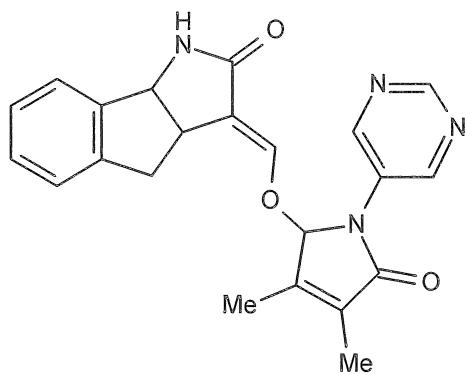
(Ib-29)

● (3E)-3-[(3,4-dimethyl-5-oxo-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-29); LCMS (Phương pháp A): RT 1,04 phút, ES+ 455 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,94 và 1,95 (s, 3H), 2,03 và 2,04 (s, 3H), 2,60 (dd, 0,5H), 2,99 (dd, 0,5H), 3,31 - 3,52 (m, 1H), 3,72 - 3,93 (m, 1H), 5,02 và 5,06 (d, 1H) 6,03 và 6,09 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,92 và 6,99 (s, 1H), 7,12 - 7,30 (m, 4H), 7,38 - 7,55 (m, 2H), 7,79 (s, 0,5H), 7,93 (d, 0,5H), 7,95 (s, 1H) 8,12 (d, 0,5H)



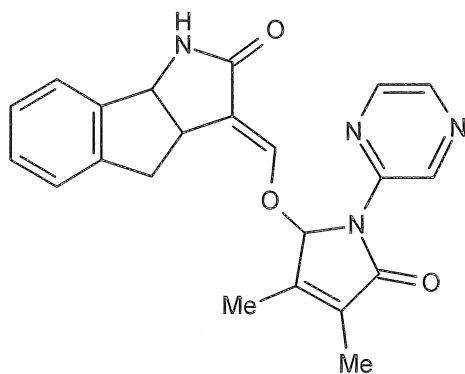
(Ib-30)

● (3E)-3-[(3,4-dimethyl-5-oxo-1-[3,4-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2H-pyrrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrrol-2-on (hợp chất Ib-30); LCMS (Phương pháp A): RT 1,15 phút, ES- 521 ($M-H^+$). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,96 và 1,98 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,70 (dd, 0,5H), 3,07 (dd, 0,5H), 3,37 - 3,59 (m, 1H), 3,70 - 3,83 (m, 0,5H), 3,86 - 4,00 (m, 0,5H), 5,04 (d, 0,5H), 5,10 (d, 0,5H), 6,10 và 6,14 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,03 - 7,32 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).



(Ib-31)

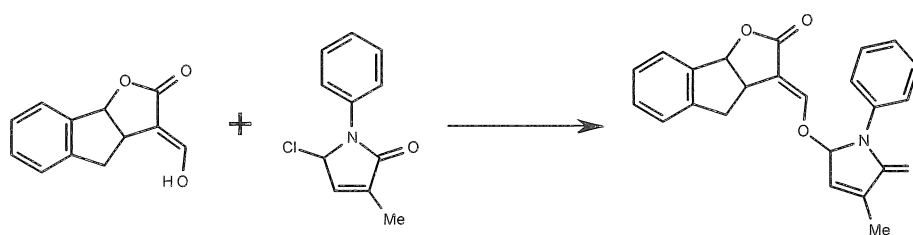
● ((3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-pyrimidin-5-yl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-31); LCMS (Phương pháp A): RT 0,77 phút, ES+ 389 (M-H⁺).



(Ib-32)

● (3E)-3-[(3,4-đimetyl-5-oxo-1-pyrazin-2-yl-2H-pyrol-2-yl)oxymetylen]-1,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pyrol-2-on (hợp chất Ib-32); LCMS (Phương pháp A): RT 0,86 phút, ES+ 389 (M-H⁺).

Ví dụ P2-2:

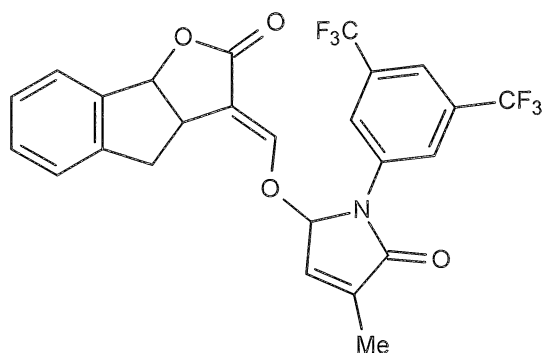


(Ia-21)

Để dung dịch 3-(hydroxymetylidene)-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-2-on (1,13g, 5,59mmol in 1,2-dimetoxyetan (60ml)) trong argon nguội xuống

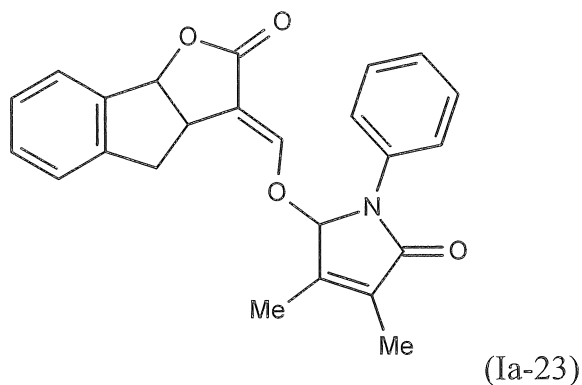
0 °C và bổ sung kali tert-butylat (0,63g, 5,59mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0 °C, bổ sung dung dịch 2-clo-4-metyl-1-phenyl-2H-pyrol-5-on (hợp chất III-2) (1,16g, 5,59mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy trên Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-metyl-5-[[*(E)*-(2-oxo-4,8b-đihydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3(3aH)-yliden)metyl]oxy]-1-phenyl-1,5-đihydro-2H-pyrol-2-on Ia-21 dưới dạng chất rắn màu trắng và hỗn hợp 1,2/1 của các chất đồng phân không đối quang (0,378g, 18%); LCMS (Phương pháp A): RT 0,99 phút; ES+ 374 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 2,05 và 2,07 (t, 3H), 2,58 và 2,95 (dd, 1H), 3,22 và 3,35 (dd, 1H), 3,76-3,89 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,21 và 6,28 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,01-7,35 (m, 5H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,55 (m, 2H).

Quy trình tương tự được dùng để điều chế các hợp chất sau:



(Ia-22)

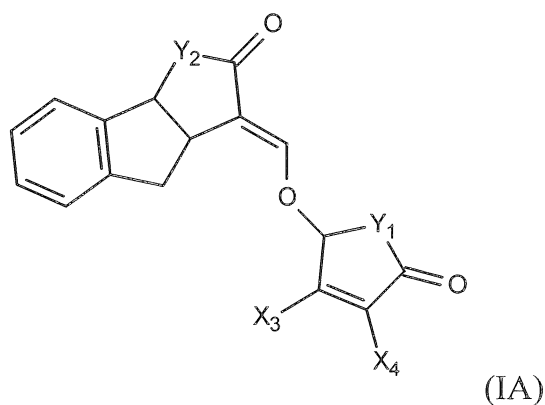
● 1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-metyl-2-[[*(E)*-(2-oxo-4,8b-đihydro-3aH-indeno[1,2-b]furan-3-yliden)metoxy]-2H-pyrol-5-on (hợp chất Ia-22); LCMS (Phương pháp A): RT 1,16 phút, ES+ 510 (M+H⁺); RT 1,17 phút, ES+ 510 (M+H⁺); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 2,08 và 2,10 (bs, 3H), 2,70 và 3,05 (dd, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,75-3,83 và 3,88-3,98 (m, 1H), 5,90 và 5,93 (d, 1H), 6,33 và 6,39 (bs, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 7,04-7,37 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,72 (bs, 1H), 8,27 và 8,30 (bs, 2H).



● 3,4-dimetyl-5-{[(E)-(2-oxo-4,8b-dihydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3(3aH)yliden)metyl]oxy}-1-phenyl-1,5-dihydro-2H-pyrol-2-on (hợp chất Ia-23); LCMS (Phương pháp B): RT 1,64 phút, ES+ 388 ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,94 và 1,96 (m, 3H), 2,01 và 2,03 (m, 3H), 2,60 và 2,97 (dd, 1H), 3,26 và 3,40 (dd, 1H), 3,79-3,92 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,03 và 6,08 (bs, 1H), 7,02-7,59 (m, 10H).

Các bảng 2, 3 và 4 dưới đây cung cấp dữ liệu vật lý về các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được tạo ra theo cách tương tự nhau bằng hệ phương pháp được mô tả ở trên.

Bảng 2: Các hợp chất có công thức (IA) và hệ vòng A, trong đó Y_1 là NR^5 ; Y_2 , R^5 , X^3 và X^4 là như đã được xác định.



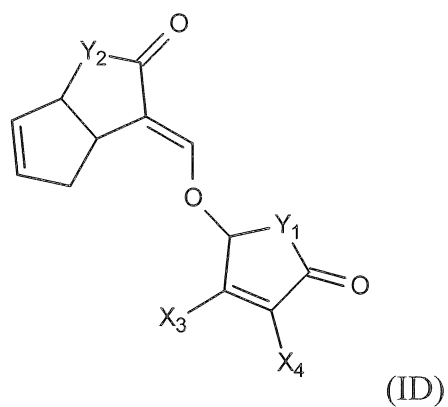
Hợp chất	Y_2	R^5	X_3	X_4	Phương pháp LCMS	Duy trì (phút)	Khối lượng
Ib-1	NH	CH_2OMe	H	Me	A	0,81	353 ($M+Na^+$)

Ib-2	NH	Ph	H	Me	A	0,92	373 (M+H ⁺)
Ib-3	NH	OMe	H	Me	A	0,82	327 (M+H ⁺)
Ib-6	NH	CH ₂ CCH	H	Me	A	0,84	335 (M+H ⁺)
Ib-7	NH	CH ₂ CF ₃	H	Me	A	0,90	379 (M+H ⁺)
Ib-5	NH	CH(CH ₂ CH ₂)	H	Me	A	0,83	337 (M+H ⁺)
Ib-4	NH	Bn	H	Me	A	0,93	387 (M+H ⁺)
Ia-1	NBoc	CH ₂ OMe	H	Me	A	1,07	441 (M+H ⁺)
Ia-2	NBoc	Ph	H	Me	A	1,14	472 (M+H ⁺)
Ia-3	NBoc	OMe	H	Me	A	1,06	490 (M+MeCN+Na ⁺)
Ia-6	NBoc	CH ₂ CCH	H	Me	A	1,08	435 (M+H ⁺)
Ia-7	NBoc	CH ₂ CF ₃	H	Me	A	1,14	479 (M+H ⁺)
Ia-5	NBoc	CH(CH ₂ CH ₂)	H	Me	A	1,09	437 (M+H ⁺)
Ia-19	NBoc	CH ₂ CF ₃	Me	Me	A	1,14	479 (M+H ⁺)
Ib-19	NH	CH ₂ CF ₃	Me	Me	A	0,91	393 (M+H ⁺)
Ia-8	NBoc	(4-F)Ph	H	Me	B	1,94	491 (M+H ⁺)
Ib-8	NH	(4-F)Ph	H	Me	A	0,93	391 (M+H ⁺)
Ia-9	NBoc	(3-F)Ph	H	Me	A	1,15	490 (M-H ⁺)
Ib-9	NH	(3-F)Ph	H	Me	A	0,93/ 0,94	782 [2(M+H ⁺)]

Ia-10	NBoc	(2-F)Ph	H	Me	A	1,12	491 (M-H ⁺)
Ib-10	NH	(2-F)Ph	H	Me	B	1,35	782 [2(M+H ⁺)]
Ia-11	NBoc	(3,5-F)Ph	H	Me	B	2,00/ 2,03	509 (M+H ⁺)
Ib-11	NH	(3,5-F)Ph	H	Me	A	0,96/ 0,98	818 [2(M+H ⁺)]
Ia-12	NBoc	(2,6-F)Ph	H	Me	A	1,12	509 (M+H ⁺)
Ib-12	NH	(2,6-F)Ph	H	Me	A	0,91	818 [2(M+H ⁺)]
Ia-13	NBoc	(3,5-CF ₃)Ph	H	Me	A	1,29	607(M-H ⁺)
Ib-13	NH	(3,5-CF ₃)Ph	H	Me	A	1,09/ 1,10	509 (M+H ⁺)
Ia-20	NBoc	Ph	Me	Me	B	1,96	497 (M+H ⁺)
Ib-20	NH	Ph	Me	Me	B	1,46	776 [2(M+H ⁺)]
Ia-21	O	Ph	H	Me	A	0,99	374 (M+H ⁺)
Ia-22	O	(3,5-CF ₃)Ph	H	Me	A	1,16/ 1,17	510 (M+H ⁺)
Ia-23	O	Ph	Me	Me	B	1,64	388 (M+H ⁺)
Ia-24	NBoc	-(2-thiazoyl)	Me	Me	B	1,90	495 (M+H ⁺)
Ib-24	NH	-(2-thiazoyl)	Me	Me	B	1,42	394 (M+H ⁺)
Ia-25	NBoc	-(3-thienyl)	Me	Me	A	1,18	493 (M+H ⁺)
Ib-25	NH	-(3-thienyl)	Me	Me	A	0,94/	393 (M+H ⁺)

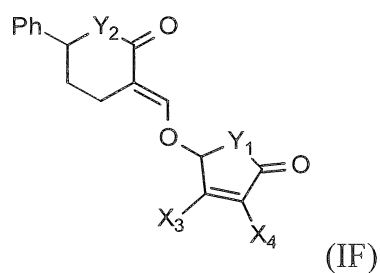
						0,95	
Ia-26	NBoc	(4-Ph)Ph	Me	Me	A	1,28	563 (M+H ⁺)
Ib-26	NH	(4-Ph)Ph	Me	Me	A	1,09	463 (M+H ⁺)
Ia-27	NBoc	Ph	Me	H	A	1,12	471 (M-H ⁺)
Ib-27	NH	Ph	Me	H	A	0,89	373 (M+H ⁺)
Ia-28	NBoc	(4-CF ₃)Ph	Me	Me	A	1,26	554 (M+H ⁺)
Ib-28	NH	(4-CF ₃)Ph	Me	Me	A	1,06	455 (M+H ⁺)
Ia-29	NBoc	(3-CF ₃)Ph	Me	Me	A	1,31	554 (M+H ⁺)
Ib-29	NH	(3-CF ₃)Ph	Me	Me	A	1,04	455 (M+H ⁺)
Ia-30	NBoc	(3,5-CF ₃)Ph	Me	Me	A	1,32	662(M+H ⁺)
Ib-30	NH	(3,5-CF ₃)Ph	Me	Me	A	1,15	521 (M-H ⁺)
Ia-31	NBoc	1-pyrimidin-5-yl	Me	Me	A	1,09	489 (M+H ⁺)
Ib-31	NH	1-pyrimidin-5-yl	Me	Me	A	0,77	389 (M+H ⁺)
Ia-32	NBoc	1-pyrazin-2-yl	Me	Me	A	1,16	489 (M+H ⁺)
Ib-32	NH	1-pyrazin-2-yl	Me	Me	A	0,86	389 (M+H ⁺)

Bảng 3: Các hợp chất có công thức (ID) và hệ vòng D, trong đó Y₁ là NR⁵: Y₂, R⁵, X³ và X⁴ như đã được xác định.



Hợp chất	Y ₂	R ⁵	X ₃	X ₄	Phương pháp LCMS	Duy trì (phút)	Khối lượng
Ia-17	NBoc	Ph	Me	Me	A	1,09	895 (2M+Na ⁺);
Ib-17	NH	Ph	Me	Me	A	0,85	337 (M+H ⁺)

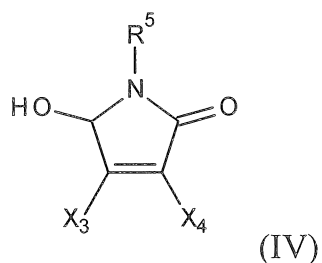
Bảng 4: Các hợp chất có công thức (IF) và hệ vòng F, trong đó Y₁ là NR⁵; Y₂, R⁵, X³ và X⁴ là như đã được xác định.



Hợp chất	Y ₂	R ⁵	X ₃	X ₄	Phương pháp LCMS	Duy trì (phút)	Khối lượng
Ia-8	NBoc	Ph	H	Me	A	1,13	475 (M+H ⁺)
Ia-18	NBoc	Ph	Me	Me	A	1,15	489 (M+H ⁺)
Ib-8	NH	Ph	H	Me	A	0,94	375 (M+H ⁺)

Ib-18	NH	Ph	Me	Me	A	0,98	389 (M+H ⁺)
-------	----	----	----	----	---	------	-------------------------

Bảng 5: Các hợp chất có công thức (IV)



Hợp chất	X ₃	X ₄	R ⁵	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm
IV-1	H	Me	CH ₂ OMe	6,65 (1H, s), 5,50 (1H, d), 4,90 (1H, d), 4,73 (1H, d), 3,97 (1H, d), 3,33 (3H, s), 1,90 (3H, s)
IV-3	H	Me	OMe	6,47 (1H, s), 5,47 (1H, s), 3,93 (3H, s), 1,91 (3H, s).
IV-5	H	Me	CH(CH ₂ CH ₂)	6,49 (1H, s), 5,22 (1H, brs), 3,61 (1H, brs), 2,61 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,01-0,66 (4 H, m).
IV-6	H	Me	CH ₂ CCH	6,65 (1H, s), 5,52 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,02 (1H, d), 2,27 (1H, s), 2,20 (1H, d), 1,94 (3H, s).
IV-7	H	Me	CH ₂ CF ₃	6,69 (1H, s), 5,48 (2H, d), 4,25 (1H, m), 3,82 (1H, m), 2,50 (1H, d), 1,94 (3H, s)
IV-8	Me	Me	CH ₂ CF ₃	5,25 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,71-3,83 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,78 (t, 3H)
IV-9	H	Me	(4-F)-Ph	7,64-7,68 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 2,83 (d, 1H), 1,89 (m, 3H)

IV-10	H	Me	(3-F)-Ph	7,66 (dt, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 6,89 (td, 1H), 6,73 (bt, 1H), 5,88 (bs, 1H), 2,47-2,63 (m, 1H), 1,93 (m, 3H)
IV-11	H	Me	(2-F)-Ph	7,45 (td, 1H), 7,13-7,33 (m, 3H), 6,71 (bt, 1H), 5,85 (bd, 1H), 2,52 (bd, 1H), 1,98 (bt, 3H)
IV-12	H	Me	(3,5-F)-Ph	7,38-7,46 (m, 2H), 6,69-6,73 (m, 1H), 6,59 (tt, 1H), 5,77 (bs, 1H), 3,10 (bs, 1H), 1,86 (bt, 3H)
IV-13	H	Me	(2,6-F)-Ph	7,32 (m, 1H), 7,00 (t, 2H), 6,76 (m, 1H), 5,70 (bs, 1H), 2,33 (bs, 1H), 1,99 (bs, 3H)
IV-14	H	Me	(3,5-CF ₃)-Ph	8,29 (bs, 2H), 7,61 (bs, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,89 (bd, 1H), 3,45 (bd, 1H), 1,81 (bs, 3H)
IV-15	Me	Me	-(3-thienyl)	7,52 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,60 (s, 3H)
IV-16	Me	Me	1-pyrimidin	1,92 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,24 (s, 2H).

VÍ DỤ SINH HỌC

A. Sự nảy mầm của hạt *Orobanche*

Tác động của các hợp chất có công thức (I) lên sự nảy mầm của hạt *Orobanche cumana* Wallr. được đánh giá trên giấy lọc sợi thủy tinh (GFFP) trong đĩa petri. Hạt được điều hòa trước ở độ ẩm và nhiệt độ thích hợp để trở nên đáp ứng với các chất kích thích nảy mầm hóa học cụ thể.

Hòa tan các hợp chất thử nghiệm trong DMSO (10 000mg l⁻¹) và lưu trữ ở nhiệt độ trong phòng trong bình khử ẩm có chất hút nước. Hòa tan dung dịch gốc với nước đã khử ion tiệt trùng đến nồng độ thử nghiệm cuối cùng thích hợp.

Các hạt *O. cumana* giống 'F' được gom từ cánh đồng hướng dương ở Manzanilla (Seville, Tây Ban Nha) vào năm 2008 (lô hạt IN153) và lưu giữ ở nhiệt độ phòng. Để tách hạt ra khỏi mảnh vỡ hữu cơ nặng, sử dụng kỹ thuật tuyển nổi sucroza cải biến như được mô tả bởi Hartman & Tanimonure (*Plant Disease* (1991), 75, 494). Các hạt giống được đổ đầy vào trong phễu tách và được khuấy trong nước. Khi các hạt giống nổi lên mặt nước, phần nước chứa mảnh vụn nặng được bỏ đi. Tái tạo huyền phù hạt trong dung dịch sucroza 2,5 M (trọng lượng riêng bằng 1,20) và để mảnh vỡ nặng ổn định xuống dưới trong thời gian 60 phút. Sau khi loại bỏ mảnh vỡ, khử trùng hạt trong dung dịch natri hypoclorit 1% và Tween 20 0,025% (thể tích/thể tích) trong thời gian 2 phút. Gạn hạt lên hai lớp vải thưa, rửa bằng nước đã khử ion tiệt trùng và tái tạo huyền phù trong nước đã khử ion tiệt trùng. Phết đều 2ml huyền phù hạt chứa xấp xỉ từ 150 đến 400 hạt trên bản giấy lọc sợi thủy tinh tiệt trùng ($\varnothing$ 9mm) trong đĩa petri ($\varnothing$ 9cm). Sau khi làm ướt đĩa bằng 3ml nước khử ion vô trùng, hàn kín các đĩa petri bằng màng parafilm. Ủ hạt trong thời gian 10 ngày ở nhiệt độ 20 °C trong tối để điều hòa hạt. Đĩa trên có hạt đã được điều hòa được sấy nhanh, chuyển vào đĩa petri được xếp thẳng hàng với đĩa GFFP khô, và làm ướt bằng 6ml dung dịch thử nghiệm thích hợp. Thử nghiệm các hợp chất có công thức (I) ở các nồng độ 0,01, 0,1, và 1mg/l. Chất tương đồng strigolacton GR24 (được bán trên thị trường là hỗn hợp các chất đồng phân) được đưa vào làm đối chứng dương và DMSO 0,01% là đối chứng âm. Tất cả các xử lý được thử nghiệm trong năm lần lặp. Ủ lại hạt ở nhiệt độ 20 °C trong tối và kiểm tra sự nảy mầm vào 10 ngày sau.

Nhuộm màu rễ mầm của hạt đã nảy mầm trong thời gian 5 phút bằng mực xanh (PELIKAN #4001, Đức) trong axit axetic 5% theo Long et al (Seed Science Research (2008), 18, 125). Sau khi nhuộm màu, các hạt giống được chụp ảnh bằng cách sử dụng giá được lắp máy ảnh SLR kỹ thuật số (Canon EOS 5D). Sự nảy mầm của 100 hạt cho mỗi bản sao được đánh giá trên ảnh kỹ thuật số. Các hạt được xem là đã nảy mầm khi rễ mầm nhú ra khỏi vỏ hạt.

Kết quả của thử nghiệm sự nảy mầm của hạt *Orobanch* được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6: Tác động của chất tương tự strigolacton lên sự nảy mầm của hạt *Orobancha cumana* đã được điều hòa từ trước ở 1mg/l

Hợp chất	— Sự nảy mầm (%)* —	
	0,1mg/l	0,01mg/l
Ib-5	73	68
Ib-7	26	46
Ia-7	8	34

*N=5x100 hạt; đối chứng (DMSO 0,01%): nảy mầm 0,75%

B. Sự nảy mầm của hạt ngô

Tác động của các hợp chất có công thức (I) lên sự nảy mầm của hạt ngô NK Falkone dưới áp lực lạnh được đánh giá như sau.

Phân loại hạt ngô NK Falkone theo kích thước bằng cách sử dụng 2 sàng, một sàng loại bỏ hạt rất lớn và sàng kia có lỗ tròn có đường kính từ 8 đến 9mm. Hạt được giữ lại bởi sàng thứ hai được dùng cho thử nghiệm sự nảy mầm.

Đặt các hạt ngô trong các đĩa 24 giếng (mỗi đĩa được coi như là một đơn vị thí nghiệm hoặc bản sao). Khởi đầu sự nảy mầm bằng cách bổ sung 250 µl nước cất chứa DMSO 0,5% cho mỗi giếng làm phương tiện để hòa tan hợp chất. Sử dụng 8 bản sao (tức là, 8 đĩa) cho mỗi sự xác định đặc điểm xử lý. Bịt kín các đĩa bằng cách sử dụng lá kim loại bịt kín (Polyolefin Art. Nr. 900320) của hãng HJ-BIOANALYTIK. Đặt tất cả các đĩa nằm ngang trên xe đẩy trong buồng điều hòa ở nhiệt độ 15 °C hoặc 23 °C trong tối hoàn toàn. Thí nghiệm được bố trí trong thiết kế hoàn toàn ngẫu nhiên trong buồng điều hòa có độ ẩm tương đối 75%. Chọc thủng lá kim loại, một lỗ cho mỗi giếng bằng cách sử dụng ống tiêm sau 72 giờ đối với các thí nghiệm được tiến hành ở nhiệt độ 15 °C và sau 24 giờ đối với các thí nghiệm được tiến hành ở 23 °C.

Theo dõi sự nảy mầm theo thời gian bằng cách chụp ảnh ở các thời điểm khác nhau. Thực hiện phân tích ảnh tự động với macro được phát triển bằng cách sử dụng phần mềm Image J. Tiến hành phân tích động lực của sự nảy mầm bằng cách làm khớp đường cong logistic với mối quan hệ giữa % sự nảy mầm và thời gian đối với mỗi đĩa (tham số T50).

T50 là thời gian cần để một nửa số hạt nảy mầm. Giá trị âm của T50 thể hiện tốc độ nảy mầm nhanh hơn. Tính giá trị trung bình của các tham số T50 đối với 8 bản sao và xác định tham số động học đối với mỗi đường cong nảy mầm. Dữ liệu bôi đậm chỉ sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê làm tăng cường sự nảy mầm giữa các giá trị T50 của hạt được xử lý và đối chứng (được xử lý bằng tá được rỗng) ($P < 0,05$) như được phác họa trong Bảng 7.

Bảng 7: Tác động của chất tương tự strigolacton lên sự nảy mầm của hạt ngô trong điều kiện áp lực lạnh (15°C) ở các nồng độ khác nhau.

Hợp chất	Tỷ lệ(μM) ^a	T50 (% so với đối chứng) ^b
GR-24	0,08	0,1
	0,4	-2
	2	-0,6
	10	-2,4
Ib-3	2	-4,0
	10	3,4
	50	-3,8
	250	-5,5
Ib-5	2	-0,8

	10	-4,3
	50	-3,9
	250	-5,8
	0,4	-0,4
Ib-2	2	-2,5
	10	-6,1
	50	-6,2
	2	1,5
	10	-3,0
Ib-7	50	-3,3
	250	-4,5
	1	-2,6
	5	-2,8
Ib-8	25	2,0
	125	-2,3
	0,2	1,0
	1	-3,6
Ib-13	5	-3,6
	25	-2,7

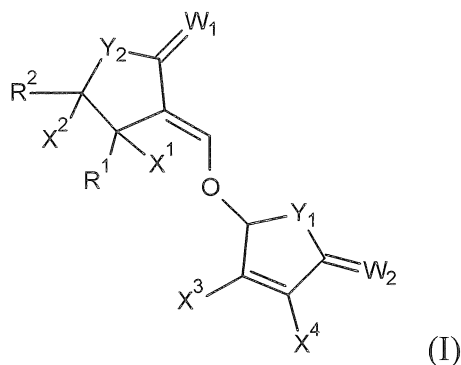
Ib-9	0,2	-0,8
	1	-4,8
	5	-5,6
	25	-5,2
Ib-20	0,4	1,2
	2	-3,1
	10	-3,2
	50	-3,1

^a Nồng độ trong hợp chất (I) trong 250µl nước cất chứa DMSO 0,5%

^b Đối chứng = 250 µl nước cất chứa DMSO 0,5%

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó :

W^1 và W^2 độc lập nhau là O hoặc S;

R^1 và R^2 độc lập nhau là hydro, halogen, nitro, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng cacbon 3-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế; hoặc,

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng cacbon 4-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng 3-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác;

X_1 và X_2 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl hoặc C_1 - C_6 alkylthio;

Y_2 là oxy, hoặc $-(CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_nN(R^6)-$, trong đó n là 0 hoặc 1, và p là 0 hoặc 1;

R^3 và R^4 độc lập nhau là hydro, halogen, nitro, hydroxyl, xyano, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_6 alkoxy được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc,

R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng cacbon 3-7 cạnh no hoặc không no, không thơm, được thế hoặc không được thế; hoặc

R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng cacbon 4-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế ngưng tụ với vòng cacbon 3-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác; hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra (i) vòng cacbon 3-7 cạnh no hoặc không no, không thơm, được thế hoặc không được thế, hoặc (ii) vòng cacbon 4-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế ngưng tụ với vòng cacbon 3-7 cạnh no hoặc không no, thơm hoặc không thơm, được thế hoặc không được thế khác;

R^7 và R^8 độc lập nhau được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy, aryloxy, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylthio;

Y_1 là NR^5 ;

R^5 và R^6 độc lập nhau là hydro, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxyl, amin, N - C_1 - C_6 alkylamin, N,N -di- C_1 - C_6 alkylamin, C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3 - C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkylcarbonyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_8 alkoxy carbonyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heterocyclyl được thế hoặc không được thế, benzyl được thế hoặc không được thế; và

X^3 và X^4 độc lập nhau được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_3 alkynyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylthio; hoặc

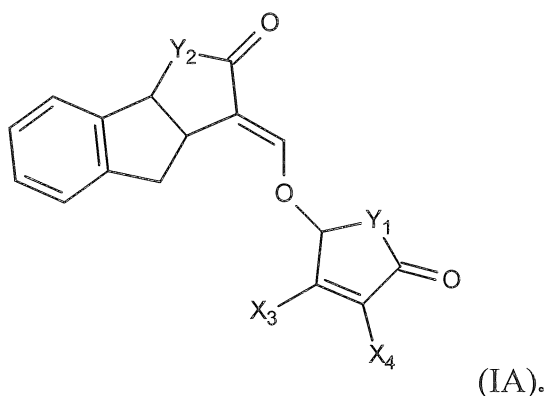
X^3 và X^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra C_5 - hoặc C_6 -xycloalkyl;

hoặc muối nông hóa dụng hoặc N-oxit của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W_1 là O và W_2 là O.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R^1 , R^2 và R^3 độc lập nhau là hydro, C1-C6alkyl được thế hoặc không được thế, C1-C6haloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc, R^1 và R^2 , hoặc R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng cacbon 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no; hoặc R^1 và R^2 , hoặc R^2 và R^3 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng cacbon 5-6 cạnh được thế hoặc không được thế, no hoặc không no ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng 5-6 cạnh thơm hoặc không thơm không no, được thế hoặc không được thế.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 3, trong đó hợp chất này có công thức (IA):



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó Y_2 là $-N(R^6)-$.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^6 là hydro, C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế, C1-C8 alkylcarbonyl, C1-C8 alkoxy carbonyl, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X_3 và X_4 độc lập nhau được chọn từ hydro, C1-C3 alkyl, C1-C3 alkoxy, và halogen.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^5 là hydro, C_1-C_3 alkyl được thế hoặc không được thế, C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_3 alkoxy, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc benzyl được thế hoặc không được thế.
9. Chế phẩm điều hòa sinh trưởng thực vật hoặc kích thích sự nảy mầm của hạt, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, và tá dược bào chế nông dụng.
10. Phương pháp điều hòa sinh trưởng thực vật ở địa điểm, phương pháp này bao gồm sử dụng cho địa điểm này hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc lượng điều hòa sinh trưởng thực vật của chế phẩm theo điểm 9.
11. Phương pháp kích thích sự nảy mầm của hạt, phương pháp này bao gồm sử dụng cho hạt, hoặc địa điểm chứa hạt, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc lượng thúc đẩy hạt nảy mầm của chế phẩm theo điểm 9.
12. Phương pháp phòng trừ cỏ dại bao gồm sử dụng cho địa điểm chứa hạt cỏ dại, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc lượng thúc đẩy hạt nảy mầm của chế phẩm theo điểm 9 cho phép hạt cỏ dại nảy mầm, và sau đó sử dụng cho địa điểm thuốc diệt cỏ sau nảy mầm.