



(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)



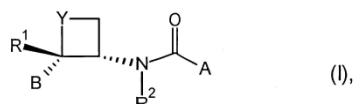
1-0033069

(51)<sup>7</sup> C07D 213/81; A01N 43/00; C07D  
239/28; C07D 231/14; A01N 35/08;  
C07C 233/66

(13) B

- (21) 1-2016-00325 (22) 01/07/2014  
(86) PCT/EP2014/063895 01/07/2014 (87) WO 2015/003951 15/01/2015  
(30) 13175632.2 08/07/2013 EP; 13175940.9 10/07/2013 EP  
(45) 25/08/2022 413 (43) 27/06/2016 339A  
(73) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)  
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland  
(72) O'SULLIVAN, Anthony, Cornelius (GB); MONDIERE, Régis, Jean, Georges (FR);  
LOISELEUR, Olivier (FR); SMEJKAL, Tomas (CZ); LUKSCH, Torsten (DE);  
JEANGUENAT, André (CH); DUMEUNIER, Raphael (BE); GODINEAU, Edouard  
(FR); PITTERNA, Thomas (AT).  
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

- (54) HỢP CHẤT CARBOXAMIT VÒNG BỐN CẠNH, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ  
CHÚNG, CHẾ PHẨM DIỆT LOÀI GÂY HẠI CHỨA HỢP CHẤT NÀY, PHƯƠNG  
PHÁP BẢO VỆ MÙA VỤ CỦA CÂY TRỒNG HỮU ÍCH VÀ VẬT LIỆU NHÂN  
GIỐNG THỰC VẬT, VÀ VẬT LIỆU NHÂN GIỐNG THỰC VẬT ĐƯỢC PHỦ  
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó, các nhóm thế là như được xác định trong phần mô tả. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm trừ sâu chứa hợp chất này, phương pháp bảo vệ cây trồng có ích, phương pháp bảo vệ vật liệu nhân giống cây trồng chống lại thiệt hại gây ra bởi sinh vật gây hại là giun tròn, vật liệu nhân giống cây trồng được phủ và quy trình điều chế hợp chất này.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất carboxamit vòng 4 cạnh, quy trình điều chế các hợp chất này và sử dụng chúng làm thuốc diệt giun tròn.

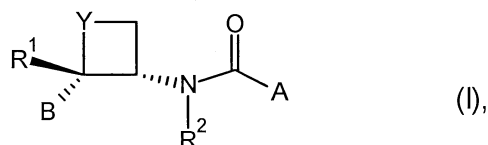
### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xyclobutylcarboxamit được mô tả, ví dụ, trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO09/043784, WO06/122952, WO06/122955, WO05/103006, WO05/103004 và WO04/014842.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất carboxamit vòng 4 cạnh đã được phát hiện là khác biệt ở chỗ vòng bốn cạnh được thể ở vị trí *cis* bao gồm cấu trúc hóa học lập thể đặc biệt tuyệt đối ở mỗi trong hai vị trí, thể hiện hoạt tính diệt giun tròn tốt.

Do đó, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)



trong đó

Y là O hoặc CH<sub>2</sub>;

A là phenyl hoặc vòng heterocyclic 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>3</sub> và vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>4</sub>;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> là hydro, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; C1-C4 alkyl, xyno, C1-C4 haloalkyl hoặc halogen;

R2 là hydro, C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxycarbonyl, C2-C4-alkenyl, C2-C4-alkynyl, C1-C4-xyanoalkyl, C3-C6-xycloalkylcarbonyl, C3-C6-xycloalkoxycarbonyl hoặc benzyl;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-alkylsulfanyl, C1-C4-haloalkylsulfanyl, C1-C4-alkylsulfinyl, C1-C4-haloalkylsulfinyl, C1-C4-alkylsulfonyl, C1-C4-haloalkylsulfonyl, C2-C6-haloalkenyl, C2-C6 haloalkynyl, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6;

mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl hoặc C1-C4-alkoxycarbonyl;

và muối và N-oxit của các hợp chất này.

### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. Cấu trúc của Ví dụ P17 với nguyên tử không phải hydro được thể hiện là hình elipsoit nhiệt ở nồng độ xác suất là 50%.

Hình 2. Sơ đồ đánh số cho ví dụ P17.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Trong các định nghĩa nhóm thế của hợp chất có công thức I, mỗi gốc alkyl hoặc riêng lẻ hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (như alkoxy, alkylthio, alkoxycarbonyl và alkylcarbonyl) là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, isopropyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, pentyl, *iso*-pentyl hoặc *n*-hexyl. Các nhóm alkyl thích hợp là các nhóm C1-C4-alkyl.

Các gốc alkenyl và alkynyl có thể ở dạng mạch nhánh hoặc mạch thẳng, và các gốc alkenyl, khi thích hợp, có thể có cấu hình (*E*)- hoặc (*Z*)-. Ví dụ là vinyl, alyl và propargyl. Các gốc alkenyl và alkynyl có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc

liên kết ba ở dạng kết hợp bất kỳ. Tốt hơn, các gốc alkenyl và alkynyl có 2 đến 6, tốt hơn nữa là 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon.

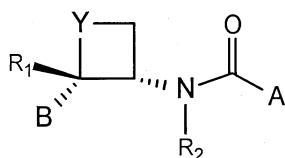
Halogen là flo, clo, brom hoặc iốt, tốt hơn là flo, clo hoặc brom.

Các nhóm haloalkyl là các nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tố halogen giống hoặc khác nhau và là, ví dụ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CCl}_2\text{H}$ ,  $\text{FCH}_2$ ,  $\text{ClCH}_2$ ,  $\text{BrCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CHF}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CF}$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$  hoặc  $\text{CHF}_2\text{CH}_2$ .

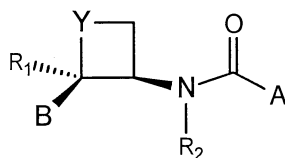
Xycloalkyl bao gồm, tốt hơn là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Các thuật ngữ “dị vòng” và “vòng dị vòng” được sử dụng thay thế nhau và được định nghĩa bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl và heteroaryl. Vòng dị vòng tốt hơn là pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, (2,3)-đihydrofuryl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl ví dụ (1,2,3)-thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, ví dụ (1,2,4)-triazolyl, oxadiazolyl ví dụ (1,3,4)-oxadiazolyl, 2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, 3,4-đihydro-2H-pyranyl, 4-oxo-2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, 4,4-dioxo-2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, 3,4-đihydro-2H-thiopyranyl, 2,3-đihydro-1,4-dioxinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, tốt hơn nữa là pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl ví dụ (1,2,3)-thiadiazolyl, 2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl. Không có dị vòng chứa nguyên tử oxy liền kề, nguyên tử lưu huỳnh liền kề, hoặc nguyên tử oxy và lưu huỳnh liền kề.

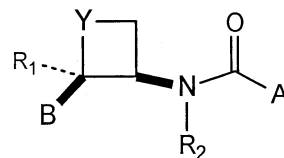
Sản phẩm phụ có thể trong quá trình tổng hợp hợp chất có công thức I là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I), tức là hợp chất có công thức (Iaa). Sự khác nhau giữa hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (Iaa) ở chỗ hai nguyên tử cacbon chứa các nhóm B và A-CO-NR<sub>2</sub> mỗi nhóm có cấu trúc hóa học lập thể tuyệt đối của chúng được nghịch chuyển chính thức.



(I)



(Iaa)



(II)

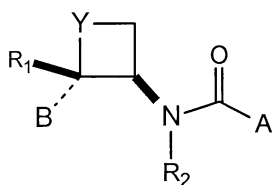
Hóa học lập thể tuyệt đối

Hóa học lập thể tuyệt đối

Hóa học lập thể tương đối

Hợp chất triệt quang (II) là hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của hợp chất có công thức (I) và (Iaa). Trong hợp chất có công thức (I), (Iaa) và (II) các nhóm B và A-CO-NR<sub>2</sub> là *cis* với nhau trên vòng bốn cạnh. Các liên kết nêm được thể hiện, ví dụ trong hợp chất có công thức (I) và (Iaa) thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối, trong khi các liên kết thẳng dày như các liên kết được thể hiện đối với hợp chất có công thức (II) thể hiện hóa học lập thể tương đối trong các hợp chất triệt quang. Điều này được áp dụng trong toàn bộ bản mô tả.

Hợp chất có công thức (XXXIII) dưới đây là chất đồng phân *trans* của hợp chất có công thức (II), trong đó B và A-CO-NR<sub>2</sub> là *trans* với nhau trên vòng bốn cạnh. Hợp chất này cũng có thể được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức (II).



(XXXIII)

Hợp chất có công thức (XXXIII) cũng thể hiện một số hoạt tính diệt sinh vật gây hại, cụ thể là hoạt tính giết giun tròn và nấm.

Theo sáng chế, trong các chế phẩm chứa cả hai hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (Iaa), tỷ lệ của hợp chất có công thức (I) với chất đồng phân đối ảnh của nó (hợp chất có công thức (Iaa)) phải lớn hơn 1:1. Tốt hơn, tỷ lệ của hợp chất có công thức (I) với hợp chất có công thức (Iaa) lớn hơn 1,5:1, tốt hơn nữa là lớn hơn 2,5:1, nhất là lớn hơn 4:1, có lợi là lớn hơn 9:1, mong muốn là lớn hơn 20:1, đặc biệt là lớn hơn 35:1. Tỷ lệ này cũng áp dụng với mỗi chất trung gian thích hợp được mô tả ở đây và chất đồng phân đối ảnh thích hợp.

Hỗn hợp chứa tới 50%, tốt hơn là tới 40%, tốt hơn nữa là tới 30%, nhất là tới 20%, có lợi là tới 10%, mong muốn là tới 5%, cụ thể là tới 3%, chất đồng phân *trans* được hiểu cũng là một phần của sáng chế, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I) và mỗi chất trung gian tương ứng tạo ra chúng được mô tả ở đây.

Tốt hơn, tỷ lệ của hợp chất có công thức (I) với chất đồng phân *trans* của nó là lớn hơn 1,5:1, tốt hơn nữa là lớn hơn 2,5:1, nhất là lớn hơn 4:1, có lợi là lớn hơn 9:1, mong muốn là lớn hơn 20:1, cụ thể là lớn hơn 35:1.

Tốt hơn, trong chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân *trans* của nó (tức là trong đó các nhóm B và A-CO-NR<sub>2</sub> là *trans* với nhau) và hợp chất có công thức (Iaa), chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) với nồng độ ít nhất là 50%, tốt hơn nữa là 70%, còn tốt hơn nữa là 85%, cụ thể là trên 92%, và đặc biệt tốt hơn là trên 97%, mỗi hợp chất tính trên tổng khối lượng của hợp chất có công thức (I), chất đồng phân *trans* của nó và hợp chất có công thức (Iaa). Được đặc biệt ưu tiên là hỗn hợp có ít nhất 99% hợp chất có công thức (I) tính trên tổng khối lượng của hợp chất có công thức (I), chất đồng phân *trans* của nó và hợp chất có công thức (Iaa).

Có thể là các hợp chất có công thức (I) có các tâm cấu trúc hóa học lập thể khác nữa trong một nhóm thể. Các chất đồng phân khác sau đó cũng có thể. Sáng chế bao gồm toàn bộ các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng.

Danh sách sau đây đưa ra các định nghĩa, bao gồm các định nghĩa được ưu tiên đối với nhóm thế Y, A, B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> và R<sub>12</sub> đi kèm với hợp chất có công thức (I). Đối với nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế này, định nghĩa bất kỳ được đưa ra dưới đây có thể được kết hợp với định nghĩa bất kỳ của nhóm thế khác bất kỳ được đưa ra dưới đây hoặc bất kỳ đâu trong bản mô tả này.

Y là O hoặc CH<sub>2</sub>.

Tốt hơn, Y là CH<sub>2</sub>.

A là phenyl hoặc vòng dị vòng 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>3</sub> và vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>4</sub>. Tốt hơn, A là pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, (2,3)-đihydrofuryl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, 2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, 3,4-đihydro-2H-pyranlyl, 4-oxo-2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, 4,4-dioxo-2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, 3,4-

đihydro-2H-thiopyranyl, 2,3-đihydro-1,4-dioxinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Tốt hơn nữa, A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, thiadiazolyl, 2,3-đihydro-1,4-oxathiinyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Còn tốt hơn nữa, A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Tốt hơn lần nữa, A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Còn tốt hơn lần nữa, A là phenyl, pyridyl, pyrazinyl hoặc pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Còn tốt hơn nữa, A là phenyl, pyrazinyl, pyridyl, hoặc furyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và các vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một R4.

Tốt nhất là, A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và pyrazinyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một R4.

Tốt hơn, theo các phương án được mô tả trên đây, A là 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 2-pyrazinyl, 4-pyrazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, (1,2,3) thiadiazolyl, (1,2,4)- triazolyl hoặc (1,3,4)-oxadiazolyl là có thể thích hợp.

Trong trường hợp, có 1 đến 3 nhóm thế R3 hoặc R4 trên A. Tốt hơn, A được thế bằng một hoặc hai nhóm thế này, tốt nhất là, A được thế bằng một nhóm thế R3 hoặc R4. Điểm hoặc các điểm gắn có thể được ưu tiên của các nhóm thế này là ortho đối với điểm gắn của A vào C(O)NR2.

Trong một nhóm các hợp chất, A là phenyl hoặc vòng thơm dị vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, pyridyl, pyrazinyl hoặc pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Tốt nhất là, trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và pyrazinyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một R4.

Tốt hơn, theo các phương án được mô tả trên đây, A là 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 2-pyrazinyl, 4-pyrazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl hoặc 3-furyl, là có thể thích hợp.

Trong trường hợp, có 1 đến 3 nhóm thế R3 hoặc R4 trên A. Tốt hơn, A được thế bằng một hoặc hai nhóm thế này, tốt nhất là, A được thế bằng một nhóm thế R3 hoặc R4. Điểm hoặc các điểm gắn có thể được ưu tiên của các nhóm thế này là ortho đối với điểm gắn của A vào C(O)NR2.

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

Tốt hơn là B được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế R5, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 nhóm thế R5. Điểm hoặc các điểm gắn có thể được ưu tiên của các nhóm thế này là para và/hoặc ortho đối với điểm gắn của B vào vòng 4 cạnh.

Tốt nhất, B là R8 hoặc R9.

R1 là hydro, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; C1-C4 alkyl, xyano, C1-C4 haloalkyl hoặc halogen.

R2 là hydro, C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxycarbonyl, C2-C4-alkenyl, C2-C4-alkynyl, C1-C4-xyanoalkyl, C3-C6-xycloalkylcarbonyl, C3-C6-xycloalkoxycarbonyl hoặc benzyl.

Tốt hơn, cả hai R1 và R2 đều là hydro.

Mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio.

Tốt hơn, mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, metyl, diflometyl hoặc triflometyl.

Tốt hơn nữa, mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

Còn tốt hơn nữa, mỗi R3 độc lập với nhau là halogen.

Trong nhóm các hợp chất khác, mỗi R3 tốt nhất là triflometyl.

Mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio.

Tốt hơn, mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl.

Tốt hơn nữa, mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C2-alkyl hoặc C1-C2-haloalkyl.

Còn tốt hơn nữa, mỗi R4 độc lập với nhau là clo, bromo, metyl, diflometyl hoặc triflometyl.

Còn tốt hơn nữa, mỗi R4 độc lập với nhau là clo, bromo, metyl hoặc triflometyl.

Tốt nhất là, mỗi R4 độc lập với nhau là clo hoặc triflometyl.

Mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-alkylsulfanyl, C1-C4-haloalkylsulfanyl, C1-C4-alkylsulfinyl, C1-C4-haloalkylsulfinyl, C1-C4-alkylsulfonyl, C1-C4-haloalkylsulfonyl, C2-C6-haloalkenyl, C2-C6 haloalkynyl, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6.

Tốt hơn, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C2-C6-haloalkenyl.

Tốt hơn nữa, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6.

Còn tốt hơn nữa, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6, pyrazol tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6.

Tốt hơn nữa, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, pyrazol tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6. Còn tốt hơn nữa, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

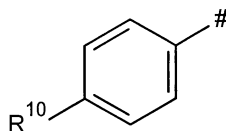
Tốt nhất là, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl hoặc C1-C4-alkoxycarbonyl.

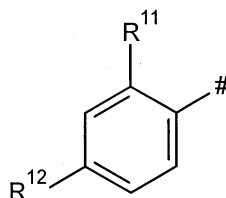
Tốt hơn, mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl.

Tốt hơn nữa, mỗi R6 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

R8 là



R9 là



R10 là flo, clo, bromo, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy.

Tốt hơn, R10 là clo.

R11 là flo, clo hoặc bromo.

Tốt hơn, R11 là flo hoặc clo.

R12 là flo, clo, bromo hoặc triflometyl.

Tốt hơn, R12 là flo, clo hoặc triflometyl.

Tốt hơn nữa là R12 là flo hoặc clo.

Trong một nhóm các hợp chất, R12 là clo hoặc triflometyl.

Trong một nhóm các hợp chất, Y là O hoặc CH<sub>2</sub>;

A là phenyl hoặc vòng thơm dị vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; C1-C4 alkyl, xyano, C1-C4 haloalkyl hoặc halogen;

R2 là hydro, C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxycarbonyl, C2-C4-alkenyl, C2-C4-alkynyl, C1-C4-xyanoalkyl, C3-C6-xycloalkylcarbonyl, C3-C6-xycloalkoxycarbonyl hoặc benzyl;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-alkylsulfanyl, C1-C4-haloalkylsulfanyl, C1-C4-alkylsulfinyl, C1-C4-haloalkylsulfinyl, C1-C4-alkylsulfonyl, C1-C4-haloalkylsulfonyl, C2-C6-haloalkenyl, C2-C6 haloalkynyl, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6;

mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl hoặc C1-C4-alkoxycarbonyl.

Trong một nhóm các hợp chất, mỗi nhóm R1 và R2 là hydro.

Trong nhóm các hợp chất khác,

Y là O hoặc CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, C2-C6-haloalkenyl, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh hoặc C3-C6-xycloalkyl trong đó dị vòng và xycloalkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6;

mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-pyrazinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl hoặc 3-furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Trong nhóm các hợp chất khác, Y là O hoặc CH2;

A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, dị vòng 5 hoặc 6 cạnh hoặc C3-C6-xycloalkyl, trong đó dị vòng và xycloalkyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6;

mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 2-pyrazinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 4-pyrazolyl, 2-furyl hoặc 3-furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba R5.

Trong nhóm các hợp chất khác,

Y là O hoặc CH2;

A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6;

mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-pyrazinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl hoặc 3-furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4.

Trong nhóm các hợp chất khác, Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furyl hoặc pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl hoặc 4-pyrazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5.

Tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl hoặc 4-pyrazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5.

Trong nhóm các hợp chất khác, Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, pyridyl, pyrazinyl, furyl hoặc pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl hoặc 4-pyrazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5.

Tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl hoặc 4-pyrazolyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5.

Trong nhóm các hợp chất khác

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C2-alkyl hoặc C1-C2-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này,

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, metyl, diflometyl hoặc triflometyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

Tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này,

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, metyl hoặc triflometyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

Trong nhóm các hợp chất khác

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc C1-C2-haloalkyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C2-alkyl hoặc C1-C2-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này,

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-furyl, 3-furyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, metyl, diflometyl hoặc triflometyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Trong nhóm các hợp chất khác

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C2-alkyl hoặc C1-C2-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này,

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và mỗi vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một đến ba R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, metyl hoặc triflometyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Trong nhóm các hợp chất khác, Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-furyl, hoặc 3-furyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và các vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một R4;

B là R8 hoặc R9;

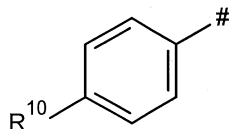
R1 là hydro;

R2 là hydro;

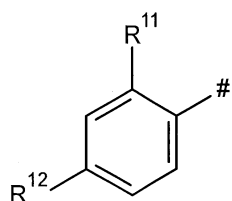
R3 là halogen, metyl, diflometyl hoặc triflometyl;

R4 là clo, bromo, metyl, diflometyl hoặc triflometyl;

R8 là



R9 là



R10 là flo, clo, bromo, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R11 là flo, clo hoặc bromo;

R12 là flo, clo, bromo hoặc triflometyl.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và pyrazinyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một R4;

B là R8 hoặc R9;

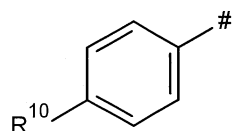
R1 là hydro;

R2 là hydro;

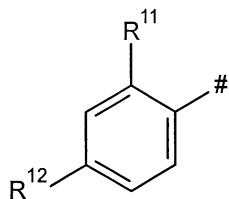
R3 là halogen, metyl, diflometyl hoặc triflometyl;

R4 là clo, bromo, metyl hoặc triflometyl;

R8 là



R9 là



R10 là flo, clo, bromo, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R11 là flo, clo hoặc bromo;

R12 là flo, clo, bromo hoặc triflometyl.

Trong nhóm các hợp chất khác, Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-furyl, hoặc 3-furyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R<sub>3</sub> và các vòng thơm dị vòng tùy ý được thế bằng một R<sub>4</sub>;

B là R<sub>8</sub> hoặc R<sub>9</sub>;

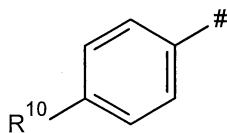
R<sub>1</sub> là hydro;

R<sub>2</sub> là hydro;

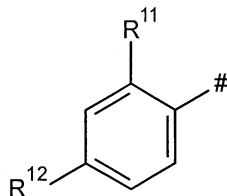
R<sub>3</sub> là triflometyl;

R<sub>4</sub> là clo, diflometyl hoặc triflometyl;

R<sub>8</sub> là



R<sub>9</sub> là



R10 là clo;

R11 là flo hoặc clo;

R12 là clo, flo hoặc triflometyl.

Tốt hơn là trong nhóm hợp chất này, Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R<sub>3</sub> và pyrazinyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một R<sub>4</sub>;

B là R<sub>8</sub> hoặc R<sub>9</sub>;

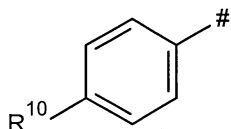
R1 là hydro;

R2 là hydro;

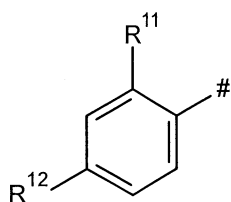
R3 là triflometyl;

R4 là clo hoặc triflometyl;

R8 là



R9 là



R10 là clo;

R11 là flo hoặc clo;

R12 là clo hoặc triflometyl.

Tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này, A là phenyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một R3 và 2-pyrazinyl và 3-pyridyl tùy ý được thế bằng một R4 và trong đó 2-pyridyl được thế bằng triflometyl.

Trong nhóm các hợp chất khác, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-alkylsulfanyl, C1-C4-haloalkylsulfanyl, C1-C4-alkylsulfinyl, C1-C4-haloalkylsulfinyl, C1-C4-alkylsulfonyl, C1-C4-haloalkylsulfonyl, C2-C6-haloalkenyl, C2-C6 haloalkynyl hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6.

Tốt hơn là trong nhóm các hợp chất này, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6 hoặc C2-C6-haloalkenyl.

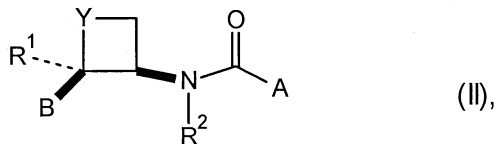
Tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R6.

Còn tốt hơn nữa là trong nhóm các hợp chất này, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

Tốt nhất là trong nhóm các hợp chất này, mỗi R5 độc lập với nhau là halogen.

Các phương án nhất định mà có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I) là mới và do đó cũng tạo nên một phần của sáng chế.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất một số hợp chất có công thức (II)

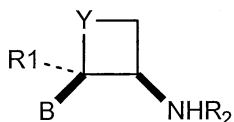


trong đó Y, A, B, R1 và R2 là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I). Các định nghĩa được ưu tiên của Y, A, B, R1 và R2 được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (II).

Cần lưu ý rằng hợp chất có công thức (II) là hỗn hợp triệt quang trong đó nhóm thế B và N(R2)COA là *cis* với nhau. Hợp chất có công thức (II) cũng đã được biết là có hoạt tính diệt loài gây hại, cụ thể là hoạt tính diệt giun tròn và diệt nấm, cụ thể hơn là hoạt tính diệt giun tròn.

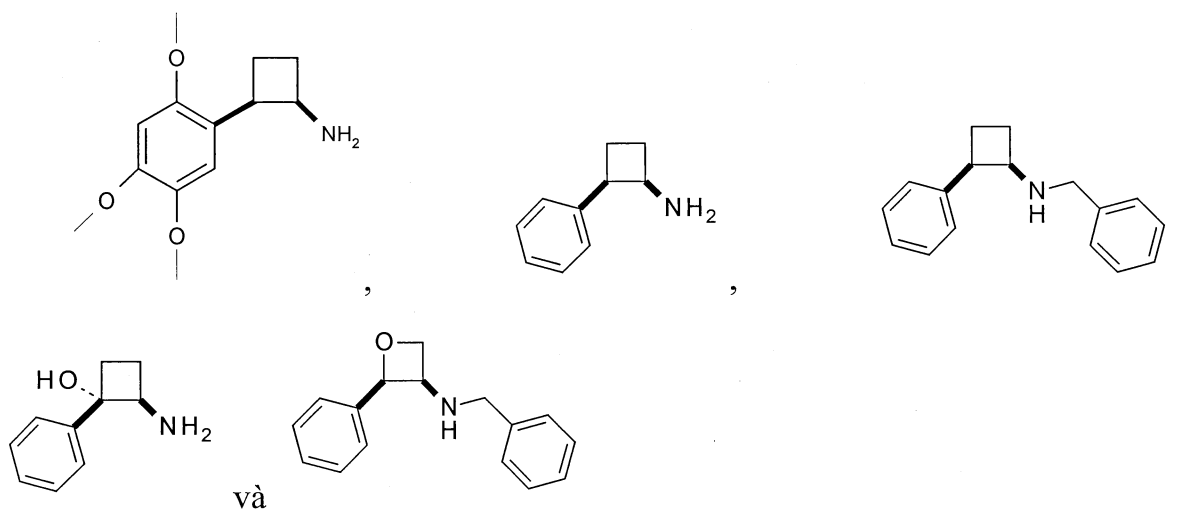
Do đó, sáng chế cũng tạo ra các chế phẩm diệt giun tròn và diệt nấm có sẵn chứa hợp chất có công thức (II), cụ thể là chế phẩm diệt giun tròn chứa hợp chất có công thức (II),

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất triệt quang có công thức (XII)



(XII)

trong đó Y, B, R1 và R2 là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) với điều kiện là B và NHR2 là *cis* với nhau trên vòng bốn cạnh; hoặc muối hoặc N-oxit của nó, trong đó hợp chất có công thức



không bao gồm.

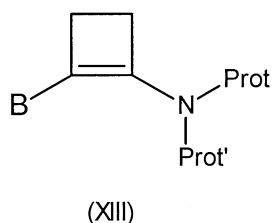
Các định nghĩa được ưu tiên của Y, B, R1 và R2 được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XII).

Theo phương án được ưu tiên hơn về hợp chất có công thức (XII), Y là CH<sub>2</sub>, R1 và R2 mỗi nhóm là hydro và B là phenyl, được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế, được chọn độc lập từ halogen, xyclopropyl, C1-C4-haloalkylxyclopropyl, C1-C4-haloalkyl và C1-C4-haloalkoxy.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa về hợp chất có công thức (XII), Y là CH<sub>2</sub>, R1 và R2 mỗi nhóm là hydro và B là phenyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế, được chọn độc lập từ flo, clo, triflometyl, xyclopropyl, triflometylxyclopropyl và triflometoxy.

Theo phương án được ưu tiên đặc biệt về hợp chất có công thức (XII), Y là CH<sub>2</sub>, R1 và R2 mỗi nhóm là hydro và B là phenyl được thế bằng một hoặc hai nguyên tử halogen.

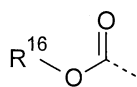
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIII)



Trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), Prot là nhóm bảo vệ và Prot' là hydro hoặc nhóm bảo vệ; hoặc muối hoặc N-oxit của nó.

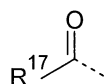
Ví dụ về nhóm bảo vệ thích hợp đối với hợp chất có công thức (XIII) là carbamat, amit, imit vòng, sulfonamit, các nhóm silyl và các nhóm benzyl.

Trong hợp chất có công thức (XIII), Prot tốt hơn là carbamat có công thức:



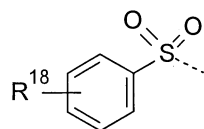
trong đó R16 là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 2,4-diclobenzyl, 4-bromobenzyl;

hoặc amit có công thức:



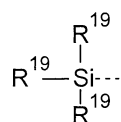
trong đó R17 là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18; trong đó mỗi R18 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy C1-C4-haloalkylthio, hoặc nitro;

hoặc sulfonamid có công thức:



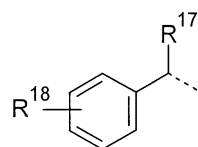
trong đó vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18 như được định nghĩa trước;

hoặc các nhóm silyl có công thức:



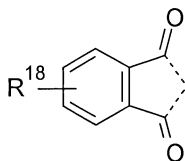
trong đó R19 độc lập với nhau là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18 như được mô tả trước;

hoặc các nhóm benzyl có công thức:



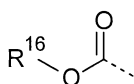
trong đó vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18 như được định nghĩa trước; trong đó vị trí benzylic được thế bằng R17 như được mô tả trước;

hoặc Prot và Prot' cùng nhau là vòng imit có công thức:



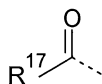
trong đó vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18 như được định nghĩa trước.

Tốt hơn nữa là đối với hợp chất có công thức (XIII), Prot là carbamat có công thức:



trong đó R16 là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, 4-metoxibenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 2,4-diclobenzyl, 4-bromobenzyl;

hoặc amit có công thức:



trong đó R17 là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18; trong đó mỗi R18 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy C1-C4-haloalkylthio, hoặc nitro.

Nếu Prot' là nhóm bảo vệ, định nghĩa được ưu tiên là như đối với Prot được định nghĩa ở đây.

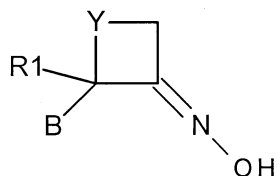
Theo một phương án của sáng chế, Prot' là hydro.

Tốt hơn là trong các hợp chất có công thức (XIII), B là phenyl được thế bằng 1 đến 3 R5, trong đó mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyclopropyl, C1-C4-haloalkylxyclopropyl, C1-C4-haloalkyl hoặc C1-C4-haloalkoxy.

Tốt hơn nữa là trong hợp chất có công thức (XIII), B là phenyl được thế bằng 1 đến 3 R5, trong đó mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, triflometyl, xyclopropyl, triflometylxyclopropyl hoặc triflometoxy.

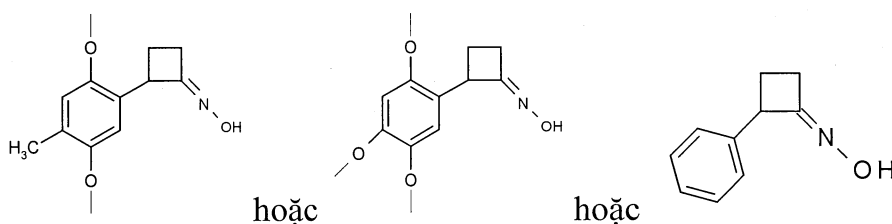
Còn tốt hơn nữa là trong hợp chất có công thức (XIII), B là phenyl được thế bằng một hoặc hai R5, trong đó mỗi R5 độc lập với nhau là clo hoặc flo.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất triet quang có công thức (XVII)



(XVII)

trong đó Y, B và R1 là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó, với điều kiện là hợp chất có công thức (XVII) không phải là



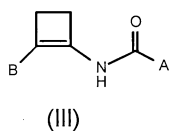
Các định nghĩa được ưu tiên của Y, B và R1 được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XVII).

Theo phương án được ưu tiên hơn về hợp chất có công thức (XVII), Y là CH<sub>2</sub>, R1 là hydro và B là phenyl, được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế, được chọn độc lập từ halogen, xyclopropyl, C1-C4-haloalkylxyclopropyl, C1-C4-haloalkyl và C1-C4-haloalkoxy.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa về hợp chất có công thức (XVII), Y là CH<sub>2</sub>, R1 là hydro và B là phenyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế, được chọn độc lập từ flo, clo, triflometyl, xyclopropyl, triflometyl xyclopropyl và triflometoxy.

Theo phương án được ưu tiên đặc biệt về hợp chất có công thức (XVII), Y là CH<sub>2</sub>, R1 là hydro và B là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 halogen.

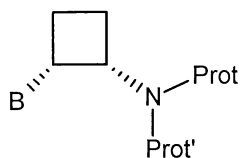
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III)



(III)

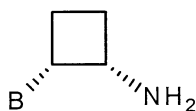
Trong đó A và B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của A và B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (III).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIV)



trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), và Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XIV). Các định nghĩa được ưu tiên của Prot được định nghĩa trong hợp chất có công thức (XIII) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XIV).

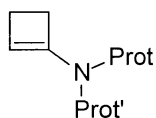
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVI)



(XVI)

trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XVI).

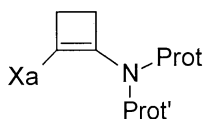
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XIX)



(XIX)

trong đó Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của Prot và Prot' được định nghĩa trong hợp chất có công thức (XIII) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XIX).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XVIII)

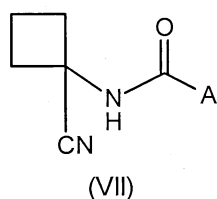


(XVIII)

Trong đó Xa là halogen và Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu

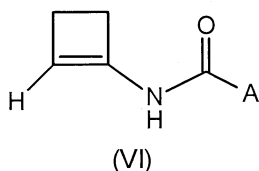
tiên của Prot và Prot' được định nghĩa trong hợp chất có công thức (XIII) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XVIII).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII)



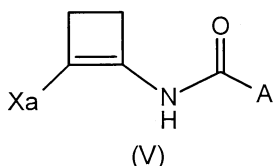
trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của A được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (VII).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI)



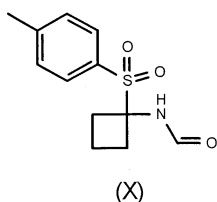
trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của A được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (VI).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V)



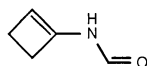
trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và Xa là halogen; hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của A được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (V).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (X)



hoặc muối hoặc N-oxit của nó.

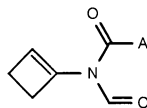
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IX)



(IX)

hoặc muối hoặc N-oxit của nó.

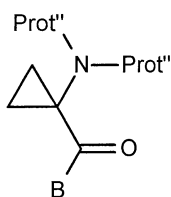
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIII)



(VIII)

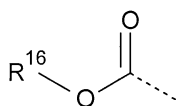
trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của A được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (VIII).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXI)



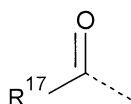
(XXXI)

trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), và Prot'' là carbamat, amit hoặc sulfonamit; hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Trong hợp chất có công thức (XXXI), Prot'' tốt hơn là carbamat có công thức:



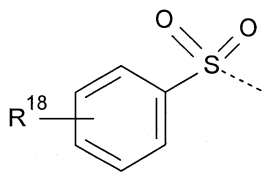
trong đó R16 là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, 4-metoxibenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 2,4-diclobenzyl hoặc 4-bromobenzyl;

hoặc amit có công thức:



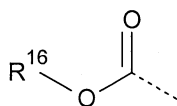
trong đó R17 là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18; trong đó mỗi R18 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy C1-C4-haloalkylthio, hoặc nitro;

hoặc sulfonamid có công thức:



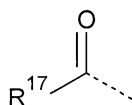
trong đó vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sup>18</sup> như được định nghĩa trước. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXI).

Tốt hơn là đối với hợp chất có công thức (XXXI), Prot'' là carbamat có công thức:



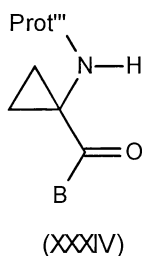
trong đó R<sup>16</sup> là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 2,4-diclobenzyl hoặc 4-bromobenzyl;

hoặc amit có công thức:

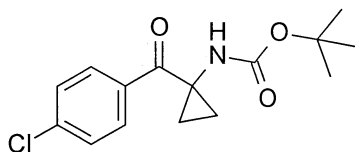


trong đó R<sup>17</sup> là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sup>18</sup>; trong đó mỗi R<sup>18</sup> độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy C1-C4-haloalkylthio, hoặc nitro.

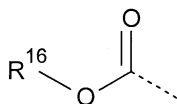
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXIV)



trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), và Prot''' là carbamat, amit hoặc sulfonamid; hoặc muối hoặc N-oxit của nó; hoặc muối hoặc N-oxit của nó với điều kiện là hợp chất có công thức (XXXIV) không phải là:

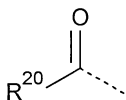


Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXIV). Trong hợp chất có công thức (XXXIV), Prot''' tốt hơn là carbamat có công thức:



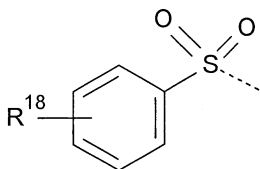
trong đó R<sup>16</sup> là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 2,4-diclobenzyl hoặc 4-bromobenzyl;

hoặc amit có công thức:



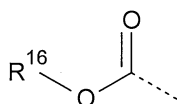
trong đó R<sup>20</sup> là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl hoặc benzyl;

hoặc sulfonamid có công thức:



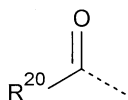
trong đó vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sup>18</sup> như được định nghĩa trước.

Tốt hơn là đối với hợp chất có công thức (XXXIV), Prot''' là carbamat có công thức:



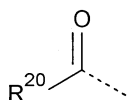
trong đó R<sup>16</sup> là C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 2,4-diclobenzyl hoặc 4-bromobenzyl;

hoặc amit có công thức:



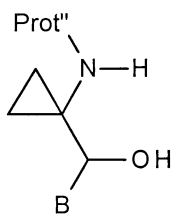
trong đó R<sup>20</sup> là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl hoặc benzyl.

Tốt hơn là đối với hợp chất có công thức (XXXIV), nếu Prot''' là amit có công thức



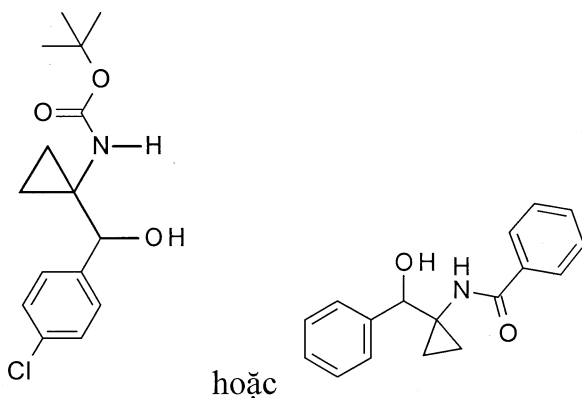
thì R<sup>20</sup> tốt hơn là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl hoặc benzyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXX)



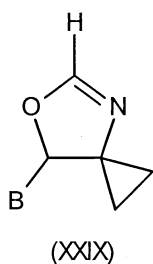
(XXX)

trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), và Prot''' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XXXI); hoặc muối hoặc N-oxit của nó, với điều kiện là hợp chất có công thức (XXX) không phải là

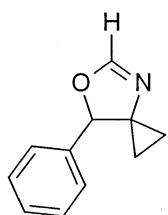


Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXX). Các định nghĩa được ưu tiên của Prot''' được định nghĩa trong hợp chất có công thức (XXXI) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXX).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIX)

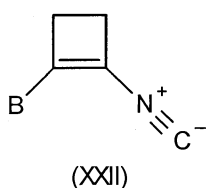


trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó với điều kiện là hợp chất có công thức (XXIX) không phải là



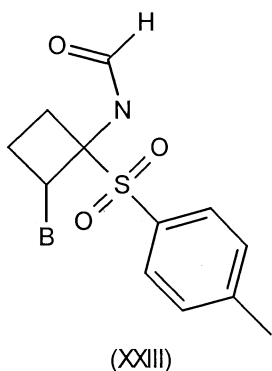
Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXIX).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXII)



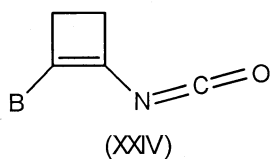
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXII).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIII)



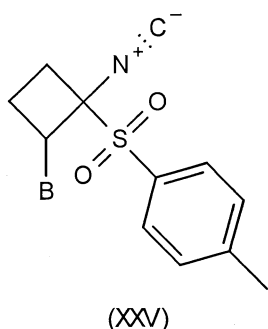
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXIII).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXIV)



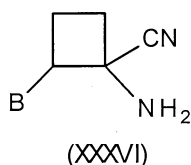
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXIV).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXV)



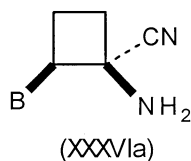
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXV).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVI)



trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVI).

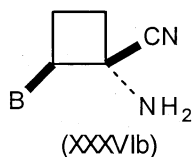
Hợp chất có công thức (XXXVI) có thể tồn tại ở cả hai dạng đồng phân *cis* và *trans*. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIa)



trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và gốc amin và B là *cis* với nhau; hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên

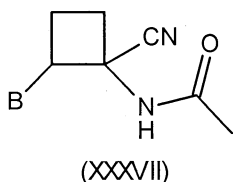
của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIa).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIb)



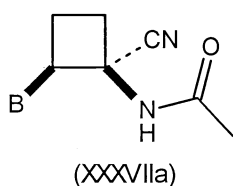
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và gốc amin và B là *trans* với nhau; hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIb).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVII)



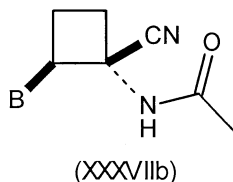
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVII).

Hợp chất có công thức (XXXVII) có thể tồn tại ở cả hai dạng đồng phân *cis* và *trans*. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIIa)



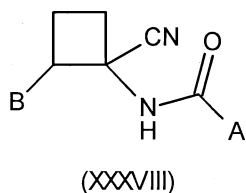
trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và gốc amin và B là *cis* với nhau; hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIIa).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIIb)



trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và gốc amin và B là *trans* với nhau; hoặc muối hoặc N-oxit của nó. Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIIb).

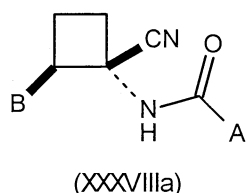
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIII)



trong đó A và B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc N-oxit của nó, với điều kiện là nếu B và nhóm amit là *cis*- với nhau, thì B không phải là 4-clo-phenyl.

Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIII).

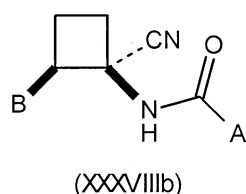
Hợp chất có công thức (XXXVIII) có thể tồn tại ở cả hai dạng đồng phân *cis* và *trans*. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIIIa)



trong đó A và B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và gốc amin và B là *trans* với nhau; hoặc muối hoặc N-oxit của nó.

Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIIIa).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXXVIIIb)

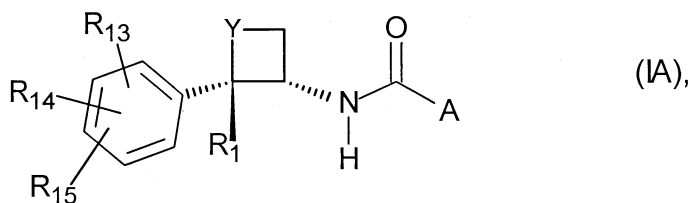


trong đó A và B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và gốc amin và B là *cis* với nhau; hoặc muối hoặc N-oxit của nó.

Các định nghĩa được ưu tiên của B được định nghĩa trong hợp chất có công thức (I) cũng áp dụng đối với hợp chất có công thức (XXXVIIIb).

Các Bảng từ 1 đến 56: Hợp chất có công thức (IA)

Sáng chế còn được minh họa bằng cách tạo ra sẵn có hợp chất có công thức (IA) sau được liệt kê dưới đây trong các bảng 1 đến 56.



Mỗi bảng trong các bảng 1 đến 56, sau bảng P dưới đây, tạo ra sẵn có 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là nhóm thế được định nghĩa trong bảng P và A là nhóm thế được định nghĩa trong bảng 1 đến 56 tương ứng. Do đó, bảng 1 chỉ rõ 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó với mỗi hàng của bảng P, nhóm thế A là như được định nghĩa trong bảng 1; tương tự, bảng 2 chỉ rõ 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó với mỗi hàng của bảng P, nhóm A là như được định nghĩa trong bảng 2; và tương tự với các bảng 3 đến 56.

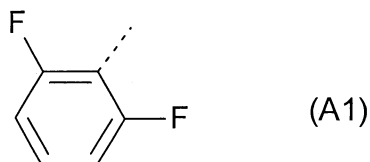
Bảng P

| Hợp chất | Y               | R <sub>1</sub>  | R <sub>13</sub>     | R <sub>14</sub>   | R <sub>15</sub> |
|----------|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| P.1      | CH <sub>2</sub> | H               | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.2      | CH <sub>2</sub> | Me              | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.3      | CH <sub>2</sub> | nPr             | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.4      | CH <sub>2</sub> | F               | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.5      | CH <sub>2</sub> | CN              | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.6      | CH <sub>2</sub> | CF <sub>3</sub> | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.7      | O               | H               | 4-Cl                | H                 | H               |
| P.8      | CH <sub>2</sub> | H               | 2-Cl                | H                 | H               |
| P.9      | CH <sub>2</sub> | H               | 3-Cl                | H                 | H               |
| P.10     | CH <sub>2</sub> | H               | 3-Cl                | 4-Cl              | H               |
| P.11     | CH <sub>2</sub> | H               | 3-Cl                | 5-Cl              | H               |
| P.12     | CH <sub>2</sub> | H               | 4-F                 | H                 | H               |
| P.13     | CH <sub>2</sub> | H               | 4-OCHF <sub>2</sub> | H                 | H               |
| P.14     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-Cl                | 4-Br              | H               |
| P.15     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-Cl                | 4-Cl              | H               |
| P.16     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> | H               |
| P.17     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-Cl                | 5-Cl              | H               |
| P.18     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-Cl                | 6-Cl              | H               |
| P.19     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-F                 | 4-Cl              | H               |
| P.20     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-F                 | 4-Br              | H               |
| P.21     | CH <sub>2</sub> | H               | 4-CF <sub>3</sub>   | H                 | H               |
| P.22     | CH <sub>2</sub> | H               | 2-F                 | 4-CF <sub>3</sub> | H               |
| P.23     | CH <sub>2</sub> | H               | 3-F                 | 4-Cl              | H               |

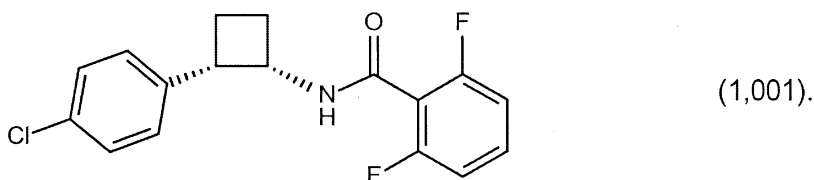
| Hợp chất | Y               | R <sub>1</sub> | R <sub>13</sub>                     | R <sub>14</sub>   | R <sub>15</sub> |
|----------|-----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|
| P.24     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-OCF <sub>3</sub>                  | H                 | H               |
| P.25     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-Br                                | H                 | H               |
| P.26     | CH <sub>2</sub> | H              | 3-Br                                | H                 | H               |
| P.27     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-CN                                | H                 | H               |
| P.28     | CH <sub>2</sub> | H              | 2-CF <sub>3</sub>                   | 4-F               | H               |
| P.29     | CH <sub>2</sub> | H              | 2-Br                                | 4-F               | H               |
| P.30     | CH <sub>2</sub> | H              | 2-Br                                | H                 | H               |
| P.31     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-SMe                               | H                 | H               |
| P.32     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-S(O)Me                            | H                 | H               |
| P.33     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-S(O) <sub>2</sub> Me              | H                 | H               |
| P.34     | CH <sub>2</sub> | H              | 2-F                                 | 4-F               | H               |
| P.35     | CH <sub>2</sub> | H              | 2-Cl                                | 4-F               | H               |
| P.36     | CH <sub>2</sub> | H              | 2-F                                 | 4-F               | 6-F             |
| P.37     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-methyl                            | H                 | H               |
| P.38     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-xyclopentyl                       | H                 | H               |
| P.39     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-xyclopropyl                       | H                 | H               |
| P.40     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-(2,2-diflovinyl)                  | H                 | H               |
| P.41     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-(2-triflometylxcyclopropyl)       | H                 | H               |
| P.42     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-(4-clo-phenyl)                    | H                 | H               |
| P.43     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-metoxy                            | H                 | H               |
| P.44     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-isopropoxy                        | H                 | H               |
| P.45     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-xyclopentyl-oxy                   | H                 | H               |
| P.46     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-alyloxy                           | H                 | H               |
| P.47     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-propargyloxy                      | H                 | H               |
| P.48     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-(4-clo-phenyl)oxy                 | H                 | H               |
| P.49     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-xyclopentyl sulfonyl              | H                 | H               |
| P.50     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-alyl sulfonyl                     | H                 | H               |
| P.51     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-propargyl sulfonyl                | H                 | H               |
| P.52     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-(4-clo-phenyl) sulfonyl           | H                 | H               |
| P.53     | CH <sub>2</sub> | H              | 4-(3,5-diclo-pyrid-2yl)<br>sulfonyl | H                 | H               |
| P.54     | O               | H              | 2-Cl                                | H                 | H               |
| P.55     | O               | H              | 4-F                                 | H                 | H               |
| P.56     | O               | H              | 4-OCHF <sub>2</sub>                 | H                 | H               |
| P.57     | O               | H              | 2-Cl                                | 4-Br              | H               |
| P.58     | O               | H              | 2-Cl                                | 4-Cl              | H               |
| P.59     | O               | H              | 2-F                                 | 4-Cl              | H               |
| P.60     | O               | H              | 4-CF <sub>3</sub>                   | H                 | H               |
| P.61     | O               | H              | 2-F                                 | 4-CF <sub>3</sub> | H               |
| P.62     | O               | H              | 3-F                                 | 4-Cl              | H               |
| P.63     | O               | H              | 4-OCF <sub>3</sub>                  | H                 | H               |
| P.64     | O               | H              | 4-Br                                | H                 | H               |
| P.65     | O               | H              | 4-CN                                | H                 | H               |
| P.66     | O               | H              | 2-CF <sub>3</sub>                   | 4-F               | H               |
| P.67     | O               | H              | 2-Br                                | 4-F               | H               |

| Hợp chất | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>13</sub>         | R <sub>14</sub> | R <sub>15</sub> |
|----------|---|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| P.68     | O | H              | 4-SMe                   | H               | H               |
| P.69     | O | H              | 4-S(O)Me                | H               | H               |
| P.70     | O | H              | 4-S(O) <sub>2</sub> Me  | H               | H               |
| P.71     | O | H              | 2-F                     | 4-F             | H               |
| P.72     | O | H              | 2-Cl                    | 4-F             | H               |
| P.73     | O | H              | 2-F                     | 4-F             | 6-F             |
| P.74     | O | H              | 4-metyl                 | H               | H               |
| P.75     | O | H              | 4-xyclopentyl           | H               | H               |
| P.76     | O | H              | 4-xyclopropyl           | H               | H               |
| P.77     | O | H              | 4-allyl                 | H               | H               |
| P.78     | O | H              | 4-propargyl             | H               | H               |
| P.79     | O | H              | 4-(4-clo-phenyl)        | H               | H               |
| P.80     | O | H              | 4-(3,5-diclo-pyrid-2yl) | H               | H               |

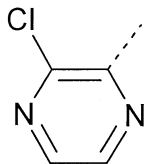
Bảng 1 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA), trong đó A là



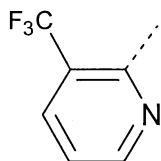
(2,6-diflophenyl) trong đó đường nét đứt thể hiện điểm gắn của nhóm A vào nhóm amit, và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P. Ví dụ, hợp chất 1,001 có công thức sau:



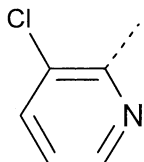
Bảng 2 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-clo-3-pyrazinyl (A2) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



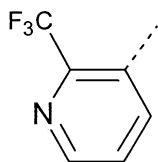
Bảng 3 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-triflometyl-2-pyridyl (A3) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



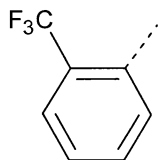
Bảng 4 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-clo-2-pyridyl (A4) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



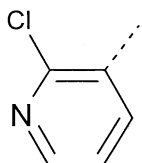
Bảng 5 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-triflometyl-3-pyridyl (A5) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



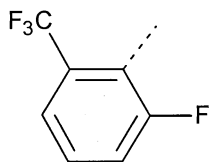
Bảng 6 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-triflometyl-phenyl (A6) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



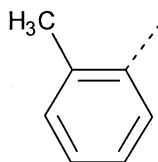
Bảng 7 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-clo-3-pyridyl (A7) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



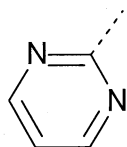
Bảng 8 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-flo-6-triflometyl-phenyl (A8) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



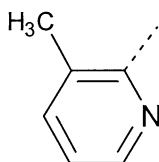
Bảng 9 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-tolyl (A9) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



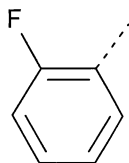
Bảng 10 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-pyrimidinyl (A10) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



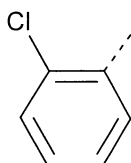
Bảng 11 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-methyl-2-pyridyl (A11) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



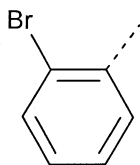
Bảng 12 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-fluorophenyl (A12) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



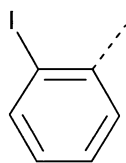
Bảng 13 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-chlorophenyl (A13) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



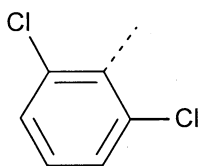
Bảng 14 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-bromophenyl (A14) và Y, R<sub>1</sub>, R13, R14 và R15 là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



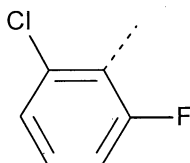
Bảng 15 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-iodophenyl (A15) và Y, R<sub>1</sub>, R13, R14 và R15 là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



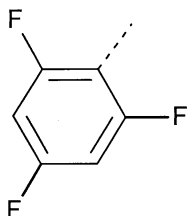
Bảng 16 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2,6-diclophenyl (A16) và Y, R<sub>1</sub>, R13, R14 và R15 là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



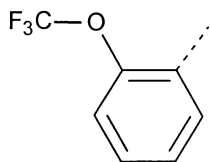
Bảng 17 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-clo-6-flo-phenyl (A17) và Y, R<sub>1</sub>, R13, R14 và R15 là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



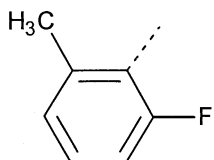
Bảng 18 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2,4,6-triflophenyl (A18) và Y, R<sub>1</sub>, R13, R14 và R15 là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



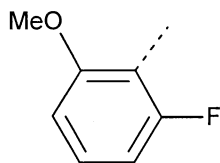
Bảng 19 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-triflometoxy-phenyl (A19) và Y, R<sub>1</sub>, R13, R14 và R15 là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



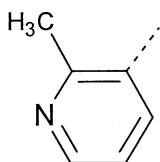
Bảng 20 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-flo-6-methyl-phenyl (A20) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



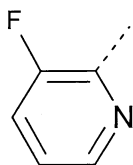
Bảng 21 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-flo-6-metoxi-phenyl (A21) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



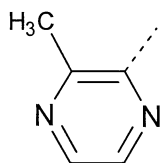
Bảng 22 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-methyl-3-pyridyl (A22) và R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



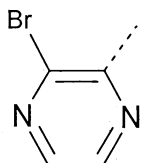
Bảng 23 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-flo-2-pyridyl (A23) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



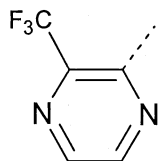
Bảng 24 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-methyl-2-pyrazinyl (A24) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



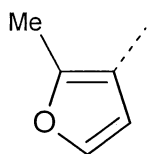
Bảng 25 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-bromo-2-pyrazinyl (A25) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



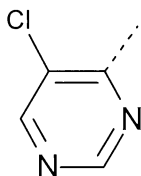
Bảng 26 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-triflometyl-2-pyrazinyl (A26) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



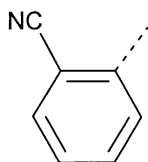
Bảng 27 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-metyl-3-furyl (A27) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



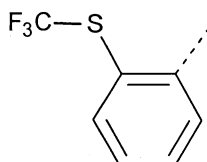
Bảng 28 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 5-clo-4-pyrimidinyl (A28) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



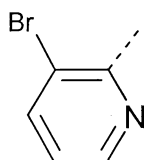
Bảng 29 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-xyanophenyl (A29) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



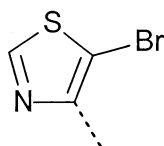
Bảng 30 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-triflometylthio-phenyl (A30) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



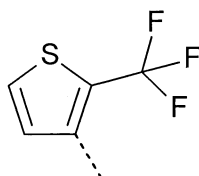
Bảng 31 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-bromo-2-pyridyl (A31) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



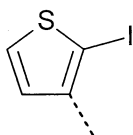
Bảng 32 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 5-bromo-4-thiazolyl (A32) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



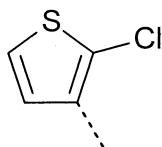
Bảng 33 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-triflometyl-3-thienyl (A33) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



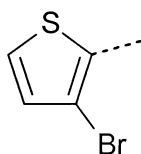
Bảng 34 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-iodo-3-thienyl (A34) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



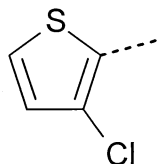
Bảng 35 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-clo-3-thienyl (A35) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



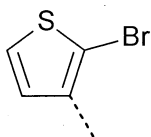
Bảng 36 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-bromo-2-thienyl (A36) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



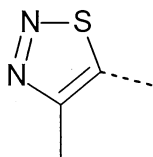
Bảng 37 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-clo-2-thienyl (A37) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



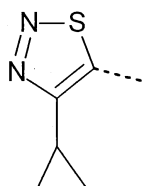
Bảng 38 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-bromo-3-thienyl (A38) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



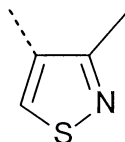
Bảng 39 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 4-metyl-5-[1,2,3]-thiadiazolyl (A39) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



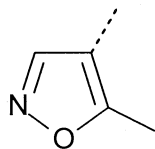
Bảng 40 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 4-xyclopropyl-5-[1,2,3]-thiadiazolyl (A40) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



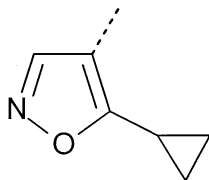
Bảng 41 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-metyl-4-isothiazolyl (A41) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



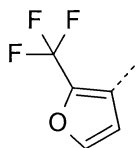
Bảng 42 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 5-metyl-4-isoxazolyl (A42) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



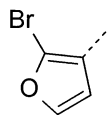
Bảng 43 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 5-xyclopropyl-4-isoxazolyl (A43) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



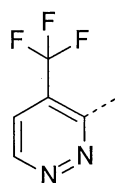
Bảng 44 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-(triflometyl)furan-3-yl (A44) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



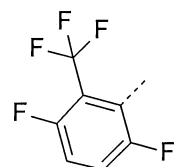
Bảng 45 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-bromofuran-3-yl (A45) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



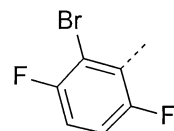
Bảng 46 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl (A46) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



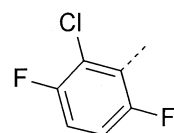
Bảng 47 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3,6-difluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl (A47) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



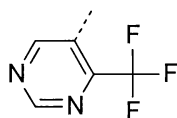
Bảng 48 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-bromo-3,6-difluorophenyl (A48) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



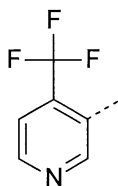
Bảng 49 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-clo-3,6-difluorophenyl (A49) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



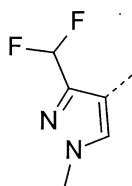
Bảng 50 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 4-(triflometyl)pyrimidin-5-yl (A50) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



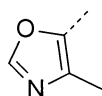
Bảng 51 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 4-(triflometyl)pyrid-3-yl (A51) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



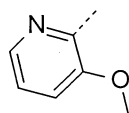
Bảng 52 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-(diflometyl)-1-methyl-pyrazol-4-yl (A52) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



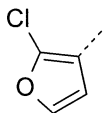
Bảng 53 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 4-metyloxazol-5-yl (A53) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



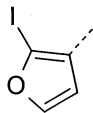
Bảng 54 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 3-metoxypyrid-2-yl (A54) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



Bảng 55 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-clofuran-3-yl (A55) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.

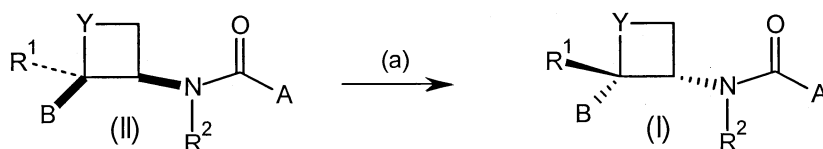


Bảng 56 đề xuất 80 hợp chất có công thức (IA) trong đó A là 2-iodofuran-3-yl (A56) và Y, R<sub>1</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> và R<sub>15</sub> là như được định nghĩa trong mỗi hàng của bảng P.



Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp khác nhau, được minh họa trong các sơ đồ 1-9.

Sơ đồ 1



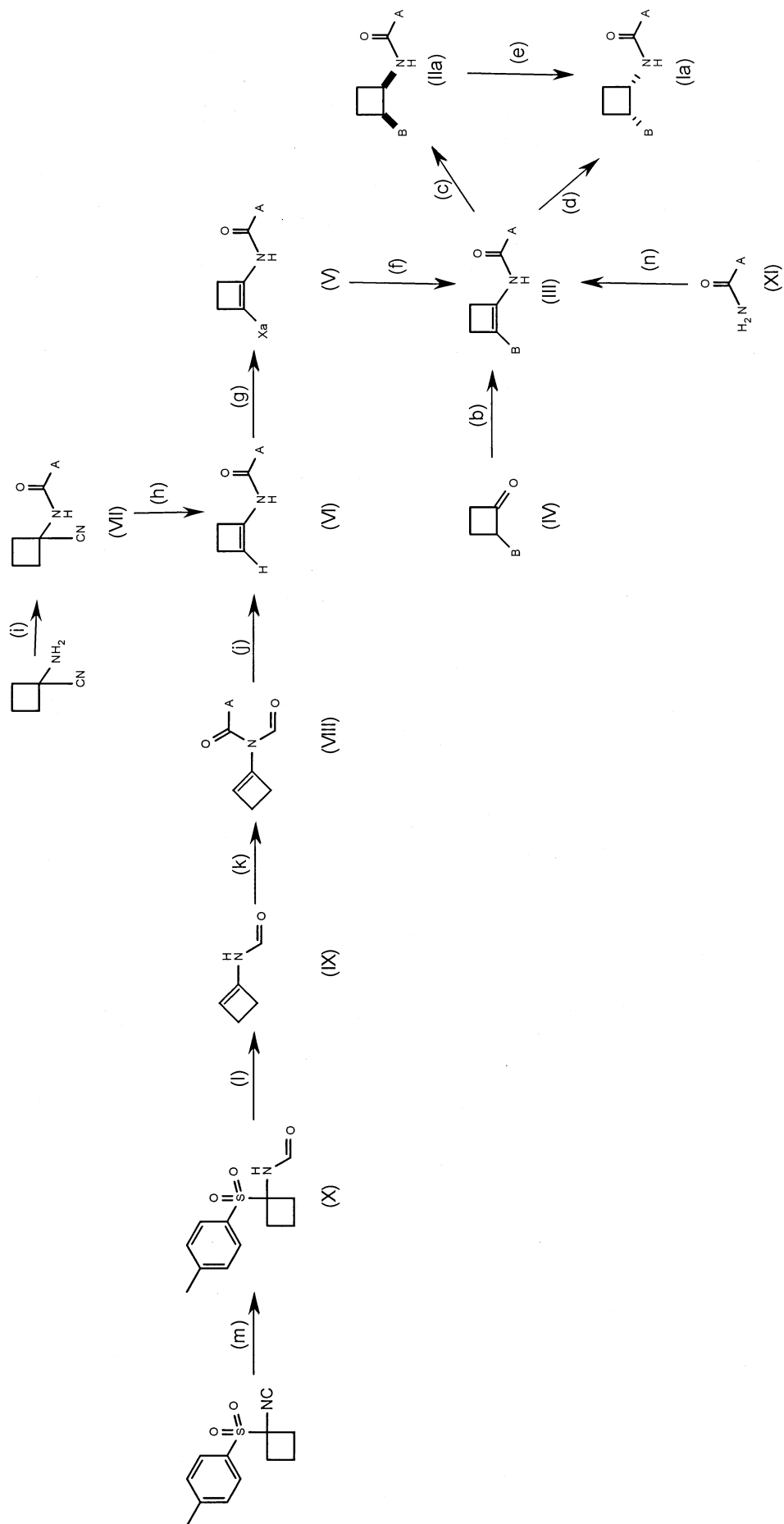
Sơ đồ 1 đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I). Mỗi phương pháp trong các phương pháp này tạo ra một phần của sáng chế.

Bước (a)

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách phân giải hợp chất có công thức (II), là hỗn hợp triệt quang của hợp chất có công thức (I) và chất đồng phân đối ảnh của nó, bằng các phương pháp đã biết, ví dụ bằng cách tái kết tinh từ dung môi quang hoạt, bằng cách sắc ký trên chất hấp phụ bất đối, ví dụ sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trên axetyk xenluloza, với sự hỗ trợ của vi sinh vật thích hợp, bằng cách phân cắt bằng enzym đặc hiệu, thông qua sự tạo thành các hợp chất thể vùi, ví dụ nhờ sử dụng ete vương miện bất đối xứng, trong đó chỉ một chất đồng phân đối ảnh được tạo phức, hoặc bằng cách chuyển hóa thành muối của chất đồng phân không đối quang, ví dụ bằng cách cho sản phẩm chất triệt quang bazơ cuối cùng phản ứng với axit quang hoạt, như axit carboxylic, ví dụ axit camphoric, axit tartaric hoặc axit malic, hoặc axit sulfonic, ví dụ axit camphorsulfonic, và phân tách hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể thu được theo cách này, ví dụ bằng cách kết tinh phân đoạn dựa trên độ hòa tan khác nhau của chúng, tạo ra chất đồng phân không đối quang, mà từ đó chất đồng phân đối ảnh có thể được đặt tự do nhờ hoạt động của tác nhân thích hợp, ví dụ tác nhân bazơ.

Hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả dưới đây, hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong WO2013/143811.

Sơ đồ 2



## Sơ đồ 2

Sơ đồ 2 đề xuất các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (Ia), đó là hợp chất có công thức (I) trong đó Y là CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> là H và R<sub>2</sub> là H, hợp chất có công thức (IIa), đó là hợp chất có công thức (II) trong đó Y là CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> là H và R<sub>2</sub> là H, hợp chất có công thức (III), hợp chất có công thức (V), các hợp chất có công thức (VI), các hợp chất có công thức (VII), hợp chất có công thức (VIII), hợp chất có công thức (IX) và hợp chất có công thức (X). Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

## Bước (b)

Các hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (IV) bằng cách xử lý với titan tetraalkoxit và amoniac sau đó, xử lý với axit clorua có công thức A-CO-Cl, trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (III) cũng có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) bằng cách xử lý với trialkyl nhôm và amit có công thức A-CO-NH<sub>2</sub> trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I).

Theo cách khác hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) và amit có công thức A-CO-NH<sub>2</sub> trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) với sự có mặt của axit Bronsted, ví dụ axit *p*-toluen sulfonic, và bằng cách thực hiện chưng cất đồng sôi nước ví dụ với toluen.

## Bước (c)

Hợp chất có công thức (IIa) có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất có công thức (III). Tác nhân khử thường là hydro phân tử với sự có mặt của chất xúc tác. Chất xúc tác thường là kim loại chuyển tiếp hoặc muối hoặc các phức của nó. Việc sử dụng chất xúc tác triet quang hoặc achiral tạo ra hợp chất có công thức (IIa).

## Bước (d)

Hợp chất có công thức (Ia) có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất có công thức (III) nhờ sử dụng hydro phân tử với sự có mặt của chất xúc tác. Chất xúc tác bất đối xứng hoặc hoặc được làm giàu đồng phân đối ảnh có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (Ia). Việc mô tả về các chất xúc tác, có thể được sử dụng để khử enamit thành amit được làm giàu đồng phân đối ảnh có thể được tìm thấy trong Hu, X-P., Zheng, Z. trong Chiral Amine Synthesis, Edited bởi Nugent, T. C. (2010), 273-298;

## Bước (i)

Hợp chất có công thức (VI) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (VII), trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), với bazơ thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là alkoxit kim loại, hydrua kim loại, và amit kim loại. Các bazơ được ưu tiên là alkoxit kim loại, cụ thể là natri alkoxit, đặc biệt ưu tiên là natri t-butoxit.

## Bước (h)

Hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (VI), trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), với tác nhân halogen hóa. Các tác nhân halogen hóa phổ biến là N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide, C12, Br2 và I2.

## Bước (g)

Các hợp chất có công thức (III) cũng có thể được tạo ra bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (V), trong đó Xa là halogen, tốt hơn là clo, brom hoặc iot, và A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), với tác nhân aryl hóa có công thức B-M, trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và M là kim loại hoặc á kim. Ví dụ về B-M là aryl lithi, aryl Grignard, aryl kẽm halogenua, axit aryl boronic hoặc boronat hoặc aryl trimetylsilan. Phản ứng cặp đôi B-M với (V) được hỗ trợ bởi xúc tác. Chất xúc tác thông thường là chất xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp. Chất xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp thông thường là các muối của paladi, niken, coban, hoặc sắt. Các muối này thường được tạo phức với phối tử như phosphin, amin hoặc cacben.

## Bước (f)

Hợp chất có công thức (Ia) có thể được điều chế bằng cách phân giải hợp chất có công thức (II) bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trên đây trong bước (a).

## Bước (e)

tác ruteni được nêu trong Noyori et al, J.Org. Chem. 1994, 59, 297-310. 641(Reductions in Organic Synthesis), 31-51. Ví dụ về phản ứng khử với chất xúc 352(5), 753-819; cũng trong Genet, J. P. ACS Symposium Series (1996), cũng trong Nugent, T. C.; El-Shazly, M. Advanced Synthesis & Catalysis (2010),

Hợp chất có công thức (VII) có thể được điều chế bằng cách axyl hóa 1-xyanoxyclobutanamin với tác nhân axyl có công thức (XXI)



trong đó A là như được định nghĩa trong công thức I, và  $R^*$  là halogen, hydroxyl hoặc  $C_{1-6}$  alkoxy, tốt hơn là clo, với sự có mặt của bazơ, như trietylamin, bazơ Hunig, natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, pyridin hoặc quinolin, nhưng tốt hơn là trietylamin, và thường là trong dung môi, như dietylete, TBME, THF, diclometan, cloroform, DMF hoặc NMP, trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 48 giờ, tốt hơn là 12 đến 24 giờ, và trong khoảng nhiệt độ từ  $0^\circ\text{C}$  đến hồi lưu, tốt hơn là  $20$  đến  $25^\circ\text{C}$ .

Khi  $R^*$  là hydroxyl, chất liên hợp, như benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoniumhexaflophosphat, bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic axit clorua (BOP-Cl),  $N,N'$ -dixyclohexylcarbodiimide (DCC) hoặc 1,1'-carbonyl-diimidazol (CDI), có thể được sử dụng.

#### Bước (j)

Hợp chất có công thức (VI) cũng có thể được điều chế bằng cách thủy phân chọn lọc hợp chất có công thức (VIII) nhờ sử dụng bazơ. Các bazơ thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là alkoxit kim loại, cacbonat kim loại. Theo cách khác hợp chất có công thức (VIII) có thể được đun nóng trong rượu như ethanol hoặc isopropanol.

#### Bước (k)

Hợp chất có công thức (VIII) có thể được điều chế bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức (IX) với tác nhân axyl hóa có công thức (XXI), nhờ sử dụng phương pháp được mô tả trên đây trong bước (i).

#### Bước (l)

Hợp chất có công thức (IX) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (X) nhờ sử dụng bazơ. Các bazơ thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là alkoxit kim loại, hydro kim loại, và amit kim loại. Các bazơ được ưu tiên là alkoxit kim loại, cụ thể là natri alkoxit, đặc biệt ưu tiên là natri t-butoxit.

#### Bước (m)

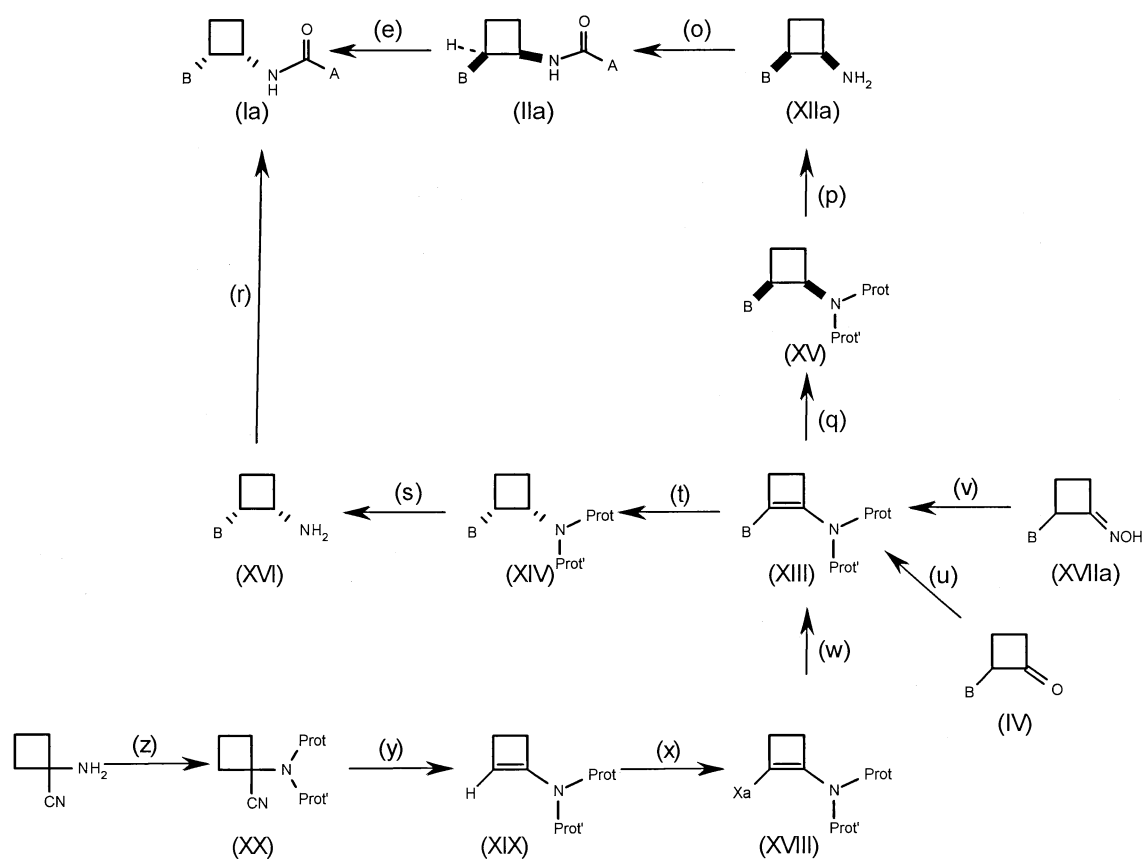
Hợp chất có công thức (X) có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất 1-(1-isoxyanoxyclobutyl)sulfonyl-4-metyl-benzen đã biết bằng cách sử dụng axit. Các

axit thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là các axit khoáng như axit clohydric, axit sulfuric, hoặc axit carboxylic như axit axetic hoặc axit xitric.

### Bước (n)

Các hợp chất có công thức (III) cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XI) trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) với dialkylnhôm hydrua sau đó, xử lý với hợp chất có công thức (IV) và xử lý tiếp bằng axit clorua như axetyl clorua, axit anhydrit như anhydrit axetic hoặc trifloanhydrit axetic hoặc sulfonylclorua như *p*-toluensulfonylclorua.

### Sơ đồ 3



Sơ đồ 3 đề xuất các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (Ia),

hợp chất có công thức (IIa), hợp chất có công thức (XIIa), đó là hợp chất có công thức (XII) trong đó Y là  $\text{CH}_2$ , R1 là H và R2 là H, các hợp chất có công thức (XIII), các hợp chất có công thức (XIV) trong đó Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII), các hợp chất có công thức (XV) trong đó Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII), các hợp chất có công thức (XVI) trong đó Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII), hợp chất có công thức (XVIII), hợp chất có công thức (XIX)

trong đó Prot và Prot' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XIII) và hợp chất có công thức (XX). Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

#### Bước (o)

Các hợp chất có công thức (IIa) cũng có thể được tạo ra bằng cách xử lý amin có công thức (XIIa) với tác nhân axyl hóa có công thức (XXI) nhờ sử dụng phương pháp được mô tả trên đây trong bước (i).

Hợp chất có công thức (XIIa) có thể được điều chế như được mô tả trong WO2013/143811 hoặc như được mô tả dưới đây.

#### Bước (p)

Các hợp chất có công thức (XIIa) cũng có thể được tạo ra bằng cách khử bảo vệ các hợp chất có công thức (XV). Các nhóm amin được bảo vệ là đã biết ví dụ trong P. G. M. Wuts and T. W. Greene trong Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4<sup>th</sup> Edn. Wiley 2007. pp 696-926. Các phương pháp khử bảo vệ tùy thuộc vào nhóm bảo vệ và là đã biết và được mô tả trong Wuts and Greene. Các nhóm bảo vệ được ưu tiên là amit và carbamat.

#### Bước (q)

Hợp chất có công thức (XV) được điều chế bằng cách khử hợp chất có công thức (XIII). Phản ứng khử này tốt hơn là được thực hiện với hydro phân tử, tốt hơn là với sự có mặt của chất xúc tác. Chất xúc tác này tốt hơn là muối kim loại hoặc phức kim loại, trong đó kim loại này tốt hơn là kim loại chuyển tiếp (ví dụ Ir, Rh, Pd, Ni và Ru). Chất xúc tác achiral hoặc triệt quang sẽ tạo ra các hợp chất có công thức (XV).

#### Bước (r)

Các hợp chất có công thức (Ia) cũng có thể được tạo ra bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XVI), trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I), với tác nhân axyl hóa có công thức (XXI) nhờ sử dụng phương pháp được mô tả trên đây trong bước (i).

#### Bước (s)

Các hợp chất có công thức (XVI) được tạo ra bằng cách khử bảo vệ các hợp chất có công thức (XIV). Các nhóm amin được bảo vệ là đã biết ví dụ trong P. G. M. Wuts and T. W. Greene in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4<sup>th</sup> Edn. Wiley 2007. pp 696-926. Các phương pháp khử bảo vệ phụ thuộc vào nhóm bảo vệ và là đã

biết và được mô tả trong Wuts and Greene. Các nhóm bảo vệ được ưu tiên là amit và carbamat.

#### Bước (t)

Hợp chất có công thức (XIV) được điều chế bằng cách khử hợp chất có công thức (XIII). Phản ứng khử này tốt hơn là được thực hiện với hydro phân tử, tốt hơn là với sự có mặt của chất xúc tác. Chất xúc tác này tốt hơn là muối kim loại hoặc phức kim loại, trong đó kim loại này tốt hơn là kim loại chuyển tiếp (ví dụ Ir, Rh, Pd, Ni và Ru). Chất xúc tác được làm giàu đồng phân đối ảnh, như các chất xúc tác được đề cập trong bước (d), tạo ra các hợp chất có công thức (XIV).

#### Bước (u)

Các hợp chất có công thức (XIII) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (IV) với amoniac và titan tetraalkoxit sau đó, xử lý với tác nhân tạo chất dẫn xuất. Các tác nhân tạo dẫn xuất được ưu tiên là clorua axit và anhydrit. Ví dụ về phương pháp này được mô tả trong Reeves et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 1400-1404.

#### Bước (v)

Các hợp chất có công thức (XIII) cũng có thể được tạo ra bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XVIIa), đó là hợp chất có công thức (XVII) trong đó Y là CH<sub>2</sub> và R<sub>1</sub> là hydro, với tác nhân khử với sự có mặt của tác nhân axyl hóa. Các tác nhân khử được ưu tiên là kim loại sắt, muối sắt II hoặc phosphin. Tác nhân axyl hóa được ưu tiên là anhydrit axetic. Ví dụ về phương pháp này có thể được tìm thấy trong Guan, Z-H. et al. *J. Org. Chem.* (2011), 76(1), 339-341, và các tài liệu được viện dẫn trong đó.

#### Bước (w)

Các hợp chất có công thức (XIII) cũng có thể được tạo ra bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XVIII) với tác nhân aryl hóa có công thức B-M, trong đó B là như được định nghĩa trong công thức I, và M là kim loại hoặc á kim. Ví dụ về B-M là aryl lithi, aryl Grignard, aryl kẽm halogenua, aryl boronic axit hoặc boronat, hoặc aryl trimethylsilan. Phản ứng cặp đôi B-M với (XVIII) được hỗ trợ bởi xúc tác. Chất xúc tác thường là chất xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp. Chất xúc tác thông thường bằng kim loại chuyển tiếp là các muối của paladi, niken, coban, hoặc sắt. Các muối này thường được tạo phức với phối tử như phosphin, amin hoặc cacben.

#### Bước (x)

Các hợp chất có công thức (XVIII) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XIX) với tác nhân halogen hóa. Các tác nhân halogen hóa phổ biến là N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide, N-iodosuccinimide,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ , và  $\text{I}_2$ .

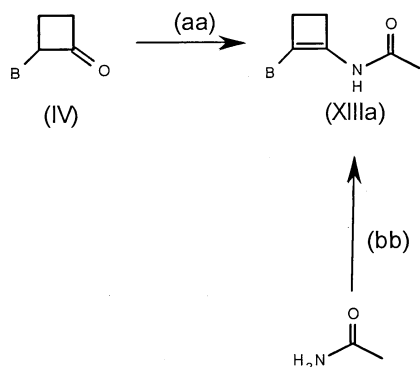
#### Bước (y)

Các hợp chất có công thức (XIX) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XX) với bazơ. Các bazơ thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là alkoxide kim loại, hydro kim loại, và amit kim loại. Các bazơ được ưu tiên là alkoxide kim loại, cụ thể là natri alkoxide, đặc biệt ưu tiên là natri t-butoxide.

#### Bước (z)

Các hợp chất có công thức (XX) có thể được điều chế bằng cách bảo vệ nhóm 1-cyano-cyclobutanamin bằng các nhóm bảo vệ Prot và Prot'. Các nhóm amin được bảo vệ là đã biết ví dụ trong P. G. M. Wuts and T. W. Greene trong *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4<sup>th</sup> Edn. Wiley 2007. pp 696-926. Các phương pháp bảo vệ phụ thuộc vào nhóm bảo vệ và là đã biết và được mô tả trong Wuts and Greene. Các nhóm bảo vệ được ưu tiên là amit và carbamat.

## Sơ đồ 4



Sơ đồ 4 đề xuất các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (XIIIa), đó là hợp chất có công thức (XIII) trong đó Prot' là hydro và Prot là COR17 trong đó R17 là methyl. Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

## Bước (aa)

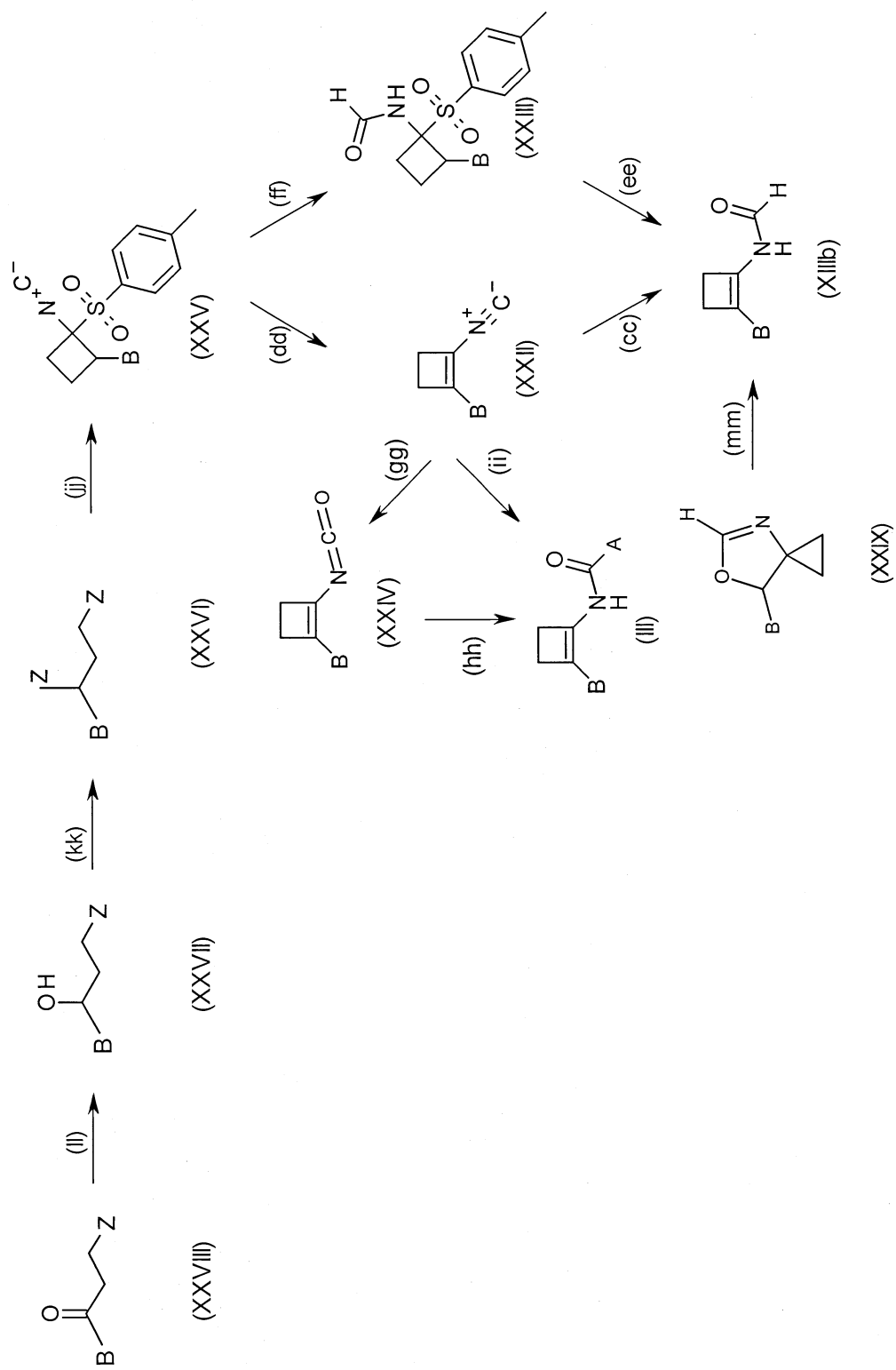
Các hợp chất có công thức (XIIIa) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) bằng cách xử lý với trialkylnhôm và axetamit.

Theo cách khác hợp chất có công thức (XIIIa) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV) và axetamit với sự có mặt của axit Bronsted, ví dụ axit *p*-toluen sulfonic, và bằng cách thực hiện chưng cất đồng sôi nước ví dụ với toluen.

## Bước (bb)

Các hợp chất có công thức (XIIIa) cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý axetamit với dialkylnhôm hydrua sau đó, xử lý với hợp chất có công thức (IV) và xử lý tiếp bằng axit clorua như axetyl clorua, anhydrit axit như anhydrit axetic hoặc trifloanhydrit axetic hoặc sulfonylclorua như *p*-toluensulfonylclorua.

Sơ đồ 5



## Sơ đồ 5

Sơ đồ 5 đề xuất các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (III), (XIIIb), đó là hợp chất có công thức (XIII) trong đó Prot' là hydro và Prot là COR17 trong đó R17 là hydro, hợp chất có công thức (XXII), hợp chất có công thức (XXIII), hợp chất có công thức (XXIV), hợp chất có công thức (XXV) và hợp chất có công thức (XXIX). Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

## Bước (cc)

Hợp chất có công thức (XIIIb) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXII) với nước và axit như axit xitric hoặc với nước và bazơ như natri hydroxit.

## Bước (dd)

Hợp chất có công thức (XXII) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXV) với bazơ như natri hydroxit.

## Bước (ee)

Hợp chất có công thức (XIIIb) cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXIII) với bazơ.

## Bước (ff)

Hợp chất có công thức (XXIII) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXIV) với nước và axit hoặc bazơ.

## Bước (gg)

Hợp chất có công thức (XXIV) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXII) với tác nhân oxy hóa như hỗn hợp gồm DMSO và trifloanhydrit axetic.

## Bước (hh)

Hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXIV) với hợp chất có công thức A-M trong đó A là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và M là kim loại hoặc á kim: ví dụ hợp chất có công thức A-M có thể là nhưng không chỉ giới hạn ở tác nhân Grignard aryl hoặc heteroaryl, aryl hoặc heteroaryl lithi, aryl hoặc heteroaryl kẽm halogenua.

## Bước (ii)

Hợp chất có công thức (III) cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXII) với hợp chất có công thức A-G trong đó A là như được định

## Bước (mm)

(XXIII) có thể được phân tách nhưng bước này không phải là cần thiết.

có thể được thực hiện tại chỗ và rằng hợp chất có công thức (XXV), (XXII) hoặc chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các bước (jj), (dd) và (cc) hoặc (jj), (ff) và (ee) thực (XXII) hoặc hợp chất có công thức (XXIII) có được tạo ra không. Ngoài ra, (XXV) cũng với các điều kiện khác được chọn sẽ quyết định liệu hợp chất có công hợp chất có công thức (XXV), cũng như bản chất của B trong hợp chất có công thức Chuyên gia trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng việc lựa chọn bazơ được sử dụng để xử lý công thức (I) với tác nhân khử.

có công thức (XXVIII) trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có Hợp chất có công thức (XXVII) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có Bước (II)

ung.

có công thức (XXVII) với metansulfonyl clorua hoặc paratoluenesulfonylclorua tương hoặc tosylat, hợp chất có công thức (XXVI) có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất oxyclorua, xyanuric clorua, axit clohydric hoặc phospho triclорua. Nếu Z là mesylat thionyl clorua, oxalyl clorua, cacbon tetracolorua và triphenylphosphin, phospho cách xử lý hợp chất có công thức (XXVII) với tác nhân khử nước và nguồn clo như khác bất kỳ. Ví dụ nếu Z là Cl, hợp chất có công thức (XXVI) có thể thu được bằng thực (I) và môi Z độc lập có thể là halogen, mesylat, tosylat hoặc nhóm rời chuyên công thức (XXVIII) trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công Hợp chất có công thức (XXVI) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có

## Bước (kk)

khác bất kỳ với toluenesulfonylmethyl isoxyanit và bazơ.

thực (I) và môi Z độc lập có thể là halogen, mesylat, tosylat hoặc nhóm rời chuyên công thức (XXVI) trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công Hợp chất có công thức (XXV) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có

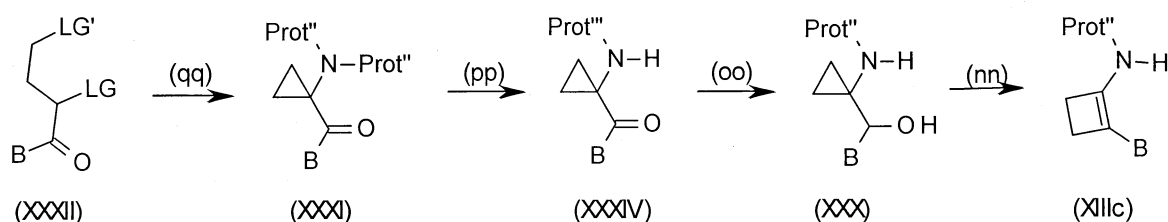
## Bước (jj)

hoặc với sự có mặt của bazơ như kali axetat hoặc xesi cacbonat.

hoặc diazonium với sự có mặt của chất xúc tác như paladi(0) và phối tử phosphin nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) và G là halogen, muối perfluosulfonat

Hợp chất có công thức (XIIIb) cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXIX) với axit Lewis như  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{TiCl}_4$ , hoặc axit Brønsted như  $\text{HCl}$  được hòa tan trong dung môi hữu cơ, hoặc axit sulfuric. Các hợp chất có công thức (XXIX) trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách khử nước của hợp chất có công thức (XXXa), đó là hợp chất có công thức (XXX) trong đó Prot'' là formyl, hoặc bằng cách ngưng tụ anion của xyclopropylisonitril với hợp chất có công thức B-CHO trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong Harms, R.; Schoellkopf, U.; Muramatsu, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1194-201.

#### Sơ Đồ 6



Sơ đồ 6 đề xuất các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (XXXI), hợp chất có công thức (XXXIV), hợp chất có công thức (XXX), và hợp chất có công thức (XIIIc) trong đó Prot'' là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (XXXI). Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

#### Bước (nn)

Hợp chất có công thức (XIIIc) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (XXX) với tác nhân khử nước như thionyl clorua hoặc phức lưu huỳnh trioxit pyridin ( $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$ ) trong dung môi thích hợp, hoặc anhydrit axetic hoặc axetyl clorua với sự có mặt của axit Brønsted, như axit sulfuric, hoặc  $\text{HCl}$  trong dung môi hữu cơ, hoặc axit Lewis như  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

#### Bước (oo)

Các hợp chất có công thức (XXX) có thể được điều chế bằng cách khử nhóm keton của hợp chất có công thức (XXXIV) với tác nhân khử thích hợp, ví dụ như natri borohydrua hoặc lithi nhôm hydrua.

#### Bước (pp)

Các hợp chất có công thức (XXXIV) có thể được tiếp cận từ hợp chất có công thức (XXXI) bằng cách khử bảo vệ một nhóm Prot''. Ví dụ nếu Prot'' là amit, có thể

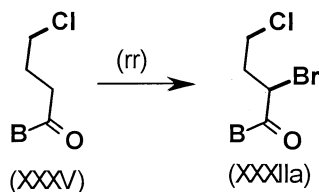
được loại bỏ bằng cách bổ sung ví dụ nếu R17 là hydro, dung dịch chứa nước của natri hydroxit vào giai đoạn cuối phản ứng. Nếu natri hydroxit được chọn làm bazơ để vòng hóa, bước này có thể được thực hiện cùng với bước (qq) trong có thể được thực hiện cùng với. Nhờ sử dụng lượng dư natri hydroxit đảm bảo rằng vật liệu được khử bảo vệ trước khi phản ứng vòng hóa được biến đổi tiếp trong hợp chất có công thức (XXXIV).

#### Bước (qq)

Các hợp chất có công thức (XXXI) trong đó ví dụ Prot" là amit, có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XXXII) trong đó mỗi LG và LG' được chọn độc lập từ halogen, mesylat, tosylat hoặc nhóm rời chuyển thông thường khác bất kỳ, với  $(R17CO)_2N-M$  trong đó R17 là hydro, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 alkoxyalkyl, C2-C4 alkenyl, benzyl, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R18; trong đó mỗi R18 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy C1-C4-haloalkylthio, hoặc nitro; và -M là kim loại hoặc á kim, như, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở natri hoặc kali. Sự có mặt của bazơ là cần thiết cho phản ứng vòng hóa sau khi phản ứng thế xảy ra, bazơ này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, bazơ Brønsted như các muối cacbonat của natri hoặc kali, hoặc natri hoặc kali hydroxit. Bazơ này cũng có thể là lượng dư của  $(R17CO)_2N-M$

Nếu natri hydroxit được chọn là bazơ cho phản ứng vòng hóa, bước (pp) có thể được thực hiện cùng với bước (qq) trong quy trình trong một bình. Sử dụng lượng dư natri hydroxit để đảm bảo rằng nguyên liệu được khử bảo vệ trước khi vòng hóa được biến đổi tiếp trong hợp chất có công thức (XXXIV).

#### Sơ Đồ 7



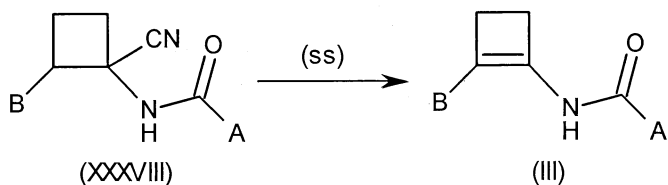
Sơ đồ 7 đề xuất các phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (XXXIIa), đó là hợp chất có công thức (XXXII) trong đó LG' là clo và LG là bromo. Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

#### Bước (rr)

Các hợp chất có công thức (XXXIIa) có thể được điều chế bằng cách xử lý keton (XXXV) trong đó B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I)

(thu được ví dụ bằng phản ứng axyl hóa Friedel-Crafts với axyl clorua thích hợp như được mô tả trong [Bream, R. N.; Hulcoop, D. G.; Gooding, S. J.; Watson, S. A.; Blore, C. *Org. Process Res. Dev.* 2012, 16, 2043-2050 hoặc Huang, L.-F.; Kim, J.-W.; Bauer, L.; Doss, G. *J. Heterocycl. Chem.* 1997, 34, 469-476], bằng phản ứng cộng Grignard vào amit Weinreb như được mô tả trong [Pablo, O.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 9181-9189]) bằng cách xử lý với brom phân tử, với sự có mặt của chất xúc tác axit bromhydric trong axit axetic, trong dung môi trơ thích hợp như halogenoalkan. Ví dụ về phương pháp brom hóa này được mô tả trong [Boeckmann, K.; Stroeck, K.; Dutzmann, S.; Reinecke, P.; DE3704261A1, Bayer A.-G., Fed. Rep. Ger. 1988; p. 10 pp.].

#### Sơ Đồ 8

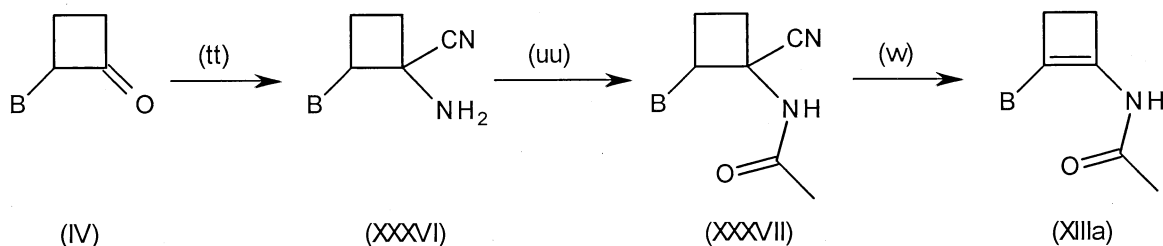


Sơ đồ 8 đề xuất các phương pháp để điều chế các hợp chất có công thức (III). Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

#### Bước (ss)

Các hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XXXVIII), trong đó A và B là như được định nghĩa ở đây đối với hợp chất có công thức (I) với bazơ. Các bazơ thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là alkoxit kim loại, hydro kim loại, và amit kim loại. Các bazơ được ưu tiên là alkoxit kim loại, cụ thể là natri alkoxit, đặc biệt ưu tiên là natri t-butoxit. Các hợp chất có công thức (XXXVIII) có thể được điều chế bằng cách axyl hóa các hợp chất có công thức (XXXVI) với tác nhân axyl hóa có công thức (XXI), nhờ sử dụng phương pháp được mô tả trên đây trong bước (i). Tỷ lệ của các đồng phân *cis* và *trans* của hợp chất có công thức (XXXVIII) không phải là vấn đề trong bước này.

#### Sơ Đồ 9



Sơ đồ 9 đề xuất phương pháp để điều chế các hợp chất có công thức (XXXVI), các hợp chất có công thức (XXXVII) và các hợp chất có công thức (XIIIa). Mỗi phương pháp trong số các phương pháp này tạo nên một phần của sáng chế.

#### Bước (vv)

Các hợp chất có công thức (XIIIa) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XXXVII) với bazơ. Các bazơ thông thường mà có thể được sử dụng cho phản ứng biến đổi này là alkoxit kim loại, hydro kim loại, và amit kim loại. Các bazơ được ưu tiên là alkoxit kim loại, cụ thể là natri alkoxit, đặc biệt ưu tiên là natri t-butoxit. Tỷ lệ của các đồng phân *cis* và *trans* của hợp chất có công thức (XXXVII) không phải là vấn đề trong bước này.

#### Bước (uu)

Các hợp chất có công thức (XXXVII) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức (XXXVI) với tác nhân axetyl hóa như axetyl clorua hoặc anhydrit axetic. Tỷ lệ của các đồng phân *cis* và *trans* của hợp chất có công thức (XXXVI) không phải là vấn đề trong bước này. Hỗn hợp các đồng phân *cis:trans* của hợp chất có công thức (XXXVI) dẫn đến hỗn hợp các đồng phân *cis:trans* của hợp chất có công thức (XXXVII).

#### Bước (tt)

Các hợp chất có công thức (XXXVI) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức (IV) với amoniac và xyanit. Amoniac và xyanit có thể được sử dụng ở dạng các muối của chúng. Lượng dư axit có thể là lợi thế.

Để điều chế tất cả các hợp chất khác có công thức I được tạo chức năng theo các định nghĩa A, B, R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub>, có một số lượng lớn các phương pháp chuẩn phù hợp đã biết, như alkyl hóa, halo hóa, axyl hóa, amit hóa, oxim hóa, oxi hóa và khử. Việc lựa chọn các phương pháp điều chế thích hợp là phụ thuộc vào các đặc tính (tính phản ứng) của nhóm thế trong các hợp chất trung gian.

Các phản ứng này có thể thường được thực hiện trong dung môi.

Các phản ứng này có thể thường được thực hiện ở các nhiệt độ khác nhau.

Các phản ứng này có thể thường được thực hiện dưới khí quyển trơ.

Các chất phản ứng có thể được phản ứng với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ thích hợp là hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, hydrit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, amit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, alkoxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, axetat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, carbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, dialkylamit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ hoặc alkylsilylamit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, alkylamin, alkylendiamin, xycloalkylamin bão hoà hoặc không bão hoà không N-alkyl hoá hoặc không, dị vòng bazơ, amoni hydroxit và carboxylic amin. Các ví dụ được đề cập là natri hydroxit, natri hydrit, natri amit, natri metoxit, natri axetat, natri carbonat, kali tert-butoxit, kali hydroxit, kali carbonat, kali hydrit, liti diisopropylamit, kali bis(trimetylsilyl)amit, canxi hydrit, trietylamin, diisopropyletylamin, trietylendiamin, xyclohexylamin, N-xyclohexyl-N,N-dimetylamin, N,N-dietylanilin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, quinuclidin, N-metylmorpholin, benzyltrimetylamonit hydroxit và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Các chất phản ứng có thể được phản ứng với nhau như vậy, tức là không cần thêm dung môi hoặc chất pha loãng. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, thuận lợi khi thêm dung môi hoặc chất pha loãng trơ hoặc hỗn hợp của chúng. Nếu phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ được sử dụng quá mức, như trietylamin, pyridin, N-metylmorpholin hoặc N,N-dietylanilin, có thể còn đóng vai trò như dung môi hoặc chất pha loãng.

Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ xấp xỉ  $-80^{\circ}\text{C}$  đến xấp xỉ  $+140^{\circ}\text{C}$ , ưu tiên là từ xấp xỉ  $-30^{\circ}\text{C}$  đến xấp xỉ  $+100^{\circ}\text{C}$ , trong nhiều trường hợp trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến xấp xỉ  $+80^{\circ}\text{C}$ .

Hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển đổi theo cách đã biết trước thành hợp chất khác có công thức (I) bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm thế của hợp chất khởi đầu có công thức (I) theo cách thông thường bằng (một) (các) nhóm thế khác theo sáng chế.

Phụ thuộc vào việc lựa chọn các điều kiện phản ứng và vật liệu khởi đầu thích hợp trong mỗi trường hợp, có thể, ví dụ, chỉ trong một bước phản ứng để thay thế một

nhóm thể bằng nhóm thể khác theo sáng chế, hoặc nhiều nhóm thể có thể được thay thế bởi nhóm thể khác theo sáng chế trong cùng bước phản ứng.

Muối của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo cách đã biết trước. Do đó, ví dụ, muối cộng axit của các hợp chất có công thức (I) thu được bằng cách xử lý bằng axit thích hợp hoặc chất phản ứng trao đổi ion thích hợp và muối với bazơ thu được bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp hoặc với chất phản ứng trao đổi ion thích hợp. Muối được chọn phụ thuộc vào khả năng kháng của nó để sử dụng cho hợp chất, như khả năng kháng nông nghiệp hoặc sinh lý học.

Muối của các hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển đổi bằng cách thông thường thành các hợp chất I tự do, muối cộng axit, ví dụ, bằng xử lý với hợp chất bazơ thích hợp hoặc với chất phản ứng trao đổi ion thích hợp và muối với bazơ, ví dụ, bằng xử lý với axit thích hợp hoặc với chất phản ứng trao đổi ion thích hợp.

Muối của các hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển đổi theo cách đã biết trước thành các muối khác của các hợp chất có công thức (I), muối cộng axit, ví dụ, thành muối cộng axit khác, ví dụ bằng cách xử lý muối của axit vô cơ như hydroclorua với muối kim loại thích hợp như muối natri, bari hoặc bạc, của axit, ví dụ với bạc axetat, trong dung môi thích hợp trong đó muối vô cơ mà tạo thành, ví dụ bạc clorua, là không tan và do đó kết tủa từ hỗn hợp phản ứng.

Phụ thuộc vào quy trình hoặc các điều kiện phản ứng, các hợp chất có công thức (I), mà có đặc tính tạo muối có thể thu được dưới dạng tự do hoặc dưới dạng muối.

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp racemat của các hợp chất có công thức (I), dưới dạng tự do hoặc dưới dạng muối, có thể thu được phụ thuộc vào mà vật liệu khởi đầu và quy trình được chọn có thể được tách ra theo cách đã biết thành chất đồng phân không đối ảnh tinh hoặc racemat trên cơ sở sự khác biệt hoá lý của các thành phần, ví dụ bằng kết tinh đoạn, chưng cất và/hoặc sắc ký.

Như đã được bàn luận, nhóm thể ở R3, R4, R5, R6, R10, R11 và R12 có thể dẫn đến việc tạo ra chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang khác. Các hợp chất này cũng là một phần của sáng chế.

Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh, như các chất triệt quang, có thể thu được theo cách tương tự có thể được phân giải thành các chất đối quang bằng các phương pháp đã biết, ví dụ bằng cách tái kết tinh từ dung môi quang hoạt, bằng cách sắc ký trên chất hấp phụ bất đối, ví dụ sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trên axetyl xenluloza, với sự

hỗ trợ của vi sinh vật thích hợp, bằng cách phân cắt bằng enzym đặc hiệu, thông qua sự tạo thành các hợp chất thể vùi, ví dụ nhờ sử dụng ete vương miện bất đối xứng, trong đó chỉ một chất đồng phân đối ảnh được tạo phức, hoặc bằng cách chuyển hóa thành muối của chất đồng phân không đối quang, ví dụ bằng cách cho sản phẩm chất triệt quang bazơ cuối phản ứng với axit quang hoạt, như axit carboxylic, ví dụ axit camphoric, axit tartaric hoặc axit malic, hoặc axit sulfonic, ví dụ axit camphorsulfonic, và phân tách hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể thu được theo cách này, ví dụ bằng cách kết tinh phân đoạn dựa trên độ hòa tan khác nhau của chúng, tạo ra chất đồng phân không đối quang, mà từ đó chất đồng phân đối ảnh có thể được đặt tự do nhờ hoạt động của tác nhân thích hợp, ví dụ tác nhân bazơ.

Các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể thu được theo sáng chế không chỉ bằng cách tách hỗn hợp chất đồng phân thích hợp, mà còn bằng các phương pháp thông thường đã biết của tổng hợp chọn lọc đồng phân không đối ảnh hoặc chọn lọc đồng phân đối ảnh, ví dụ bằng cách thực hiện quy trình theo sáng chế với vật liệu khởi đầu của hoá học lập thể thích hợp.

N-oxit có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với chất oxy hoá thích hợp, ví dụ  $\text{H}_2\text{O}_2$ /phụ phẩm urê với sự có mặt của axit anhydrit, ví dụ trifloaxetic anhydrit. Phản ứng oxi hóa này là đã biết từ tài liệu, ví dụ từ J. Med. Chem., 32 (12), 2561-73, 1989 hoặc công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 00/15615 hoặc C. White, Science, tập 318, trang 783, 2007.

Có thể thuận lợi để phân lập hoặc tổng hợp trong mỗi trường hợp chất đồng phân hiệu quả sinh học hơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối ảnh, hoặc hỗn hợp chất đồng phân, ví dụ hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối ảnh, nếu các thành phần riêng có hoạt tính sinh học khác nhau.

Các hợp chất có công thức (I), trong mỗi trường hợp dưới dạng tự do hoặc dưới dạng muối, có thể, nếu thích hợp, cũng thu được dưới dạng của hydrat và/hoặc bao gồm dung môi khác, ví dụ chúng có thể được sử dụng để kết tinh các hợp chất có mặt ở dạng rắn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát hoặc tiêu hủy các loài gây hại như côn trùng và/hoặc nấm mà có trên cụ thể là thực vật, nhất là các thực vật hữu dụng và các cây cảnh trong nông nghiệp, trong nghề làm vườn và trong lâm

nghiệp, hoặc trên các bộ phận, như quả, hoa, tán lá, thân, củ, hạt hoặc rễ, của các thực vật này, và trong một số trường hợp thậm chí các bộ phận của thực vật mà được tạo ra ở thời điểm sau trong thời gian còn lại được bảo vệ chống lại các loài gây hại này. Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là các thành phần hoạt tính có giá trị về mặt ngăn ngừa và/hoặc điều trị trong lĩnh vực kiểm soát loài gây hại, thậm chí ở nồng độ phun rất thấp, có thể được sử dụng đối với các loài gây hại kháng thuốc trừ sâu như côn trùng và nấm, các hợp chất có công thức (I) này có phổ diệt sinh vật rất thích hợp và được dung nạp tốt bởi các loài động vật máu nóng, cá và thực vật. Do đó, sáng chế cũng tạo ra chế phẩm trừ sâu có sẵn chứa hợp chất theo sáng chế, như công thức (I).

Biết rằng các hợp chất có công thức I theo sáng chế có, nhằm mục đích thực hành, phổ hoạt tính rất có lợi để bảo vệ động vật và cây có ích kháng sự tấn công và thiệt hại do giun tròn. Theo đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm diệt giun tròn chứa các hợp chất theo sáng chế, như công thức (I).

Cũng phát hiện ra rằng hợp chất có công thức I theo sáng chế có, cho mục đích thực hành, phổ hoạt động rất có lợi để bảo vệ các loài động vật và thực vật hữu dụng chống lại sự tấn công và hủy hoại bằng nấm. Do đó, sáng chế cũng tạo ra sẵn chế phẩm diệt nấm chứa hợp chất theo sáng chế, như công thức (I).

Hợp chất có công thức (I) đặc biệt hữu dụng để kiểm soát giun tròn. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất phương pháp kiểm soát sự phá hủy thực vật và các bộ phận của chúng bởi các loài giun tròn ký sinh trên thực vật (Giun tròn nội ký sinh, giun tròn nửa ký sinh và giun tròn ngoại ký sinh), nhất là các loài giun tròn ký sinh trên thực vật như giun tròn ký sinh ở hạch rễ, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* và các loài khác thuộc chi *Meloidogyne*; giun tròn tạo nang, *Globodera rostochiensis* và các loài khác thuộc chi *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii*, và các loài khác thuộc chi *Heterodera*; Giun tròn tạo mụn ở hạt, các loài thuộc chi *Anguina*; Giun tròn ở lá và thân, các loài thuộc chi *Aphelenchoides*; các loài giun tròn đốt, *Eelionolaimus longicaudatus* và các loài khác thuộc chi *Belonolaimus*; Giun tròn ở cây thông, *Bursaphelenchus xylophilus* và các loài khác thuộc chi *Bursaphelenchus*; Giun tròn đục vòng gỗ, các loài thuộc chi *Criconema*, các loài thuộc chi *Criconemella*, các loài thuộc chi *Criconemoides*, các loài thuộc chi *Mesocriconema*; Giun tròn đục thân và củ, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci*

và các loài khác thuộc chi *Ditylenchus*; Giun tròn đột lỗ, các loài thuộc chi *Dolichodorus*; Giun tròn xoắn, *Heliocotylenchus multicinctus* và các loài khác thuộc chi *Helicotylenchus*; Giun tròn có màng và màng bao, các loài thuộc chi *Hemicycliophora* và các loài thuộc chi *Hemicriconemoides*; các loài thuộc chi *Hirshmanniella*; giun tròn chích, các loài thuộc chi *Hoploaimus*; giun tròn hạch rỗng giả, các loài thuộc chi *Nacobbus*; Giun tròn kim, *Longidorus elongatus* và các loài khác thuộc chi *Longidorus*; Giun tròn ống, các loài thuộc chi *Pratylenchus*; Giun tròn gây thương tổn, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* và các loài khác thuộc chi *Pratylenchus*; Giun tròn đào hang, *Radopholus similis* và các loài khác thuộc chi *Radopholus*; Giun tròn dạng thận, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* và các loài khác thuộc chi *Rotylenchus*; các loài thuộc chi *Scutellonema*; Giun tròn rễ cây cụm, *Trichodorus primitivus* và các loài khác thuộc chi *Trichodorus*, các loài thuộc chi *Paratrachodorus*; Giun tròn gây cắn cổ, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* và các loài khác thuộc chi *Tylenchorhynchus*; Giun tròn hại cam, các loài thuộc chi *Tylenchulus*; Giun tròn độc, các loài thuộc chi *Xiphinema*; và các loài giun tròn khác ký sinh trên thực vật, như *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp., và *Quinisulcius* spp..

Cụ thể là, các loài giun tròn *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Rotylenchus* spp. và *Pratylenchus* spp. có thể được kiểm soát bởi các hợp chất theo sáng chế.

Thông thường, hợp chất theo sáng chế được sử dụng dưới dạng chế phẩm (ví dụ hợp phần) chứa chất mang. Hợp chất theo sáng chế và chế phẩm của chúng có thể được sử dụng dưới nhiều dạng khác nhau như chất phân tán sol khí, huyền phù bao nang, dịch đặc mờ lạnh, bột tan bụi được, dịch đặc nhũ hóa được, nhũ tương dầu trong nước, nhũ tương nước trong dầu, hạt kết nang, hạt mịn, dịch đặc chảy được để xử lý hạt, khí (dưới áp suất), sản phẩm tạo khí, hạt, dịch đặc mờ nóng, hạt to, vi hạt, bột phân tán được trong dầu, dịch đặc chảy trộn được với dầu, chất lỏng trộn được với dầu, hồ bột, dạng que cây, bột để xử lý hạt khô, hạt được bao bằng chất diệt loài gây hại, dịch đặc tan được, bột tan được, dung dịch để xử lý hạt, dịch đặc huyền phù (dịch đặc chảy được), chất lỏng thể tích siêu thấp (ulv), huyền phù thể tích siêu thấp (ulv), hạt hoặc viên nén phân tán được trong nước, bột phân tán được trong nước để xử lý

bột nhão, hạt hoặc viên nén tan được trong nước, bột tan trong nước được để xử lý hạt và bột thấm ướt được.

Chế phẩm thường chứa chất mang rắn hoặc lỏng và tùy ý một hoặc nhiều chất phụ gia chế phẩm thông thường, mà có thể là chất phụ gia rắn hoặc lỏng, ví dụ dầu thực vật epoxit hóa hoặc không epoxit hóa (ví dụ dầu dừa, dầu hạt cải hoặc dầu đậu tương không epoxit hóa), chất chống bọt, ví dụ dầu silicon, chất bảo quản, đất sét, các hợp chất vô cơ, chất điều chỉnh độ nhớt, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và/hoặc chất dính. Ngoài ra, chế phẩm này có thể còn bao gồm phân bón, chất cho chất dinh dưỡng vi lượng hoặc các chế phẩm khác mà tác động đến sự sinh trưởng của thực vật cũng như chứa hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính sinh học khác, như thuốc diệt vi khuẩn, thuốc diệt nấm, thuốc diệt giun tròn, các chất hoạt hóa từ thực vật, thuốc diệt ve bét, và thuốc diệt côn trùng.

Theo đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang nông học và tùy ý một hoặc nhiều chất phụ gia chế phẩm thông thường.

Chế phẩm được điều chế theo cách đã biết, không có mặt chất phụ gia ví dụ bằng cách nghiền, sàng và/hoặc nén hợp chất rắn theo sáng chế và có mặt ít nhất một chất phụ gia ví dụ bằng cách trộn đều và/hoặc nghiền hợp chất theo sáng chế chất phụ gia (các chất phụ gia). Trong trường hợp các hợp chất rắn theo sáng chế, việc nghiền/nghiền bi các hợp chất là để đảm bảo kích thước hạt cụ thể. Các quy trình này để điều chế chế phẩm và sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều chế các chế phẩm này cũng là đối tượng của sáng chế.

Ví dụ về chế phẩm để sử dụng trong nông nghiệp là dịch cô đặc nhũ tương hóa được, dịch cô đặc huyền phù, vi nhũ tương, dầu phân tán được, dung dịch phun được trực tiếp hoặc pha loãng được, bột nhão phết được, nhũ tương pha loãng, bột hòa tan được, bột rắc được, bột làm ẩm được, bụi, hạt nhỏ hoặc đóng nang trong hợp chất polyme, chứa – ít nhất – hợp chất theo sáng chế và loại chế phẩm được chọn để phù hợp mục đích dự định và hoàn cảnh hiện hành.

Các ví dụ về chất mang lỏng thích hợp là hydrocarbon thơm không hydro hóa hoặc hydro hóa một phần, ưu tiên là các đoạn C<sub>8</sub> đến C<sub>12</sub> của alkylbenzen, như hỗn hợp xylen, naphtalen hoặc tetrahydronaphtalen alkyl hóa, hydrocarbon béo hoặc béo mạch vòng, như parafin hoặc xyclohexan, alcohol như etanol, propanol hoặc butanol, glycol và ete và este của chúng như propylen glycol, dipropylen glycol ete, etylen

glycol hoặc etylen glycol monometyl ete hoặc etylen glycol monoetyl ete, keton, như xyclohexanon, isophoron hoặc diaxeton alcohol, dung môi phân cực mạnh, như N-metylpyrolid-2-on, dimetyl sulfoxit hoặc N,N-dimetylformamit, nước, dầu thực vật epoxit hóa hoặc không epoxit hóa, như dầu hạt cải, thầu dầu, dừa hoặc đậu tương, và silicon epoxit hóa hoặc không epoxit hóa.

Các ví dụ về chất mang rắn được sử dụng ví dụ cho bụi và bột phân tán được là, về nguyên tắc, các chất khoáng tự nhiên được nghiền như calxit, bột tan, cao lanh, montmorilonit hoặc Atapulgit. Để cải thiện các đặc tính vật lý, còn có thể thêm silic oxit tán mịn hoặc polyme hấp phụ tán mịn. Các chất mang hấp phụ cụ thể cho hạt là dạng xốp, như đá bọt, mặt gạch, sepiolit hoặc bentonit, và vật liệu chất mang không hấp phụ thích hợp là calxit hoặc cát. Ngoài ra, số lượng lớn vật liệu được tạo hạt có bản chất hữu cơ hoặc vô cơ có thể được sử dụng, cụ thể là dolomit hoặc các phần dư của cây bị gãy vụn.

Các hợp chất hoạt tính bề mặt thích hợp, phụ thuộc vào dạng của thành phần hoạt tính được điều chế, các chất hoạt động bề mặt không ion, cation và/hoặc anion hoặc hỗn hợp chất hoạt động bề mặt có đặc tính nhũ hóa, phân tán và thấm ướt tốt. Các chất hoạt động bề mặt được đề cập dưới đây chỉ được coi là ví dụ; nhiều chất hoạt động bề mặt khác được sử dụng thông thường trong lĩnh vực của chế phẩm và thích hợp theo sáng chế được mô tả trong các tài liệu liên quan.

Các chất hoạt động bề mặt không ion là, chủ yếu, các dẫn xuất polyglycol ete của béo hoặc rượu xyclobéo, axit béo bão hòa hoặc không bão hòa hoặc của alkyl phenol có thể chứa khoảng 3 đến khoảng 30 nhóm glycol ete và khoảng 8 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon trong gốc (xyclo)béo hydrocarbon hoặc khoảng 6 đến khoảng 18 nguyên tử cacbon trong gốc alkyl của alkyl phenol. Cũng thích hợp là phụ phẩm polyetylen oxit tan được trong nước với polypropylen glycol, etylendiaminopolypropylen glycol hoặc alkyl polypropylen glycol có 1 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon trong mạch alkyl và khoảng 20 đến khoảng 250 nhóm etylen glycol ete và khoảng 10 đến khoảng 100 nhóm propylen glycol ete. Thông thường, các hợp chất nêu trên chứa 1 đến khoảng 5 đơn vị etylen glycol cho mỗi đơn vị propylen glycol. Các ví dụ có thể kể ra là nonylphenoxypolyetoxyetanol, polyglycol ete dầu thầu dầu, phụ phẩm polypropylen glycol/polyetylen oxit, tributylphenoxypolyetoxyetanol, polyetylen glycol hoặc octylphenoxypolyetoxyetanol.

Còn thích hợp là este axit béo của polyoxyetylen sorbitan, như polyoxyetylen sorbitan trioleat.

Các chất hoạt động bề mặt cation là, chủ yếu, các muối amoni bậc bốn thường có ít nhất một gốc alkyl có khoảng 8 đến khoảng 22 nguyên tử C làm nhóm thế và làm nhóm thế khác (halo hóa hoặc không halo hóa) các gốc alkyl hoặc hydroxyalkyl hoặc benzyl thấp hơn. Các muối ưu tiên là dưới dạng của haloua, metylsulfat hoặc etylsulfat. Các ví dụ là stearyltrimetylamonium clorua và benzylbis(2-cloetyl)etylamonium bromua.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt anion thích hợp là xà phòng tan trong nước hoặc các hợp chất hoạt tính bề mặt tổng hợp tan trong nước. Các ví dụ về xà phòng thích hợp là muối kiềm, kiềm thổ hoặc (được thế hoặc không được thế) amoni của axit béo có khoảng 10 đến khoảng 22 nguyên tử C, như muối natri hoặc kali của axit oleic hoặc stearic, hoặc của hỗn hợp axit béo tự nhiên thu được ví dụ dầu dừa hoặc dầu cao; cũng có thể đề cập đến methyl taurat của axit béo. Tuy nhiên, chất hoạt động bề mặt tổng hợp được sử dụng thường xuyên hơn, cụ thể là sulfonat béo, sulfat béo, các dẫn xuất benzimidazol của sulfonat hóa hoặc alkylaryl sulfonat. Về nguyên tắc, sulfonat béo và sulfat béo có mặt là muối kiềm, kiềm thổ hoặc (được thế hoặc không được thế) amoni và chúng thường có gốc alkyl có khoảng 8 đến khoảng 22 nguyên tử C, alkyl còn được hiểu là bao gồm gốc alkyl của gốc axyl; các ví dụ được đề cập là muối natri hoặc canxi của axit lignosulfonic, của dodecylsulfuric este hoặc của hỗn hợp sulfat alcohol béo được điều chế từ axit béo tự nhiên. Nhóm này còn bao gồm muối của sulfuric este và axit sulfonic của phụ phẩm alcohol béo/etylen oxit. Các dẫn xuất benzimidazol sulfonat hóa ưu tiên là chứa 2 nhóm sulphonyl và gốc axit béo có khoảng 8 đến khoảng 22 nguyên tử C. Các ví dụ về alkylarylsulfonat là muối natri, canxi hoặc trietanolamonium của dodecylbenzenesulfonic axit, của dibutylnaphtalenulfonic axit hoặc của naphtalenulfonic axit/formaldehyt đậm đặc. Ngoài ra, còn có thể là, phosphat thích hợp, như muối của phosphoric este của phụ phẩm p-nonylphenol/(4-14)etylen oxit, hoặc phospholipit.

Theo nguyên tắc, các chế phẩm chứa 0,1 đến 99%, nhất là 0,1 đến 95%, hợp chất theo sáng chế và 1 đến 99,9%, nhất là 5 đến 99,9%, ít nhất một chất mang rắn hoặc lỏng, có thể theo nguyên tắc đối với 0 đến 25%, nhất là 0,1 đến 20%, chế phẩm so với chất hoạt động bề mặt (% trong mỗi trường hợp có nghĩa là phần trăm theo khối

lượng). Trong khi chế phẩm đậm đặc ưu tiên làm hàng hóa bán trên thị trường, người tiêu dùng cuối cùng về nguyên tắc sử dụng chế phẩm pha loãng có nồng độ thành phần hoạt tính cơ bản thấp hơn.

Các ví dụ về loại chế phẩm dùng cho lá đối với chế phẩm trộn trước là:

GR: Hạt

WP: bột thấm ướt được

WG: hạt phân tán được trong nước (bột)

SG: hạt tan được trong nước

SL: dịch đặc tan được

EC: dịch đặc nhũ hóa được

EW: nhũ tương, dầu trong nước

ME: vi nhũ tương

SC: dịch đặc huyền phù nước

CS: huyền phù chứa nước trong nang

OD: dịch đặc huyền phù trên cơ sở dầu, và

SE: nhũ tương-huyền phù chứa nước. Trong khi, ví dụ về loại bào chế để xử lý hạt đối với các chế phẩm trước khi trộn là:

WS: bột nhào của bột thấm ướt được để xử lý hạt

LS: dung dịch để xử lý hạt

ES: nhũ tương để xử lý hạt

FS: dịch đặc huyền phù để xử lý hạt

WG: hạt phân tán được trong nước, và

CS: huyền phù bao nang nước.

Các ví dụ về loại chế phẩm thích hợp làm chế phẩm trộn trong bể là dung dịch, nhũ tương pha loãng, huyền phù, hoặc hỗn hợp của chúng, và bụi.

Như với bản chất của chế phẩm, phương pháp áp dụng, như lá, ngâm, phun, tán nhỏ, phun bụi, tung rắc, bao hoặc trút nước, được chọn tương ứng với mục đích sử dụng và hoàn cảnh hiện tại.

Chế phẩm trộn trong bể thường được điều chế bằng cách pha loãng với dung môi (ví dụ, nước) một hoặc nhiều chế phẩm trộn trước chứa các chất diệt loài gây hại khác nhau, và tùy ý thêm chất phụ gia.

Các chất mang và tá dược thích hợp có thể là chất rắn hoặc chất lỏng và là chất thường được sử dụng trong công nghệ chế phẩm, ví dụ chất khoáng tự nhiên hoặc tái tạo, dung môi, chất phân tán, chất thấm ướt, chất dính, chất làm dày, chất kết dính hoặc phân bón.

Thông thường, chế phẩm trộn trong bể để áp dụng trên lá hoặc trong đất chứa 0,1 đến 20%, đặc biệt là 0,1 đến 15%, thành phần mong muốn, và 99,9 đến 80%, đặc biệt là 99,9 đến 85%, chất phụ gia rắn hoặc lỏng (bao gồm, ví dụ, dung môi như nước), khi chất phụ gia có thể là chất hoạt động bề mặt với lượng bằng 0 đến 20%, đặc biệt là 0,1 đến 15%, trên cơ sở chế phẩm trộn trong bể.

Thông thường, chế phẩm trộn trước để áp dụng trên lá chứa 0,1 đến 99,9%, đặc biệt là 1 đến 95%, thành phần mong muốn, và 99,9 đến 0,1%, đặc biệt là 99 đến 5%, tá dược rắn hoặc lỏng (bao gồm, ví dụ, dung môi như nước), khi chất phụ gia có thể là chất hoạt động bề mặt với lượng bằng 0 đến 50%, đặc biệt là 0,5 đến 40%, trên cơ sở chế phẩm trộn trước.

Thông thường, chế phẩm trộn trong bể để áp dụng xử lý hạt chứa 0,25 đến 80%, đặc biệt là 1 đến 75%, thành phần mong muốn, và 99,75 đến 20%, đặc biệt là 99 đến 25%, chất phụ gia rắn hoặc lỏng (bao gồm, ví dụ, dung môi như nước), khi chất phụ gia có thể là chất hoạt động bề mặt với lượng bằng 0 đến 40%, đặc biệt là 0,5 đến 30%, trên cơ sở chế phẩm trộn trong bể.

Thông thường, chế phẩm trộn trước để áp dụng xử lý hạt chứa 0,5 đến 99,9%, đặc biệt là 1 đến 95%, thành phần mong muốn, và 99,5 đến 0,1%, đặc biệt là 99 đến 5%, tá dược rắn hoặc lỏng (bao gồm, ví dụ, dung môi như nước), khi chất phụ gia có thể là chất hoạt động bề mặt với lượng bằng 0 đến 50%, đặc biệt là 0,5 đến 40%, trên cơ sở chế phẩm trộn trước.

Trong khi các sản phẩm bán trên thị trường sẽ ưu tiên là được điều chế dưới dạng dịch đặc (ví dụ, chế phẩm trộn trước (chế phẩm)), người dùng cuối thường sẽ dùng các chế phẩm pha loãng (ví dụ, chế phẩm trộn trong bể).

Chế phẩm trộn trước xử lý hạt được ưu tiên là dịch đặc huyền phù nước. Chế phẩm có thể được áp dụng lên hạt sử dụng các kỹ thuật và máy móc xử lý thông thường, như kỹ thuật nền hóa lỏng, phương pháp nghiền cán, thiết bị xử lý hạt rotoxtatic, và thiết bị bao trống. Các phương pháp khác, như nền phun cũng có thể hữu dụng. Hạt có thể được tạo kích thước trước khi bao. Sau khi bao, hạt thường được làm

khô và sau đó chuyển sang máy chỉnh kích thước để chỉnh kích thước. Quy trình này là đã biết trong lĩnh vực. Hợp chất theo sáng chế đặc biệt phù hợp để sử dụng trong đất và áp dụng xử lý hạt.

Thông thường, chế phẩm trộn trước theo sáng chế chứa 0,5 đến 99,9 đặc biệt là 1 đến 95, có lợi là 1 đến 50%, theo khối lượng thành phần mong muốn, và 99,5 đến 0,1, đặc biệt là 99 đến 5%, theo khối lượng tá dược rắn hoặc lỏng (bao gồm, ví dụ, dung môi như nước), khi chất phụ gia (hoặc tá dược) có thể là chất hoạt động bề mặt với lượng bằng 0 đến 50, đặc biệt là 0,5 đến 40%, theo khối lượng tin theo khối lượng chế phẩm trộn trước.

Hợp chất có công thức (I) theo phương án ưu tiên, không phụ thuộc theo phương án bất kỳ khác, ở dạng chế phẩm xử lý (hoặc bảo vệ) vật liệu nhân giống thực vật, trong đó chế phẩm bảo vệ vật liệu nhân giống thực vật này may còn bao gồm chất tạo màu. Chế phẩm hoặc hỗn hợp bảo vệ vật liệu nhân giống cây hoặc còn chứa ít nhất một polyme từ các polyme tạo màng tan được trong nước và phân tán được trong nước mà cải thiện sự kết dính của các thành phần hoạt tính với vật liệu nhân giống cây được xử lý, trong đó polyme thường có khối lượng mol trung bình bằng ít nhất 10,000 đến khoảng 100,000.

Ví dụ về các phương pháp sử dụng đối với các hợp chất theo sáng chế và chế phẩm chứa chúng, đó là các phương pháp kiểm soát loài gây hại trong nông nghiệp, là bơm, phun, rắc bụi, quét lên, bón phân, phân tán hoặc đổ được chọn lọc để phù hợp với mục đích dự tính của hoàn cảnh hiện hành.

Một phương pháp sử dụng trong nông nghiệp đối với tán lá thực vật (phun lá), có thể chọn lựa tần suất và nồng độ phun phù hợp với mức độ nguy hiểm của sự phá hoại do loài gây hại/nấm gây ra. Tùy ý, thành phần hoạt tính có thể vào cây thông qua hệ rễ (áp dụng ngâm qua rễ), bằng cách áp dụng hợp chất lên địa điểm của cây, ví dụ bằng cách áp dụng chế phẩm lỏng của hợp chất vào đất (bằng cách tưới ẩm), hoặc bằng cách áp dụng dạng rắn của hợp chất dưới dạng hạt vào đất (áp dụng trong đất). Trong trường hợp cây lúa nước, các hạt này có thể được đổ vào ruộng lúa ngập nước. Sử dụng các hợp chất theo sáng chế đối với đất là phương pháp sử dụng được ưu tiên.

Tỷ lệ áp dụng thông thường cho mỗi hecta thường là 1 đến 2000 g thành phần hoạt tính mỗi hecta, cụ thể là 10 đến 1000 g/ha, ưu tiên là 10 đến 600 g/ha, như 50 đến 300 g/ha.

Các hợp chất theo sáng chế và chế phẩm của chúng còn thích hợp để bảo vệ vật liệu nhân giống cây, ví dụ hạt, như quả, thân củ hoặc nhân, hoặc cây non, kháng các loài gây hại thuộc loại được đề cập ở trên. Vật liệu nhân giống có thể được xử lý bằng hợp chất trước khi trồng, ví dụ hạt có thể được xử lý trước khi gieo. Tùy ý, hợp chất có thể được áp dụng lên nhân hạt (bao), hoặc là bằng cách ngâm nhân trong chế phẩm lỏng hoặc bằng cách áp dụng lớp của chế phẩm rắn. Cũng có thể áp dụng các hợp chất khi vật liệu nhân giống đã được trồng trên vị trí áp dụng, ví dụ như vào rãnh hạt khi gieo. Các phương pháp xử lý vật liệu nhân giống cây này và vật liệu nhân giống cây được xử lý như vậy là mục đích khác theo sáng chế. Tỷ lệ xử lý chính có thể phụ thuộc vào cây và loài gây hại/nấm được kiểm soát và thông thường là từ 1 đến 200 gam mỗi 100 kg hạt, tốt hơn là từ 5 đến 150 gam mỗi 100 kg hạt, như từ 10 đến 100 gam mỗi 100 kg hạt. Sử dụng các hợp chất theo sáng chế đối với hạt là phương pháp sử dụng được ưu tiên.

Thuật ngữ hạt bao gồm hạt và cành giâm của cây thuộc tất cả các loại bao gồm nhưng không giới hạn ở hạt thật, mảnh hạt, chồi của rễ cây, hạt ngô, củ hành, quả, thân củ, hạt nhỏ, thân rễ, cành giâm, cành non được chiết và tương tự và theo một phương án ưu tiên nghĩa là hạt thật.

Sáng chế còn bao gồm hạt được bao hoặc xử lý với hoặc chứa hợp chất có công thức I. Thuật ngữ "được bao hoặc xử lý với và/hoặc chứa" thường có nghĩa là thành phần hoạt tính là đối với hầu hết các bộ phận trên bề mặt của hạt vào thời điểm áp dụng, mặc dù bộ phận lớn hơn hoặc nhỏ hơn của thành phần có thể xâm nhập vào vật liệu hạt, phụ thuộc vào phương pháp áp dụng. Khi sản phẩm hạt này được trồng (lại), có thể hấp thụ thành phần hoạt tính. Theo một phương án, sáng chế đề xuất vật liệu nhân giống cây được dính hợp chất có công thức (I). Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất, chế phẩm chứa vật liệu nhân giống cây được xử lý với hợp chất có công thức (I).

Xử lý hạt bao gồm toàn bộ các kỹ thuật xử lý hạt thích hợp đã biết trong lĩnh vực, như bao hạt, phủ hạt, phun bụi lên hạt, ngâm hạt và viên hạt. Sử dụng hợp chất công thức I để xử lý hạt, là phương pháp sử dụng được ưu tiên, có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết bất kỳ, như phun hoặc bằng cách rắc bụi hạt trước khi gieo hạt hoặc trong quá trình gieo hạt /trồng hạt.

Cây đích thích hợp là, cụ thể là, ngũ cốc, như lúa mỳ, lúa mạch, lúa mạch đen, yến mạch, lúa, ngô hoặc lúa miến; củ cải, như củ cải đường hoặc củ cải bò; cây ăn quả,

ví dụ cây ăn quả họ táo, cây ăn quả hạt cứng hoặc cây ăn quả hạt mềm, như táo, lê, mận, đào, cây quả hạnh, cây anh đào hoặc quả mọng, ví dụ dâu tây, cây mâm xôi hoặc cây mâm xôi đen; cây họ đậu, như đậu, cây đậu lăng, cây đậu Hà Lan hoặc đậu tương; cây lấy dầu, như cây cải dầu, cây cải, cây thuốc phiện, cây ô liu, cây hướng dương, cây dừa, cây thầu dầu, đậu cacao hoặc cây lạc; cây họ dưa chuột, như bí đỏ, dưa chuột hoặc dưa; cây lấy sợi, như bông, lanh, gai dầu hoặc đay; cây cam quýt, như cam, chanh, bưởi hoặc quýt; rau, như rau bina, rau diếp, măng tây, bắp cải, cà rốt, hành, cà chua, khoai tây hoặc ớt chuông; họ long não, như cây lê tàu, cây quế hoặc long não; và cả thuốc lá, quả hạch, cà phê, cà tím, mía đường, chè, hạt tiêu, nho, cây hoa bia, họ mã đề, cây lấy nhựa và cây cảnh (như hoa, và bãi cỏ hoặc cây cảnh).

Theo một phương án, cây được chọn từ ngũ cốc, ngô, đậu tương, lúa, mía đường, rau và cây lấy dầu.

Thuật ngữ "thực vật" được hiểu là bao gồm cả các thực vật mà đã được biến đổi bằng cách sử dụng công nghệ ADN tái tổ hợp mà chúng có thể tổng hợp một hoặc nhiều độc tố tác động một cách chọn lọc, như đã biết, ví dụ, từ độc tố vi khuẩn sinh, nhất là các loài thuộc chi *Bacillus* và còn các thực vật mà được chọn lọc hoặc được lai để bảo tồn và/hoặc đạt được tính trạng mong muốn, như kháng côn trùng, nấm, và/hoặc giun tròn.

Độc tố có thể được biểu hiện bởi các thực vật chuyển gen này bao gồm, ví dụ, protein diệt côn trùng từ *Bacillus cereus* hoặc *Bacillus popilliae*; hoặc protein diệt côn trùng từ *Bacillus thuringiensis*, như  $\delta$ -các nội độc tố, ví dụ Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 hoặc Cry9C, hoặc protein diệt côn trùng từ thực vật (Vip), ví dụ Vip1, Vip2, Vip3 hoặc Vip3A; hoặc protein diệt côn trùng của vi khuẩn ký sinh trên giun tròn, ví dụ *Photorhabdus* spp. hoặc *Xenorhabdus* spp., như *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; độc tố được sản sinh bởi động vật, như độc tố của bọ cạp, độc tố của nhện, độc tố ong bắp cày và độc tố thần kinh đặc hiệu côn trùng khác; độc tố được sản sinh từ nấm, như độc tố của *Streptomyces*, lectin thực vật, như lectin của đậu Hà Lan, lectin của lúa mạch hoặc lectin của cây giọt tuyết; agglutinin; các chất ức chế proteinaza, như trypsin inhibitors, chất ức chế serin proteaza, patatin, xystatin, chất ức chế papain; protein làm bất hoạt ribosom (RIP), như rixin, RIP của ngô, abrin, luffin, saporin hoặc bryodin; enzym chuyển hóa steroid, như 3-hydroxysteroidoxidaza, ecdysteroid-UDP-glycosyl-transferaza, cholesterol oxidaza,

chất ức chế ecdyson, HMG-COA-reductaza, chất chặn kênh ion, như chất chặn kênh natri hoặc canxi, esteraza hormon tuổi thanh thiếu niên, thụ thể hormon lợi tiểu, Xtinben syntaza, bibenzyl syntaza, chitinaza và glucanaza.

Trong bối cảnh theo sáng chế cần hiểu  $\delta$ -các nội độc tố, ví dụ như Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 hoặc Cry9C, hoặc các protein diệt côn trùng sinh dưỡng (Vip), ví dụ như Vip1, Vip2, Vip3 hoặc Vip3A, cũng chỉ các độc tố lai, độc tố cắt cụt và độc tố biến đổi. Các độc tố lai là sản phẩm tái tổ hợp được tạo ra bởi tổ hợp mới của các vùng khác nhau thuộc các protein này (xem, ví dụ như, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 02/15701). Các độc tố cắt cụt, ví dụ như Cry1Ab cắt cụt, đã được biết. Trong trường hợp các độc tố biến đổi, một hoặc nhiều amino axit của độc tố có trong tự nhiên được thay thế. Trong các thay thế amino axit này, ưu tiên là các trình tự nhận biết proteaza không có trong tự nhiên được chèn vào độc tố, ví dụ như, trong trường hợp Cry3A055, trình tự nhận biết cathepsin-G được chèn vào độc tố Cry3A (xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 03/018810).

Các ví dụ về các độc tố như vậy hoặc các cây chuyển gen có thể tổng hợp các độc tố này được bộc lộ, ví dụ như, trong EP-A-0 374 753, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 93/07278, WO 95/34656, công bố đơn sáng chế châu Âu số EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 03/052073.

Quá trình tạo ra các cây chuyển gen này nói chung là đã biết đối với người có kỹ năng trong kỹ thuật và được mô tả, ví dụ như, trong các xuất bản phẩm đã nêu trên. Axit deoxyribonucleic loại CryI và quy trình điều chế chúng là đã biết, ví dụ, từ công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 95/34656, công bố đơn sáng chế châu Âu số EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 90/13651.

Độc tố có trong các cây chuyển gen truyền cho cây khả năng chịu được các côn trùng gây hại. Các côn trùng này có thể tìm thấy trong nhóm phân loại côn trùng bất kỳ, nhưng đặc biệt là thường tìm thấy trong nhóm côn trùng cánh cứng (Bộ cánh cứng), côn trùng hai cánh (Bộ hai cánh) và bướm (Bộ cánh phấn).

Các cây chuyển gen có một hoặc nhiều gen mã hóa kháng côn trùng và biểu hiện một hoặc nhiều độc tố đã được biết và một số trong chúng có bán trên thị trường. Các ví dụ về các cây này là: YieldGard® (loại ngô biểu hiện độc tố Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (loại ngô biểu hiện độc tố Cry3Bb1); YieldGard Plus® (loại ngô biểu hiện độc tố Cry1Ab và a Cry3Bb1); Starlink® (loại ngô biểu hiện độc tố Cry9C); Herculex

I® (loại ngô biểu hiện độc tố Cry1Fa2 và enzym phosphinothrixin N-axetyltransferaza (PAT) để đạt được tính kháng thuốc diệt cỏ glufosinat amoni); NuCOTN 33B® (loại bông biểu hiện độc tố Cry1Ac); Bollgard I® (loại bông biểu hiện độc tố Cry1Ac); Bollgard II® (loại bông biểu hiện độc tố Cry1Ac và độc tố Cry2Ab); VipCot® (loại bông biểu hiện độc tố Vip3A và độc tố Cry1Ab); NewLeaf® (loại khoai tây biểu hiện độc tố Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (tính trạng dung nạp GA21 glyphosat), Agrisure® CB Advantage (Bt11 tính trạng kháng sâu đục thân ngô (CB)) và Protecta®.

Các ví dụ khác của các cây chuyển gen này là:

1. Ngô Bt11 từ Syngenta HẠT SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Pháp, số đăng ký C/FR/96/05/10. *Zea mays* biến đổi gen được truyền khả năng chống sự phá hoại của sâu đục thân ngô Châu Âu (*Ostrinia nubilalis* và *Sesamia nonagrioides*) bằng biểu hiện chuyển gen của độc tố cắt cụt Cry1Ab. Ngô Bt11 cũng biểu hiện chuyển gen enzyme PAT để đạt được khả năng chịu thuốc diệt cỏ glufosinat amoni.

2. Ngô Bt176 từ Syngenta HẠT SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Pháp, số đăng ký C/FR/96/05/10. *Zea mays* biến đổi gen được truyền khả năng chống sự phá hoại của sâu đục thân ngô Châu Âu (*Ostrinia nubilalis* và *Sesamia nonagrioides*) bằng biểu hiện chuyển gen của độc tố Cry1Ab. Ngô Bt176 cũng biểu hiện chuyển gen enzyme PAT để đạt được khả năng chịu thuốc diệt cỏ glufosinat amoni.

3. Ngô MIR604 từ Syngenta HẠT SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Pháp, số đăng ký C/FR/96/05/10. Ngô đã được truyền khả năng kháng côn trùng bằng biểu hiện chuyển gen của độc tố Cry3A biến đổi. Độc tố này là Cry3A055 được biến đổi bằng cách chèn trình tự nhận biết cathepsin-G-proteaza. Phương pháp tạo cây ngô chuyển gen này được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 03/018810.

4. Ngô MON 863 từ Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Bỉ, số đăng ký C/DE/02/9. MON 863 biểu hiện độc tố Cry3Bb1 và có khả năng kháng một số côn trùng Bộ Cánh cứng.

5. Bông IPC 531 từ Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Bỉ, số đăng ký C/ES/96/02.

6. Ngô 1507 từ Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Brussels, Bỉ, số đăng ký C/NL/00/10. Ngô biến đổi gen để biểu hiện protein Cry1F để đạt được đề kháng với một số côn trùng Bộ cánh vảy và biểu hiện protein PAT để đạt được sức chống chịu với thuốc diệt cỏ glufosinat amoni.

7. Ngô NK603 × MON 810 từ Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Bỉ, số đăng ký C/GB/02/M3/03. Bao gồm các giống ngô lai được gây giống thông thường bằng cách lai chéo các giống biến đổi gen NK603 và MON 810. Ngô NK603 × MON 810 biểu hiện bằng cách chuyển gen protein CP4 EPSPS, thu được từ *Agrobacterium sp.* chủng CP4, đạt được tính dung nạp với thuốc diệt cỏ Roundup® (chứa glyphosat), và cả độc tố Cry1Ab thu được từ *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki* mà có tính kháng với một số Bướm, bao gồm Sâu đục thân ngô châu âu.

Các hợp chất theo sáng chế hiệu quả để kiểm soát giun tròn, côn trùng, các loài gây hại ve bét và/hoặc các bệnh thực vật do nấm của các cây nông học, cả khi trồng và thu hoạch, khi sử dụng riêng, chúng còn có thể được dùng kết hợp với các hoạt chất sinh học khác được dùng trong nông nghiệp, như một hoặc nhiều chất diệt giun tròn, chất diệt côn trùng, chất diệt ve bét, chất diệt nấm, chất diệt vi khuẩn, chất kích thích thực vật, chất diệt động vật thân mềm, và pheromon (hoặc là hoá học hoặc sinh học). Việc trộn các hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm của chúng dưới dạng sử dụng làm chất diệt loài gây hại với các chất diệt loài gây hại khác thường tạo ra phổ hoạt động diệt loài gây hại rộng hơn. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng một cách hiệu quả phối hợp hoặc kết hợp với pyrethroid, neonicotinoid, macrolit, diamit, phosphat, carbamat, xylodien, formamidin, hợp chất kẽm phenol, hydrocarbon được clo hóa, benzoylphenyl ure, pyrol và hợp chất tương tự.

Hoạt tính của các chế phẩm theo sáng chế có thể mở rộng đáng kể, và thích hợp với hoàn cảnh hiện hành, bằng cách thêm, ví dụ, một hoặc nhiều hoạt chất diệt côn trùng, diệt loài gây hại thân mềm, diệt giun tròn và/hoặc diệt nấm. Các kết hợp của các hợp chất có công thức (I) với hoạt chất diệt côn trùng, diệt loài gây hại thân mềm, diệt giun tròn và/hoặc diệt nấm có thể còn có hiệu quả bất ngờ nữa mà có thể được mô tả, theo nghĩa rộng hơn, là hoạt tính hiệp trợ. Ví dụ, cây kháng tốt hơn, giảm độc tố thực vật, loài gây hại hoặc nấm có thể được kiểm soát trong các giai đoạn phát triển khác

nhau hoặc chống chịu tốt hơn trong quá trình sản xuất chúng, ví dụ trong khi nghiền hoặc trộn, trong khi lưu trữ hoặc sử dụng chúng.

Danh mục chất diệt loài gây hại sau đây mà các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với chúng, là nhằm minh họa các kết hợp có thể bằng cách ví dụ.

Các hỗn hợp sau của hợp chất có công thức (I) với hợp chất có hoạt tính khác được ưu tiên (chữ viết tắt “TX” chỉ hợp chất có công thức I, tốt hơn là hợp chất được chọn từ các hợp chất được mô tả trong các bảng 1 đến 56 được thể hiện trên đây và, tốt hơn nữa, Bảngs 60 và 61 được thể hiện dưới đây, còn tốt hơn nữa là hợp chất được chọn từ 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 60.10, 60.11, 60.12, 60.13, 60.14, 60.15, 60.16, 60.18, 60.19, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.24, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.30, 60.31, 60.32, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.38, 60.39, 60.40, 60.42, 60.43, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.58, 60.59, 60.60, 60.61, 60.62, 60.63, 60.64, 60.65, 60.66, 60.67, 60.68, 60.69, 60.70, 60.71, 60.72, 60.73, 60.74, 60.75, 60.78, 60.79, 60.86, 60.88, 60.89, 60.90, 60.93, 60.94, 60.95, 60.96, 60.97, 60.98, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.111, 60.112, 60.113, 60.114, 60.116, 60.122, 60.123, 60.125, 60.126, 60.127, 60.128, 60.129, 60.130, 60.131, 60.132, 60.133, 60.134, 60.135, 60.136, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.142, 60.143, 60.144, 60.146, 60.148, 60.149, 60.151, 60.155, 60.163, 60.165, 60.166, 60.167, 60.168, 60.169, 60.171, 60.172, 60.176, 60.177, 60.178, 60.179, 60.180, 60.181, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.186, 60.187, 60.188, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.199, 60.203, 60.204, 60.214, 60.219, 60.229, 60.233, 60.234, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.240, 60.241, 60.242, 60.243, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.11, 61.14, 61.15, 61.16, 61.17, 61.18, 61.20, 61.21, 61.22, 61.23, 61.24, 61.25, 61.26, 61.32, 61.36, 61.38, 61.41, 61.44, 61.46, 61.47, 61.48, 61.49, 61.52, 61.53, 61.54, 61.55, 61.56, 61.58, 61.59, 61.60, 61.62, 61.64, 61.65, 61.66, 61.67, 61.68, 61.69, 61.70, 61.72, 61.73, 61.74, 61.76, 61.77, 61.79, 61.81, 61.83, 61.84, 61.85, 61.86, 61.87, 61.88, 61.89, 61.90, 61.91, 61.92, 61.93, 61.95, 61.96, 61.97, 61.98, 61.99, 61.100, 61.101, 61.102, 61.103, 61.104, 61.106, 61.108, 61.109, 61.110, 61.113, 61.114, 61.116, 61.117, 61.118, 61.119, 61.121, 61.122, 61.124, 61.125, 61.126, 61.127, 61.129, 61.131, 61.133, 61.136, 61.137, 61.140, 61.141, 61.143,

61.144, 61.146, 61.151, 61.154, 61.155, 61.156, 61.158, 61.159, 61.162, 61.167, 61.172, 61.173, 61.174, 61.175 và 61.176):

tá được chọn từ nhóm các chất có chứa dầu mỏ (tên tùy chọn) (628) + TX,  
thuốc diệt nhện được chọn từ nhóm chất bao gồm 1,1-bis(4-clophenyl)-2-etoxyetanol (Danh pháp IUPAC) (910) + TX, 2,4-diclophenyl benzensulfonat (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1059) + TX, 2-flo-*N*-metyl-*N*-1-naphthylaxetamit (Danh pháp IUPAC) (1295) + TX, 4-clophenyl phenyl sulfon (Danh pháp IUPAC) (981) + TX, abamectin (1) + TX, axequinoxyl (3) + TX, axetoprol [CCN] + TX, acrinathrin (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxycarb (863) + TX, alpha-xypermethrin (202) + TX, amidithion (870) + TX, amidoflomet [CCN] + TX, amidothioat (872) + TX, amiton (875) + TX, amiton hydro oxalat (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramit (881) + TX, asen oxit (882) + TX, AVI 382 (mã hợp chất) + TX, AZ 60541 (mã hợp chất) + TX, azinphos-etyl (44) + TX, azinphos-metyl (45) + TX, azobenzen (Danh pháp IUPAC) (888) + TX, azoxyclostin (46) + TX, azothoat (889) + TX, benomyl (62) + TX, benoxafos (tên thay thế) [CCN] + TX, benzoximat (71) + TX, benzyl benzoat (Danh pháp IUPAC) [CCN] + TX, bifenazat (74) + TX, bifenthrin (76) + TX, binapacryl (907) + TX, brofenvalerat (tên thay thế) + TX, bromoxyclostin (918) + TX, bromophos (920) + TX, bromophos-etyl (921) + TX, bromopropylat (94) + TX, buprofezin (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxycarboxim (104) + TX, butylpyridaben (tên thay thế) + TX, canxi polysulfit (Danh pháp IUPAC) (111) + TX, camphechlor (941) + TX, carbanolat (943) + TX, carbaryl (115) + TX, carbofuran (118) + TX, carbophenothion (947) + TX, CGA 50'439 (mã phát triển) (125) + TX, chinomethionat (126) + TX, chlorbenside (959) + TX, chlordimeform (964) + TX, chlordimeform hydroclorua (964) + TX, chlorfenapyr (130) + TX, chlorfenethol (968) + TX, chlorfenson (970) + TX, chlorfensulphide (971) + TX, chlorfenvinphos (131) + TX, clobenzilat (975) + TX, clomebuform (977) + TX, clomethiuron (978) + TX, clopropylat (995) + TX, chlorpyrifos (145) + TX, chlorpyrifos-metyl (146) + TX, chlorthiophos (994) + TX, xinerin I (696) + TX, xinerin II (696) + TX, xinerins (696) + TX, clofentezin (158) + TX, closantel (tên thay thế) [CCN] + TX, coumaphos (174) + TX, crotamiton (tên thay thế) [CCN] + TX, crotoxyphos (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, xyanthoat (1020) + TX, xyflumetofen (Đăng ký CAS số: 400882-07-7) + TX, xyhalothrin (196) + TX, xyhexatin (199) + TX, xypermethrin (201) + TX, DCPM

(1032) + TX, DDT (219) + TX, demephion (1037) + TX, demephion-O (1037) + TX, demephion-S (1037) + TX, demeton (1038) + TX, demeton-metyl (224) + TX, demeton-O (1038) + TX, demeton-O-metyl (224) + TX, demeton-S (1038) + TX, demeton-S-metyl (224) + TX, demeton-S-metylsulphon (1039) + TX, diafenthuron (226) + TX, dialifos (1042) + TX, diazinon (227) + TX, dichlofluanid (230) + TX, dichlorvos (236) + TX, dicliphos (tên thay thế) + TX, dicofol (242) + TX, dicrotophos (243) + TX, dienochlor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimethoat (262) + TX, dinactin (tên thay thế) (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexin (1089) + TX, dinobuton (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinocton (1090) + TX, dinopenton (1092) + TX, dinosulfon (1097) + TX, dinoterbon (1098) + TX, dioxathion (1102) + TX, diphenyl sulfon (Danh pháp IUPAC) (1103) + TX, disulfiram (tên thay thế) [CCN] + TX, disulfoton (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapyn (1113) + TX, doramectin (tên thay thế) [CCN] + TX, endosulfan (294) + TX, endothion (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectin (tên thay thế) [CCN] + TX, ethion (309) + TX, ethoat-metyl (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfos (1142) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenazaquin (328) + TX, fenbutatin oxit (330) + TX, fenothiocarb (337) + TX, fenpropathrin (342) + TX, fenpyrad (tên thay thế) + TX, fenpyroximat (345) + TX, fenson (1157) + TX, fentrifanil (1161) + TX, fenvalerat (349) + TX, fipronil (354) + TX, fluacrypyrim (360) + TX, fluazuron (1166) + TX, flubenzimin (1167) + TX, fluxycloxuron (366) + TX, fluxythrinate (367) + TX, fluenetil (1169) + TX, flufenoxuron (370) + TX, flumethrin (372) + TX, fluorbenside (1174) + TX, fluvalinat (1184) + TX, FMC 1137 (mã phát triển) (1185) + TX, formetanat (405) + TX, formetanat hydroclorua (405) + TX, formothion (1192) + TX, formparanat (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, glyodin (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenophos (432) + TX, hexadexyl xyclopropanecarboxylat (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1216) + TX, hexythiazox (441) + TX, iodometan (Danh pháp IUPAC) (542) + TX, isocarbophos (tên thay thế) (473) + TX, isopropyl O-(metoxyaminothiophosphoryl)salixylat (Danh pháp IUPAC) (473) + TX, ivermectin (tên thay thế) [CCN] + TX, jasmolin I (696) + TX, jasmolin II (696) + TX, jodfenphos (1248) + TX, lindan (430) + TX, lufenuron (490) + TX, malathion (492) + TX, malonoben (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mephosfolan (1261) + TX, mesulfen (tên thay thế) [CCN] + TX, methacrifos (1266) + TX, methamidophos (527) + TX,

methidathion (529) + TX, methiocarb (530) + TX, methomyl (531) + TX, metyl bromua (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinphos (556) + TX, mexacarb (1290) + TX, milbemectin (557) + TX, milbemyxin oxim (tên thay thế) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotophos (561) + TX, morphothion (1300) + TX, moxitetin (tên thay thế) [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (mã hợp chất) + TX, NC-512 (mã hợp chất) + TX, nifluridit (1309) + TX, nikkomyxin (tên thay thế) [CCN] + TX, nitrilacarb (1313) + TX, nitrilacarb 1:1 phức kẽm clorua (1313) + TX, NNI-0101 (mã hợp chất) + TX, NNI-0250 (mã hợp chất) + TX, omethoat (594) + TX, oxamyl (602) + TX, oxydeprofos (1324) + TX, oxydisulfoton (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, parathion (615) + TX, permethrin (626) + TX, dầu hỏa (tên thay thế) (628) + TX, phenkapton (1330) + TX, phenthoat (631) + TX, phorat (636) + TX, phosalon (637) + TX, phosfolan (1338) + TX, phosmet (638) + TX, phosphamidon (639) + TX, phoxim (642) + TX, pirimiphos-metyl (652) + TX, polycloterpen (tên truyền thống) (1347) + TX, polynactins (tên thay thế) (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofos (662) + TX, promaxyl (1354) + TX, propargit (671) + TX, propetamphos (673) + TX, propoxur (678) + TX, prothidathion (1360) + TX, prothoat (1362) + TX, pyrethrin I (696) + TX, pyrethrin II (696) + TX, pyrethrins (696) + TX, pyridaben (699) + TX, pyridaphenthion (701) + TX, pyrimidifen (706) + TX, pyrimitat (1370) + TX, quinalphos (711) + TX, quintiofos (1381) + TX, R-1492 (mã phát triển) (1382) + TX, RA-17 (mã phát triển) (1395) + TX, rotenon (722) + TX, schradan (1389) + TX, sebufos (tên thay thế) + TX, selamectin (tên thay thế) [CCN] + TX, SI-0009 (mã hợp chất) + TX, sophamit (1402) + TX, spiroadiclofen (738) + TX, spiromesifen (739) + TX, SSI-121 (mã phát triển) (1404) + TX, sulfiram (tên thay thế) [CCN] + TX, sulfluramid (750) + TX, sulfotep (753) + TX, lưu huỳnh (754) + TX, SZI-121 (mã phát triển) (757) + TX, tau-fluvalinat (398) + TX, tebufenpyrad (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam (tên thay thế) + TX, tetrachlorvinphos (777) + TX, tetradifon (786) + TX, tetranactin (tên thay thế) (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, thiafenox (tên thay thế) + TX, thiocarboxim (1431) + TX, thiofanox (800) + TX, thiometon (801) + TX, thioquinox (1436) + TX, thuringiensin (tên thay thế) [CCN] + TX, triamiphos (1441) + TX, triarasau đó (1443) + TX, triazophos (820) + TX, triazuron (tên thay thế) + TX, trichlorfon (824) + TX, trifenofos (1455) + TX, trinactin

(tên thay thế) (653) + TX, vamidothion (847) + TX, vaniliprol [CCN] và YI-5302 (mã hợp chất) + TX,

alginat được chọn từ nhóm chất bao gồm bethoxazin [CCN] + TX, đồng dioctanoat (Danh pháp IUPAC) (170) + TX, đồng sulfat (172) + TX, xybutryn [CCN] + TX, dichlon (1052) + TX, diclophen (232) + TX, endothal (295) + TX, fentin (347) + TX, đá vôi hydrat hóa [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoctamin (714) + TX, quinoctamid (1379) + TX, simazin (730) + TX, triphenyltin axetat (Danh pháp IUPAC) (347) và triphenyltin hydroxit (Danh pháp IUPAC) (347) + TX,

thuốc trừ giun sán được chọn từ nhóm chất bao gồm abamectin (1) + TX, crufomat (1011) + TX, doramectin (tên thay thế) [CCN] + TX, emamectin (291) + TX, emamectin benzoat (291) + TX, eprinomectin (tên thay thế) [CCN] + TX, ivermectin (tên thay thế) [CCN] + TX, milbemyxin oxim (tên thay thế) [CCN] + TX, moxitectin (tên thay thế) [CCN] + TX, piperazin [CCN] + TX, selamectin (tên thay thế) [CCN] + TX, spinosad (737) và thiophanat (1435) + TX,

thuốc diệt chim gây hại được chọn từ nhóm chất bao gồm chloraloza (127) + TX, endrin (1122) + TX, fenthion (346) + TX, pyridin-4-amin (Danh pháp IUPAC) (23) và strychnin (745) + TX,

thuốc diệt vi khuẩn được chọn từ nhóm gồm các chất gồm 1-hydroxy-1H-pyridin-2-thion (Danh pháp IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ylamino)benzensulfonamid (Danh pháp IUPAC) (748) + TX, 8-hydroxyquinolin sulfat (446) + TX, bronopol (97) + TX, đồng dioctanoat (Danh pháp IUPAC) (170) + TX, đồng hydroxit (Danh pháp IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclophen (232) + TX, dipyrithion (1105) + TX, dodixin (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehyt (404) + TX, hydrargaphen (tên thay thế) [CCN] + TX, kasugamycin (495) + TX, kasugamycin hydroclorua hydrat (483) + TX, niken bis(dimetyldithiocarbamat) (Danh pháp IUPAC) (1308) + TX, nitrapyrin (580) + TX, octhilinon (590) + TX, oxolinic axit (606) + TX, oxytetracyclin (611) + TX, kali hydroxyquinolin sulfat (446) + TX, probenazol (658) + TX, streptomycin (744) + TX, streptomycin sesquisulfat (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, và thiomersal (tên thay thế) [CCN] + TX,

tác nhân sinh học được chọn từ nhóm chất bao gồm *Adoxophyes orana* GV (tên thay thế) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (tên thay thế) (13) + TX, *Amblyseius*

spp. (tên thay thế) (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (tên thay thế) (28) + TX, *Anagrus atomus* (tên thay thế) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (tên thay thế) (33) + TX, *Aphidius colemani* (tên thay thế) (34) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (tên thay thế) (35) + TX, *Autographa californica* NPV (tên thay thế) (38) + TX, *Bacillus firmus* (tên thay thế) (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (tên khoa học) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (tên khoa học) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (tên khoa học) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (tên khoa học) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (tên khoa học) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (tên khoa học) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (tên khoa học) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (tên thay thế) (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (tên thay thế) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (tên thay thế) (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (tên thay thế) (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (tên thay thế) (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (tên thay thế) (212) + TX, *Diglyphus isaea* (tên thay thế) (254) + TX, *Encarsia formosa* (tên khoa học) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (tên thay thế) (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (tên thay thế) (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* và *H. megidis* (tên thay thế) (433) + TX, *Hippodamia convergens* (tên thay thế) (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (tên thay thế) (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (tên thay thế) (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (tên thay thế) (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (tên thay thế) (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *acridum* (tên khoa học) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (tên khoa học) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV và *N. lecontei* NPV (tên thay thế) (575) + TX, *Orius* spp. (tên thay thế) (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (tên thay thế) (613) + TX, *Pasteuria penetrans* + TX, *Pasteuria thornei* + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Pasteuria ramosa* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (tên thay thế) (644) + TX, *Spodoptera exigua* virut đa diện nhân (tên khoa học) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema feltiae* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema glaseri* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema riobravus* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (tên thay thế) (742) + TX, *Steinernema* spp. (tên thay thế) (742) + TX, *Trichogramma* spp. (tên thay thế) (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (tên thay thế) (844) và *Verticillium lecanii* (tên thay thế) (848) + TX,

chất diệt sản trong đất được chọn từ nhóm các chất bao gồm iodometan (tên theo IUPAC) (542) và metyl bromua (537) + TX,

chất triệt sản được chọn từ nhóm chất bao gồm apholat [CCN] + TX, bisazir (tên thay thế) [CCN] + TX, busulfan (tên thay thế) [CCN] + TX, diflubenzuron (250) + TX, dimatif (tên thay thế) [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, gaia [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, methiotepa [CCN] + TX, metyl apholat [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penfluron (tên thay thế) [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, thiogaia (tên thay thế) [CCN] + TX, thiotepa (tên thay thế) [CCN] + TX, tretamin (tên thay thế) [CCN] và uredepa (tên thay thế) [CCN] + TX,

pheromone côn trùng được chọn từ nhóm chất bao gồm (*E*)-dec-5-en-1-yl axetat với (*E*)-dec-5-en-1-ol (Danh pháp IUPAC) (222) + TX, (*E*)-tridec-4-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metylhept-2-en-4-ol (Danh pháp IUPAC) (541) + TX, (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (779) + TX, (*Z*)-dodec-7-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-hexadec-11-enal (Danh pháp IUPAC) (436) + TX, (*Z*)-hexadec-11-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (437) + TX, (*Z*)-hexadec-13-en-11-yn-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (438) + TX, (*Z*)-icos-13-en-10-on (Danh pháp IUPAC) (448) + TX, (*Z*)-tetradec-7-en-1-al (Danh pháp IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (Danh pháp IUPAC) (783) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (784) + TX, (*7E,9Z*)-dodeca-7,9-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (283) + TX, (*9Z,11E*)-tetradeca-9,11-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (780) + TX, (*9Z,12E*)-tetradeca-9,12-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (781) + TX, 14-metyloctadec-1-en (Danh pháp IUPAC) (545) + TX, 4-metylnonan-5-ol với 4-metylnonan-5-on (Danh pháp IUPAC) (544) + TX, alpha-multistriatin (tên thay thế) [CCN] + TX, brevicomin (tên thay thế) [CCN] + TX, codlure (tên thay thế) [CCN] + TX, codlemone (tên thay thế) (167) + TX, cuelure (tên thay thế) (179) + TX, disparlure (277) + TX, dodec-8-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (286) + TX, dodec-9-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, 10-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (284) + TX, dominicalure (tên thay thế) [CCN] + TX, etyl 4-metyloctanoat (Danh pháp IUPAC) (317) + TX, eugenol (tên thay thế) [CCN] + TX, frontalinal (tên thay thế) [CCN] + TX, gossyplure (tên thay thế) (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (tên thay thế) (421) + TX, grandlure II (tên thay thế) (421) + TX, grandlure III (tên thay thế) (421) + TX, grandlure IV (tên

thay thế) (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol (tên thay thế) [CCN] + TX, ipsenol (tên thay thế) [CCN] + TX, japonilure (tên thay thế) (481) + TX, lineatin (tên thay thế) [CCN] + TX, litlure (tên thay thế) [CCN] + TX, looplure (tên thay thế) [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, megatomoic axit (tên thay thế) [CCN] + TX, methyl eugenol (tên thay thế) (540) + TX, muscalure (563) + TX, octadeca-2,13-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (588) + TX, octadeca-3,13-dien-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (589) + TX, orfralure (tên thay thế) [CCN] + TX, oryctalure (tên thay thế) (317) + TX, ostramone (tên thay thế) [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX, sordidin (tên thay thế) (736) + TX, sulcatol (tên thay thế) [CCN] + TX, tetradec-11-en-1-yl axetat (Danh pháp IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (tên thay thế) (839) + TX, trimedlure B<sub>1</sub> (tên thay thế) (839) + TX, trimedlure B<sub>2</sub> (tên thay thế) (839) + TX, trimedlure C (tên thay thế) (839) và gọi tắt (tên thay thế) [CCN] + TX,

thuốc đuổi côn trùng được chọn từ nhóm chất bao gồm 2-(octylthio)etanol (Danh pháp IUPAC) (591) + TX, butopyronoxyl (933) + TX, butoxy(polypropylen glycol) (936) + TX, dibutyl adipat (Danh pháp IUPAC) (1046) + TX, dibutyl phthalat (1047) + TX, dibutyl succinat (Danh pháp IUPAC) (1048) + TX, diethyltoluamit [CCN] + TX, dimethyl carbat [CCN] + TX, dimethyl phthalat [CCN] + TX, etyl hexvàiol (1137) + TX, hexamit [CCN] + TX, methoquin-butyl (1276) + TX, methylneodecanamit [CCN] + TX, oxamat [CCN] và picaridin [CCN] + TX,

chất diệt côn trùng được chọn từ nhóm chất bao gồm 1-diclo-1-nitroetan (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1058) + TX, 1,1-diclo-2,2-bis(4-etylphenyl)etan (Danh pháp IUPAC) (1056), + TX, 1,2-diclopropan (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1062) + TX, 1,2-diclopropan với 1,3-diclopropen (Danh pháp IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloetan (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (916) + TX, 2,2,2-triclo-1-(3,4-diclophenyl)etyl axetat (Danh pháp IUPAC) (1451) + TX, 2,2-dicloviny 2-ethylsulphinyetyl methyl phosphat (Danh pháp IUPAC) (1066) + TX, 2-(1,3-dithiolan-2-yl)phenyl dimethylcarbammat (IUPAC/ Tên Tóm tắt Hóa học) (1109) + TX, 2-(2-butoxyetoxy)etyl thioxyanat (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (935) + TX, 2-(4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl methylcarbammat (IUPAC/ Tên Tóm tắt Hóa học) (1084) + TX, 2-(4-clo-3,5-xylyloxy)etanol (Danh pháp IUPAC) (986) + TX, 2-cloviny dietyl phosphat (Danh pháp IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidon (Danh pháp IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerylindan-1,3-dion (Danh pháp IUPAC) (1246) + TX,

2-metyl(prop-2-ynyl)aminophenyl metylcarbamat (Danh pháp IUPAC) (1284) + TX, 2-thioxyanatoetyl laurat (Danh pháp IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloprop-1-en (Danh pháp IUPAC) (917) + TX, 3-metyl-1-phenylpyrazol-5-yl dimetylcarbamat (Danh pháp IUPAC) (1283) + TX, 4-metyl(prop-2-ynyl)amino-3,5-xylyl metylcarbamat (Danh pháp IUPAC) (1285) + TX, 5,5-dimetyl-3-oxoxyclohex-1-enyl dimetylcarbamat (Danh pháp IUPAC) (1085) + TX, abamectin (1) + TX, axephat (2) + TX, axetamiprid (4) + TX, axethion (tên thay thế) [CCN] + TX, axetoprol [CCN] + TX, acrinathrin (9) + TX, acrylonitril (Danh pháp IUPAC) (861) + TX, alanycarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxycarb (863) + TX, aldrin (864) + TX, alethrin (17) + TX, alosamidin (tên thay thế) [CCN] + TX, alyxycarb (866) + TX, alpha-xypermethrin (202) + TX, alpha-ecdysone (tên thay thế) [CCN] + TX, nhôm phosphua (640) + TX, amidithion (870) + TX, amidothioat (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amiton (875) + TX, amiton hydro oxalat (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasin (877) + TX, athidathion (883) + TX, AVI 382 (mã hợp chất) + TX, AZ 60541 (mã hợp chất) + TX, azadirachtin (tên thay thế) (41) + TX, azamethiphos (42) + TX, azinphos-etyl (44) + TX, azinphos-metyl (45) + TX, azothoat (889) + TX, *Bacillus thuringiensis* nội độc tố delta (tên thay thế) (52) + TX, bari hexaflosilicat (tên thay thế) [CCN] + TX, bari polysulfit (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (892) + TX, barthrin [CCN] + TX, Bayer 22/190 (mã phát triển) (893) + TX, Bayer 22408 (mã phát triển) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX, benfuracarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-xyfluthrin (194) + TX, beta-xypermethrin (203) + TX, bifenthrin (76) + TX, bioalethrin (78) + TX, bioallethrin *S*-xyclopentenyl isomer (tên thay thế) (79) + TX, bioetanomethrin [CCN] + TX, biopermethrin (908) + TX, bioresmethrin (80) + TX, bis(2-cloetyl) ete (Danh pháp IUPAC) (909) + TX, bistrifluron (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerat (tên thay thế) + TX, bromfenvinfos (914) + TX, bromoxyclen (918) + TX, bromo-DDT (tên thay thế) [CCN] + TX, bromophos (920) + TX, bromophos-etyl (921) + TX, bufencarb (924) + TX, buprofezin (99) + TX, butacarb (926) + TX, butathiofos (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonat (932) + TX, butoxycarboxim (104) + TX, butylpyridaben (tên thay thế) + TX, cadusafos (109) + TX, canxi arsenat [CCN] + TX, canxi xyanua (444) + TX, canxi polysulfit (Danh pháp IUPAC) (111) + TX, camphechlor (941) + TX, carbanolat (943) + TX, carbaryl (115) + TX, carbofuran (118) + TX, carbon disulfua (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (945) +

TX, cacbon tetraclorea (Danh pháp IUPAC) (946) + TX, carbophenothion (947) + TX, carbosulfan (119) + TX, cartap (123) + TX, cartap hydroclorua (123) + TX, cevadin (tên thay thế) (725) + TX, chlorbixyclen (960) + TX, chlordan (128) + TX, chlordecon (963) + TX, chlordimeform (964) + TX, chlordimeform hydroclorua (964) + TX, chloretoxyfos (129) + TX, chlorfenapyr (130) + TX, chlorfenvinphos (131) + TX, chlorfluazuron (132) + TX, chlormephos (136) + TX, cloroform [CCN] + TX, clopicrin (141) + TX, chlorphoxim (989) + TX, chlorprazophos (990) + TX, chlorpyrifos (145) + TX, chlorpyrifos-metyl (146) + TX, chlorthiophos (994) + TX, chromafenozit (150) + TX, xinerin I (696) + TX, xinerin II (696) + TX, xinerins (696) + TX, cis-resmethrin (tên thay thế) + TX, cismethrin (80) + TX, clocythrín (tên thay thế) + TX, cloethocarb (999) + TX, closantel (tên thay thế) [CCN] + TX, clothianidin (165) + TX, đồng axetoarsenit [CCN] + TX, đồng arsenat [CCN] + TX, đồng oleat [CCN] + TX, coumaphos (174) + TX, coumithoat (1006) + TX, crotamiton (tên thay thế) [CCN] + TX, crotoxyphos (1010) + TX, crufoamat (1011) + TX, cryolit (tên thay thế) (177) + TX, CS 708 (mã phát triển) (1012) + TX, xyanofenphos (1019) + TX, xyanophos (184) + TX, xyanthoat (1020) + TX, xyclethrin [CCN] + TX, xycloprothrin (188) + TX, xyfluthrin (193) + TX, xyhalothrin (196) + TX, xypermethrin (201) + TX, xyphenothrin (206) + TX, xyromazin (209) + TX, xythioat (tên thay thế) [CCN] + TX, *d*-limonen (tên thay thế) [CCN] + TX, *d*-tetramethrin (tên thay thế) (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofuran (1034) + TX, deltamethrin (223) + TX, demephion (1037) + TX, demephion-O (1037) + TX, demephion-S (1037) + TX, demeton (1038) + TX, demeton-metyl (224) + TX, demeton-O (1038) + TX, demeton-O-metyl (224) + TX, demeton-S (1038) + TX, demeton-S-metyl (224) + TX, demeton-S-metylsulphon (1039) + TX, diafenthiuron (226) + TX, dialifos (1042) + TX, diamidafos (1044) + TX, diazinon (227) + TX, dicapthon (1050) + TX, dichlofenthion (1051) + TX, dichlorvos (236) + TX, dicliphos (tên thay thế) + TX, dicresyl (tên thay thế) [CCN] + TX, dicrotophos (243) + TX, dixyclanil (244) + TX, dieldrin (1070) + TX, dietyl 5-metylpyrazol-3-yl phosphat (Danh pháp IUPAC) (1076) + TX, diflubenzuron (250) + TX, dilor (tên thay thế) [CCN] + TX, dimefluthrin [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetan (1085) + TX, dimethoat (262) + TX, dimethrin (1083) + TX, dimetylvinphos (265) + TX, dimetilan (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexin (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX,

dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefuran (271) + TX, diofenolan (1099) + TX, dioxabenzofos (1100) + TX, dioxacarb (1101) + TX, dioxathion (1102) + TX, disulfoton (278) + TX, dithicrofos (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectin (tên thay thế) [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdysterone (tên thay thế) [CCN] + TX, EI 1642 (mã phát triển) (1118) + TX, emamectin (291) + TX, emamectin benzoat (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empenthrin (292) + TX, endosulfan (294) + TX, endothion (1121) + TX, endrin (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonan (1124) + TX, eprinomectin (tên thay thế) [CCN] + TX, esfenvalerat (302) + TX, etaphos (tên thay thế) [CCN] + TX, ethiofencarb (308) + TX, ethion (309) + TX, ethiprol (310) + TX, ethoat-metyl (1134) + TX, ethoprophos (312) + TX, etyl format (Danh pháp IUPAC) [CCN] + TX, etyl-DDD (tên thay thế) (1056) + TX, etylen dibromua (316) + TX, etylen diclorua (tên hóa học) (1136) + TX, etylen oxit [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfos (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famphur (323) + TX, fenamiphos (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenchlorphos (1148) + TX, fenethacarb (1149) + TX, fenfluthrin (1150) + TX, fenitrothion (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxycarb (340) + TX, fenpirithrin (1155) + TX, fenpropathrin (342) + TX, fenpyrad (tên thay thế) + TX, fensulfothion (1158) + TX, fenthion (346) + TX, fenthion-etyl [CCN] + TX, fenvalerat (349) + TX, fipronil (354) + TX, flonicamid (358) + TX, flubendiamit (CAS. Số đăng ký: 272451-65-7) + TX, flucifuron (1168) + TX, fluxyclozuron (366) + TX, fluxythrinate (367) + TX, fluenetil (1169) + TX, flufenimer [CCN] + TX, flufenoxuron (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumethrin (372) + TX, fluvalinate (1184) + TX, FMC 1137 (mã phát triển) (1185) + TX, fonofos (1191) + TX, formetanat (405) + TX, formetanat hydroclorua (405) + TX, formothion (1192) + TX, formparanat (1193) + TX, fosmethilan (1194) + TX, fospirat (1195) + TX, fosthiazat (408) + TX, fosthietan (1196) + TX, furathiocarb (412) + TX, furethrin (1200) + TX, gamma-xyhalothrin (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatin (422) + TX, guazatin axetats (422) + TX, GY-81 (mã phát triển) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenozit (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptachlor (1211) + TX, heptenophos (432) + TX, heterophos [CCN] + TX, hexaflumuron (439) + TX, HHDN (864) + TX, hydrametylnon (443) + TX, hydro xyanua (444) + TX, hydropren (445) + TX, hyquincarb (1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprothrin (460) + TX,

indoxacarb (465) + TX, iodometan (Danh pháp IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofos (1231) + TX, isobenzan (1232) + TX, isocarbophos (tên thay thế) (473) + TX, isodrin (1235) + TX, isofenphos (1236) + TX, isolan (1237) + TX, isoprocab (472) + TX, isopropyl *O*-(metoxyaminothiophosphoryl)salixylat (Danh pháp IUPAC) (473) + TX, isoprothiolan (474) + TX, isothioat (1244) + TX, isoxathion (480) + TX, ivermectin (tên thay thế) [CCN] + TX, jasmolin I (696) + TX, jasmolin II (696) + TX, jodfenphos (1248) + TX, juvenil hormon I (tên thay thế) [CCN] + TX, juvenil hormon II (tên thay thế) [CCN] + TX, juvenil hormon III (tên thay thế) [CCN] + TX, kelevan (1249) + TX, kinopren (484) + TX, lambda-xyhalothrin (198) + TX, lead arsenat [CCN] + TX, lepimectin (CCN) + TX, leptophos (1250) + TX, lindan (430) + TX, lirimfos (1251) + TX, lufenuron (490) + TX, lythidathion (1253) + TX, *m*-cumenyl methylcarbam (Danh pháp IUPAC) (1014) + TX, magiê phosphua (Danh pháp IUPAC) (640) + TX, malathion (492) + TX, malonoben (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarphon (1258) + TX, menazon (1260) + TX, mephosfolan (1261) + TX, mercurous clorua (513) + TX, mesulfenfos (1263) + TX, metaflumizon (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-kali (tên thay thế) (519) + TX, metam-natri (519) + TX, methacrifos (1266) + TX, methamidophos (527) + TX, metansulphonyl fluoride (IUPAC/Chemical Abstracts name) (1268) + TX, methidathion (529) + TX, methiocarb (530) + TX, methocrotophos (1273) + TX, methomyl (531) + TX, methopren (532) + TX, methoquin-butyl (1276) + TX, methothrin (tên thay thế) (533) + TX, metoxychlor (534) + TX, metoxyfenozit (535) + TX, metyl bromua (537) + TX, metyl isothioxyanat (543) + TX, metylcloroform (tên thay thế) [CCN] + TX, metylen clorua [CCN] + TX, metofluthrin [CCN] + TX, metolcarb (550) + TX, metoxadiazon (1288) + TX, mevinphos (556) + TX, mexacarat (1290) + TX, milbemectin (557) + TX, milbemycin oxim (tên thay thế) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotophos (561) + TX, morphothion (1300) + TX, moxitectin (tên thay thế) [CCN] + TX, naftalofos (tên thay thế) [CCN] + TX, naled (567) + TX, naphtalen (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1303) + TX, NC-170 (mã phát triển) (1306) + TX, NC-184 (mã hợp chất) + TX, nicotin (578) + TX, nicotin sulfat (578) + TX, nifluridit (1309) + TX, nitenpyram (579) + TX, nithiazin (1311) + TX, nitrilacarb (1313) + TX, nitrilacarb 1:1 phức kẽm clorua (1313) + TX, NNI-0101 (mã hợp chất) + TX, NNI-0250 (mã hợp chất) + TX, nornicotin (tên

truyền thống) (1319) + TX, novaluron (585) + TX, noviflumuron (586) + TX, *O*-5-diclo-4-iodophenyl *O*-etyl etylphosphonothioate (Danh pháp IUPAC) (1057) + TX, *O,O*-dietyl *O*-4-metyl-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl phosphorothioat (Danh pháp IUPAC) (1074) + TX, *O,O*-dietyl *O*-6-metyl-2-propylpyrimidin-4-yl phosphorothioat (Danh pháp IUPAC) (1075) + TX, *O,O,O',O'*-tetrapropyl dithiopyrophosphat (Danh pháp IUPAC) (1424) + TX, oleic axit (Danh pháp IUPAC) (593) + TX, omethoat (594) + TX, oxamyl (602) + TX, oxydemeton-metyl (609) + TX, oxydeprofos (1324) + TX, oxydisulfoton (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-diclobenzen [CCN] + TX, parathion (615) + TX, parathion-metyl (616) + TX, penfluron (tên thay thế) [CCN] + TX, pentaclophenol (623) + TX, pentaclophenyl laurat (Danh pháp IUPAC) (623) + TX, permethrin (626) + TX, dầu hỏa (tên thay thế) (628) + TX, PH 60-38 (mã phát triển) (1328) + TX, phenkapton (1330) + TX, phenothrin (630) + TX, phenthoat (631) + TX, phorat (636) + TX, phosalon (637) + TX, phosfolan (1338) + TX, phosmet (638) + TX, phosnichlor (1339) + TX, phosphamidon (639) + TX, phosphin (Danh pháp IUPAC) (640) + TX, phoxim (642) + TX, phoxim-metyl (1340) + TX, pirimetaphos (1344) + TX, pirimicarb (651) + TX, pirimiphos-etyl (1345) + TX, pirimiphos-metyl (652) + TX, chất đồng phân polyclodixyclopentadien (Danh pháp IUPAC) (1346) + TX, polycloterpen (tên truyền thống) (1347) + TX, kali arsenit [CCN] + TX, kali thioxyanat [CCN] + TX, pralethrin (655) + TX, precoxen I (tên thay thế) [CCN] + TX, precoxen II (tên thay thế) [CCN] + TX, precoxen III (tên thay thế) [CCN] + TX, primidophos (1349) + TX, profenofos (662) + TX, profluthrin [CCN] + TX, promaxyl (1354) + TX, promecarb (1355) + TX, propaphos (1356) + TX, propetamphos (673) + TX, propoxur (678) + TX, prothidathion (1360) + TX, prothiofos (686) + TX, prothoat (1362) + TX, protrifenbut [CCN] + TX, pymetrozin (688) + TX, pyraclofos (689) + TX, pyrazophos (693) + TX, pyresmethrin (1367) + TX, pyrethrin I (696) + TX, pyrethrin II (696) + TX, pyrethrins (696) + TX, pyridaben (699) + TX, pyridalyl (700) + TX, pyridaphenthion (701) + TX, pyrimidifen (706) + TX, pyrimitat (1370) + TX, pyriproxifen (708) + TX, quassia (tên thay thế) [CCN] + TX, quinalphos (711) + TX, quinalphos-metyl (1376) + TX, quinothion (1380) + TX, quintiofos (1381) + TX, R-1492 (mã phát triển) (1382) + TX, rafoxanide (tên thay thế) [CCN] + TX, resmethrin (719) + TX, rotenon (722) + TX, RU 15525 (mã phát triển) (723) + TX, RU 25475 (mã phát triển) (1386) + TX, ryania (tên thay thế) (1387) + TX,

ryanodin (tên truyền thống) (1387) + TX, sabadilla (tên thay thế) (725) + TX, schradan (1389) + TX, sebufos (tên thay thế) + TX, selamectin (tên thay thế) [CCN] + TX, SI-0009 (mã hợp chất) + TX, SI-0205 (mã hợp chất) + TX, SI-0404 (mã hợp chất) + TX, SI-0405 (mã hợp chất) + TX, silafluofen (728) + TX, SN 72129 (mã phát triển) (1397) + TX, natri arsenit [CCN] + TX, natri xyanua (444) + TX, natri florua (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1399) + TX, natri hexaflosilicat (1400) + TX, natri pentaclophenoxit (623) + TX, natri selenat (Danh pháp IUPAC) (1401) + TX, natri thioxyanat [CCN] + TX, sophamit (1402) + TX, spinosad (737) + TX, spiromesifen (739) + TX, spirotetmat (CCN) + TX, sulcofuron (746) + TX, sulcofuron-natri (746) + TX, sulfluramid (750) + TX, sulfotep (753) + TX, lưu huỳnhhyl fluoride (756) + TX, sulprofos (1408) + TX, nhựa hắc ín (tên thay thế) (758) + TX, tau-fluvalinat (398) + TX, tazimcarb (1412) + TX, TDE (1414) + TX, tebufenozit (762) + TX, tebufenpyrad (763) + TX, tebupirimfos (764) + TX, teflubenzuron (768) + TX, tefluthrin (769) + TX, temephos (770) + TX, TEPP (1417) + TX, teralethrin (1418) + TX, terbam (tên thay thế) + TX, terbufos (773) + TX, tetracloetan [CCN] + TX, tetrachlorvinphos (777) + TX, tetramethrin (787) + TX, theta-xypermethrin (204) + TX, thiacloprid (791) + TX, thiafenox (tên thay thế) + TX, thiamethoxam (792) + TX, thicrofos (1428) + TX, thiocarboxim (1431) + TX, thioxyclam (798) + TX, thioxyclam hydro oxalat (798) + TX, thiodicarb (799) + TX, thiofanox (800) + TX, thiometon (801) + TX, thionazin (1434) + TX, thiosultap (803) + TX, thiosultap-natri (803) + TX, thuringiensin (tên thay thế) [CCN] + TX, tolfenpyrad (809) + TX, tralomethrin (812) + TX, transluthrin (813) + TX, transpermethrin (1440) + TX, triamiphos (1441) + TX, triazamat (818) + TX, triazophos (820) + TX, triazuron (tên thay thế) + TX, trichlorfon (824) + TX, trichlormetaphos-3 (tên thay thế) [CCN] + TX, triclonat (1452) + TX, trifenofos (1455) + TX, triflumuron (835) + TX, trimethacarb (840) + TX, tripren (1459) + TX, vamidothion (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratridin (tên thay thế) (725) + TX, veratrin (tên thay thế) (725) + TX, XMC (853) + TX, xylylcarb (854) + TX, YI-5302 (mã hợp chất) + TX, zeta-xypermethrin (205) + TX, zetamethrin (tên thay thế) + TX, kẽm phosphua (640) + TX, zolaprofos (1469) và ZXI 8901 (mã phát triển) (858) + TX, xyantraniliprole [736994-63-19] + TX, chlorantraniliprol [500008-45-7] + TX, xyenopyrafen [560121-52-0] + TX, xyflumetofen [400882-07-7] + TX, pyrifluquinazon [337458-27-2] + TX, spinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX,

spirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflor [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperfluthrin [915288-13-0] + TX, tetrametylfluthrin [84937-88-2] + TX,

chất trừ ốc sên được chọn từ nhóm chất bao gồm bis(tributyltin) oxit (Danh pháp IUPAC) (913) + TX, bromoaxetamit [CCN] + TX, canxi arsenat [CCN] + TX, cloethocarb (999) + TX, đồng axetoarsenit [CCN] + TX, đồng sulfat (172) + TX, fentin (347) + TX, ferric phosphat (Danh pháp IUPAC) (352) + TX, metaldehyt (518) + TX, methiocarb (530) + TX, niclosamit (576) + TX, niclosamit-olamin (576) + TX, pentaclophenol (623) + TX, natri pentaclophenoxit (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, thiodicarb (799) + TX, tributyltin oxit (913) + TX, trifenmorph (1454) + TX, trimethacarb (840) + TX, triphenyltin axetat (Danh pháp IUPAC) (347) và triphenyltin hydroxit (Danh pháp IUPAC) (347) + TX, pyriprol [394730-71-3] + TX,

thuốc trừ tuyến trùng được chọn từ nhóm chất bao gồm AKD-3088 (mã hợp chất) + TX, 1,2-dibromo-3-clopropan (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1045) + TX, 1,2-diclopropan (IUPAC/ Tên Tóm tắt Hóa học) (1062) + TX, 1,2-diclopropan với 1,3-diclopropen (Danh pháp IUPAC) (1063) + TX, 1,3-diclopropen (233) + TX, 3,4-diclotetrahydrothiophen 1,1-dioxit (IUPAC/Tên Tóm tắt Hóa học) (1065) + TX, 3-(4-clophenyl)-5-metyl-rhodanin (Danh pháp IUPAC) (980) + TX, 5-metyl-6-thioxo-1,3,5-thiadiazinan-3-ylaxetic axit (Danh pháp IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenylaminopurin (tên thay thế) (210) + TX, abamectin (1) + TX, axetoprol [CCN] + TX, alanycarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxycarb (863) + TX, AZ 60541 (mã hợp chất) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomyl (62) + TX, butylpyridaben (tên thay thế) + TX, cadusafos (109) + TX, carbofuran (118) + TX, carbon disulfua (945) + TX, carbosulfan (119) + TX, clopicrin (141) + TX, chlorpyrifos (145) + TX, cloethocarb (999) + TX, xytokinins (tên thay thế) (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafos (1044) + TX, dichlofenthion (1051) + TX, dicliphos (tên thay thế) + TX, dimethoat (262) + TX, doramectin (tên thay thế) [CCN] + TX, emamectin (291) + TX, emamectin benzoat (291) + TX, eprinomectin (tên thay thế) [CCN] + TX, ethoprophos (312) + TX, etylen dibromua (316) + TX, fenamiphos (326) + TX, fenpyrad (tên thay thế) + TX, fensulfothion (1158) + TX, fosthiazat (408) + TX, fosthietan (1196) + TX, furfural (tên thay thế) [CCN] + TX, GY-81 (mã phát triển) (423) + TX, heterophos [CCN] + TX, iodometan (Danh pháp IUPAC) (542) + TX, isamidofos (1230) + TX, isazofos

(1231) + TX, ivermectin (tên thay thế) [CCN] + TX, kinetin (tên thay thế) (210) + TX, mecarphon (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-kali (tên thay thế) (519) + TX, metam-natri (519) + TX, metyl bromua (537) + TX, metyl isothioxyanat (543) + TX, milbemyxin oxim (tên thay thế) [CCN] + TX, moxitetin (tên thay thế) [CCN] + TX, chế phẩm *Myrothecium verrucaria* (tên thay thế) (565) + TX, NC-184 (mã hợp chất) + TX, oxamyl (602) + TX, phorat (636) + TX, phosphamidon (639) + TX, phosphocarb [CCN] + TX, sebufos (tên thay thế) + TX, selamectin (tên thay thế) [CCN] + TX, spinosad (737) + TX, terbam (tên thay thế) + TX, terbufos (773) + TX, tetraclothiophen (IUPAC/ Tên Tóm tắt Hóa học) (1422) + TX, thiafenox (tên thay thế) + TX, thionazin (1434) + TX, triazophos (820) + TX, triazuron (tên thay thế) + TX, xylenols [CCN] + TX, YI-5302 (mã hợp chất) và zeatin (tên thay thế) (210) + TX, fluensulfon [318290-98-1] + TX,

chất ức chế nitrat hóa được chọn từ nhóm các chất bao gồm kali etylxanthat [CCN] và nitrapyrin (580) + TX,

chất hoạt hóa thực vật được chọn từ nhóm chất bao gồm axibenzolar (6) + TX, axibenzolar-*S*-metyl (6) + TX, probenazol (658) và chiết xuất *Reynoutria sachalinensis* (tên thay thế) (720) + TX, fluopyram + TX, Imcyafos + TX, Tioxazafen + TX, 2-Clo-N-(8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-carbonyl)-5-metoxymetansulfonamid + TX,

thuốc trừ chuột được chọn từ nhóm chất bao gồm 2-isovalerylindan-1,3-dion (Danh pháp IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ylamino)metansulfonamid (Danh pháp IUPAC) (748) + TX, alpha-clohydrin [CCN] + TX, nhôm phosphua (640) + TX, antu (880) + TX, asen oxit (882) + TX, bari carbonat (891) + TX, bithiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolon (91) + TX, bromethalin (92) + TX, canxi xyanua (444) + TX, chloraloza (127) + TX, clophaxinon (140) + TX, cholecanxiferol (tên thay thế) (850) + TX, coumachlor (1004) + TX, coumafuryl (1005) + TX, coumatetralyl (175) + TX, crimidin (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difethialon (249) + TX, diphaxinon (273) + TX, ergocanxiferol (301) + TX, flocoumafen (357) + TX, floaxetamid (379) + TX, flupropadin (1183) + TX, flupropadin hydroclorua (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, hydro xyanua (444) + TX, iodometan (Danh pháp IUPAC) (542) + TX, lindan (430) + TX, magiê phosphua (Danh pháp IUPAC) (640) + TX, metyl bromua (537) + TX, norbormide (1318) + TX,

phosaxetim (1336) + TX, phosphin (Danh pháp IUPAC) (640) + TX, phospho [CCN] + TX, pindon (1341) + TX, kali arsenit [CCN] + TX, pyrinuron (1371) + TX, scilliroside (1390) + TX, natri arsenit [CCN] + TX, natri xyanua (444) + TX, natri floaxetat (735) + TX, strychnin (745) + TX, tali sulfat [CCN] + TX, vacfarin (851) và kẽm phosphua (640) + TX,

chất hỗ trợ được chọn từ nhóm chất bao gồm 2-(2-butoxyetoxy)etyl piperonylat (Danh pháp IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-hexylxyclohex-2-enon (Danh pháp IUPAC) (903) + TX, farnesol với nerolidol (tên thay thế) (324) + TX, MB-599 (mã phát triển) (498) + TX, mgK 264 (mã phát triển) (296) + TX, piperonyl butoxit (649) + TX, piprotal (1343) + TX, chất đồng phân propyl (1358) + TX, S421 (mã phát triển) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesasmolin (1394) và sulfoxit (1406) + TX,

thuốc đuổi động vật được chọn từ nhóm chất bao gồm anthraquinon (32) + TX, chloraloza (127) + TX, đồng naphsau đóat [CCN] + TX, đồng oxyclorua (171) + TX, diazinon (227) + TX, dixyclopentadien (tên hóa học) (1069) + TX, guazatin (422) + TX, guazatin axetats (422) + TX, methiocarb (530) + TX, pyridin-4-amin (Danh pháp IUPAC) (23) + TX, thiram (804) + TX, trimethacarb (840) + TX, kẽm naphsau đóat [CCN] và ziram (856) + TX,

chất diệt virus được chọn từ nhóm các chất bao gồm imanin (tên tùy chọn) [CCN] và ribavirin (tên tùy chọn) [CCN] + TX,

chất bảo vệ thương tổn được chọn từ nhóm chất bao gồm mercuric oxit (512) + TX, octhilinon (590) và thiophanat-metyl (802) + TX,

và các hợp chất hoạt tính sinh học được chọn từ nhóm bao gồm azaconazol (60207-31-0) + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, xyproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalil [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, myclobutanil [88671-89-0] + TX, pefurazoat [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, prothioconazol [178928-70-6] + TX, pyrifenox [88283-41-4] + TX, prochloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol

[60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefon [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] + TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, anxymidol [12771-68-5] + TX, fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX, bupirimat [41483-43-6] + TX, dimethirimol [5221-53-4] + TX, ethirimol [23947-60-6] + TX, dodemorph [1593-77-7] + TX, fenpropidin [67306-00-7] + TX, fenpropimorph [67564-91-4] + TX, spiroxamin [118134-30-8] + TX, tridemorph [81412-43-3] + TX, xyprodinil [121552-61-2] + TX, mepanipyrin [110235-47-7] + TX, pyrimethanil [53112-28-0] + TX, fenciclonil [74738-17-3] + TX, fludioxonil [131341-86-1] + TX, benalaxyl [71626-11-4] + TX, furalaxyl [57646-30-7] + TX, metalaxyl [57837-19-1] + TX, R-metalaxyl [70630-17-0] + TX, ofurax [58810-48-3] + TX, oxadixyl [77732-09-3] + TX, benomyl [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] + TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1] + TX, thiabendazol [148-79-8] + TX, chlozolinat [84332-86-5] + TX, dichlozolin [24201-58-9] + TX, iprodion [36734-19-7] + TX, myclozolin [54864-61-8] + TX, proxymidon [32809-16-8] + TX, vinclozolin [50471-44-8] + TX, boscalid [188425-85-6] + TX, carboxin [5234-68-4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanil [66332-96-5] + TX, mepronil [55814-41-0] + TX, oxycarboxin [5259-88-1] + TX, penthiopyrad [183675-82-3] + TX, thifluzamit [130000-40-7] + TX, guazatin [108173-90-6] + TX, dodin [2439-10-3] [112-65-2] (không bazo) + TX, iminoctadin [13516-27-3] + TX, azoxystrobin [131860-33-8] + TX, dimoxystrobin [149961-52-4] + TX, enestroburin {Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93} + TX, fluoxastrobin [361377-29-9] + TX, kresoxim-metyl [143390-89-0] + TX, metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxystrobin [141517-21-7] + TX, orysastrobin [248593-16-0] + TX, picoxystrobin [117428-22-5] + TX, pyraclostrobin [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb [8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram [9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, thiram [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captan [133-06-2] + TX, dichlofluanid [1085-98-9] + TX, floimit [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, tolylfluanid [731-27-1] + TX, hỗn hợp bordeaux [8011-63-0] + TX, đồng hydroxit [20427-59-2] + TX, đồng oxyclorea [1332-40-7] + TX, đồng sulfat [7758-98-7] + TX, đồng oxit [1317-39-1] + TX, đồng mangan [53988-93-5] + TX, oxin-đồng [10380-28-

6] + TX, dinocap [131-72-6] + TX, nitrothal-isopropyl [10552-74-6] + TX, edifenphos [17109-49-8] + TX, iprobenphos [26087-47-8] + TX, isoprothiolan [50512-35-1] + TX, phosdiphen [36519-00-3] + TX, pyrazophos [13457-18-6] + TX, tolclofos-metyl [57018-04-9] + TX, axibenzolar-S-metyl [135158-54-2] + TX, anilazin [101-05-3] + TX, bentiavalicarb [413615-35-7] + TX, blastixidin-S [2079-00-7] + TX, chinomethionat [2439-01-2] + TX, cloneb [2675-77-6] + TX, clothalonil [1897-45-6] + TX, xyflufenamid [180409-60-3] + TX, xymoxanil [57966-95-7] + TX, dichlon [117-80-6] + TX, dicloxymet [139920-32-4] + TX, diclomezin [62865-36-5] + TX, dicloran [99-30-9] + TX, diethofencarb [87130-20-9] + TX, dimethomorph [110488-70-5] + TX, SYP-LI90 (Flumorph) [211867-47-9] + TX, dithianon [3347-22-6] + TX, ethaboxam [162650-77-3] + TX, etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadon [131807-57-3] + TX, fenamidon [161326-34-7] + TX, fenoxanil [115852-48-7] + TX, fentin [668-34-8] + TX, ferimzon [89269-64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolide [239110-15-7] + TX, flusulfamit [106917-52-6] + TX, fenhexamid [126833-17-8] + TX, fosetyl-nhôm [39148-24-8] + TX, hymexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF-916 (Xyazofamid) [120116-88-3] + TX, kasugamycin [6980-18-3] + TX, methasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenon [220899-03-6] + TX, penxycuron [66063-05-6] + TX, phthalogenua [27355-22-2] + TX, polyoxins [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazid [189278-12-4] + TX, pyroquilon [57369-32-1] + TX, quinoxifen [124495-18-7] + TX, quintozen [82-68-8] + TX, lru huỳnh [7704-34-9] + TX, tiadinil [223580-51-6] + TX, triazoxit [72459-58-6] + TX, trixyclozol [41814-78-2] + TX, triforin [26644-46-2] + TX, validamycin [37248-47-8] + TX, zoxamit (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamid [374726-62-2] + TX, isopyrazam [881685-58-1] + TX, sedaxan [874967-67-6] + TX, 3-diflometyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic axit (9-diclometylen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naphtalen-5-yl)-amit (được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/048556) + TX, 3-diflometyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic axit [2-(2,4-diclophenyl)-2-metoxi-1-metyl-etyl]-amit (được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2008/148570) + TX, 1-[4-[4-[(5S)5-(2,6-diflophenyl)-4,5-đihydro-1,2-oxazol-3-yl]-1,3-thiazol-2-yl]piperidin-1-yl]-2-[5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]etanon + TX, 1-[4-[4-[5-(2,6-diflophenyl)-4,5-đihydro-1,2-oxazol-3-yl]-1,3-thiazol-2-

yl]piperidin-1-yl]-2-[5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]etanon [1003318-67-9], both được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2010/123791, WO 2008/013925, WO 2008/013622 và WO 2011/051243 trang 20) +TX, và 3-diflometyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-axit carboxylic (3',4',5'-triflo-biphenyl-2-yl)-amit (được bộc lộ trong WO 2006/087343) + TX.

Các số chỉ dẫn ở trong dấu ngoặc vuông sau các thành phần hoạt tính, ví dụ [3878-19-1] chỉ số đăng ký tóm tắt hóa học. Các thành phần trộn được mô tả trên là đã được biết. Trong đó các thành phần hoạt tính có trong "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Thirteenth Edition; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], chúng được mô tả trong đó dưới số đầu vào được cho trong ngoặc đơn ở trên đối với hợp chất cụ thể; ví dụ, hợp chất "abamectin" được mô tả dưới số đầu vào (1). Trong đó "[CCN]" được bổ sung ở đây trên đây cho một hợp chất cụ thể, hợp chất nghiên cứu có trong "Compendium of Pesticide Common Names", có thể truy nhập trên internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; ví dụ, hợp chất "axetoprol" được mô tả theo địa chỉ internet: <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

Hầu hết các hoạt chất được mô tả trên được nhắc đến ở phần trên của tài liệu này bởi cái gọi là "tên thường gọi", "tên thường gọi theo ISO" hoặc "tên thường gọi" khác có liên quan được dùng trong các trường hợp riêng. Nếu ký hiệu này không phải "tên chung", bản chất của ký hiệu này thay vào đó được dùng được đưa ra trong ngoặc tròn đối với hợp chất cụ thể; trong trường hợp này, tên theo IUPAC, tên theo IUPAC/Tóm tắt hóa học, "tên hoá học", "tên truyền thống", "tên hợp chất" hoặc "mã phát triển" được sử dụng hoặc, nếu không có một trong số các ký hiệu hoặc "tên chung" được sử dụng, thì "tên tùy chọn" được sử dụng. "Số đăng ký CAS" nghĩa là số đăng ký Tóm tắt hóa học.

Tỷ lệ khối lượng của hai thành phần bất kỳ trong mỗi kết hợp được chọn để tạo ra, ví dụ, tác dụng hiệp trợ mong muốn. Nói chung, tỷ lệ khối lượng có thể thay đổi phụ thuộc vào thành phần đặc hiệu và bao nhiêu thành phần có mặt trong kết hợp. Thông thường, tỷ lệ khối lượng giữa hai thành phần bất kỳ trong kết hợp bất kỳ theo sáng chế, độc lập với nhau, là từ 100:1 đến 1:100, bao gồm từ 99:1, 98:2, 97:3, 96:4, 95:5, 94:6, 93:7, 92:8, 91:9, 90:10, 89:11, 88:12, 87:13, 86:14, 85:15, 84:16, 83:17, 82:18, 81:19, 80:20, 79:21, 78:22, 77:23, 76:24, 75:25, 74:26, 73:27, 72:28, 71:29,

70:30, 69:31, 68:32, 67:33, 66:34, 65:45, 64:46, 63:47, 62:48, 61:49, 60:40, 59:41, 58:42, 57:43, 56:44, 55:45, 54:46, 53:47, 52:48, 51:49, 50:50, 49:51, 48:52, 47:53, 46:54, 45:55, 44:56, 43:57, 42:58, 41:59, 40:60, 39:61, 38:62, 37:63, 36:64, 35:65, 34:66, 33:67, 32:68, 31:69, 30:70, 29:71, 28:72, 27:73, 26:74, 25:75, 24:76, 23:77, 22:78, 21:79, 20:80, 19:81, 18:82, 17:83, 16:84, 15:85, 14:86, 13:87, 12:88, 11:89, 10:90, 9:91, 8:92, 7:93, 6:94, 5:95, 4:96, 3:97, 2:98, đến 1:99. Các tỷ lệ khối lượng được ưu tiên giữa hai thành phần bất kỳ theo sáng chế là từ 75:1 đến 1:75, ưu tiên hơn là, 50:1 đến 1:50, đặc biệt là 25:1 đến 1:25, có lợi là 10:1 đến 1:10, như 5:1 đến 1:5, ví dụ 1:3 đến 3:1. Tỷ lệ trộn được hiểu là bao gồm, một mặt, tỷ lệ theo khối lượng và cả, mặt khác, tỷ lệ mol.

Kết hợp theo sáng chế (cụ thể là chúng chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều các hoạt chất sinh học khác) có thể được áp dụng đồng thời hoặc liên tục.

Trong trường hợp, các thành phần của kết hợp được áp dụng liên tục (tức là cái này sau cái kia), các thành phần được áp dụng liên tục trong khoảng thời gian hợp lý của mỗi thành phần để đạt được hiệu quả sinh học, như trong vài giờ hoặc ngày. Thứ tự áp dụng các thành phần trong kết hợp, cụ thể là, có hay không các hợp chất có công thức (I) được áp dụng trước hoặc không cần để thực hiện sáng chế.

Trong các thành phần của hỗn hợp được sử dụng đồng thời theo sáng chế, chúng có thể được sử dụng dưới dạng một chế phẩm chứa hỗn hợp này, trong đó trường hợp (A) hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thành phần khác trong hỗn hợp này có thể thu được từ các nguồn chế phẩm riêng và được trộn với nhau (được biết là trộn trong thùng, sử dụng ngay, dung dịch phun, hoặc bột nhão), hoặc (B) hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thành phần khác có thể thu được dưới dạng một nguồn trộn chế phẩm duy nhất (được biết là hỗn hợp trộn trước, hỗn hợp sử dụng ngay, dịch cô đặc, hoặc sản phẩm pha chế).

Theo một phương án, độc lập với các phương án khác, hợp chất theo sáng chế được áp dụng là kết hợp. Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây và một hoặc nhiều chất có hoạt tính sinh học khác, và tùy ý một hoặc nhiều chất bổ trợ để pha chế tùy ý; có thể ở dạng hỗn hợp trộn trong thùng hoặc chế phẩm trộn trước.

Hợp chất có công thức I đặc biệt hữu dụng để kiểm soát và ngăn ngừa sự phá hoại và sự lây nhiễm giun sán và giun tròn nội và ngoại ký sinh ở các động vật máu

nóng như giá súc, cừu, lợn, lạc đà, hươu nai, ngựa, chim nuôi, cá, thỏ, dê, chồn, chó sói, sóc sinsin, chó và mèo cũng như người.

Trong ngữ cảnh kiểm soát và ngăn ngừa sự phá hoại và lây nhiễm ở động vật máu nóng, hợp chất theo sáng chế hữu dụng nhất là để kiểm soát giun sán và giun tròn. Các ví dụ đối với giun sán là thành viên của lớp Trematoda, thường được biết đến là sán lá hoặc sán dẹt, đặc biệt là thành viên của giống Fasciola, Fascioloides, Paramphistomu, Dicrocoelium, Eurytrema, Ophisthorchis, Fasciolopsis, Echinostoma và Paragonimus. Giun tròn được kiểm soát bởi hợp chất có công thức (I) bao gồm các chi Haemonchus, Ostertagia, Cooperia, Oesphagastomu, Nematodirus, Dictyocaulus, Trichuris, Dirofilaria, Anxyclostoma, Ascaris và chi tương tự.

Để dùng qua đường miệng cho động vật máu nóng, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thành thức ăn cho động vật, hỗn hợp trộn trước thức ăn động vật, dịch đặc thức ăn động vật, thuốc viên, dung dịch, hồ bột, huyền phù, liều thuốc, gel, viên nén, viên thuốc to và viên nang. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho động vật trong nước uống. Để dùng qua đường miệng, dạng liều dùng được chọn cần cung cấp cho động vật với khoảng 0,01mg/kg đến 100 g/kg khối lượng cơ thể động vật mỗi ngày hợp chất theo sáng chế.

Tùy ý, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho động vật ngoài ruột, ví dụ, bằng cách tiêm dưới dạ cỏ, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da. Các hợp chất theo sáng chế có thể được phân tán hoặc hòa tan trong chất mang dùng được trong sinh lý học để tiêm dưới da. Tùy ý, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thành mô cấy để dùng dưới da. Ngoài ra các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua chân bì cho động vật. Đối với dùng ngoài ruột, dạng liều dùng được chọn cần cung cấp cho động vật với khoảng 0,01mg/kg đến 100 g/kg khối lượng cơ thể động vật mỗi ngày hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng khu trú cho động vật dưới dạng chế phẩm nhúng, bụi, bột, vòng, huy hiệu, phun và rót lên. Để áp dụng khu trú, nhúng và phun thường chứa khoảng 0,5 ppm đến 5,000 ppm và ưu tiên là khoảng 1 ppm đến 3,000 ppm hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế là miếng gắn tai cho động vật, cụ thể là động vật bốn chân như bò và cừu.

Theo một phương án, độc lập với các phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất chống giun sán.

Theo một phương án, độc lập với các phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hợp chất diệt loài gây hại, ưu tiên là hợp chất diệt giun tròn.

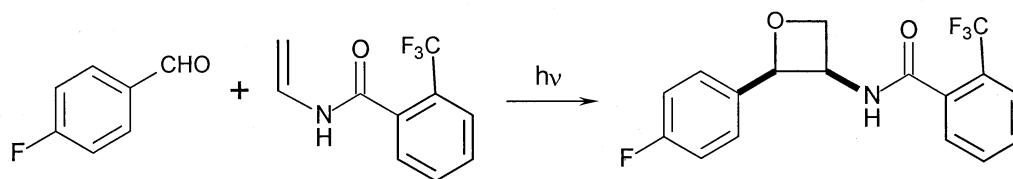
Theo mỗi khía cạnh và phương án của sáng chế, “chủ yếu chứa” và biến thể của chúng là phương án ưu tiên của “bao gồm” và biến thể của chúng, và “chứa” và biến thể của chúng là phương án ưu tiên của “chủ yếu chứa” và biến thể của chúng.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau đây nhằm minh họa sáng chế. Chúng không làm giới hạn sáng chế. Nhiệt độ được cho là độ C; tỷ lệ trộn của các dung môi được cho theo phần trên thể tích.

Các ví dụ điều chế:

Ví dụ P1: Điều chế hợp chất triệt quang N-[cis-2-(4-clophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid



Dung dịch chứa 4-flobenzaldehyt (288mg, 2,32mmol) và 2-triflometyl-N-vinyl-benzamid (1g, 4,65mmol) trong axetonitril (15ml) được chiếu xạ bằng đèn hơi natri thông qua bộ lọc quartz trong 7 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi xuống và chất thô bán rắn (1,6g) được cho chạy sắc ký trên silic oxit với EtOAc / xyclohexan, sau đó chạy lần nữa với MeOH / diclometan và lần nữa với EtOAc / xyclohexan tạo ra N-[cis-2-(4-clophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4,51 (1H, t); 5,17 (1H, t); 5,48 (1H, M); 5,71 (1H, br d); 6,08 (1H, d); 6,93 (1H, d); 7,12 (2H, t); 7,38 (2H, m); 7,47 (2H, m); 7,63 (1H, d).

Ví dụ P1b: Điều chế 2-triflometyl-N-vinyl-benzamid

n-Propylamin (4,8g, 82mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 10g hỗn hợp gồm 2-triflometyl-N-vinyl-N-formyl-benzamid (ví dụ P1c) và 2-triflometyl-N-vinyl-benzamid (10g, 41mmol) trong diclometan (50ml). Có sự tỏa nhiệt, được kiểm soát bằng cách sử dụng chậu nước lạnh. Sau một giờ tlc (70% EtOAc/hexan) thể hiện phản ứng hoàn toàn, do đó hỗn hợp được tách giữa nước và EtOAc, được làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cho bay hơi tạo ra 11g dầu màu nâu chứa nPrNH<sub>2</sub> theo NMR. Dầu này được hòa tan trong etanol (ca 30ml), làm ấm đến 50°C, xử lý với nước và để nguội. Các tinh thể

sau đó được lọc ra và làm khô tạo ra 2-triflometyl-N-vinyl-benzamit dưới dạng các tinh thể màu be. điểm nóng chảy 92-95°C.

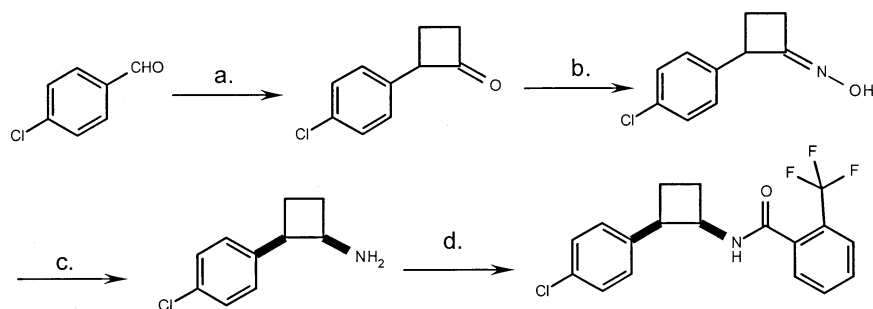
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,57 (1H, d); 4,72 (1H, d), 7,10 (1H, ddd); 7,44 (1H, br s); 7,60 (3H, m); 7,73 (1H, d).

Ví dụ P1c: Điều chế 2-triflometyl-N-vinyl-N-formyl-benzamit

2-triflometyl-benzoyl clorua (32g, 154mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy chứa N-vinylformamit (10ml, 10g, 140mmol), 4-dimetylaminopyridin (1,7g, 14mmol), và trietylamin (29,2ml, 21,2g, 210mmol) trong diclometan trong chậu nước đá/nước ở tốc độ mà nhiệt độ ở dưới 25°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau hai giờ hỗn hợp được tách giữa nước và EtOAc, pha hữu cơ được làm khô và cho bay hơi tạo ra dầu màu nâu. NMR thể hiện hỗn hợp ca 1:1 gồm 2-triflometyl-N-vinyl-N-formyl-benzamit và 2-triflometyl-N-vinyl-benzamit.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , tín hiệu cho ra đối với 2-triflometyl-N-vinyl-N-formyl-benzamit) 5,26 (1H, d); 5,72 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 7,43 (1H, d); 7,58 (1H, m); 7,68 (1H, m); 7,80 (1H, d); 8,87 (1H, s).

Ví dụ P2: Điều chế chất triệt quang *cis* N-[2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit:



a. Điều chế 2-(4-clophenyl)xyclobutanon

Vào dung dịch được khuấy chứa 4-clo-benzaldehyt (142mg, 1mmol) và xyclopropyldiphenylsulfonium tetrafloborat (317mg, 1mmol) trong 10ml THF khô, làm mát đến 0°C, được bổ sung từng giọt, kèm khuấy, huyền phù đặc chứa kali tert. butoxit (1,4ml; 1M). Sau khi hoàn thành phản ứng được khuấy thêm 30 phút và axit tetrafloboric 1M (10% trong THF) (10ml) được bổ sung. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được hút vào ete và dung dịch ete được rửa bằng  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa, nước muối và nước và được làm khô. Lọc và cô bằng bay hơi quay tạo ra chất dầu.

Chạy sắc ký trên silicagel và rửa giải với hexan:ete 5:1 tạo ra 2-(4-clophenyl)xyclobutanon dưới dạng dầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,20 (1H, m); 2,57 (1H, m); 3,06 (1H, m); 3,23 (1H, m); 4,51 (1H, m); 7,20 (2H, m); 7,29 (3H, m);

b. Điều chế 2-(4-clophenyl)xyclobutanon oxim

Dung dịch 2-(4-clophenyl)xyclobutanon (1,122g, 6,09mmol), hydroxylamin hydroclorua (3,541g, 8,2 đương lượng) và 36ml NaOH 5% trong 30ml EtOH được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2h. Dung dịch được làm nguội, điều chỉnh đến độ pH 6, và được chiết với CHCl<sub>3</sub>. Chất chiết hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô. Lọc và cô cho ra 2-(4-clophenyl)xyclobutanon oxim dưới dạng dầu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,13 (1H, m); 2,53 (1H, m); 3,01 (2H, m); 4,40 (1H, m); 7,27 (5H, m);

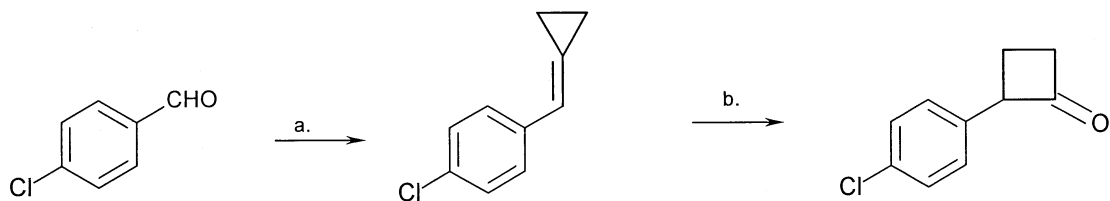
c. Điều chế 2-(4-clophenyl)xyclobutanamin

Dung dịch 2-(4-clophenyl)xyclobutanon oxim (200mg, 1mmol) trong metanol (5ml) được thêm MoO<sub>3</sub> (205mg, 1,4 đương lượng) và natri borohydrit (394mg, 10 đương lượng) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h dung môi được làm bay hơi. Hỗn hợp H<sub>2</sub>O và CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> được thêm. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô trong chân không. 120mg sản phẩm amin được phân lập thành hỗn hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans* 2:1. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế trong phản ứng tiếp theo.

d. Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamidit

Vào dung dịch chứa 2-(4-clophenyl)xyclobutanamin (105mg, 0,55mmol) và trietylamin (140mg 2,5 đương lượng) trong THF được bổ sung 2-triflometylbenzoylclorua (127,46mg, 1,1 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Et<sub>3</sub>N.HCl được lọc ra và THF được cho bay hơi. Hỗn hợp còn lại gồm hai đồng phân *cis* và *trans* (2:1) được tinh chế và tách bằng sắc ký trên silicagel, rửa giải hexan:dietylete 1:1. N-[*cis*-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamidit (*cis*) (điểm nóng chảy 147-9°C) và chất đồng phân *trans* của nó (điểm nóng chảy 117-9°C) được phân lập thành sản phẩm tinh thể.

Ví dụ P3: Điều chế 2-(4-clophenyl)xyclobutanon (tùy ý)



a. Điều chế 1-clo-4-(xyclopropylidenemetyl)benzen

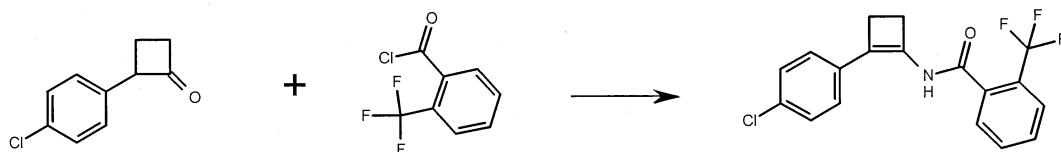
Huyền phù của (3-bromopropyl)triphenylphosphonium bromua (29,3g) trong THF khan (200ml) được thêm vào thành 5 lần riêng biệt cách nhau 15 phút kali tert. butoxit (14,19g, 2,2 đương lượng) để tạo ra huyền phù màu vàng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 10 phút và 4-clobenzaldehyt (8,08g, 56,9mmol) được bổ sung vào tạo ra huyền phù mà cam. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và sau đó được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4h. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được lọc qua đệm Xelit. Dung môi được loại trong chân không, và vật liệu thô thu được được cho chạy sắc ký nhanh với i-hexan làm chất rửa giải, tạo ra 1-clo-4-(xyclopropylidenemetyl)benzen.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,19 (2H, m); 1,41 (2H, m); 6,70 (1H, m); 7,27 (2H, m); 7,46 (2H, m)

b. Điều chế 2-(4-clophenyl)xyclobutanon

Vào dung dịch chứa 1-clo-4-(xyclopropylidenemetyl)benzen (5g, 30mmol) trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80ml) được bổ sung thành 5 phần riêng rẽ m-cloperaxit benzoic (5,3g, 30mmol) ở  $0^\circ\text{C}$ . Sau khi khuấy ở  $0^\circ\text{C}$  trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa và nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được cô. Vào sản phẩm thô trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40ml) được bổ sung a 10%  $\text{HBF}_4$  (11,6ml 48% $\text{HBF}_4$  và 46ml  $\text{H}_2\text{O}$ ). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 h, hỗn hợp được chiết bằng  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , được rửa bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa và nước muối. Dung môi được loại trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dịch rửa giải là i-hexan,) tạo ra 2-(4-clophenyl)xyclobutanon.

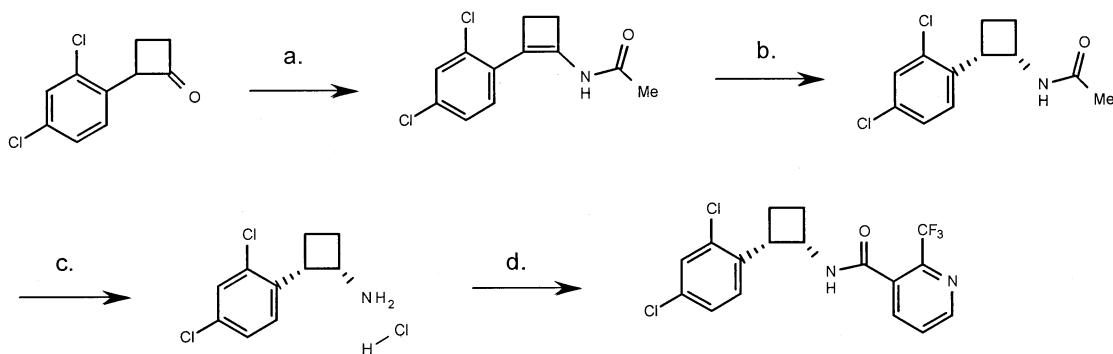
Ví dụ P4: Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid



2-(4-clophenyl)xyclobutanon (10g) được hòa tan trong 50ml toluen. Dung dịch được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  và amoniac trong metanol (11,863ml; 7M) và titan isopropoxit

(34,6ml, 32,442g) được bổ sung. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ, sau đó làm mát đến 0°C và triethylamin (31,2ml, 22,6343g) và 2-triflometyl-benzoyl clorua (16,47ml, 23,3259g) được bổ sung lần lượt. Trong quá trình bổ sung axit clorua, huyền phù đặc được tạo ra, do đó toluen (ca. 50ml) được bổ sung vào để làm hỗn hợp phản ứng dễ khuấy hơn. Sau 2 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa etylen diamin-N,N,N',N'-tetra-2-ethanol (33,3ml, 34,3390g) trong một ít toluen được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C (bể dầu) trong 15 phút, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lắc giữa nước (300ml), dung dịch amoniac (50ml) và etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, được làm khô với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cho bay hơi và vật liệu thô được khuấy với 100ml dietyl ete. Chất rắn được lọc ra và được làm khô tạo ra 9,2g sản phẩm không tinh khiết. Dung dịch gốc được cho chạy sắc ký với EtOAc/hexan tạo ra 1,4g sản phẩm không tinh khiết. Hai phân đoạn thô được kết hợp và chạy sắc ký lại tạo ra hợp chất tinh khiết N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid, điểm nóng chảy 165-8°C, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2,62 (2H, m); 3,16 (2H, m); 7,08 (2H, d), 7,27 (2H, d); 7,51 (1H, br s, NH); 7,61 (1H, m); 7,64 (2H, m), 7,76 (1H, d).

Ví dụ P5: Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid



a. Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-axetamid

2-(2,4-diclophenyl)xyclobutanon (100g) được hòa tan trong toluen (280ml) trong môi trường khí argon ở 0°C, và amoniac trong metanol (99,6ml; 7M) trong metanol được bổ sung từng giọt. Không quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt. Titan isopropoxit (291ml, 272g) được bổ sung từng giọt (ca. trong 1,5 giờ). Quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt, và do đó nhiệt độ bên trong được giữ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C bằng chậu đá. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 17 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 0°C và triethylamin (262ml, 190g) được bổ sung trong ca. 20

phút, sau đó là bổ sung anhydrit axetic (88,70ml, 95,9g). Quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt. Nhiệt độ bên trong được giữ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Etylen diamin-N,N,N',N'-tetra-2-ethanol (206ml, 233g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 55°C trong 15 phút, sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lắc giữa nước, dung dịch amoniac và EtOAc. Pha chứa nước được rửa bằng tBuOMe, và pha hữu cơ được kết hợp, làm khô trên  $\text{mgSO}_4$  và dung môi được cho bay hơi tạo ra chất rắn dạng dầu màu nâu. Hợp chất thô này được nghiền với etyl axetat (ca. 1 giờ), sau đó được phân tách thông qua hấp thụ, được rửa bằng TBME và được làm khô thông qua hấp thụ. Dung dịch gốc được đặt trong tủ lạnh qua cuối tuần và quan sát thấy kết tủa. Chất rắn được phân tách thông qua hấp thụ, được rửa bằng xyclohexan và được làm khô trong không khí. Tạo ra chất rắn được kết hợp có chất lượng tốt. Dung dịch gốc được cô và được chạy sắc ký với EtOAc/hexan tạo ra vật liệu gần như tinh khiết, được nghiền với xyclohexan và chất rắn này được lọc ra và được rửa bằng xyclohexan tạo ra sản phẩm tinh khiết.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,06 (3H, s, Me); 2,65 (2H, m); 3,06 (2H, m); 7,12 (1H, d); 7,19 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,58 (1H, br, s, NH).

b. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]axetamit

N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]-axetamit (25g) và dimetylamoni diclotri(mu-clo)bis[(s)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl] diruthenat(II) (0,4078g) được đặt trong nồi hấp (vertex hpm) và metanol (250ml) được bổ sung. Metanol được làm sạch khí trước đó trong 30 phút bằng agon. Nó được làm sạch khí bằng agon 3 lần, sau đó bằng hydro 3 lần và áp suất hydro bên trong là 50 bar được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở 45°C. Sau 18 giờ, nồi hấp được mở ra và dung môi được cho bay hơi tạo ra hợp chất thô (26,17g) dưới dạng dầu màu xám. Dầu này được cho chạy sắc ký với etyl axetat và xyclohexan tạo ra sản phẩm gần như tinh khiết. Dầu này được phân tích bằng HPLC bất đối (phương pháp X) và thể hiện lượng dư 87% nhờ rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 9,59 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 8,11 phút). Hợp chất này được kết hợp với vật liệu từ mẻ hydro hóa tương tự N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-axetamit, và được kết tinh lại từ etyl axetat và xyclohexan tạo ra sản phẩm tinh khiết với lượng dư 98%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,76 (s, 3H, Me); 1,94 (1H, m); 2,26 (2H, m); 2,49 (1H, m); 4,14 (1H, m); 4,92 (1H, m), 4,99 (1H, br s, NH); 7,32 (m, 2H); 7,42 (1H, s).

c. Điều chế N-(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutylamin hydroclorua

N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]axetamid (15,7mmol, 4,04g, ee = 91%) được rửa giải trong metanol (15ml). Axit clohydric 36% (157mmol, 18,6g, 15,7ml) sau đó được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu qua đêm (20 giờ). Metanol được cho bay hơi, sau đó một ít TBME và nước được bổ sung vào hỗn hợp. Cả hai pha được phân tách và pha chứa nước được rửa hai lần với TBME. Pha chứa nước được trộn với TBME được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  đồng thời, dung dịch natri hydroxit 30% (16ml) được bổ sung từ từ cho đến khi pH đạt bazơ. Cả hai pha được phân tách lần nữa và pha chứa nước chiết hai lần với TBME. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô với natri sulfat khan, được lọc và cô tạo ra dầu màu cam.

Amin được rửa giải trong dietyl ete và được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  đồng thời dung dịch nước HCl (1M) trong dietyl ete được bổ sung nhỏ giọt. Chất rắn được kết tủa. Chất rắn được phân tách bằng cách lọc, rửa với dietyl ete và làm khô trên bơm chân không cao tạo ra bột màu trắng. Chất này được phân tích nhờ HPLC bất đối (phương pháp Y) thể hiện lượng dư 88% do rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 7,85 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 5,08 phút).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,50 (1H, m); 2,26 (1H, m); 2,45 (1H, m); 2,91 (1H, m); 3,99 (2H, m); 7,22 (1H, d); 7,38 (2H, m); 8,03 (3H, br s,  $\text{NH}_3^+$ )

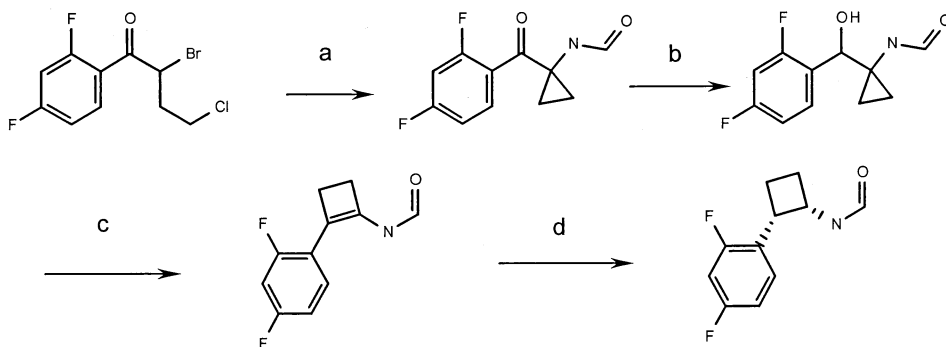
d. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid

N-(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutylamin hydroclorua (9,6g, 38mmol) được hòa tan trong 100ml DMF, N-hydroxy-benztriazol. Hydrat (11g, 76mmol), EDCI hydroclorua (15g, 76mmol), và axit 2-triflometylnicotinic (8,7g, 46mmol) được bổ sung. Trietylamin (12g, 110mmol) được bổ sung vào tạo ra sự tỏa nhiệt yếu, và huyền phù lỏng. Nó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lắc giữa ete và nước, được rửa bằng nước muối, được làm khô với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và được cho bay hơi. Hợp chất thô được khuấy với hexan và các tinh thể được lọc ra, được rửa bằng hexan, và làm khô trong chân không tạo ra sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm này được phân tích bằng HPLC bất đối (phương pháp C) thể hiện lượng dư 99,7% do rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 4,81 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 9,32 phút).

điểm nóng chảy 122-124°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,07 (1H, m); 2,38 (2H, m); 2,12 (1H, m); 2,62 (1H, m); 4,26 (m, 1H); 5,05 (1H, m); 5,45 (1H, br d, NH); 7,28 (3H, m); 7,48 (1H, dd); 7,63 (1H, d); 8,68 (1H, d).

Ví dụ P6: Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]formamit



a. Điều chế N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]formamit

2-Bromo-4-clo-1-(2,4-diflophenyl)butan-1-on (5g) được hòa tan trong axetonitril (16ml) và dimetylformamit (0,84ml). Vào dung dịch này được bổ sung, ở nhiệt độ trong phòng, (diformylamino)natri (4g), và huyền phù màu be tạo thành được gia nhiệt trong điều kiện khuấy ở 60°C trong 6,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát xuống nhiệt độ trong phòng, và dung dịch natri hydroxit chứa nước (16,8ml; 2N) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp hai pha sau đó được khuấy trong 15 phút, trước khi được đổ vào phễu tách chứa dung dịch axit clohydric trong nước (50ml; 1N). Pha chứa nước được tách và chiết hai lần với etyl axetat (100ml sau đó là 50ml). Pha hữu cơ được chiết bốn lần với nước và một lần với nước muối, trước khi các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô với natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[1-(2,4-diflobenzoyl)-xyclopropyl]formamit thu được dưới dạng chất rắn màu hơi nâu.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm Chất quay phụ: 8,13 (dd,  $J=11,74$ , 2,20 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 6,99 (td,  $J=8,44$ , 2,20 Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,46 (bs, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H).

Chất quay chính: 7,96 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 6,95 (td,  $J=8,44$ , 2,20 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,52 (bs, 1H), 1,90-1,84 (m, 2 H), 1,31-1,27 (m, 2 H).

b. Điều chế N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]formamit

N-[1-(2,4-Diflobenzoyl)-xyclopropyl]formamit (1,79g) được hòa tan trong etanol (40ml) và dung dịch được làm mát xuống 0°C. Natri borohyđrua (150mg) được bổ sung vào dung dịch thu được trong một phần. Sau 15 phút khuấy ở 0°C, hỗn hợp phản

ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong nửa giờ nữa. Sau đó, dung dịch được làm mát đến 0°C và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (12ml) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào nước. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được gom lại được rửa với nước, sau đó với nước muối, trước khi được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm mong muốn N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]formamit thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

Chất quay phụ: 7,86 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,18 (bs, 1H), 4,59 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 1,1-0,7 (m, 4H)

Chất quay chính: 7,97 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,21 (bs, 1H), 5,36 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 1,1-0,7 (m, 4H)

c. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit

Vào dung dịch chứa N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxymetyl]xyclopropyl]formamit (498mg) trong toluen (8,7ml) được bổ sung phức lưu huỳnh trioxit pyridin ( $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$ ) (523mg; 45%  $\text{SO}_3$ ). Huyền phù thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ, trước khi được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung vào dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit thu được dưới dạng chất rắn.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

Chất đồng phân chính: 8,39 (dd,  $J=11,37, 4,40$  Hz, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H). Chất đồng phân phụ: 8,22 (s, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H).

d. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]formamit

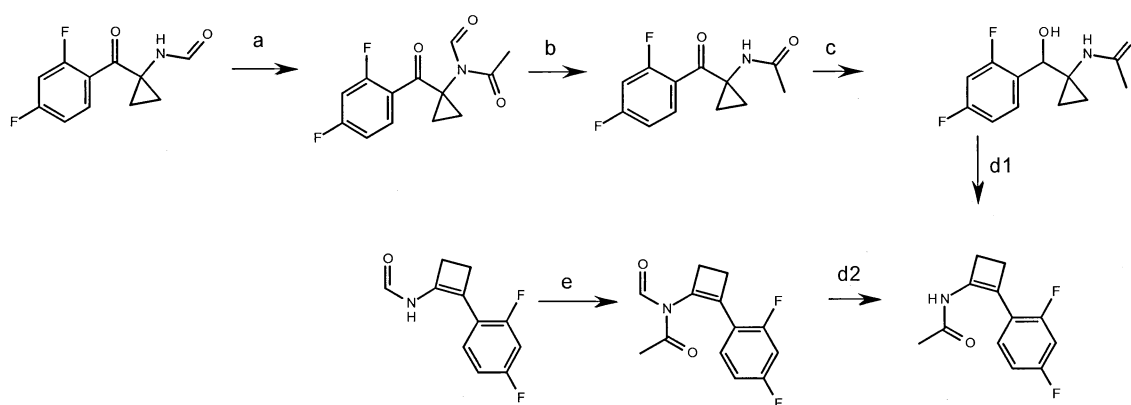
Bis(1,5-xyclooctadien)rođi(I) triflometansulfonat (4.5mg) và (*R*)-1-[(*S<sub>P</sub>*)-2-(Di-*tert*-butylphosphino)feroxenyl]etyl-bis(2-metylphenyl)phosphin (5.4mg) được hòa tan trong 2,2,2-trifloetanol được loại khí (4mL) và dung dịch xúc tác thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí agon. Sau đó, 2ml dung dịch xúc tác này và 3ml 2,2,2-trifloetanol được loại khí được chuyển bằng xi lanh vào bình phản ứng bằng thép không gỉ 100ml chứa N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit (100mg) được đặt trong môi trường khí agon. Bình phản ứng được làm sạch 3 lần với hydro (10 bar) và đặt áp suất cuối cùng là 50 bar. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện 50 bar hydro ở 50°C. Sau 18 giờ, nồi hấp được xả hơi. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua đệm xelit và được cho bay hơi tạo ra N-[(1*S*,2*S*)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]formamit dưới dạng dầu.

Phân tích GC bất đối (phương pháp AA), thời gian lưu 11,91 phút (chất đồng phân đối ảnh chính 93,7%) và 12,19 phút (chất đồng phân đối ảnh phụ 6,3%).

Chất quay chính: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 2,00-2,08 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,48-2,65 (m, 1H), 4,03-4,14 (m, 1H), 4,88-4,96 (q, 1H), 5,29 (bs, 1H), 6,80-6,95 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).

Chất quay phụ: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d = 2,00-2,08 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,48-2,65 (m, 1H), 4,03-4,14 (m, 1H), 4,40-4,49 (q, 1H), 5,40 (bs, 1H), 6,80-6,95 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,95-7,98 (d, 1H).

Ví dụ P7: Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit



a. Điều chế N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]-N-formyl-axetamit

N-[1-(2,4-Diflobenzoyl)xyclopropyl]formamit (2g) được tạo huyền phù axetonitril (10,2ml). Vào huyền phù này được bổ sung anhydrit axetic (4,2ml) và trietylamin (2,47ml). Dung dịch thu được được gia nhiệt trong điều kiện khuấy ở 75°C qua đêm. Sau thời gian tổng là 28 giờ, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong

phòng, được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]-N-formyl-axetamit thu được dưới dạng dầu.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 1,91-1,99 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 6,76 - 6,99 (m, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 1 H), 9,14 (s, 1 H)

b. Điều chế N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]axetamit

N-[1-(2,4-Diflobenzoyl)xyclopropyl]-N-formyl-axetamit (2,7g) được hòa tan trong metanol (10ml). Vào dung dịch này được bổ sung kali cacbonat (0,7g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, và sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế trên sắc ký cột silic oxit gel 80g. N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl] axetamit thu được dưới dạng chất rắn.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,21 - 1,27 (m, 2 H), 1,76 (s, 3 H), 1,78 - 1,84 (m, 2 H), 6,39 (br. s., 1 H), 6,82 (t,  $J=9,48$  Hz, 1 H), 6,95 (td,  $J=8,25, 2,20$  Hz, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 1 H)

c. Điều chế N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]axetamit

N-[1-(2,4-Diflobenzoyl)xyclopropyl]axetamit (1,525g) được hòa tan trong etanol (19ml) và dung dịch được làm mát xuống  $0^\circ\text{C}$ . Natri borohyđrua (72mg) được bổ sung vào dung dịch thu được trong một phần. Sau 15 phút khuấy ở  $0^\circ\text{C}$ , hỗn hợp phản ứng được để ấm ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong nửa giờ nữa. Sau thời gian đó và mỗi nửa giờ trong 90 phút, natri borohyđrua (12mg) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp này được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (12ml) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào dung dịch chứa nước bão hòa của amoni clorua. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được gom lại được rửa với dung dịch chứa nước bão hòa của amoni clorua, sau đó với nước muối, trước khi làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm mong

muối N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]axetamit thu được dưới dạng dầu dính.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,69 - 0,80 (m, 1 H), 0,90 - 1,07 (m, 1 H), 1,07 - 1,19 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 4,52 (d,  $J=5,50$  Hz, 1 H), 5,85 (d,  $J=5,87$  Hz, 1 H), 5,97 (br. s., 1 H), 6,76 (ddd,  $J=10,55, 8,53, 2,57$  Hz, 1 H), 6,89 (td,  $J=8,25, 1,83$  Hz, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 1 H)

d. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit

(d1)

Vào dung dịch chứa N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]axetamit (216mg) trong toluen (2,7ml) được bổ sung phức lưu huỳnh trioxit pyridin ( $\text{Py}.\text{SO}_3$ ; 214mg; 45%  $\text{SO}_3$ ). Huyền phù thu được được gia nhiệt ở  $80^\circ\text{C}$  trong 90 phút, trước khi được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung vào dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit thu được dưới dạng chất rắn.

(d2)

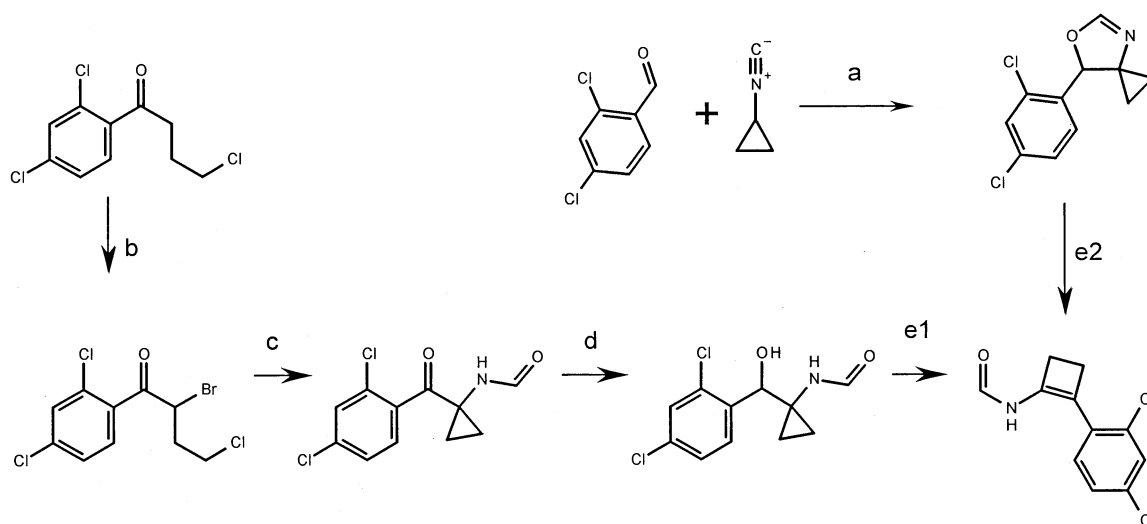
N-[2-(2,4-Diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-N-formyl-axetamit (123mg) được hòa tan trong isopropanol (0,53ml), và vào dung dịch này được bổ sung kali cacbonat (0,036g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến  $60^\circ\text{C}$  trong 3 giờ, trước khi được để mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit thu được dưới dạng chất rắn.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,08 (s, 3 H), 2,56 (t,  $J=3,30$  Hz, 2 H), 3,09 (br. s., 2 H), 6,76 - 6,92 (m, 2 H), 7,03 - 7,15 (m, 1 H), 7,72 (d,  $J=9,90$  Hz, 1 H)

e. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-N-formyl-axetamit

N-[2-(2,4-Diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit (0,5g) được tạo huyền phù trong axetonitril (2,8ml). Vào huyền phù này được bổ sung anhydrit axetic (0,7ml) và trietylamin (0,66ml). Dung dịch thu được được gia nhiệt trong điều kiện khuấy ở

75°C. Sau 5 giờ, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri bicacbonat, sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-N-formyl-axetamit thu được dưới dạng dầu.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,27 (s, 3 H), 2,73 - 2,77 (m, 2 H), 2,85 - 2,88 (m, 2 H), 6,80 (ddd,  $J=10,82, 8,62, 2,57$  Hz, 1 H), 6,88 (td,  $J=8,25, 2,57$  Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 9,31 (s, 1 H)

Ví dụ P8: Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit



a. Điều chế 4-(2,4-diclophenyl)-5-oxa-7-azaspiro[2,4]hept-6-en

Vào huyền phù chứa xyclopropylisonitril (0,7ml) trong tetrahydrofuran (25ml) được bổ sung, ở  $-78^\circ\text{C}$ , nBuLi (6,05ml; dung dịch hexan 1,6M). Sau khi khuấy ở  $-78^\circ\text{C}$  trong 15 phút, dung dịch chứa 2,4-diclobenzaldehyt (1,6g) trong THF (7ml) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở  $-78^\circ\text{C}$ , trước khi được dừng bằng cách bổ sung metanol (4,5ml). Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, trước khi được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào phễu tách chứa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần nữa với dung dịch nước amoni clorua bão hòa, sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế trên sắc ký cột silic oxit gel 80g. 4-(2,4-Diclophenyl)-5-oxa-7-azaspiro[2,4]hept-6-en thu được dưới dạng dầu.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

0,43 (ddd,  $J=9,81, 6,88, 5,69$  Hz, 1 H), 0,90 - 1,05 (m, 2 H), 1,24 (ddd,  $J=10,36, 7,06, 4,95$  Hz, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H)

b. Điều chế 2-bromo-4-clo-1-(2,4-diclophenyl)butan-1-on

Vào dung dịch chứa 4-clo-1-(2,4-diclophenyl)butan-1-on (2,4g) trong diclometan (24ml) được bổ sung, ở nhiệt độ trong phòng, brom (0,513ml). Sau 30 phút khuấy, 9,5mL dung dịch natri hydroxit chứa nước 1N (9,5ml; 1N) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với diclometan và được đổ vào dung dịch chứa nước của NaHSO<sub>3</sub> (10%). Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch chứa nước của NaHSO<sub>3</sub> (10%), sau đó với nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. 2-bromo-4-clo-1-(2,4-diclophenyl)butan-1-on thu được dưới dạng dầu. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,47 - 2,67 (m, 2 H), 3,79 (dd,  $J=6,79, 4,95$  Hz, 2 H), 5,43 (dd,  $J=8,80, 5,14$  Hz, 1 H), 7,35 (dd,  $J=8,44, 1,83$  Hz, 1 H), 7,47 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J=8,44$  Hz, 1 H)

c. Điều chế N-[1-(2,4-diclobenzoyl)xyclopropyl]formamit

N-[1-(2,4-Diclobenzoyl)xyclopropyl]formamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]formamit (Ví dụ P6 a.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (Chất quay chính) 1,36 - 1,40 (m, 2 H), 1,87 - 1,92 (m, 2 H), 6,38 (br. s., 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 3 H), 7,91 (s, 1 H)

d. Điều chế N-[1-[(2,4-diclophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]formamit

N-[1-[(2,4-Diclophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]formamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]formamit (Ví dụ P6 b.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (Chất quay chính) 0,80 - 1,00 (m, 3H), 1,27 - 1,33 (m, 1H), 4,91 (d,  $J=4,40$  Hz, 1H), 5,34 (d,  $J=4,77$  Hz, 1H), 6,01 (br. s., 1H), 7,27 (dd,  $J=8,44, 1,83$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J=2,20$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J=8,44$  Hz, 1H), 8,07 (s, 1 H)

e. Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit

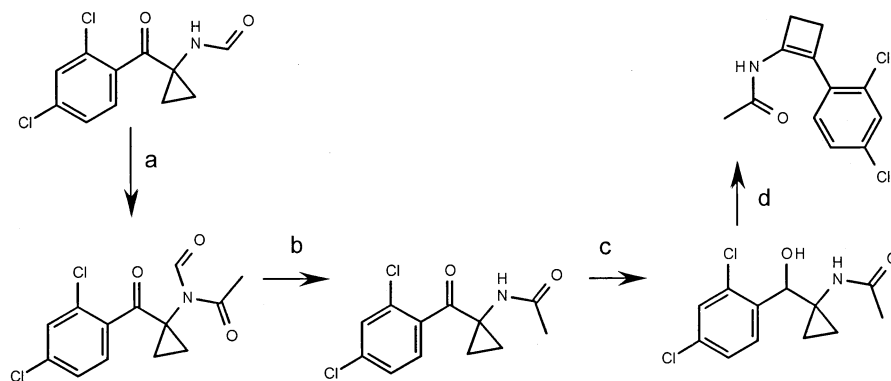
(e1)

N-[2-(2,4-Diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit (Ví dụ P6 c.).

(e2)

N-[2-(2,4-Diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit được điều chế từ 4-(2,4-diclophenyl)-5-oxa-7-azaspiro[2,4]hept-6-en. Vào dung dịch chứa 4-(2,4-diclophenyl)-5-oxa-7-azaspiro[2,4]hept-6-en (40mg) trong dicloetan (1ml) được bổ sung, ở nhiệt độ trong phòng,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,011ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ  $60^\circ\text{C}$  trong 2 giờ, trước khi được để mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với etyl axetat và được đổ vào phễu tách chứa dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa. Các pha được phân tách và pha chứa nước được chiết hai lần với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, pha hữu cơ được gom lại, sau đó được làm khô trên natri sulfat dạng rắn, được lọc và cô trong chân không. N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit thu được dưới dạng chất rắn.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm Chất quay chính 2,75 (t,  $J=3,30$  Hz, 1H), 2,80 (t,  $J=3,30$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J=8,44$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=8,44$ , 2,20 Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=2,20$  Hz, 1H), 7,87- 8,12 (br.d.,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J=11,4$  Hz, 1 H) Chất quay phụ 2,71 (t,  $J=3,48$  Hz, 1 H), 3,08 (t,  $J=3,48$  Hz, 1 H), 7,15 (d,  $J=8,44$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=8,44$ , 2,20 Hz, 1H), 7,36 (d,  $J=2,20$  Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1 H), 8,23 (s, 1 H)

Ví dụ P9: Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit



a. Điều chế N-[1-(2,4-diclobenzoyl)xyclopropyl]-N-formyl-axetamit

N-[1-(2,4-Diclobenzoyl)xyclopropyl]-N-formyl-axetamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]-N-formyl-axetamit (ví dụ P7 a.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,82 - 2,00 (m, 2 H), 2,22 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 7,24 (d,  $J=8,44$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J=8,44$ , 2,20 Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H)

b. Điều chế N-[1-(2,4-diclobenzoyl)xyclopropyl]axetamit

N-[1-(2,4- Diclobenzoyl)xyclopropyl]axetamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[1-(2,4-diflobenzoyl)xyclopropyl]axetamit (Ví dụ P7

b.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,30 - 1,35 (m, 2 H), 1,72 (s, 3 H), 1,83 - 1,88 (m, 2 H), 6,30 (br. s., 1 H), 7,29 (dd,  $J=8,07$ , 1,83 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J=8,07$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H)

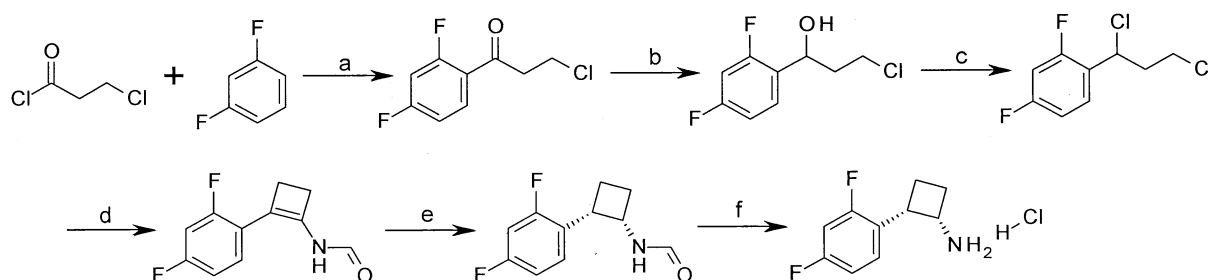
c. Điều chế N-[1-[(2,4-diclophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]axetamit

N-[1-[(2,4-Diclophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]axetamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[1-[(2,4-diflophenyl)-hydroxy-metyl]xyclopropyl]axetamit (ví dụ P7 c.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,73 - 1,02 (m, 3H), 1,16 - 1,34 (m, 1H), 1,93 (s, 3 H), 4,86 (s, 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 5,92 (br. s., 1 H), 7,25 (d,  $J=8,44$  Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,52 (d,  $J=8,44$  Hz, 1 H).

d. Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit

N-[2-(2,4-Diclophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit (Ví dụ P7 d1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,06 (3H, s); 2,65 (2H, m); 3,06 (2H, m); 7,12 (1H, d); 7,19 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,58 (1H, br, s, NH).

Ví dụ P10: Điều chế (1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutanamin hydroclorua



a. Điều chế 3-clo-1-(2,4-diflophenyl)propanon

Vào huyền phù được khuấy chứa nhôm clorua (15,7g, 118,1mmol) trong 1,3-diflobenzen (11ml, 118,1mmol) được gia nhiệt đến  $50^\circ\text{C}$  được bổ sung 3-clopropanoyl clorua (10g, 78,7mmol) bằng xi lanh trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở  $50^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (200ml) và được khuấy trong 3 phút. Tiếp theo, hỗn hợp được chiết với AcOEt (3 x 100ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với  $\text{NaHCO}_3$  (100ml) và nước muối (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và dung môi được cho bay hơi tạo ra 3-clo-1-(2,4-diflophenyl)propanon dưới dạng dầu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,46 (d, 2H) 3,87-3,97 (m, 2H) 6,92 (ddd, 1H) 6,86-6,96 (m, 1H); 6,97-7,06 (m, 1H) 7,94-8,08 (m, 1H)

b. Điều chế 3-clo-1-(2,4-diflophenyl)propanol

Vào dung dịch chứa 3-clo-1-(2,4-diflophenyl)propanon (5g, 24,4mmol) trong metanol (83ml) được bổ sung natri borohyđrua (1,70g, 44,0mmol) từng phần ở 0°C. Hỗn hợp được pha loãng với nước NH<sub>4</sub>Cl bão hòa (100ml) và được khuấy trong 10 phút. Nó được chiết với AcOEt (3 x 100ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và dung môi được cho bay hơi *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (Xyclohexan:AcOEt, 0-30% AcOEt) tạo ra 3-clo-1-(2,4-diflophenyl)propanol dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2,20-2,50 (m, 3H); 3,59-3,70 (m, 1H); 3,74-3,85 (m, 1H); 5,23 (m, 1H); 6,60-6,80 (m, 1H); 6,90-6,98 (m, 1H); 7,48 (d, 1H)

c. Điều chế 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diflo-benzen

Vào 3-clo-1-(2,4-diflophenyl)propanol (1g, 4,65mmol) được bổ sung hydro clorua đậm đặc (4,23ml) và nhũ tương thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó ở 60°C trong 30 phút nữa. Sau đó, nước (20ml) được bổ sung một cách cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với xyclohexan (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi *trong chân không* tạo ra 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diflo-benzen dưới dạng dầu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2,31-2,44 (m, 1H); 2,48-2,59 (m, 1H); 3,55-3,65 (m, 1H); 3,68-3,79 (m, 1H); 5,34-5,43 (m, 1H); 6,73-6,94 (m, 2H); 7,35-7,49 (m, 1H)

d. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit

Vào huyền phù chứa natri hydroxit (0,43g, 10,7mmol) trong DMSO (5,4ml) được bổ sung dung dịch chứa toluensulfonylmetyl isoxyanit (0,47g, 2,36mmol) và 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diflo-benzen (0,51g, 2,14mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Natri hydroxit 5M (0,43ml, 2,14mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với AcOEt (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (Xyclohexan:AcOEt, 0-40% AcOEt) tạo ra N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit dưới dạng chất rắn màu hơi nâu.

Chất quay chính: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1 2,65-2,70 (m, 2 H), 2,85-2,89 (m, 2 H), 6,87-6,93 (m, 2 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 7,95 (bs, 1 H), 8,38-8,52 (m, 2 H).

Chất quay phụ:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1 2,63-2,67 (m, 2 H), 3,14-3,20 (m, 2 H), 6,80-6,85 (m, 1 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 7,75 (bs, 1 H), 8,21-8,30 (m, 1 H).

e. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xcyclobutyl]formamit

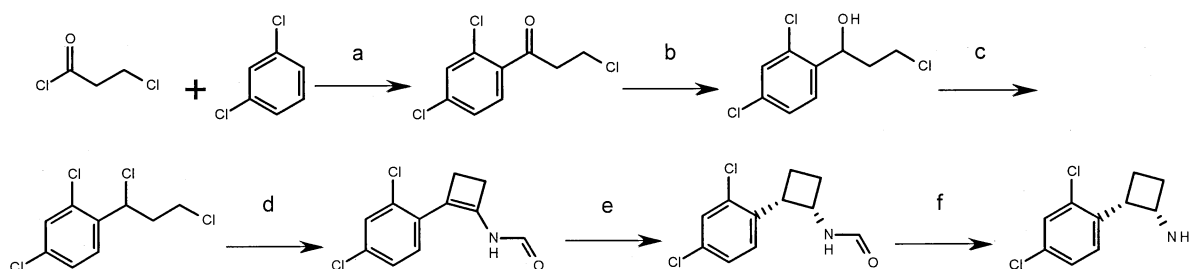
Như được thực hiện trong ví dụ P6 bước d.

f. Điều chế (1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xcyclobutanamin hydroclorua

N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xcyclobutyl]formamit (0,497mmol, 0,105g) được đưa vào bình phản ứng đáy tròn 10ml và được pha loãng trong metanol (5ml). Axit clohydric 36% (4,97mmol, 0,592g, 0,497ml) được bổ sung trong một phần, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu trong 2 giờ. Metanol được cho bay hơi, sau đó một ít dietyl ete và nước được bổ sung vào hỗn hợp. Các pha được phân tách và pha chứa nước được rửa bằng một thể tích nhỏ dietyl ete. Pha chứa nước được trộn với dietyl ete và được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  đồng thời natri hydroxit (dung dịch 30%; 0,5ml) được bổ sung từ từ. Các pha được phân tách lần nữa và pha chứa nước được chiết hai lần với dietyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô tạo ra dầu màu cam. Dầu này được rửa giải trong dietyl ete và được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  đồng thời HCl (2M trong dietyl ete) được bổ sung nhỏ giọt. Chất rắn được kết tủa. Chất rắn được phân tách bằng cách lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô trên bơm chân không cao tạo ra bột màu trắng tương ứng với sản phẩm mong muốn. Chất rắn này được phân tích bằng HPLC bất đối (phương pháp Z) thể hiện lượng dư 81,8% do rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 4,99 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 5,68 phút).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,04 (3 H, br. s.), 7,45 - 7,60 (1 H, m), 7,18 - 7,28 (1 H, m), 7,13 (1 H, td), 4,07 (1 H, q), 3,81 - 3,97 (1 H, m), 2,69 - 2,85 (1 H, m), 2,39 - 2,48 (1 H, m), 2,12 - 2,25 (1 H, m), 1,80 - 1,95 (1 H, m).

Ví dụ P11: Điều chế (1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclobutanamin



a. Điều chế 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanon

Vào huyền phù được khuấy chứa nhôm clorua (12,6g, 94,5mmol) trong 1,3-

diclobenzen (13,5ml, 118mmol) được bổ sung 3-clopropanoyl clorua (7,55ml, 78,8mmol) từng giọt ở 50°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 2,5h, sau đó ở 60°C trong 1,5h. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và nước (1:1, 500ml) và nó được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này sau đó được chiết với AcOEt (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng cách chưng cất loại diclobenzen còn lại trong chân không (70°C, 10 mbar) tạo ra 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanon.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,34 (t, 2 H) 3,79 (t, 2 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,33-7,39 (m, 1 H) 7,40-7,50 (m, 1 H).

b. Điều chế 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanol

Vào dung dịch chứa 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanon (10g, 35,8mmol) trong metanol (122ml) được bổ sung natri borohydrua (1,37g, 35,8mmol) từng phần ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl (nửa bão hòa, 200ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với AcOEt (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (xyclohexan:AcOEt 0-20%) tạo ra 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanol dưới dạng dầu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,05-2,25 (m, 3 H), 3,69-3,88 (m, 2 H), 5,31-5,38 (m, 1 H), 5,31-5,35 (m, 1 H), 5,40-5,43 (m, 1 H), 5,55-5,58 (m, 1 H).

c. Điều chế 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diclo-benzen

Vào dung dịch chứa lithi clorua (0,087g, 2,05mmol) trong DMF (1,0ml) được bổ sung 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanol (129mg, 0,51mmol) và thionyl clorua (0,112ml, 1,54mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với tBuOMe (1 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi trong chân không tạo ra 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diclo-benzen dưới dạng dầu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,25-2,38 (m, 2 H), 3,51-3,71 (m, 2 H), 5,49-5,52 (m, 1 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 7,30-7,33 (m, 1 H), 7,40-7,44 (m, 1 H).

d. Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit

Vào huyền phù chứa kali hydroxit (0,22g, 3,89mmol) trong DMSO (2,0ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng dung dịch chứa 2,4-diclo-1-(1,3-diclopropyl)benzen (211mg, 0,78mmol) và 1-(isoxyanometylsulfonyl)-4-metyl-benzen (168mg, 0,86mmol) trong DMSO (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và nước kali hydroxit 5M (0,78ml, 3,89mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này sau đó được khuấy qua đêm. Nước (20ml) và dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với AcOEt (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (Xyclohexan:AcOEt, 0-30% AcOEt) tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn không màu.

Chất quay chính: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,64-2,73 (m, 2 H), 7,09-7,16 (m, 1 H), 7,10-7,16 (m, 1 H), 7,23-7,31 (m, 1 H), 7,88-8,06 (m, 1 H), 8,25-8,34 (m, 1 H) ppm.

Chất quay phụ: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,59-2,64 (m, 1 H), 2,96,3,03 (m, 1 H), 7,09-7,16 (m, 1 H), 7,10-7,16 (m, 1 H), 7,23-7,31 (m, 1 H), 7,51-7,62 (bs, 1 H), 8,09-8,13 (m, 1 H) ppm.

e. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]formamit

Vào dung dịch 2,2,2-trifloetanol trơ và được loại khí (4ml) được bổ sung (R)-1-[(S)-2-(Di-tert.-butylphosphino)feroxenyl]-etyl-di-2-metylphenylphosphin (0,041mmol, 24mg) và bis(1,5-xyclooctadien)rodi(I) triflometansulfonat (0,038mmol, 18mg) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được chuyển vào nồi hấp 100ml trước khi được nạp argon và N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit (0,38mmol, 91mg). Nồi hấp được đóng chặt và được đưa vào hydro dưới áp suất 50bar ở 50°C trong 22 giờ. Nồi hấp được mở ra sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và dung môi được cho bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (diclometan:Metanol, 0-10% Metanol) tạo ra N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]formamit dưới dạng chất rắn vô định hình màu cam.

Chất quay chính:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,95-2,04 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,50-2,66 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,95-5,02 (q, 1H), 5,13 (bs, 1H), 7,43-7,45 (d, 1H), 7,94 (s, 1H).

Chất quay phụ:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,95-2,04 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,50-2,66 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,51-4,57 (q, 1H), 5,30 (bs, 1H), 7,40-7,43 (d, 1H), 7,96-7,99 (d, 1H).

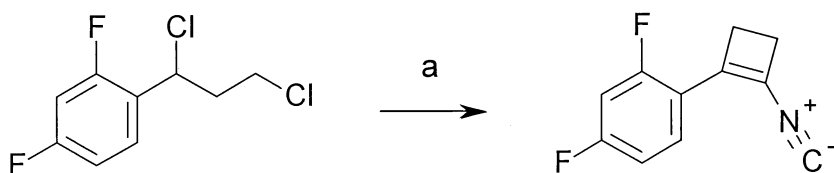
f. Điều chế (1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutanamin

Vào dung dịch chứa N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]formamit (66mg, 0,24mmol) trong metanol (2,4ml) được bổ sung 36% HCl (0,21ml, 2,43mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt đến  $65^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp được gia nhiệt trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào trong nước (30ml) và được rửa bằng MTBE (20ml). Lớp nước được bazơ hóa bằng NaOH 5M (ca.1ml) và được chiết với MTBE (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , được lọc và dung môi được cho bay hơi tạo ra dầu màu đỏ. Chất này được phân tích nhờ HPLC bất đối (phương pháp Y) thể hiện lượng dư 82% do chất đồng phân đối ảnh hưởng mong muốn.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 0,95-1,28 (m, 2 H), 1,63-1,75 (m, 1 H), 2,14-2,28 (m, 1 H),

2,29-2,98 (m, 2 H), 3,89-4,03 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,41-7,43 (m, 1H) ppm.

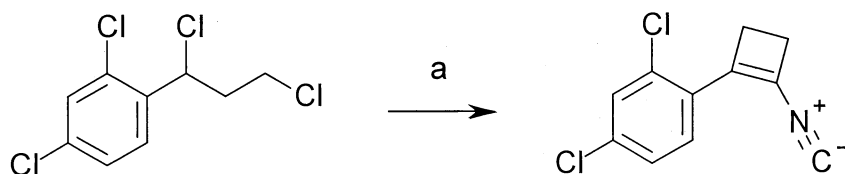
Ví dụ P12: Điều chế 2,4-diflo-1-(2-isoxyanoxyclobuten-1-yl)benzen



Vào huyền phù chứa natri hydrua (0,056g, 1,40mmol) trong DMSO (0,88ml) và dietyl ete (0,32ml) được bổ sung dung dịch chứa 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diflo-benzen (100mg, 0,40mmol) và toluensulfonylmetyl isoxyanit (0,097g, 0,48mmol) trong DMSO (0,32ml) và dietyl ete (0,12ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và nước (20ml) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được chiết với pentan (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , được lọc và dung môi được cho bay hơi cẩn thận trong

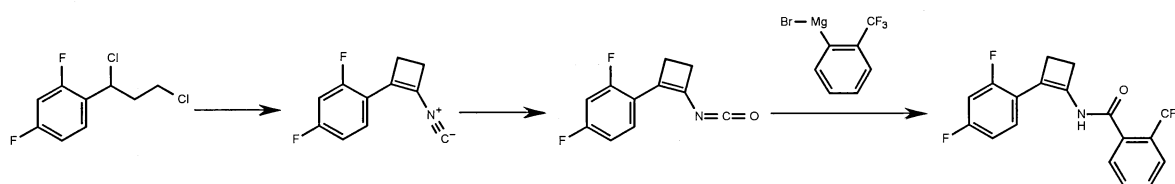
chân không.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,64-2,74 (m, 2 H); 2,79-2,90 (m, 2 H); 6,73-7,00 (m, 2 H); 7,59-7,63 (m, 1 H) ppm

Ví dụ P13: Điều chế 2,4-diflo-1-(2-isoxyanoxyclobuten-1-yl)benzen



Vào huyền phù chứa natri hydrua (108mg, 2,71mmol) trong DMSO (2ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng dung dịch chứa 1-(isoxyanometylsulfonyl)-4-metyl-benzen (187mg, 0,93mmol) và 2,4-diclo-1-(1,3-diclopropyl)benzen (200mg, 0,78mmol) trong DMSO (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với AcOEt (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , được lọc và dung môi được cho bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (Xyclohexan:AcOEt, 0-50% AcOEt) tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,70-2,78 (m, 2 H); 2,80-2,87 (m, 2 H); 7,15-7,23 (m, 1 H); 7,29-7,32 (m, 1 H); 7,60- 7,65 (m, 1 H).

Ví dụ P14: Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid



Vào huyền phù chứa natri hydroxit ( 0,42g, 10,5mmol) trong DMSO (5ml) được bổ sung dung dịch chứa toluensulfonylmetyl isoxyanit (0,46g, 2,32mmol) và 1-(1,3-diclopropyl)-2,4-diflo-benzen (500mg, 2,11mmol) trong DMSO (3,4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với hexan (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được lọc. Dung dịch màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

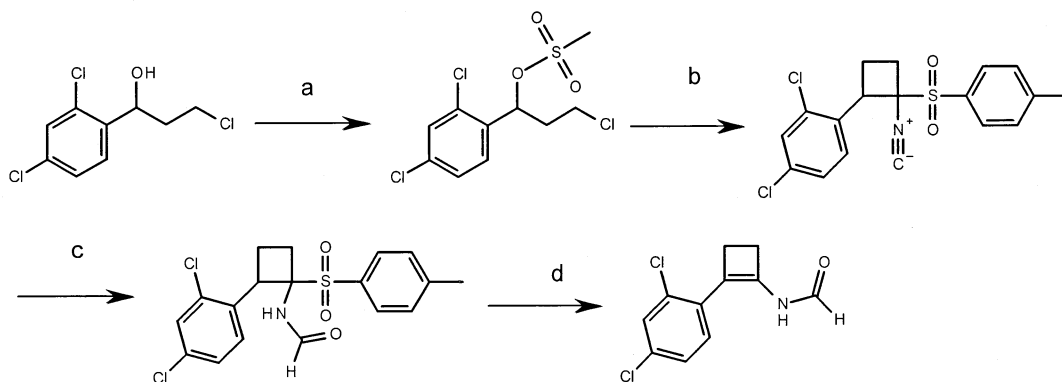
Dung dịch trên đây được làm mát đến  $0^\circ\text{C}$  và DMSO (0,16ml, 2,32mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung trifloanhydrit axetic (0,15ml, 1,06mmol). Hỗn hợp này được

khuấy ở 0°C trong 20 phút.

Dung dịch vừa được điều chế chứa 2-(triflometyl)phenyl]magie bromua (từ 1-bromo-2-(triflometyl)benzen (500mg, 2,22mmol) trong THF (6,7ml) và (isopropyl)magie clorua (1,7ml, 2,22mmol) ở 0°C trong 15 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ), sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hoặc 72 giờ. Nước (50ml) và dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết với AcOEt (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và dung môi được cho bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (Xyclohexan:AcOEt, 0-10% AcOEt) tạo ra N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid dưới dạng chất rắn không màu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,63-2,69 (m, 2H); 3,21-3,28 (m, 2H); 6,71-6,81 (m, 1H); 6,84-6,92 (m, 1H); 7,10-7,18 (m, 1H); 7,54-7,70 (m, 3H); 7,73-7,79 (m, 1H); 8,03-8,18 (m, 1H).

Ví dụ P15: Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamid



a. Điều chế 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propyl] metansulfonat

Dung dịch chứa 3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propanol (2g, 8,35mmol) và triethylamin (1,76ml, 1,28g, 12,52mmol) trong diclometan (5ml) được làm mát đến 0°C và metansulfonylclorua (0,714ml, 1,05g, 9,18mmol) được bổ sung từng giọt gây ra sự tỏa nhiệt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ sau đó được đổ vào nước đá và nước. Hỗn hợp này được chiết với tBuOMe, và pha hữu cơ được rửa bằng HCl (1M), NaHCO<sub>3</sub> (1M), và nước muối, sau đó được làm khô với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được cho bay hơi tạo ra [3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propyl] metansulfonat dưới dạng dầu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,23-2,44 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,62-3,77 (m, 2H); 6,17 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,50 (d, 1H)

## b. Điều chế 2,4-diclo-1-[2-isoxyno-2-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]benzen

Hỗn hợp gồm [3-clo-1-(2,4-diclophenyl)propyl] metansulfonat (1,3g, 4,1mmol), toluensulfonylmetyl isoxyanit (820mg, 4,1mmol) và tetrabutylamoni iodua (760mg, 2,0mmol) trong diclometan (ca 6ml) được khuấy với NaOH (ca 6ml; 30% trong nước) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được lắc giữa EtOAc và nước, được làm khô với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được cho bay hơi tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu, sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit với EtOAc và xyclohexan tạo ra pure 2,4-diclo-1-[2-isoxyno-2-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]benzen dưới dạng tinh thể màu trắng m.p. 130-137.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,30 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 4,97 (t, 1H); 7,32-7,48 (m, 5H); 7,88 (d, 2H).

## c. Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)-1-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]formamit

Vào dung dịch chứa 2,4-diclo-1-[2-isoxyno-2-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]benzen (100mg, 0,26mmol) trong THF (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HCl (2M, 0,26mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung. Các lớp được phân tách và pha hữu cơ được rửa tiếp bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>, nước muối, được làm khô và được cô trong chân không tạo ra N-[2-(2,4-diclophenyl)-1-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]formamit. <sup>1</sup>H-NMR thể hiện hợp chất tồn tại trong dung dịch CDCl<sub>3</sub> là hỗn hợp gồm hai chất quay amit (chính và phụ).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,25-2,44 (m); 2,45 (2s, Me); 2,60-2,76 (m), 2,95 (m, phụ); 3,08 (m, chính); 3,20 (m, phụ); 4,92 (dd, 1H, chính); 5,04 (dd, 1H, phụ); 5,31 (s, 1H, chính); 5,33 (s, 1H, phụ); 7,26-7,77 (m, 5H).

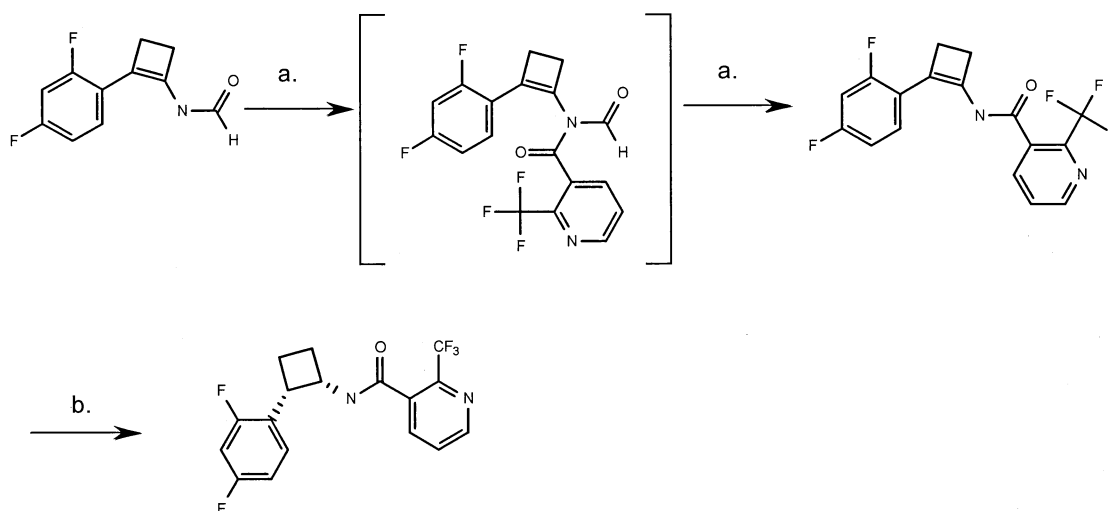
## d. Điều chế N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit

N-[2-(2,4-Diclophenyl)-1-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]formamit (46,0mg, 0,115mmol) được hòa tan trong THF (0,5ml) và natri *tert*-butoxit (2M trong THF; 0,35mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp trở nên đục và có màu nâu. Sau khi bổ sung TLC (50% EtOAc trong xyclohexan) thể hiện phản ứng hoàn toàn. Nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng HCl (1M), dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub>, nước muối, được làm khô với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền với dietyl ete tạo ra N-[2-(2,4-diclophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit dưới dạng chất rắn màu trắng. Điểm nóng chảy

132-137°C.  $^1\text{H-NMR}$  thể hiện hợp chất tồn tại trong dung dịch  $\text{CDCl}_3$  là hỗn hợp gồm hai chất quay amit (chính và phụ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,70 (t, 2H, phụ); 2,75 (t, 2H, chính); 2,79 (t, 2H, chính); 3,08 (t, 2H, phụ); 7,12-7,38 (m, 3H chính + phụ); 7,57 (br s, 1H, phụ); 7,86 (br s, 1H, chính); 8,22 (s, 1H, phụ); 8,40 (d, 1H, chính).

Ví dụ P16: Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit



a. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit

Dung dịch 2-(triflometyl)pyridin-3-carbonyl clorua: Vào dung dịch được khuấy chứa 2-(triflometyl)pyridin-3-axit carboxylic (1,7g, 8,9mmol) và lượng chất xúc tác dimetylformamit trong diclometan (10ml), được bổ sung từng giọt oxalylclorua (0,83ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được cho bay hơi trong chân không và được hòa tan lại trong diclometan (10ml).

Dung dịch 2-(Triflometyl)pyridin-3-carbonyl clorua (5,6mmol, 2,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào huyền phù được khuấy chứa N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]formamit (537mg) trong toluen (8ml) ở 0°C sau đó bổ sung trietyl amin (0,79ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 90 phút và ở 40°C trong 1 giờ. Một phần dung dịch 2-(triflometyl)pyridin-3-carbonyl clorua khác (2,6mmol, 1 đương lượng), trietyl amin (0,4ml) và lượng chất xúc tác 4-dimetylaminopyridin được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 16 giờ nữa.

Phân tích LC/MS cho thấy sự có mặt của N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-N-formyl-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit chất trung gian:

LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 383 (M+H) RT=1,69 (phương pháp).

Hỗn hợp được cho vào etyl axetat và dung dịch etyl axetat được rửa bằng NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl bão hòa, nước muối và được làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Lọc và cô bằng cách cho bay hơi quay cho ra dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong metanol (6ml). Kali cacbonat (289mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 75 phút ở nhiệt độ trong phòng, được lọc và được cho bay hơi. Hỗn hợp được cho vào etyl axetat và dung dịch etyl axetat được rửa bằng NH<sub>4</sub>Cl bão hòa, nước muối và được làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Lọc và cô bằng cách cho bay hơi quay cho ra chất rắn màu nâu.

N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit được phân tách bằng cách chạy sắc ký cột trên silicagel (gradien hexan:etyl axetat) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

m.p. 171-178°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400Mhz): δ = 8,82 (d, 1H, J=4,4Hz), 8,07 (bd, 1H, J=12,8Hz), 7,99 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,73-6,81 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H).

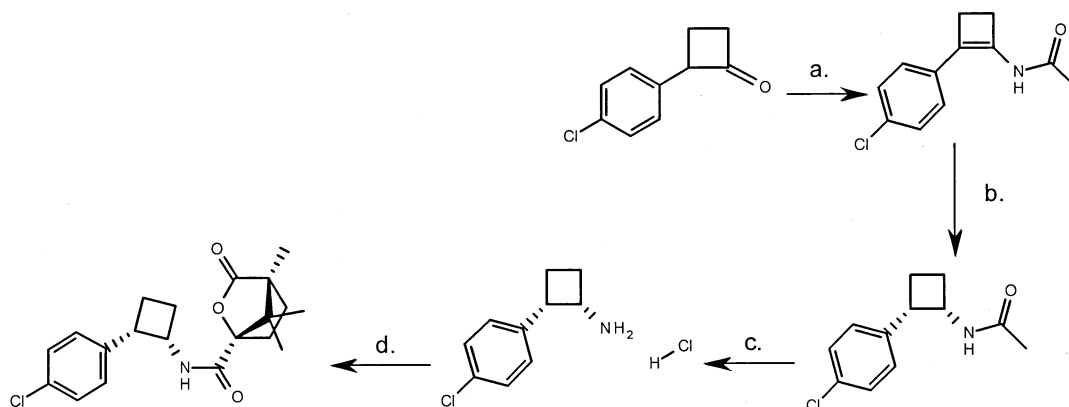
b. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit

Bis(1,5-xyclooctadien)rodi(I) triflometansulfonat (3,3mg) và (*R*)-1-[(*S*<sub>P</sub>)-2-(Di-*tert*-butylphosphino)feroxenyl]etyl-bis(2-metylphenyl)phosphin (4,0mg) được hòa tan trong metanol được loại khí (5ml) và dung dịch xúc tác thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Sau đó, dung dịch xúc tác này (1ml) và metanol được loại khí (4ml) được chuyển bằng xi lanh vào bình phản ứng bằng thép không gỉ 100ml chứa N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit (50mg) được đặt trong môi trường khí argon. Bình phản ứng được làm sạch 3 lần với hydro (10 bar) và đặt áp suất cuối cùng là 50 bar. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở 50°C. Sau 18 giờ, nồi hấp được xả hơi và dung môi được cho bay hơi. N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit được phân tách bằng cách chạy sắc ký cột trên silicagel (gradien hexan:etyl axetat) dưới dạng gói.

Phân tích HPLC bất đối (phương pháp C) thể hiện lượng dư = 50% do rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 5,48 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 8,28 phút).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 8,7 (d, 1H,  $J=4,4\text{Hz}$ ), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 5,61 (bd, 1H,  $J=7,3\text{Hz}$ ), 4,95-5,04 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 1H).

Ví dụ P17: Điều chế (1R,4S)-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1,7,7-trimetyl-2-oxo-3-oxabicyclo[2.2.1]heptan-4-carboxamit



#### a. Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit

Axetamit khô (27,7mmol, 1,67g) và toluen-4-axit sulfonic monohydrat (0,0554mmol, 0,0105g) được đưa vào bình đáy tròn ba cổ được làm khô hoàn toàn dung tích 25ml được trang bị dụng cụ Dean Stark. Sau đó 2-(4-clophenyl)xyclobutanon (5,54mmol, 1,00 g; được điều chế như được mô tả trong Ví dụ P3) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong toluen khan (11,1ml), và hỗn hợp phản ứng được đưa vào môi trường khí argon và được khuấy ở hồi lưu. Sau khi khuấy qua đêm ở hồi lưu (22 giờ) với việc thu hồi nước trong bộ phận thu hồi Dean Stark, việc chuyển hóa nguyên liệu ban đầu gần như hoàn toàn. Nước và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn còn lại không hòa tan và được lọc ra và loại bỏ. Dịch lọc hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, được làm khô với natri sulfat và được cô trong chân không tạo ra chất rắn thô màu trắng. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ AcOEt/xyclohexan tạo ra sản phẩm tinh khiết.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,30 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,04 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,21

(1H, br s), 2,11 (3H, s).

b. Điều chế N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]axetamit

(R)-1-[(S)-2-(Di-tert.-butylphosphino)feroxenyl]-etyl-di-2-metylphenylphosphin (0,0124mmol, 0,00730g) và bis(1,5-xyclooctadien)rođi(I) triflometansulfonat (0,0113mmol, 0,00529g) được cân và chuyển vào lọ trong môi trường khí trơ. Metanol (5ml) được đưa vào bình đáy tròn 25ml và được loại khí bằng cách rửa bình vài lần với chu kỳ chân không/agon. Cả chất xúc tác và phối tử được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí agon cho đến khi mọi thứ được hòa tan (15-20 phút). Trong nồi hấp 100ml đã được làm trơ trước bằng agon được cho vào N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit (2,26mmol, 0,500g). Dung dịch chất xúc tác/phối tử sau đó được đưa vào nồi hấp. Nồi hấp được đóng kín và đưa vào áp suất hydro (50 bar) ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và lớp nhỏ silic oxit và được cô tạo ra dầu dính màu hổ phách, dầu này kết tinh theo thời gian. Đây là sản phẩm mong muốn, lượng dư của nó được xác định bằng HPLC bất đối (phương pháp V), ee = 86% do rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 4,20 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 3,72 phút).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (2 H, d), 7,16 (2 H, d), 5,04 (1 H, br. s.), 4,79 (1 H, quin), 3,86 (1 H,

m), 2,50 (1 H, m), 2,32 - 2,14 (2 H, m), 2,00 (1 H, m), 1,75 (3 H, s)

c. Điều chế (1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutanamin hydroclorua

N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]axetamit (0,867mmol, 0,194g, ee = 66%) được đưa vào bình đáy tròn 25ml và được hòa tan trong metanol (5ml). Axit clohydric 36% (43,4mmol, 5,16g, 4,34ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu qua đêm (16 giờ). Metanol và axit clohydric được cho bay hơi tạo ra chất rắn màu tối. Một ít toluen được bổ sung và được cho bay hơi để chưng cất loại bỏ nước còn lại. Chất rắn được nghiền trong dietyl ete, lọc và được làm khô trên bơm chân không cao tạo ra bột màu xám. Chất rắn này được phân tích bằng HPLC bất đối (phương pháp W) thể hiện ee = 64% do rửa giải chất đồng phân đối ảnh mong muốn ở 4,00 phút (rửa giải chất đồng phân đối ảnh ít ở 4,56 phút).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 8,04 (3H, br s) 7,45 – 7,24 (4H, m), 3,92 (2H, m), 2,64 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,23 (1H, m), 1,96 (1H, m).

d. Điều chế (1R,4S)-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1,7,7-trimetyl-2-oxo-3-oxabixyclo[2.2.1]Heptan-4-carboxamit

(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutanamin hydroclorua (1,83mmol, 0,400g, ee = 64%) được đưa vào bình đáy tròn 25ml và được hòa tan trong diclometan (15ml).

Nước (5ml) và natri bicacbonat (5,50mmol, 0,462g, 0,312ml) được bổ sung lần lượt, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 0°C. Axit (1S)-(-)-camphanic clorua (2,02mmol, 0,437g) được bổ sung nhỏ giọt dưới dạng dung dịch trong diclometan (5ml).

Bình nước đá được lấy ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha hữu cơ được tách từ pha nước, được làm khô với natri sulfat khan, được lọc và cô tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, chất rắn này được tinh chế trên sắc ký silicagel. Chất đồng phân không đối quang được phân tách tinh khiết và được kết tinh lại từ AcOEt/xyclohexan.

Điểm nóng chảy: 148-149°C

Hóa học lập thể của hợp chất này được xác nhận bằng tinh thể học tia X trong các điều kiện được nêu dưới đây và trong bảng 57. Chiều dài liên kết và góc ví dụ P17 được nêu trong bảng 58 và cấu trúc tinh thể tia X được thể hiện trong các hình vẽ 1 và 2.

Chất lượng mẫu và thu thập dữ liệu

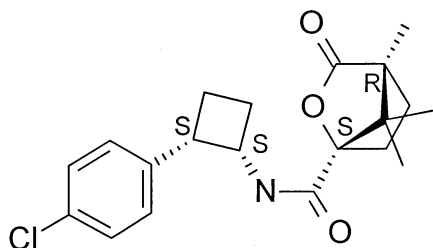
Ví dụ P17 được kết tinh từ etyl axetat/xyclohexan. Mẫu này chứa các lăng trụ hình thoi không màu khô có chiều dài tới vài mm. Khối kích thước khoảng 0,3x0,3x0,3mm<sup>3</sup> được làm vỡ ra từ khối lớn hơn và được đặt trên dầu NVH để thu dữ liệu. Dữ liệu nhiễu xạ được thu ở 100K để phân giải 0,9 Å. Chất lượng dữ liệu tia x rất tốt, với trị số Rmerge là 1,8% (xem Phụ lục A). Việc phân giải cấu trúc và tinh chế không phức tạp, tạo ra mẫu với các chỉ số chất lượng rất tốt (R1=3,5%).

Cấu trúc

Tinh thể ví dụ P17 thuộc nhóm mạng không gian không đối xứng tâm P212121 với một phân tử trên mỗi đơn vị bất đối (Fig.1, xem Fig.2 về sơ đồ số). Mong muốn là các tinh thể tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Tất cả các nguyên tử được xác định rõ ràng về mặt tinh thể học, với không có tín hiệu lộn xộn hoặc chuyển động dị hướng. Vì lý do kỹ thuật, sơ đồ số được sử dụng trong các cấu trúc này không tương ứng với danh pháp hệ thống.

## Hóa học lập thể

Cấu hình tuyệt đối của Ví dụ P17 có thể được xác định với mức độ chính xác cao (thông số Flack 0,00 +/- 0,02). Cấu hình tuyệt đối của Ví dụ P17 được đưa ra dưới đây. Tên hệ thống của hợp chất là (1R,4S)-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1,7,7-trimetyl-2-oxo-3-oxabicyclo[2.2.1]Heptan-4-carboxamit.



Bảng 57: Thu thập dữ liệu tia X và thống kê tinh chế của ví dụ P17

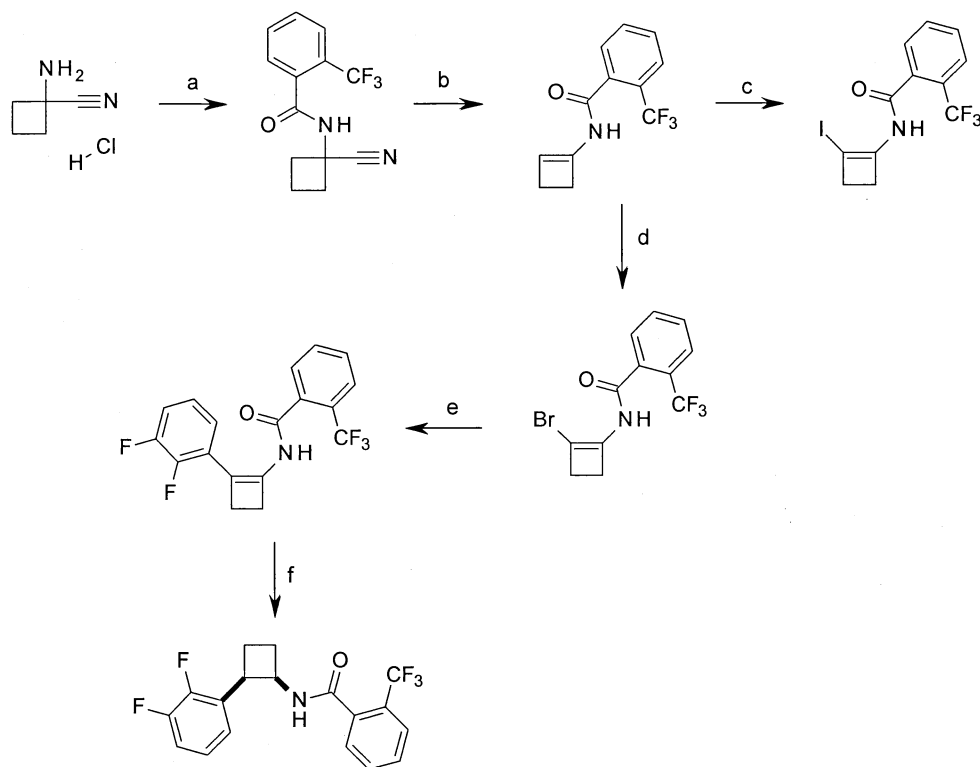
| Thông số tinh thể                    |                                                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Nhóm không gian mạng                 | P212121                                                                       |
| Ô đơn vị                             | a= 6,5229(2) Å<br>b= 10,1198(8) Å<br>c= 28,4586(12) Å                         |
| Thu thập dữ liệu thống kê            |                                                                               |
| Độ phân giải                         | 0,90 Å                                                                        |
| # phản xạ duy nhất                   | 2664                                                                          |
| Rmerge                               | 1,8%                                                                          |
| Lọc cấu trúc                         |                                                                               |
| R1/wR2                               | 3,5% / 8,5%                                                                   |
| GooF                                 | 0,997                                                                         |
| Đích lọc / ngắt                      | F2 / -3,0 L                                                                   |
| Quan sát được/tỷ lệ thông số         | 11,6                                                                          |
| Tỷ trọng khác nhau nhỏ nhất/lớn nhất | -0,23 / +0,21 e-/ Å <sup>3</sup>                                              |
| Sự dịch chuyển lớn nhất / esd        | 0,0001                                                                        |
| Thông số Flack                       | 0,00 +/- 0,02                                                                 |
| Chất tán xạ                          | C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>1</sub> O <sub>3</sub> |

Bảng 58: Chiều dài và góc liên kết của ví dụ P17

| Nguyên tử (Å) | Khoảng cách | Nguyên tử           | Góc liên kết (°) |
|---------------|-------------|---------------------|------------------|
| Cl(1) - C(2)  | 1,742(3)    | Cl(1) - C(2) - C(3) | 119,5(2)         |
| C(2) - C(3)   | 1,379(4)    | Cl(1) - C(2) - C(7) | 119,6(2)         |
| C(2) - C(7)   | 1,375(4)    | C(3) - C(2) - C(7)  | 120,9(2)         |
| C(3) - C(4)   | 1,384(4)    | C(2) - C(3) - C(4)  | 119,0(3)         |
|               |             | C(3) - C(4) - C(5)  | 121,6(3)         |

|       |         |          |       |         |         |            |
|-------|---------|----------|-------|---------|---------|------------|
| C(4)  | - C(5)  | 1,385(3) | C(4)  | - C(5)  | - C(6)  | 117,9(2)   |
| C(5)  | - C(6)  | 1,398(3) | C(4)  | - C(5)  | - C(8)  | 119,3(2)   |
| C(5)  | - C(8)  | 1,494(3) | C(6)  | - C(5)  | - C(8)  | 122,8(2)   |
| C(6)  | - C(7)  | 1,381(4) | C(5)  | - C(6)  | - C(7)  | 121,0(2)   |
| C(8)  | - C(9)  | 1,570(3) | C(2)  | - C(7)  | - C(6)  | 119,6(3)   |
| C(8)  | - C(25) | 1,550(3) | C(5)  | - C(8)  | - C(9)  | 114,53(17) |
| C(9)  | - N(10) | 1,443(3) | C(5)  | - C(8)  | - C(25) | 118,7(2)   |
| C(9)  | - C(24) | 1,530(3) | C(9)  | - C(8)  | - C(25) | 86,82(17)  |
| N(10) | - C(11) | 1,337(3) | C(8)  | - C(9)  | - N(10) | 120,16(18) |
| C(11) | - O(12) | 1,228(3) | C(8)  | - C(9)  | - C(24) | 89,93(17)  |
| C(11) | - C(13) | 1,510(3) | N(10) | - C(9)  | - C(24) | 116,96(19) |
| C(13) | - O(14) | 1,469(3) | C(9)  | - N(10) | - C(11) | 120,51(19) |
| C(13) | - C(18) | 1,548(3) | N(10) | - C(11) | - O(12) | 123,1(2)   |
| C(13) | - C(22) | 1,522(3) | N(10) | - C(11) | - C(13) | 117,75(19) |
| O(14) | - C(15) | 1,373(3) | O(12) | - C(11) | - C(13) | 118,99(19) |
| C(15) | - O(16) | 1,201(3) | C(11) | - C(13) | - O(14) | 110,39(17) |
| C(15) | - C(17) | 1,517(3) | C(11) | - C(13) | - C(18) | 114,37(18) |
| C(17) | - C(18) | 1,560(3) | O(14) | - C(13) | - C(18) | 102,03(16) |
| C(17) | - C(21) | 1,555(3) | C(11) | - C(13) | - C(22) | 118,14(18) |
| C(17) | - C(23) | 1,509(3) | O(14) | - C(13) | - C(22) | 105,69(17) |
| C(18) | - C(19) | 1,528(3) | C(18) | - C(13) | - C(22) | 104,69(17) |
| C(18) | - C(20) | 1,527(3) | C(13) | - O(14) | - C(15) | 106,31(16) |
| C(21) | - C(22) | 1,552(3) | O(14) | - C(15) | - O(16) | 121,8(2)   |
| C(24) | - C(25) | 1,545(3) | O(14) | - C(15) | - C(17) | 106,98(19) |
|       |         |          | O(16) | - C(15) | - C(17) | 131,2(2)   |
|       |         |          | C(15) | - C(17) | - C(18) | 99,02(17)  |
|       |         |          | C(15) | - C(17) | - C(21) | 102,86(18) |
|       |         |          | C(18) | - C(17) | - C(21) | 102,15(18) |
|       |         |          | C(15) | - C(17) | - C(23) | 114,7(2)   |
|       |         |          | C(18) | - C(17) | - C(23) | 119,54(19) |
|       |         |          | C(21) | - C(17) | - C(23) | 115,89(19) |
|       |         |          | C(13) | - C(18) | - C(17) | 91,66(16)  |
|       |         |          | C(13) | - C(18) | - C(19) | 112,95(17) |
|       |         |          | C(17) | - C(18) | - C(19) | 114,02(19) |
|       |         |          | C(13) | - C(18) | - C(20) | 114,35(19) |
|       |         |          | C(17) | - C(18) | - C(20) | 113,83(18) |
|       |         |          | C(19) | - C(18) | - C(20) | 109,26(19) |
|       |         |          | C(17) | - C(21) | - C(22) | 104,28(18) |
|       |         |          | C(13) | - C(22) | - C(21) | 101,11(18) |
|       |         |          | C(9)  | - C(24) | - C(25) | 88,40(18)  |
|       |         |          | C(8)  | - C(25) | - C(24) | 90,15(17)  |

Ví dụ P18: N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid  
(triệt quang)



**Bước a. Điều chế N-(1-xyanoxyclobutyl)-2-(triflometyl)benzamidit**

1-xyanoxyclobutanamin hydroclorua (1g, 7,54mmol) được tạo huyền phù trong nước (10ml). Natri cacbonat (1,60g, 15,1mmol) được bổ sung kèm khuấy, sau đó, bổ sung 2-(triflometyl)benzoyl clorua (1,57g, 7,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một giờ và sau đó được lắc giữa etyl axetat và HCl 2M, sau đó được rửa bằng natri cacbonat 2M, và sau đó với nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên  $\text{mgSO}_4$  và được cô. Chất rắn thu được được nghiền với diethylene tạo ra N-(1-xyanoxyclobutyl)-2-(triflometyl)benzamidit tinh khiết. Điểm nóng chảy: 148-154°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7,75 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7,60 (m, 3H), 6,15 (br s, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 2H) ppm

**Bước b. Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamidit**

N-(1-xyanoxyclobutyl)-2-(triflometyl)benzamidit (268mg, 1mmol) được hòa tan trong THF khô (1ml) trong bình được làm khô trong môi trường khí argon. Natri tert-butoxit (2M trong THF; 0,75ml, 0,5mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong bốn ngày. Phản ứng được pha loãng với TBME và sau đó được dừng bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  1M, sau đó bằng dung dịch chứa nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ , được lọc và cô tạo ra hợp chất thô

(245mg), sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit để thu được N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid tinh khiết. Điểm nóng chảy: 129-133°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7,75 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7,6 (m, 3H), 7,15 (br s, 1H), 5,6 (s, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H) ppm

Bước c. Điều chế N-(2-iodoxyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid

N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid (15mg, 0,0622mmol) được hòa tan trong diclometan (0,200ml). Trietylamin (0,0105ml, 0,0746mmol, 7,63mg) được bổ sung. Trong điều kiện khuấy N-iodosucinimit (14,4mg, 0,0622mmol) được bổ sung. Nó được hòa tan nhanh chóng. TLC (50%EtOAc/xyclohexan) sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng thể hiện phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lắc giữa TBME và  $\text{NaHCO}_3$  1M, làm khô trên  $\text{MgSO}_4$ , và được cho bay hơi. Chạy sắc ký trên silic oxit với gradien 0 đến 50% EtOAc / xyclohexan cho ra N-(2-iodoxyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid tinh khiết.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,78 (2H, t); 3,42 (2H, t); 7,20 (br s, NH); 7,61 (3H, m); 7,73 (1H, s).

Bước d. Điều chế N-(2-bromoxyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid

N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid (3,86g, 16mmol) được khuấy trong diclometan (ca 30ml) ở ca 10°C,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M trong nước, ca 20ml) được bổ sung và bazơ Hünigs (2,09g, 16mmol, 2,82ml) được bổ sung, sau đó, bổ sung N-bromosucinimit (2,85g). Pha hữu cơ, sau đó được làm khô với  $\text{MgSO}_4$ , và được cho bay hơi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit (120g) với gradien 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan tạo ra N-(2-bromoxyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid. M.p. 112-113-5°C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,28 (br s, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,78 (t, 2H) ppm

Bước e. N-[2-(2,3-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid

Vào dung dịch chứa N-(2-bromoxyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid (50mg, 150 $\mu\text{mol}$ ) trong THF (2,25ml) được bổ sung lần lượt axit 2,3-diflophenylboronic (300 $\mu\text{mol}$ ), dung dịch chứa kali phosphat (65,6mg) trong nước (0,75ml) và clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (12mg; 15 $\mu\text{mol}$ ). Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng agon và được khuấy ở 110°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Sau đó THF được cho bay hơi. Hỗn hợp

thô được pha loãng với nước (10ml) và được chiết với etyl axetat (3x10ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và cho bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhờ sử dụng xyclohexan và AcOEt làm chất rửa giải. Sản phẩm mong muốn được phân tách dưới dạng tinh thể màu trắng.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,12 (br. d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 3,28 (t, 2H), 2,68 (t, 2H).

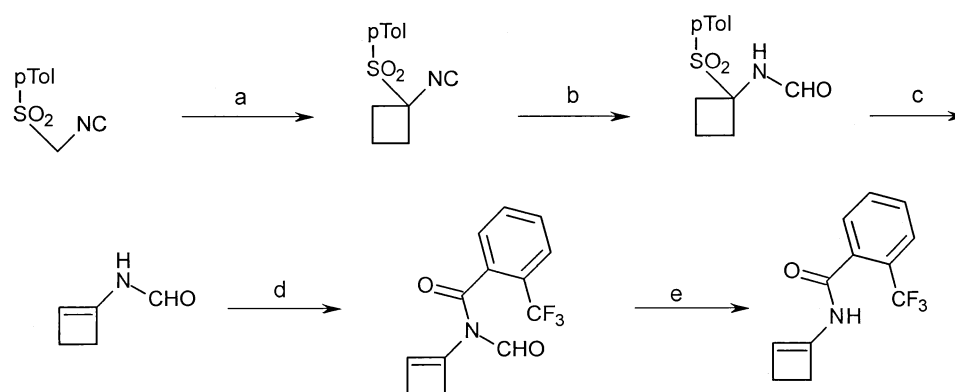
Bước f. N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid (triệt quang)

Vào dung dịch chứa N-[2-(2,3-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid. (33mg, 0,0915mmol) trong metanol (2ml) được bổ sung (1,1'-bis(di-i-propylphosphino)ferrocene(1,5'-xyclooctadien)rođi (I) tetrafloborat (4mg, 5,5μmol) trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong nồi hấp bằng thép không gỉ và được hydro hóa ở 50 bar và nhiệt độ môi trường trong 22 giờ. Hỗn hợp thô được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhờ sử dụng xyclohexan và AcOEt làm chất rửa giải. Sản phẩm mong muốn được phân tách dưới dạng tinh thể màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,61 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 5,55 (br. d, 1H), 5,07 (quintet, 1H), 4,24 (q, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,16 (m, 1H).

Phương pháp này được sử dụng để điều chế Hợp chất N°. 60-247 và 60-248.

Ví dụ P19: Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid



Bước a. Điều chế 1-isoxyno-1-(4-metylphenyl)sulfonyl-xyclobutan

Natri hydrua (3,1g, 57% trong dầu, 74mmol) được rửa bằng hexan trong môi trường khí argon. Hỗn hợp gồm DMSO và dietyl ete (3:1, 50ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy kỹ và dung dịch chứa 1,3-dibromopropan (3,1ml, 6,1g, 31mmol) và 1-(isoxyanometylsulfonyl)-4-metyl-benzen (5,0g, 26mmol) trong hỗn hợp gồm

DMSO và diethyl ete (3:1, 30ml) được bổ sung từng giọt, gây ra sự tỏa nhiệt đến 43°C. Việc bổ sung này mất khoảng 30 phút. Sau một giờ khuấy kết tủa của NaBr tạo ra, và nhiệt độ hạ xuống nhiệt độ trong phòng. Nước (60ml) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp thô được chiết với diethylete, sau đó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được cho bay hơi hết tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được khuấy với ete, được làm lạnh trong bình nước đá, và các tinh thể được lọc ra tạo ra 1-isoxyno-1-(4-metylphenyl)sulfonyl-xyclobutan dưới dạng các tinh thể màu sáng.

M.p. 94-97°C.

Bước b. Điều chế N-(1-(4-metylphenyl)sulfonylxyclobutyl)formamit

Axit clohydric (19ml, 2M, 36mmol) khi được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(1-isoxyanoxyclobutyl)sulfonyl-4-metyl-benzen (8,5g, 36mmol) trong THF (50ml) ở 0-5°C được làm mát trong bình nước đá. Sau khi TLC ở 50% EtOAc trong hexan thể hiện phản ứng hoàn toàn, NaHCO<sub>3</sub> (1M) được bổ sung vào làm cho hỗn hợp kiềm nhẹ. Hỗn hợp này được chiết với TBME, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và được cho bay hơi tạo ra sản phẩm thô, được khuấy trong ete và giữ trong tủ lạnh ở ca 0 đến 5°C. Chất rắn thu được được lọc ra tạo ra N-(1-(4-metylphenyl)-sulfonyl-xyclobutyl)formamit dưới dạng tinh thể màu be.

M.p. 83-88°C.

Bước c. Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)formamit

Dung dịch chứa N-[1-(p-tolylsulfonyl)xyclobutyl]formamit (500mg, 1,97mmol) trong THF (3ml) được làm mát đến 0°C trong môi trường khí argon. Dung dịch chứa natri butoxit trong THF (2,96ml, 2M, 5,92mmol, 3 đương lượng) được bổ sung từ từ. Sau 30 phút ở 0°C hỗn hợp được chiết giữa diethylete và NaHCO<sub>3</sub> (trong nước). Pha ete được cho bay hơi tạo ra N-(xyclobuten-1-yl)formamit dưới dạng dầu. <sup>1</sup>H-NMR thể hiện hỗn hợp gồm các chất quay.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,38 (m, 2H).

Bước d. Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)-N-formyl-2-(triflometyl)benzamid

Dung dịch chứa N-(xyclobuten-1-yl)formamit (190mg, 1,956mmol) trong ete và THF là dung dịch thu được như trên đây trước khi cho bay hơi được làm mát đến 0°C. Triethylamin (300mg, 2,935mmol) và DMAP (23,9mg, 0,1956mmol) được bổ sung sau đó 2-(triflometyl)benzoyl clorua (449mg, 2,152mmol) được bổ sung từng giọt. Có sự

tỏa nhiệt đến 7°C và kết tủa tạo ra trong dung dịch. Bình làm lạnh được lấy ra và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ sau đó được lọc giữa EtOAc và NaHCO<sub>3</sub> (trong nước), được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và được cho bay hơi tạo ra N-(xyclobuten-1-yl)-N-formyl-2-(triflometyl)benzamid dưới dạng sản phẩm thô.

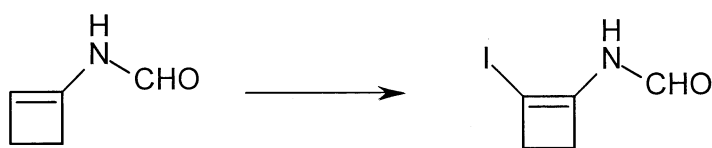
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,38 (t, 2H)

Bước e. Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid

N-(xyclobuten-1-yl)-N-formyl-2-(triflometyl)benzamid (63mg, 0,26mmol) được hòa tan trong THF (1ml) và làm mát đến 0°C. NaOH (2M, 1,2 đương lượng) được bổ sung và được khuấy trong 30 phút ở 0°C, sau đó được lọc giữa EtOAc và nước, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và được cho bay hơi tạo ra hợp chất thô N-(xyclobuten-1-yl)-2-(triflometyl)benzamid

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7,75 (d, J=10Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,15 (br s, 1H), 5,6 (s, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H) ppm

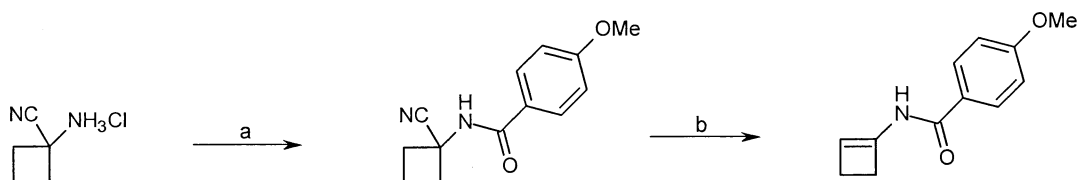
Ví dụ P20: Điều chế N-(2-iodoxyclobuten-1-yl)formamid



Dung dịch chứa N-(xyclobuten-1-yl)formamid (82mg, 0,8443mmol) trong ete và THF được điều chế như được mô tả trên đây trong ví dụ P3 được làm mát đến 0°C. Dung dịch chứa K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,844ml, 1,689mmol, 2M, trong nước) được bổ sung và bazơ Hünig (109mg, 0,8443mmol) được bổ sung. Trong điều kiện khuấy iot (214mg, 0,8443mmol) được bổ sung. Sau khi thực hiện kiểm tra bằng TLC với 50% EtOAc / xyclohexan hỗn hợp được lọc giữa EtOAc và nước, được rửa bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (trong nước), sau đó bằng HCl (trong nước), sau đó bằng NaHCO<sub>3</sub> (trong nước), sau đó bằng nước muối. Nó được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và được cho bay hơi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit với EtOAc/xyclohexan tạo ra N-(2-iodoxyclobuten-1-yl)formamid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, Hỗn hợp gồm hai chất quay) δ 8,43 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,74 (m, 2H).

Ví dụ P21: Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)-4-metoxi-benzamid



Bước a. Điều chế N-(1-xyanoxyclobutyl)-4-metoxy-benzamit

1-Xyanoxyclobutanamin clorua (200mg, 1,5084mmol) được hòa tan trong THF, dung dịch sau đó được làm mát đến 0°C. Trietylamin (305mg, 3,0168mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy trong 15 phút. 4-metoxybenzoyl clorua (257mg, 1,5084mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 17 giờ hỗn hợp là huyền phù. Huyền phù này được lọc giữa EtOAc và nước, được rửa bằng NaHCO<sub>3</sub> (1M, trong nước) và nước muối, làm khô trên mgSO<sub>4</sub> và được cho bay hơi tạo ra 255mg sản phẩm thô, sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit với EtOAc / xyclohexan tạo ra N-(1-xyanoxyclobutyl)-4-metoxy-benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7,75 (d, J=10Hz, 2H), 6,95 (d, J=10Hz, 2H), 6,38 (br s, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,15 (m, 1H)

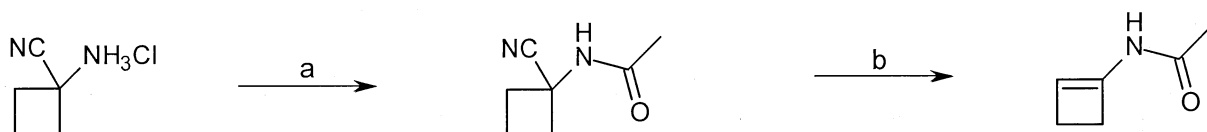
Bước b. Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)-4-metoxy-benzamit

Dung dịch chứa natri tert-butoxit trong THF (0,938ml, 2M, 1,876mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(1-xyanoxyclobutyl)-4-metoxy-benzamit (144mg, 0,6253mmol) trong THF (3ml). Sau 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được lọc giữa TBME và NaHCO<sub>3</sub> (1M, trong nước), làm khô trên MgSO<sub>4</sub> và dung môi được cho bay hơi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit tạo ra N-(xyclobuten-1-yl)-4-metoxy-benzamit dưới dạng chất rắn màu trắng.

M.p. 79-85°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7,75 (d, J=10Hz, 2H), 7,5 (br s, 1H), 6,95 (d, J=10Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H).

Ví dụ P22: Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)axetamit



Bước a. Điều chế N-(1-xyanoxyclobutyl)axetamit

Được điều chế theo ví dụ P21 bước a tạo ra N-(1-xyanoxyclobutyl)axetamit dưới dạng chất rắn màu nâu. Điểm nóng chảy: 70-72°C.

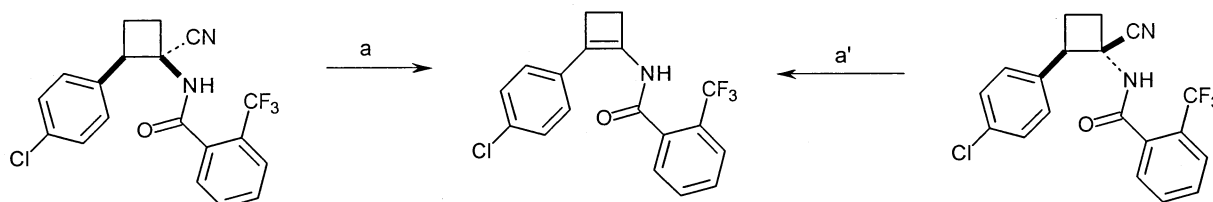
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  5,85 (br s, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 3H)

Bước b. Điều chế N-(xyclobuten-1-yl)axetamit

Được điều chế theo ví dụ P21 bước b tạo ra N-(xyclobuten-1-yl)axetamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  6,98 (br s, 1H), 5,40 (s, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,01 (s 3H)

Ví dụ P23: Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid:



Bước a. Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid

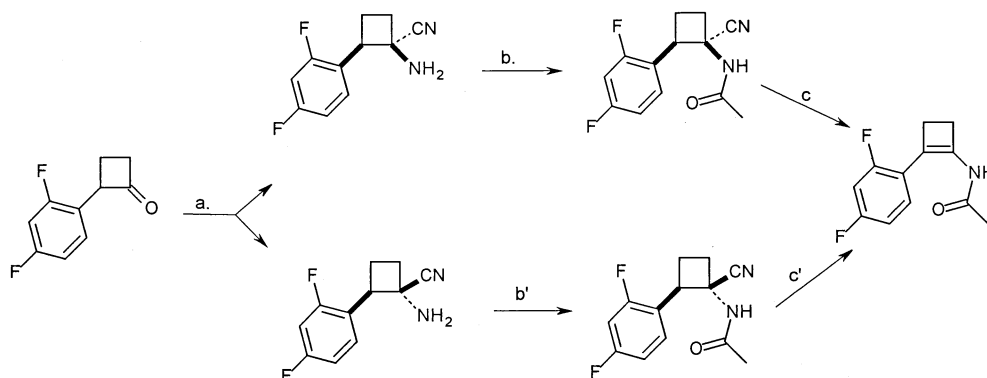
Dung dịch chứa chất triệt quang N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)-1-xyano-xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid (8mg, 0,021mmol) trong THF được xử lý với dung dịch chứa natri tert-butoxit (2M trong THF; 0,211ml, 0,422mmol), và được gia nhiệt đến 40°C. Sau 23 giờ ở 40°C, hỗn hợp phản ứng được lắc giữa TBME và  $\text{NaHCO}_3$  1M (trong nước), được rửa bằng nước muối, làm khô trên  $\text{MgSO}_4$  và được cô tạo ra N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid, tín hiệu NMR của hợp chất này tương tự như tín hiệu được mô tả trong ví dụ P4.

Bước a'. Điều chế N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid

Từ chất triệt quang N-[(1,2 trans)-2-(4-clophenyl)-1-xyano-xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid,

N-[2-(4-clophenyl)xyclobuten-1-yl]-2-(triflometyl)benzamid được điều chế theo quy trình được mô tả trên đây đối với bước a.

Ví dụ P24: Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit



Bước a. Điều chế chất triệt quang (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril và chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril

Dung dịch chứa 2-(2,4-diflophenyl)xyclobutanon (1,2g, 6,59mmol) trong metanol (20ml) được xử lý trong điều kiện khuấy trong môi trường khí agon với amoni axetat (762mg, 9,88mmol), sau đó axit axetic (1,19g, 19,76mmol), sau đó natri xyanit (484mg, 9,88mmol), gây ra sự tỏa nhiệt đến 28°C. Sau khi khuấy qua đêm ở 60°C, hỗn hợp được lắc giữa TBME và NaHCO<sub>3</sub> 1M (trong nước), sau đó là nước muối, sau đó được làm khô với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và dung môi được cho bay hơi tạo ra 1,3g hỗn hợp sản phẩm thô dưới dạng dầu màu tối, sản phẩm này được cho chạy sắc ký trên silic oxit với EtOAc/xyclohexan tạo ra chất triệt quang (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril và chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril dưới dạng dầu.

Chất triệt quang (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 (br s, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,26 (m, 1H)

Chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,09 (br s, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,73 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

Bước b. Điều chế chất triệt quang N-[(1,2 cis)-1-xyano-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]axetamid

Dung dịch chứa chất triệt quang (1,2 cis)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril (60mg, 0,288mmol) trong 0,5ml EtOAc được khuấy với K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79,7mg, 0,576mmol) và anhydrit axetic (58,8mg, 0,576mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng sau đó được lắc

giữa MTBE và nước, được làm khô và cho bay hơi tạo ra chất triệt quang N-[(1,2 cis)-1-xyano-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]axetamit dưới dạng dầu.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,88 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 5,26 (br s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,26 (m, 1H).

Bước c. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit

Dung dịch chứa chất triệt quang N-[(1,2 cis)-1-xyano-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]axetamit (42mg, 0,168mmol) trong THF (1ml) được xử lý với dung dịch chứa natri butoxit (2M trong THF; 0,282ml, 0,503mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt qua đêm ở  $60^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp sau đó được lắc giữa MTBE và nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và dung môi được cho bay hơi tạo ra N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit dưới dạng tinh thể màu be. Điểm nóng chảy  $137\text{-}140^\circ\text{C}$ ; các tín hiệu NMR là tương tự với các tín hiệu được mô tả trong ví dụ P7, bước d2.

Bước b'. Điều chế chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril

Từ chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril, chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril được điều chế theo quy trình được mô tả trong bước b. M.p.  $170\text{-}173^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,03 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,96 (t, 1H), 6,18 (br s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,33 (m, 1H).

Bước c'. Điều chế N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit

Từ chất triệt quang (1,2 trans)-1-amino-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutancarbonitril, N-[2-(2,4-diflophenyl)xyclobuten-1-yl]axetamit được điều chế theo quy trình được mô tả trong bước c. Các tín hiệu NMR là tương tự như các tín hiệu được mô tả trong ví dụ P7, bước d2.

Bảng 59: Hợp chất có công thức (XIIa)

Bảng 59 thể hiện điểm nóng chảy chọn lọc, HPLC-MS chọn lọc, và dữ liệu NMR chọn lọc đối với hợp chất có công thức (XIIa) (hoặc muối hydroclorua của chúng) theo sáng chế.  $\text{CDCl}_3$  được sử dụng làm dung môi cho các số đo NMR, trừ khi có chỉ định khác. Không tán công được làm để liệt kê tất cả dữ liệu đặc trưng trong mọi trường hợp.

Trong bảng 59 và xuyên suốt bản mô tả, nhiệt độ được đưa ra là độ C; "NMR" là phổ cộng hưởng từ hạt nhân; HPLC là sắc ký lỏng cao áp; MS là viết tắt của khối phổ; "%" là tỷ lệ phần trăm theo khối lượng, trừ khi các nồng độ tương ứng được chỉ rõ bằng các đơn vị khác. Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong toàn bộ phần mô tả:

|                        |                     |       |            |
|------------------------|---------------------|-------|------------|
| điểm<br>nóng<br>chảy = | điểm nóng chảy [°C] | b.p.= | điểm sôi.  |
| S =                    | đơn                 | br =  | Rộng       |
| d =                    | đôi                 | dd =  | đôi đôi    |
| t =                    | ba                  | q =   | Bậc bốn    |
| m =                    | đa                  | ppm = | phần triệu |

#### Bảng 60: Hợp chất có công thức (II)

Bảng 60 thể hiện điểm nóng chảy chọn lọc, HPLC-MS chọn lọc, và dữ liệu NMR chọn lọc đối với hợp chất có công thức (II) theo sáng chế. CDCl<sub>3</sub> được sử dụng làm dung môi cho các số đo NMR, trừ khi có chỉ định khác. Không tán công được làm để liệt kê tất cả dữ liệu đặc trưng trong mọi trường hợp.

#### Bảng 61: Hợp chất có công thức (I)

Bảng 61 thể hiện điểm nóng chảy chọn lọc, HPLC-MS chọn lọc đối với hợp chất có công thức (I) theo sáng chế. Không tán công được làm để liệt kê tất cả dữ liệu đặc trưng trong mọi trường hợp.

RT chỉ thời gian lưu của phương pháp HPLC-MS và RT' chỉ thời gian lưu của chất đồng phân đối ảnh mong muốn trong phương pháp HPLC bất đối.

Tất cả các hợp chất từ bảng 61 thu được thông qua phản ứng khử chọn lọc đồng phân đối ảnh của chất trung gian enamit như được mô tả trong các quy trình ví dụ trước ngoại trừ các hợp chất 100, 101, 102, 155, 156, 175 và 176 thu được thông qua sự phân giải các chất triet quang thông qua HPLC bất đối điều chế.

#### Bảng 62: Hợp chất có công thức (XXXIII)

Bảng 62 thể hiện điểm nóng chảy chọn lọc, HPLC-MS chọn lọc, và dữ liệu NMR chọn lọc đối với hợp chất có công thức (XXXIII) theo sáng chế. Không tán công được làm để liệt kê tất cả dữ liệu đặc trưng trong mọi trường hợp.

NMR 59,27

δ (trong ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,59 (1H, d); 7,35 (2H, m); 7,12 (1H, m); 3,98 (2H, m); 2,39 (2H, m), 2,20 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,42 (2H, br s)

NMR 60.13:

$\delta$  (trong ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,11 (1H, m); 2,30 (2H, m); 2,61 (1H, m); 4,15 (1H, m); 5,02 (1H, m); 5,53 (1H, br d); 4,10 (1H, d); 7,10 (1H, m); 7,17 (2H, m); 7,27 (1H, m); 7,47 (2H, m); 7,61 (1H, d).

NMR 60.234:

$\delta$  (trong ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,51 (1H, dd); 5,18 (1H, dd); 5,50 (1H, ddd); 5,69 (1H, br d); 6,08 (1H, d); 6,90 (1H, d); 7,35 – 7,77 (7H, m).

Bảng 59

| Nhập  | Tên                                                                   | RT<br>(phút) | [M+H] <sup>+</sup> (đo<br>được) | Phương<br>pháp | MP<br>(°C)  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|----------------|-------------|
| 59.1  | (1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 227-<br>231 |
| 59.2  | (1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-isopropoxy-phenyl)xyclobutanamin hydroclorua |              |                                 |                | 70-73       |
| 59.3  | (1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 242         |
| 59.4  | (1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutanamin hydroclorua   |              |                                 |                | 239         |
| 59.5  | (1,2 cis)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutanamin hydroclorua   |              |                                 |                | 256         |
| 59.6  | (1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutanamin hydroclorua                   |              |                                 |                | 206-<br>208 |
| 59.7  | (1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutanamin hydroclorua                 |              |                                 |                | 217         |
| 59.8  | (1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 209         |
| 59.9  | (1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 239         |
| 59.10 | (1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutanamin hydroclorua                   |              |                                 |                | 240         |
| 59.11 | (1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 260-<br>262 |
| 59.12 | (1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 217         |
| 59.13 | (1,2 cis)-2-(4-isopropoxyphenyl)xyclobutanamin hydroclorua            |              |                                 |                | 259-<br>262 |
| 59.14 | (1,2 cis)-2-(2,3-diclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua               |              |                                 |                | 249-<br>252 |
| 59.15 | (1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutanamin hydroclorua         |              |                                 |                | 251         |
| 59.16 | (1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxi-phenyl)xyclobutanamin hydroclorua     |              |                                 |                | 237-<br>239 |
| 59.17 | (1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutanamin hydroclorua            |              |                                 |                | 262         |
| 59.18 | (1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutanamin hydroclorua                   | 0,38         | 166                             | G              |             |
| 59.19 | (1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutanamin hydroclorua                   | 0,52         | 182                             | B              |             |
| 59.20 | (1,2 cis)-2-(4-bromophenyl)xyclobutanamin hydroclorua                 | 0,53         | 226                             | B              |             |
| 59.21 | (1,2 cis)-2-(2-bromo-4-flo-phenyl)xyclobutanamin                      | 0,52         | 244                             | B              |             |
| 59.22 | (1,2 cis)-2-(4-bromo-2-flo-phenyl)xyclobutanamin                      | 0,54         | 244                             | B              |             |
| 59.23 | (1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutanamin                               | 0,36         | 166                             | B              |             |
| 59.24 | (1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clo-phenyl)xyclobutanamin                      | 0,84         | 260                             | G              |             |

| Nhập  | Tên                                                                              | RT<br>(phút) | [M+H] <sup>+</sup> (đo<br>được) | Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|----------------|------------|
| 59.25 | (1,2 cis)-2-[4-[3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]phenyl]xyclobutanamin<br>hydroclorua | 0,97         | 282                             | G              |            |
| 59.26 | (1,2 cis)-2-(2,4,6-triflophenyl)xyclobutanamin                                   | 0,53         | 202                             | B              |            |
| 59.27 | (1,2 cis)-2-(2-bromophenyl)xyclobutanamin                                        |              |                                 |                |            |

Bảng 60

| Nhập  | Tên                                                                                           | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.1  | 2,6-diflo-N-[(1,2 cis)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]xyclobutyl]benzamid                          |              |                   |                | 110-112 |
| 60.2  | 3-(diflometyl)-1-metyl-N-[(1,2 cis)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]xyclobutyl]pyrazol-4-carboxamid |              |                   |                | 120-123 |
| 60.3  | N-[(1,2 cis)-2-[4-(triflometoxy)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                    |              |                   |                | 128-131 |
| 60.4  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                                     |              |                   |                | 138-140 |
| 60.5  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                               |              |                   |                | 147-149 |
| 60.6  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid                   |              |                   |                | 120-123 |
| 60.7  | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                                 |              |                   |                | 124-126 |
| 60.8  | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                           |              |                   |                | 126-128 |
| 60.9  | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid               |              |                   |                | 157-159 |
| 60.10 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-2-carboxamid                             |              |                   |                | 148-149 |
| 60.11 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-2-carboxamid                                 | 1,29         | 288               | A              |         |
| 60.12 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clo-2-flophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                               |              |                   |                | 126-129 |
| 60.13 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clo-2-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                         |              |                   |                |         |
| 60.14 | N-[(1,2 cis)-2-[4-(diflometoxy)phenyl]xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                           | 1,71         | 354               | A              |         |
| 60.15 | N-[(1,2 cis)-2-[4-(diflometoxy)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                     | 1,78         | 386               | A              |         |
| 60.16 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamid                             |              |                   |                | 98-101  |
| 60.17 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-flopyridin-3-carboxamid                             |              |                   |                | 86-89   |
| 60.18 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamid                   |              |                   |                | 115-116 |
| 60.19 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-flopyridin-2-carboxamid                             |              |                   |                | 80-82   |
| 60.20 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamid                             |              |                   |                | 138-141 |
| 60.21 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamid                   |              |                   |                | 156-158 |
| 60.22 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamid                             |              |                   |                | 122-124 |
| 60.23 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamid               |              |                   |                | 109-111 |
| 60.24 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-flopyridin-3-carboxamid                         |              |                   |                | 96-102  |
| 60.25 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamid                         |              |                   |                | 124-128 |
| 60.26 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-flopyridin-2-carboxamid                         |              |                   |                | 119-121 |

| Nhập  | Tên                                                                                         | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.27 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                       |              |                   |                | 92-94   |
| 60.28 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit             |              |                   |                | 141-143 |
| 60.29 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                       |              |                   |                | 82-84   |
| 60.30 | 2,6-diflo-N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]benzamid                                   |              |                   |                | 134-135 |
| 60.31 | N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                             |              |                   |                | 143-144 |
| 60.32 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                                 |              |                   |                | 137-138 |
| 60.33 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                           |              |                   |                | 144-145 |
| 60.34 | N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit                 |              |                   |                | 156-157 |
| 60.35 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit               |              |                   |                | 139-140 |
| 60.36 | N-[(1,2 cis)-2-(4-xyclopropylphenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit         |              |                   |                | 157-158 |
| 60.37 | N-[(1,2 cis)-2-(4-xyanophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit               |              |                   |                | 170-174 |
| 60.38 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit             |              |                   |                | 72-77   |
| 60.39 | N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit                 |              |                   |                | 111-114 |
| 60.40 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                           |              |                   |                | 95-98   |
| 60.41 | 3-flo-N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                           |              |                   |                | 75-80   |
| 60.42 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                           |              |                   |                | 131-132 |
| 60.43 | N-[(1,2 cis)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit                 |              |                   |                | 122-124 |
| 60.44 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-3-clopyrazin-2-carboxamit                         |              |                   |                | 167-169 |
| 60.45 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit               |              |                   |                | 166-170 |
| 60.46 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                         |              |                   |                | 106-108 |
| 60.47 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit             |              |                   |                | 124-126 |
| 60.48 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit             |              |                   |                | 146-147 |
| 60.49 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit             |              |                   |                | 108-110 |
| 60.50 | N-[(1,2 cis)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid             |              |                   |                | 131-133 |
| 60.51 | N-[(1,2 cis)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit |              |                   |                | 95-97   |
| 60.52 | N-[(1,2 cis)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 137-139 |

| Nhập  | Tên                                                                                         | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.53 | N-[(1,2 cis)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit |              |                   |                | 112-114 |
| 60.54 | N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid             |              |                   |                | 110-112 |
| 60.55 | N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit |              |                   |                | 109-111 |
| 60.56 | N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 151-153 |
| 60.57 | N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit |              |                   |                | 152-154 |
| 60.58 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]benzamid                                   | 1,74         | 354               | A              |         |
| 60.59 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metylbenzamid                                 | 1,74         | 334               | A              |         |
| 60.60 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,4,6-triflobenzamid                            | 1,73         | 374               | A              |         |
| 60.61 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metyl-furan-3-carboxamid                      | 1,66         | 324               | A              |         |
| 60.62 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-flobenzamid                                   | 1,76         | 338               | A              |         |
| 60.63 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-6-flobenzamid                             | 1,74         | 372               | A              |         |
| 60.64 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyridin-2-carboxamid                     | 1,79         | 335               | A              |         |
| 60.65 | 2-xyano-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]benzamid                                 | 1,58         | 345               | A              |         |
| 60.66 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metylbenzamid                           | 1,74         | 352               | A              |         |
| 60.67 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyrazin-2-carboxamid                     | 1,62         | 336               | A              |         |
| 60.68 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-iodobenzamid                                  | 1,79         | 446               | A              |         |
| 60.69 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometoxy)benzamid                        | 1,89         | 404               | A              |         |
| 60.70 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-(triflometyl)benzamid                   | 1,81         | 406               | A              |         |
| 60.71 | 2-bromo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]benzamid                                 | 1,75         | 397               | A              |         |
| 60.72 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metylpyridin-3-carboxamid                     | 1,17         | 335               | A              |         |
| 60.73 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometylsulfanyl)benzamid                 | 1,92         | 420               | A              |         |
| 60.74 | 5-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-4-carboxamid                     | 1,58         | 356               | A              |         |
| 60.75 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-metylbenzamid                                     | 1,63         | 300               | A              |         |
| 60.76 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2,4,6-triflobenzamid                                | 1,62         | 340               | A              |         |
| 60.77 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-metyl-furan-3-carboxamid                          | 1,55         | 290               | A              |         |
| 60.78 | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-flobenzamid                                       | 1,64         | 304               | A              |         |

| Nhập   | Tên                                                                                 | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C)     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|-------------|
| 60.79  | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-6-flobenzamit                         | 1,63         | 338               | A              |             |
| 60.80  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyridin-2-carboxamit                 | 1,65         | 301               | A              |             |
| 60.81  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-xyanobenzamit                             | 1,45         | 310               | A              |             |
| 60.82  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metoxibenzamit                      | 1,56         | 334               | A              |             |
| 60.83  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metylbenzamit                       | 1,63         | 318               | A              |             |
| 60.84  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyrazin-2-carboxamit                 | 1,49         | 301               | A              |             |
| 60.85  | 2,6-diclo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]benzamit                           | 1,69         | 354               | A              |             |
| 60.86  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-iodobenzamit                              | 1,68         | 411               | A              |             |
| 60.87  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometoxy)benzamit                    | 1,78         | 370               | A              |             |
| 60.88  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-(triflometyl)benzamit               | 1,71         | 372               | A              |             |
| 60.89  | 2-bromo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]benzamit                             | 1,64         | 364               | A              |             |
| 60.90  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-metylpyridin-3-carboxamit                 | 1,03         | 301               | A              |             |
| 60.91  | N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometylsulfanyl)benzamit             | 1,83         | 386               | A              |             |
| 60.92  | 5-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-4-carboxamit                 | 1,45         | 322               | A              |             |
| 60.93  | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit               | 1,66         | 355               | A              |             |
| 60.94  | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]benzamit                               | 1,62         | 320               | A              |             |
| 60.95  | N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                     |              |                   |                | 129-130     |
| 60.96  | N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit         |              |                   |                | 124-125     |
| 60.97  | N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit         | 1,06         | 355               | B              |             |
| 60.98  | N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit         |              |                   |                | 110-111     |
| 60.99  | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                   |              |                   |                | 131-132     |
| 60.100 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                   |              |                   |                | 107-108     |
| 60.101 | N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                           |              |                   |                | 97-99       |
| 60.102 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                   | 1,01         | 321               | B              |             |
| 60.103 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit             |              |                   |                | 109,2-118,1 |
| 60.104 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 133,9-138   |
| 60.105 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-flophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit |              |                   |                | 144,3-149,1 |

| Nhập   | Tên                                                                                 | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C)         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|-----------------|
| 60.106 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-flophenyl)xyclobutyl]-3-clopyrazin-2-carboxamit           |              |                   |                | 125,6-<br>132,9 |
| 60.107 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit             |              |                   |                | 96,5-<br>105,6  |
| 60.108 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 140,2-<br>148,3 |
| 60.109 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromo-4-flophenyl)xyclobutyl]-3-clopyrazin-2-carboxamit           | 0,98         | 384               | B              |                 |
| 60.110 | N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                 |              |                   |                | 123-124         |
| 60.111 | N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit     |              |                   |                | 177-178         |
| 60.112 | N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit     | 1,11         | 389               | B              |                 |
| 60.113 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                   |              |                   |                | 121-121         |
| 60.114 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit       |              |                   |                | 75-75           |
| 60.115 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit       |              |                   |                | 129-129         |
| 60.116 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit       |              |                   |                | 115-115         |
| 60.117 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-2-clopyridin-3-carboxamit                 |              |                   |                | 140-140         |
| 60.118 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-3-clopyrazin-2-carboxamit                 |              |                   |                | 105-105         |
| 60.119 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                         |              |                   |                | 103-103         |
| 60.120 | N-[(1,2 cis)-2-(3-bromophenyl)xyclobutyl]-3-clopyridin-2-carboxamit                 | 1,02         | 365               | B              |                 |
| 60.121 | N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit     |              |                   |                | 153-154         |
| 60.122 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit               |              |                   |                | 130-131         |
| 60.123 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit               | 1,03         | 356               | B              |                 |
| 60.124 | N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                       |              |                   |                | 150-151         |
| 60.125 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,5-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit               |              |                   |                | 110-111         |
| 60.126 | N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                     | 1,06         | 354               | B              |                 |
| 60.127 | N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit         | 1,05         | 355               | B              |                 |
| 60.128 | N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit         |              |                   |                | 167-167         |
| 60.129 | N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit         |              |                   |                | 133-133         |
| 60.130 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                   |              |                   |                | 148-148         |
| 60.131 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                   |              |                   |                | 133-133         |
| 60.132 | N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                           |              |                   |                | 164-164         |

| Nhập   | Tên                                                                                 | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.133 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                   |              |                   |                | 82-82   |
| 60.134 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit   |              |                   |                | 125-127 |
| 60.135 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit   |              |                   |                | 109-111 |
| 60.136 | N-[(1,2 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-metylpyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 135-138 |
| 60.137 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit       |              |                   |                | 170-170 |
| 60.138 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                   |              |                   |                | 169-169 |
| 60.139 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit       |              |                   |                | 172-172 |
| 60.140 | N-[(1,2 cis)-2-(2-bromophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit       |              |                   |                | 171-171 |
| 60.141 | N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                 |              |                   |                | 167-169 |
| 60.142 | N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit     |              |                   |                | 124-126 |
| 60.143 | N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit     |              |                   |                | 107-108 |
| 60.144 | N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit     |              |                   |                | 104-105 |
| 60.145 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit               |              |                   |                | 102-104 |
| 60.146 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit               |              |                   |                | 117-118 |
| 60.147 | N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                       |              |                   |                | 138-140 |
| 60.148 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit               | 1,07         | 355               | B              |         |
| 60.149 | N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                 |              |                   |                | 122-122 |
| 60.150 | N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit     |              |                   |                | 139-139 |
| 60.151 | N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit     |              |                   |                | 191-191 |
| 60.152 | N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit     |              |                   |                | 177-177 |
| 60.153 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit               |              |                   |                | 187-187 |
| 60.154 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit               |              |                   |                | 173-173 |
| 60.155 | N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                       |              |                   |                | 137-137 |
| 60.156 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit               |              |                   |                | 116-116 |
| 60.157 | N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                 |              |                   |                | 172-174 |
| 60.158 | N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit     |              |                   |                | 156-157 |
| 60.159 | N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit     | 1,14         | 389               | B              |         |
| 60.160 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit               |              |                   |                | 136-137 |
| 60.161 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit               |              |                   |                | 141-142 |
| 60.162 | N-[(1,2 cis)-2-(3,5-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                       |              |                   |                | 120-121 |

| Nhập   | Tên                                                                                     | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.163 | N-[(1,2 cis)-2-(3,5-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyrazin-2-carboxamit     |              |                   |                | 120-121 |
| 60.164 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(3,5-dichlorophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                |              |                   |                | 129-130 |
| 60.165 | N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)benzamid             |              |                   |                | 124-125 |
| 60.166 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit            |              |                   |                | 121-122 |
| 60.167 | 2,6-diflo-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]benzamid                    |              |                   |                | 119-120 |
| 60.168 | N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)benzamid              |              |                   |                | 174-174 |
| 60.169 | N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamit  |              |                   |                | 169-169 |
| 60.170 | N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)pyridin-3-carboxamit  |              |                   |                | 197-197 |
| 60.171 | N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyrazin-2-carboxamit  |              |                   |                | 178-178 |
| 60.172 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit             |              |                   |                | 169-169 |
| 60.173 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit             |              |                   |                | 173-173 |
| 60.174 | 2,6-diflo-N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]benzamid                     |              |                   |                | 177-177 |
| 60.175 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-metylsulfonylphenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit             |              |                   |                | 152-152 |
| 60.176 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorophenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)benzamid               |              |                   |                | 102-102 |
| 60.177 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclorophenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamit   |              |                   |                | 117-117 |
| 60.178 | N-[(1,2 cis)-2-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)benzamid                 |              |                   |                | 109-110 |
| 60.179 | N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)pyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 152-153 |
| 60.180 | N-[(1,2 cis)-2-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)pyridin-3-carboxamit     |              |                   |                | 149-150 |
| 60.181 | N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamit |              |                   |                | 105-106 |
| 60.182 | N-[(1,2 cis)-2-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamit     |              |                   |                | 82-83   |
| 60.183 | N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyrazin-2-carboxamit |              |                   |                | 128-129 |
| 60.184 | N-[(1,2 cis)-2-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyrazin-2-carboxamit     |              |                   |                | 113-114 |
| 60.185 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                |              |                   |                | 150-151 |
| 60.186 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit            |              |                   |                | 108-109 |

| Nhập   | Tên                                                                                       | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.187 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                     |              |                   |                | 109-110 |
| 60.188 | N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                             |              |                   |                | 162-163 |
| 60.189 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(4-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit              |              |                   |                | 101-102 |
| 60.190 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                     |              |                   |                | 117-118 |
| 60.191 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit       |              |                   |                | 146-150 |
| 60.192 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit       |              |                   |                | 130-133 |
| 60.193 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clophenyl)xyclobutyl]-3-clopyrazin-2-carboxamit                 | 1,67         | 400               | G              |         |
| 60.194 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit       | 1,86         | 433               | G              |         |
| 60.195 | N-[(1,2 cis)-2-(4-bromo-2-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                   | 1,88         | 432               | G              |         |
| 60.196 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit              |              |                   |                | 120-121 |
| 60.197 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit  |              |                   |                | 162-164 |
| 60.198 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit  |              |                   |                | 177-179 |
| 60.199 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit        |              |                   |                | 161-161 |
| 60.200 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit        |              |                   |                | 138-138 |
| 60.201 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                  |              |                   |                | 143-143 |
| 60.202 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                  |              |                   |                | 125-125 |
| 60.203 | 2,6-diflo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutyl]benzamit                          |              |                   |                | 113-113 |
| 60.204 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4,6-triclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                  |              |                   |                | 133-133 |
| 60.205 | 2-(triflometyl)-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]phenyl]xyclobutyl]benzamit | 1,11         | 454               | B              |         |
| 60.206 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit  |              |                   |                | 147-148 |
| 60.207 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit            |              |                   |                | 135-136 |
| 60.208 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit            |              |                   |                | 130-132 |
| 60.209 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxiphenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                    |              |                   |                | 132-135 |

| Nhập   | Tên                                                                                                   | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP (°C) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------|
| 60.210 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-metoxylphenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                       |              |                   |                | 165-167 |
| 60.211 | 2-(triflometyl)-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]phenyl]xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit |              |                   |                | 191-192 |
| 60.212 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]phenyl]xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit           |              |                   |                | 146-147 |
| 60.213 | 3-(triflometyl)-N-[(1,2 cis)-2-[4-[3-(triflometyl)pyrazol-1-yl]phenyl]xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit |              |                   |                | 132-133 |
| 60.214 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                                 |              |                   |                | 98-99,5 |
| 60.215 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                  |              |                   |                | 124-125 |
| 60.216 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit      |              |                   |                | 113-115 |
| 60.217 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit      |              |                   |                | 170-172 |
| 60.218 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit      |              |                   |                | 156-158 |
| 60.219 | N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit                                       |              |                   |                | 136-138 |
| 60.220 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                | 1,17         | 413               | B              |         |
| 60.221 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diclo-6-propan-2-yloxyphenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit                |              |                   |                | 122-123 |
| 60.222 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridazin-4-carboxamit                               |              |                   |                | 135-136 |
| 60.223 | 3-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]pyridazin-4-carboxamit                                   |              |                   |                | 125-126 |
| 60.224 | 4-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit                 |              |                   |                | 157-158 |
| 60.225 | N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit                           |              |                   |                | 123-124 |
| 60.226 | 2-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                                     |              |                   |                | 155-156 |
| 60.227 | N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit                           |              |                   |                | 124-125 |
| 60.228 | N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit                           |              |                   |                | 133-134 |
| 60.229 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-4-(triflometyl)pyridazin-3-carboxamit                     |              |                   |                | 123-126 |
| 60.230 | N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit                     |              |                   |                | 152-155 |

| Nhập   | Tên                                                                                   | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đo được) | Phương pháp | MP (°C) |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-------------|---------|
| 60.231 | N-[(1,2 cis)-2-(2-flophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit         |              |                    |             | 133-136 |
| 60.232 | 4-clo-N-[(1,2 cis)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit |              |                    |             | 101-103 |
| 60.233 | N-[(2,3 cis)-2-phenyloxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid                             |              |                    |             | 158-167 |
| 60.234 | N-[(2,3 cis)-2-(4-clophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid                      |              |                    |             |         |
| 60.235 | N-[(2,3 cis)-2-(4-flophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid                      | 0,88         | 340                | A           |         |
| 60.236 | 2-(triflometyl)-N-[(2,3 cis)-2-(2,4,6-triflophenyl)oxetan-3-yl]benzamid               | 0,89         | 376                | A           |         |
| 60.237 | N-[(2,3 cis)-2-[4-(diflometoxy)phenyl]oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid            |              |                    |             | 115-120 |
| 60.238 | 2-(triflometyl)-N-[(2,3 cis)-2-[4-(triflometyl)phenyl]oxetan-3-yl]benzamid            |              |                    |             | 123-125 |
| 60.239 | N-[(2,3 cis)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid      |              |                    |             | 99-108  |
| 60.240 | N-[(2,3 cis)-2-(2,4-diflophenyl)oxetan-3-yl]-2,6-diflobenzamid                        |              |                    |             | 125-130 |
| 60.241 | 2,6-diflo-N-[(2,3 cis)-2-(2,4,6-triflophenyl)oxetan-3-yl]benzamid                     |              |                    |             | 130-136 |
| 60.242 | 2,6-diflo-N-[(2,3 cis)-2-(4-flophenyl)oxetan-3-yl]benzamid                            |              |                    |             | 95-101  |
| 60.243 | N-[(2,3 cis)-2-(4-flophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit          |              |                    |             | 107-127 |
| 60.244 | N-[(2,3 cis)-2-(2,4-diflophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamid                  |              |                    |             | 129-132 |
| 60.245 | N-[(2,3 cis)-2-(2,4-diflophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit      |              |                    |             | 131-134 |
| 60.246 | 2-(triflometyl)-N-[(2,3 cis)-2-(2,4,6-triflophenyl)oxetan-3-yl]pyridin-3-carboxamit   |              |                    |             | 143-146 |
| 60.247 | N-[(1,2 cis)-2-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                   | 1,01         | 356                |             |         |
| 60.248 | N-[(1,2 cis)-2-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                   | 1,03         | 356                |             |         |

Bảng 61

| Nhập | Tên                                                                           | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đo được) | Phương pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương pháp | MP<br>(°C) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-------------|---------------|-----------------------|------------|
| 61.1 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit |              |                    |             | 4,81          | C                     | 122-124    |
| 61.2 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit |              |                    |             |               |                       | 91-93      |
| 61.3 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit           | 1,03         | 356                | B           | 6,46          | D                     |            |

| Nhập  | Tên                                                                               | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.4  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-(triflormetyl)pyridin-2-carboxamit | 1,11         | 389               | B              | 7,27          | K                        |            |
| 61.5  | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit            |              |                   |                |               |                          | 85-87      |
| 61.6  | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]benzamid                            |              |                   |                |               |                          | 115-117    |
| 61.7  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-metylpyridin-3-carboxamit          | 0,86         | 335               | B              |               |                          |            |
| 61.8  | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]benzamid                      | 1,11         | 398               | B              |               |                          |            |
| 61.9  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-iodobenamid                        |              |                   |                |               |                          | 119-121    |
| 61.10 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflorophenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)pyridin-3-carboxamit  |              |                   |                | 5,48          | C                        | 108-110    |
| 61.11 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-3-metoxypyridin-2-carboxamit             | 1,32         | 317,06            | R              |               |                          |            |
| 61.12 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-5-xyclopropyl-1,2-oxazol-4-carboxamit    | 1,89         | 317,07            | R              |               |                          |            |
| 61.13 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-metoxibenamid                          | 1,67         | 316,07            | R              |               |                          |            |
| 61.14 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit             | 1,77         | 369,92            | R              |               |                          |            |
| 61.15 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit              | 1,54         | 364,94            | R              |               |                          | 132-134    |
| 61.16 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-(triflormetyl)sulfanylbenzamid         | 1,80         | 386,02            | R              |               |                          |            |
| 61.17 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-metylbenzamid                          | 1,60         | 300,06            | R              |               |                          |            |
| 61.18 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-4-xyclopropylthiadiazol-5-carboxamit     | 1,62         | 334,02            | R              |               |                          |            |
| 61.19 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-metylfulan-3-carboxamit                | 1,52         | 290,05            | R              |               |                          |            |
| 61.20 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-flobenzamid                            | 1,62         | 304,04            | R              |               |                          |            |
| 61.21 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]benzamid                          | 1,61         | 363,96            | R              |               |                          | 127-132    |
| 61.22 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-6-flobenzamid                      | 1,61         | 338,02            | R              |               |                          |            |
| 61.23 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-metylpyridin-3-carboxamit              | 1,02         | 301,06            | R              |               |                          |            |
| 61.24 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metoxibenamid                    | 1,54         | 334,07            | R              |               |                          |            |
| 61.25 | N-[(1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metylbenzamid                    | 1,61         | 318,05            | R              |               |                          |            |

| Nhập  | Tên                                                                                         | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(độc) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C)  |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|-------------|
| 61.26 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyrazin-2-carboxamit                           | 1,47         | 302,06         | R              |               |                          | 123-<br>128 |
| 61.27 | 2,6-diclo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]benzamit                                     | 1,67         | 353,98         | R              |               |                          |             |
| 61.28 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1H-pyrole-2-carboxamit                                | 1,39         | 275,07         | R              |               |                          |             |
| 61.29 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-4-metyl-1,3-oxazol-5-carboxamit                       | 1,33         | 291,02         | R              |               |                          |             |
| 61.30 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-metyl-1,2-thiazol-4-carboxamit                      | 1,40         | 307,04         | R              |               |                          |             |
| 61.31 | 6-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1-oxidopyridin-1-ium-2-carboxamit               | 1,49         | 337,02         | R              |               |                          |             |
| 61.32 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-iodobenzamit                                        | 1,66         | 411,94         | R              |               |                          |             |
| 61.33 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1-metylpyrole-2-carboxamit                            | 1,54         | 289,06         | R              |               |                          |             |
| 61.34 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-(diflometyl)-1-metylpyrazol-4-carboxamit            | 1,41         | 340,07         | R              |               |                          |             |
| 61.35 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-4-metylthiadiazol-5-carboxamit                        | 1,44         | 308,03         | R              |               |                          |             |
| 61.36 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit                            | 1,75         | 325,96         | R              |               |                          |             |
| 61.37 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]thiadiazol-4-carboxamit                                | 1,44         | 293,99         | R              |               |                          |             |
| 61.38 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometoxy)benzamit                              | 1,76         | 370,03         | R              |               |                          |             |
| 61.39 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-4-metoxithiophen-3-carboxamit                         | 1,64         | 322,02         | R              |               |                          |             |
| 61.40 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit                       | 1,66         | 291,02         | R              |               |                          |             |
| 61.41 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-(triflometyl)benzamit                         | 1,69         | 372,04         | R              |               |                          | 114-<br>125 |
| 61.42 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-6-(triflometyl)-2,3-dihydro-1,4-oxathine-5-carboxamit | 1,60         | 378            | R              |               |                          |             |
| 61.43 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-6-metyl-2,3-dihydro-1,4-oxathine-5-carboxamit         | 1,56         | 324,04         | R              |               |                          |             |
| 61.44 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]thiophen-3-carboxamit                          | 1,68         | 369,94         | R              |               |                          |             |
| 61.45 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit                              | 1,43         | 293            | R              |               |                          |             |
| 61.46 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                             | 1,52         | 321,01         | R              |               |                          |             |
| 61.47 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-2-carboxamit                                 | 1,27         | 288,05         | R              |               |                          |             |

| Nhập  | Tên                                                                                    | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đợt) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.48 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-xyanobenzamit                                  | 1,43         | 311,06         | R              |               |                          |            |
| 61.49 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyridin-2-carboxamit                      | 1,63         | 301,06         | R              |               |                          |            |
| 61.50 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-carboxamit | 1,61         | 375,01         | R              |               |                          |            |
| 61.51 | 5-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit                       | 1,71         | 325,97         | R              |               |                          |            |
| 61.52 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]thiophen-3-carboxamit                       | 1,68         | 325,96         | R              |               |                          |            |
| 61.53 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-iodothiophen-3-carboxamit                      | 1,67         | 417,88         | R              |               |                          | 130-132    |
| 61.54 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)thiophen-3-carboxamit             | 1,68         | 360            | R              |               |                          |            |
| 61.55 | 5-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit                 | 1,60         | 370,92         | R              |               |                          |            |
| 61.56 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-metoxypyridin-2-carboxamit                 | 1,43         | 351,01         | R              |               |                          |            |
| 61.57 | 5-xyclopropyl-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-1,2-oxazol-4-carboxamit        | 1,42         | 351,04         | R              |               |                          |            |
| 61.58 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metoxibenzamit                             | 1,76         | 350,03         | R              |               |                          |            |
| 61.59 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit                 | 1,87         | 403,89         | R              |               |                          |            |
| 61.60 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit                  | 1,66         | 398,9          | R              |               |                          |            |
| 61.61 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometylsulfanyl)benzamit              | 1,89         | 419,96         | R              |               |                          |            |
| 61.62 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metylbenzamit                              | 1,71         | 334,03         | R              |               |                          |            |
| 61.63 | 4-xyclopropyl-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]thiadiazol-5-carboxamit         | 1,74         | 368,02         | R              |               |                          |            |
| 61.64 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metyl-furan-3-carboxamit                   | 1,63         | 324,01         | R              |               |                          | 120-120    |
| 61.65 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-flobenzamit                                | 1,73         | 338,02         | R              |               |                          |            |
| 61.66 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-6-flobenzamit                          | 1,71         | 371,98         | R              |               |                          | 84-85      |
| 61.67 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit                         | 1,61         | 325,96         | R              |               |                          |            |

| Nhập  | Tên                                                                                                | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(độc) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.68 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metoxymethylbenzamid                          | 1,64         | 368,03         | R              |               |                          |            |
| 61.69 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-methylbenzamid                                | 1,72         | 352,02         | R              |               |                          |            |
| 61.70 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-methylpyrazin-2-carboxamid                          | 1,60         | 336,03         | R              |               |                          |            |
| 61.71 | 2,6-diclo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]benzamid                                     | 1,76         | 387,94         | R              |               |                          |            |
| 61.72 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-1H-pyrole-2-carboxamid                                | 1,50         | 309,01         | R              |               |                          |            |
| 61.73 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-4-methyl-1,3-oxazol-5-carboxamid                      | 1,47         | 325,03         | R              |               |                          |            |
| 61.74 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-methyl-1,2-thiazol-4-carboxamid                     | 1,52         | 340,99         | R              |               |                          | 98-99      |
| 61.75 | 6-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-1-oxidopyridin-1-ium-2-carboxamid               | 1,63         | 370,99         | R              |               |                          |            |
| 61.76 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-1-methylpyrole-2-carboxamid                           | 1,65         | 323,03         | R              |               |                          |            |
| 61.77 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-3-(diflometyl)-1-methylpyrazol-4-carboxamid           | 1,54         | 374,02         | R              |               |                          |            |
| 61.78 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-4-methylthiadiazol-5-carboxamid                       | 1,57         | 341,98         | R              |               |                          |            |
| 61.79 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamid                            | 1,86         | 359,92         | R              |               |                          |            |
| 61.80 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]thiadiazol-4-carboxamid                                | 1,57         | 327,98         | R              |               |                          |            |
| 61.81 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                               | 1,86         | 403,98         | R              |               |                          |            |
| 61.82 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-4-metoxymethylthiophen-3-carboxamid                   | 1,73         | 355,99         | R              |               |                          |            |
| 61.83 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-5-methyl-1,2-oxazol-4-carboxamid                      | 1,52         | 325,02         | R              |               |                          |            |
| 61.84 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-(triflometyl)benzamid                         | 1,78         | 406,01         | R              |               |                          |            |
| 61.85 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-6-(triflometyl)-2,3-dihydro-1,4-oxathine-5-carboxamid | 1,70         | 411,97         | R              |               |                          |            |
| 61.86 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-6-methyl-2,3-dihydro-1,4-oxathine-5-carboxamid        | 1,67         | 358            | R              |               |                          | 79-84      |
| 61.87 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]thiophen-3-carboxamid                          | 1,79         | 403,89         | R              |               |                          |            |
| 61.88 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-dichlorophenyl)xyclobutyl]-1,3-thiazol-4-carboxamid                              | 1,55         | 326,97         | R              |               |                          |            |

| Nhập   | Tên                                                                                        | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đợt) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.89  | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]benzamid                                    | 1,71         | 353,98         | R              |               |                          |            |
| 61.90  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-2-carboxamid                            | 1,39         | 322            | R              |               |                          |            |
| 61.91  | 2-xyano-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]benzamid                                  | 1,55         | 345,01         | R              |               |                          |            |
| 61.92  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyridin-2-carboxamid                      | 1,76         | 335,02         | R              |               |                          |            |
| 61.93  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-carboxamid | 1,72         | 408,97         | R              |               |                          |            |
| 61.94  | 5-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamid                       | 1,81         | 359,97         | R              |               |                          |            |
| 61.95  | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]thiophen-3-carboxamid                       | 1,79         | 359,93         | R              |               |                          |            |
| 61.96  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-iodothiophen-3-carboxamid                      | 1,77         | 451,84         | R              |               |                          |            |
| 61.97  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)thiophen-3-carboxamid             | 1,78         | 393,94         | R              |               |                          |            |
| 61.98  | 5-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-1,3-thiazol-4-carboxamid                 | 1,73         | 404,88         | R              |               |                          |            |
| 61.99  | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamid              |              |                |                | 6,29          | J                        | 128-129    |
| 61.100 | N-[(1S,2S)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamid  |              |                |                | 5,46          | I                        | 74-75      |
| 61.101 | N-[(1S,2S)-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid  |              |                |                | 4,66          | H                        |            |
| 61.102 | N-[(1S,2S)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid  |              |                |                | 5,45          | L                        | 120-121    |
| 61.103 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamid                                |              |                |                | 3,00          | M                        | 102-104    |
| 61.104 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamid                          |              |                |                | 2,89          | N                        | 89-91      |
| 61.105 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-4-metyl-furan-3-carboxamid                           |              |                |                |               |                          | 65-67      |
| 61.106 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-4-metyl-furan-3-carboxamid                       |              |                |                |               |                          | 93-94      |
| 61.107 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,4-dimetyl-furan-3-carboxamid                   |              |                |                |               |                          | 94-96      |
| 61.108 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyridin-2-carboxamid                      | 1,58         | 303,02         | A              |               |                          |            |
| 61.109 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-metylbenzamid                                  | 1,55         | 302,02         | A              |               |                          |            |
| 61.110 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-2-carboxamid                            | 1,23         | 289,98         | A              |               |                          |            |

| Nhập   | Tên                                                                                     | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(độc) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.111 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)furan-3-carboxamit                 |              |                |                |               |                          | 128-130    |
| 61.112 | 5-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyrimidin-4-carboxamit                   | 1,38         | 323,99         | A              |               |                          |            |
| 61.113 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]benzamit                                 | 1,55         | 321,99         | A              |               |                          |            |
| 61.114 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-4-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit           | 1,43         | 357,15         | A              |               |                          |            |
| 61.115 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit                          | 1,43         | 293,95         | A              |               |                          |            |
| 61.116 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]benzamit                               | 1,57         | 365,94         | A              |               |                          |            |
| 61.117 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-6-flobenzamit                           | 1,55         | 339,99         | A              |               |                          |            |
| 61.118 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-metylbenzamit                         | 1,57         | 320,03         | A              |               |                          |            |
| 61.119 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyrazin-2-carboxamit                   | 1,41         | 304,02         | A              |               |                          |            |
| 61.120 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridazin-3-carboxamit                         | 1,28         | 290            | A              |               |                          |            |
| 61.121 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-flobenzamit                                 | 1,57         | 306            | A              |               |                          |            |
| 61.122 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-4-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit         | 1,46         | 358,01         | A              |               |                          |            |
| 61.123 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-4-metyl-1,3-oxazol-5-carboxamit               | 1,29         | 293,03         | A              |               |                          |            |
| 61.124 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-flopyridin-2-carboxamit                     | 1,43         | 307,08         | A              |               |                          |            |
| 61.125 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-iodobenzamit                                | 1,60         | 413,94         | A              |               |                          |            |
| 61.126 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-1-metylpyrole-2-carboxamit                    | 1,49         | 291,02         | A              |               |                          |            |
| 61.127 | 3-(diflometyl)-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-1-metylpyrazol-4-carboxamit    | 1,38         | 342,05         | A              |               |                          |            |
| 61.128 | 2-axetyl-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit                  | 1,33         | 331,05         | A              |               |                          |            |
| 61.129 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit                    | 1,69         | 327,96         | A              |               |                          |            |
| 61.130 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit               | 1,62         | 293,03         | A              |               |                          |            |
| 61.131 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-flo-6-(triflometyl)benzamit                 | 1,64         | 374            | A              |               |                          | 100-101    |
| 61.132 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-6-metyl-2,3-dihydro-1,4-oxathine-5-carboxamit | 1,51         | 326,02         | A              |               |                          |            |

| Nhập   | Tên                                                                            | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(độc) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C)  |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|-------------|
| 61.133 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit            | 1,33         | 323            | A              |               |                          | 130-<br>133 |
| 61.134 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]thiophen-3-carboxamit         | 1,62         | 371,91         | A              |               |                          |             |
| 61.135 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2,6-diflobenzamit                    | 1,49         | 324,09         | A              |               |                          |             |
| 61.136 | 5-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit     | 1,55         | 372,9          | A              |               |                          |             |
| 61.137 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)thiophen-3-carboxamit | 1,64         | 362,06         | A              |               |                          |             |
| 61.138 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit             | 1,38         | 294,97         | A              |               |                          |             |
| 61.139 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]thiophen-3-carboxamit           | 1,62         | 327,96         | A              |               |                          |             |
| 61.140 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-metylpyridin-3-carboxamit          | 0,98         | 303,22         | A              |               |                          | 147-<br>149 |
| 61.141 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit            | 1,46         | 322,99         | A              |               |                          | 102-<br>103 |
| 61.142 | 2-xyano-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]benzamit                      | 1,38         | 313,03         | A              |               |                          |             |
| 61.143 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]thiophen-2-carboxamit         | 1,71         | 371,9          | A              |               |                          |             |
| 61.144 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-metyl-furan-3-carboxamit           | 1,47         | 292,15         | A              |               |                          |             |
| 61.145 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-metyl-1,2-thiazol-4-carboxamit     | 1,34         | 309,01         | A              |               |                          |             |
| 61.146 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamit          | 1,49         | 366,94         | A              |               |                          |             |
| 61.147 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-iodothiophen-3-carboxamit          | 1,62         | 419,99         | A              |               |                          |             |
| 61.148 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-4-metyl-furan-3-carboxamit           | 1,55         | 292,09         | A              |               |                          |             |
| 61.149 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)benzamit              | 1,01         | 356            | B              | 6,02          | S                        | 83-85       |
| 61.150 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit            | 0,91         | 324            | B              | 6,43          | T                        | 123-<br>124 |
| 61.151 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit  | 1,57         | 357,2          | A              |               |                          | 106-<br>108 |

| Nhập   | Tên                                                                                 | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đọc) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.152 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-metylpyridazin-4-carboxamit             | 0,90         | 336            | B              |               |                          |            |
| 61.153 | 4-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,5-dimetylpyrazol-3-carboxamit     | 1,08         | 372            | B              |               |                          |            |
| 61.154 | N-[(1S,2S)-2-(4-flophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit           |              |                |                | 3,70          | H                        | 132-133    |
| 61.155 | N-[(1S,2S)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit         |              |                |                | 3,87          | H                        | 151-152    |
| 61.156 | N-[(1S,2S)-2-(4-bromophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyrazin-2-carboxamit         |              |                |                | 24,23         | O                        | 189-190    |
| 61.157 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2,3,6-triflobenzamit                      |              |                |                |               |                          | 138-140    |
| 61.158 | 2-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3,6-diflobenzamit                   |              |                |                |               |                          | 86-88      |
| 61.159 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3,6-diflobenzamit                 |              |                |                |               |                          | 109-111    |
| 61.160 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxamit           | 1,04         | 325            | B              |               |                          |            |
| 61.161 | 4-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-5-etyl-2-metylpyrazol-3-carboxamit  |              |                |                |               |                          | 107-109    |
| 61.162 | 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamit               | 1,01         | 400            | B              |               |                          |            |
| 61.163 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]pyridazin-4-carboxamit               | 1,43         | 354            | B              |               |                          | 128-129    |
| 61.164 | 3-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]pyridazin-4-carboxamit                   | 1,29         | 322            | B              |               |                          | 152-153    |
| 61.165 | 4-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit | 1,77         | 423            | B              |               |                          | 148-150    |
| 61.166 | 4-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit     | 1,67         | 389            | B              |               |                          | 171-172    |
| 61.167 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-4-(triflometyl)pyridazin-3-carboxamit     | 1,65         | 390            | B              |               |                          | 143-144    |

| Nhập   | Tên                                                                                 | RT<br>(phút) | [M+H]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | RT'<br>(phút) | Chiral<br>Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|---------------|--------------------------|------------|
| 61.168 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-4-(triflometyl)pyridazin-3-carboxamit         | 1,53         | 356               | B              |               |                          | 174-175    |
| 61.169 | 4-clo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit | 1,81         | 423               | B              |               |                          | 122-123    |
| 61.170 | N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit         | 1,46         | 356               | B              |               |                          | 166-167    |
| 61.171 | 4-clo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit     | 1,69         | 389               | B              |               |                          | 129-130    |
| 61.172 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3,6-diflo-2-(triflometyl)benzamit         |              |                   |                |               |                          | 97-98      |
| 61.173 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]furan-3-carboxamit                 | 1,10         | 388               | B              | 10,65         | U                        |            |
| 61.174 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)furan-3-carboxamit         | 1,11         | 378               | B              |               |                          |            |
| 61.175 | N-[(2S,3S)-2-(2,4-diflophenyl)oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamit                  |              |                   |                | 2,27          | P                        | 78-80      |
| 61.176 | N-[(2S,3S)-2-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]oxetan-3-yl]-2-(triflometyl)benzamit      |              |                   |                | 2,39          | Q                        |            |
| 61.177 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-3-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit     | 1,59         | 390               | B              |               |                          | 195-196    |
| 61.178 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(diflometyl)pyridin-3-carboxamit        | 1,00         | 371               | B              |               |                          |            |
| 61.179 | 2-(diflometyl)-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamit        | 0,89         | 339               | B              |               |                          |            |
| 61.180 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]furan-3-carboxamit                 |              |                   |                |               |                          | 109-111    |
| 61.181 | N-[(1S,2S)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflometyl)furan-3-carboxamit         |              |                   |                |               |                          | 91-92      |
| 61.182 | 2-bromo-N-[(1S,2S)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]furan-3-carboxamit                     |              |                   |                |               |                          | 150-152    |

Bảng 62

| Nhập  | Tên                                                                                        | RT<br>(phút) | [M+h]<br>(đơn vị) | Phương<br>pháp | MP<br>(°C) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|------------|
| 62.1  | N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-2-(triflophenyl)benzamid                     | 1,03         | 356               | B              | 116-120    |
| 62.2  | 3-clo-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyrazin-2-carboxamid                    | 0,93         | 324               | B              | 150-152    |
| 62.3  | N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-1-metyl-3-(triflophenyl)pyrazol-4-carboxamid | 0,96         | 360               | B              | 133-135    |
| 62.4  | 3-bromo-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamid                  | 0,98         | 367               | B              | 134-137    |
| 62.5  | 3-clo-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-2-carboxamid                    | 0,97         | 323               | B              | 122-123    |
| 62.6  | 2-clo-N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]pyridin-3-carboxamid                    | 0,9          | 323               | B              | 128-130    |
| 62.7  | N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl]-3-(triflophenyl)pyridin-2-carboxamid         | 0,99         | 357               | B              | 82-86      |
| 62.8  | N-[(1,2 trans)-2-[4-(diflometoxy)phenyl]xyclobutyl]-2-(triflophenyl)benzamid               | 1,8          | 386               | B              |            |
| 62.9  | N-[(1,2 trans)-2-[4-(diflometoxy)phenyl]xyclobutyl]-2,6-diflo-benzamid                     | 1,74         | 354               | B              |            |
| 62.10 | N-[(1,2 trans)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)xyclobutyl]-2-(triflophenyl)benzamid                  |              |                   |                | 128-130    |
| 62.11 | N-[(1,2 trans)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)xyclobutyl]-2,6-diflo-benzamid                        |              |                   |                | 117-119    |
| 62.12 | N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflophenyl)benzamid                     |              |                   |                | 147-148    |
| 62.13 | N-[(1,2 trans)-2-phenylxyclobutyl]-2-(triflophenyl)benzamid                                |              |                   |                | 95-98      |
| 62.14 | N-[(1,2 trans)-2-(4-clophenyl)xyclobutyl]-2-(triflophenyl)benzamid                         |              |                   |                | 117-119    |
| 62.15 | N-[(1,2 trans)-2-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl]-2-(triflophenyl)pyridin-3-carboxamid         |              |                   |                | 112-115    |

Các phương pháp phân tích

Phương pháp A

Khối phổ kế ACQUITY SQD từ Nước (Khối phổ kế bốn cực đơn)

Phương pháp ion hóa: Phun điện

Phân cực: các ion dương

Mao quản (kV) 3,00, Côn (V) 20,00, Thiết bị chiết (V) 3,00, Nhiệt độ ban đầu (°C) 150, Nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 400, Lưu lượng khí côn (L/Giờ) 60, Lưu lượng khí cân solvat hóa (L/Giờ) 700

Dải khối lượng: 100 đến 800 Da

Dải độ dài sóng DAD (nm): 210 đến 400

Phương pháp nước ACQUITY UPLC với các điều kiện gradien HPLC sau đây

(Dung môi A: Nước/Metanol 9:1, 0,1% axit formic và Dung môi B: Axetonitril, 0,1% axit formic)

| Thời gian<br>(phút) | A (%) | B (%) | Tốc độ lưu<br>lượng<br>(ml/phút) |
|---------------------|-------|-------|----------------------------------|
| 0                   | 100   | 0     | 0,75                             |
| 2,5                 | 0     | 100   | 0,75                             |
| 2,8                 | 0     | 100   | 0,75                             |
| 3,0                 | 100   | 0     | 0,75                             |

Kiểu cột: cột nước ACQUITY UPLC HSS T3; Chiều dài cột: 30mm; Đường kính trong của cột: 2,1mm; Kích thước hạt: 1,8 micron; Nhiệt độ: 60°C.

Phương pháp B

Phổ được ghi trên máy đo khối phổ từ Nước (máy khối phổ tứ cực đơn SQD hoặc ZQ) được trang bị nguồn phun điện tử (Độ phân cực: Ion dương hoặc âm, Mao dẫn: 3,00 kV, Dải Côn: 30-60 V, Bộ chiết: 2,00 V, nhiệt độ nguồn: 150°C, Nhiệt độ cân solvat hóa: 350°C, Lưu lượng khí côn: 0 L/Giờ, Luồng Khí Khử solvat: 650 L/Giờ, khoảng khối lượng: 100 đến 900 Da) và Acquity UPLC có từ Nước: Bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Bộ tiết lưu dung môi, bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Cột: Nước UPLC HSS T3, 1,8Lm, 30 x 2,1mm, Nhiệt độ: 60°C, khoảng bước sóng DAD (nm): 210 đến 500, Gradien dung môi: A =

nước + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, B= Axetonitril + 0,05% HCOOH: gradien: gradien: 0 phút 0% B, 100%A; 1,2-1,5phút 100% B; Lưu lượng (ml/phút) 0,85

#### Phương pháp C (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 240nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: EtOH 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp D (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 277nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: EtOH 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp E (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IE, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 220nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 70:30, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp F (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: EtOH:Et<sub>2</sub>NH 70:30:0,1, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp G

Phổ được ghi trên máy đo khối phổ từ Nước (máy khối phổ tứ cực đơn SQD hoặc ZQ) được trang bị nguồn phun điện tử (Độ phân cực: Ion dương hoặc âm, Mao dẫn: 3,00 kV, Dải Côn: 30-60 V, Bộ chiết: 2,00 V, nhiệt độ nguồn: 150°C, Nhiệt độ cân solvat hóa: 350°C, Lưu lượng khí côn: 0 L/Giờ, Luồng Khí Khử solvat: 650 L/Giờ, khoảng khối lượng: 100 đến 900 Da) và Acquity UPLC có từ Nước: Bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Bộ tiết lưu dung môi, bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Cột: Nước UPLC HSS T3, 1,8Lm, 30 x 2,1mm, Nhiệt độ: 60°C, khoảng bước sóng DAD (nm): 210 đến 500, Gradien dung môi: A =

nước + 5% MeOH + 0,05% HCOOH, B= Axetonitril + 0,05% HCOOH: gradien:  
gradien: 0 phút 0% B, 100%A; 2,7-3,0 phút 100% B; Lưu lượng (ml/phút) 0,85

Phương pháp H (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: EtOH 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp I (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 90:10, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp J (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 250nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp K (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 270nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 90:10, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp L(bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IA, dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 90:10, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp M (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak ID, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 265nm, dung môi: TBME đẳng dòng: EtOH 99:01, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp N (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IA, dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 270nm, dung môi: TBME đẳng dòng: EtOH 99,5:0,5, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp O (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 95:05, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp P (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: AcOEt 70:30, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp Q (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: AcOEt 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

#### Phương pháp R

ZQ2000 Khối phổ kế từ Nước (Khối phổ kế tứ cực đơn)

Phương pháp ion hóa: Phun điện

Phân cực: các ion dương

Mao quản (kV) 3,5, Côn (V) 60.00, Thiết bị chiết (V) 3,00, Nhiệt độ ban đầu (°C) 150, Nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 350, Lưu lượng khí côn (L/Giờ) 50, Lưu lượng khí cân solvat hóa (L/Giờ) 800

Dải khối lượng: 140 đến 800 Da

Dải độ dài sóng DAD (nm): 210 đến 400

Phương pháp nước ACQUITY UPLC với các điều kiện gradien HPLC sau đây

(Dung môi A: Nước/Metanol 9:1, 0,1% axit formic và dung môi B: Axetonitril, 0,1% axit formic)

| Thời gian<br>(phút) | A (%) | B (%) | Tốc độ lưu<br>lượng<br>(ml/phút) |
|---------------------|-------|-------|----------------------------------|
| 0                   | 100   | 0     | 0,75                             |
| 2,5                 | 0     | 100   | 0,75                             |
| 2,8                 | 0     | 100   | 0,75                             |
| 3,0                 | 100   | 0     | 0,75                             |

Kiểu cột: cột nước ACQUITY UPLC HSS T3; Chiều dài cột: 30mm; Đường kính trong của cột: 2,1mm; Kích thước hạt: 1,8 micron; Nhiệt độ: 60°C.

Phương pháp S (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak ID, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 260nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: AcOEt 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp T (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 270nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: EtOH 80:20, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp U (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 265nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: AcOEt 90:10, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp V (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak ID, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 225nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH 90:10, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp W (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak ID, chiều dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 270nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: EtOH: Et<sub>2</sub>NH 95:5:0,1, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp X (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IA, dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 230nm, dung môi: TBME đẳng dòng: EtOH 98:2, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp Y (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IA, dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 227nm, dung môi: EtOH.MeOH đẳng dòng 50:50, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp Z (bất đối)

Nước UPLC – HClass từ Nước: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ và bộ dò PDA

Cột: Chiralpak IA, dài (mm) 100, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt ( $\mu$ ) 3, độ dài sóng (nm): 265nm, dung môi: Heptan đẳng dòng: iPrOH: Et<sub>2</sub>NH 95:5:0,1, thể tích bơm 2 $\mu$ l, lưu lượng (ml/phút) 1,0

Phương pháp AA (GC bất đối)

GC bất đối được thực hiện trên Thermo Focus GC Ultra, với cột từ Astec ChiralDEX BDM được hợp nhất silic oxit Cột mao dẫn: 30m, diam: 0,25mm, 0,25 $\mu$ m, lưu lượng H<sub>2</sub> 1,0ml/phút, nhiệt độ vòi phun: 220°C, Bò dò FID: nhiệt độ bộ dò: 220°C, phương pháp: bắt đầu ở 150°C, giữ 5 phút 5°C/phút cho đến 200°C, giữ 3 phút, tổng thời gian 18 phút.

Các ví dụ sinh học:

*Meloidogyne spp.* (Giun tròn hạch rễ)

Thuốc diệt giun tròn, hoạt tính tiếp xúc, ngăn ngừa

Giấy lọc (9cm x 4,5cm) với túi nhỏ được đặt vào trong túi chất dẻo (12cm x 6cm). Một hạt dưa chuột cv. Toshka được đặt vào giữa túi giấy lọc của tất cả các túi cần cho thử nghiệm. Hạt dưa chuột trong túi nhỏ được xử lý với các dung dịch thử nghiệm ở 200ppm bằng cách nhỏ bằng pipet dung dịch trực tiếp lên các hạt dưa chuột trong túi giấy lọc trong túi nhỏ. Trước khi áp dụng, hợp chất dung dịch được điều chế

hai lần ở nồng độ yêu cầu và huyền phù trứng được điều chế bằng dung dịch dinh dưỡng FORL 3000 trứng/ 0,5ml. Sau khi áp dụng toàn bộ xử lý, 3000 trứng (trong 0,5ml dung dịch dinh dưỡng FORL) được hút vào trong túi. Các túi được ủ trong phòng ẩm trong mười hai ngày và được tưới nước thường xuyên để duy trì độ ẩm của giấy lọc tốt cần thiết để phát triển hệ rễ dưa chuột. Sau khoảng thời gian này, giấy lọc chứa cây dưa chuột con này mầm được lấy ra từ túi chất dẻo để đánh giá số lượng mụn cây được tạo ra bởi *Meloidogyne spp.* trên mỗi hệ rễ cây. Tính gây độc thực vật đo được theo sự giảm sinh trưởng của cây dưa chuột con được nhô ra so với mẫu đối chứng.

Các hợp chất sau thể hiện sự giảm nhiều hơn 80% mụn cây so với đối chứng không được xử lý:

60.5, 60.6, 60.8, 60.9, 60.10, 60.12, 60.13, 60.14, 60.15, 60.16, 60.18, 60.19, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.31, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.39, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.112, 60.122, 60.123, 60.126, 60.127, 60.128, 60.129, 60.130, 60.131, 60.132, 60.133, 60.134, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.143, 60.144, 60.146, 60.163, 60.165, 60.166, 60.168, 60.171, 60.172, 60.176, 60.177, 60.178, 60.179, 60.180, 60.181, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.187, 60.188, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.214, 60.233, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.240, 60.241, 60.242, 60.243, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.5, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.41, 61.60, 61.64, 61.66, 61.68, 61.69, 61.76, 61.77, 61.95, 61.99

*Heterodera schachtii* (giun tròn ký sinh ở nang củ cải đường), Thuốc diệt giun tròn, hoạt tính tiếp xúc

Nồng độ sử dụng được thử nghiệm của mỗi hợp chất là 200 ppm. Tất cả các dung dịch được đưa về nồng độ 400 ppm, tương ứng, khi chúng được pha loãng liên tiếp bằng cách bổ sung lượng đương lượng nước chứa giun tròn mới lớn. Sau khi điều chế huyền phù này, 1ml mỗi huyền phù và dịch cô đặc được chuyển vào đĩa thử nghiệm 16 lỗ với tổng số 3 lần lặp lại cho mỗi xử lý. Khoảng 500 con *Heterodera schachtii* mới lớn được bổ sung vào 1ml nước cho mỗi lỗ. Giun tròn trong nước được dùng làm đối chứng. Các đĩa được đặt trong hộp tối và được giữ ở nhiệt độ trong phòng. Giun

tròn liệt được xác định sau 24 giờ ủ ở 25°C trong bóng tối. Giun tròn thể hiện không chuyển động được xem là bất động.

Các hợp chất sau thể hiện sự bất động của giun tròn lớn hơn 75% so với đối chứng không được xử lý:

60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 60.10, 60.11, 60.15, 60.16, 60.18, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.24, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.31, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.39, 60.40, 60.42, 60.43, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.58, 60.59, 60.60, 60.61, 60.62, 60.63, 60.64, 60.65, 60.66, 60.67, 60.68, 60.69, 60.70, 60.71, 60.72, 60.73, 60.74, 60.75, 60.78, 60.79, 60.86, 60.88, 60.89, 60.90, 60.93, 60.94, 60.95, 60.96, 60.97, 60.98, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.111, 60.112, 60.113, 60.114, 60.116, 60.134, 60.135, 60.136, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.142, 60.143, 60.144, 60.146, 60.149, 60.165, 60.166, 60.167, 60.168, 60.169, 60.176, 60.178, 60.179, 60.180, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.186, 60.187, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.199, 60.203, 60.204, 60.219, 60.229, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.241, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.11, 61.14, 61.15, 61.21, 61.22, 61.23, 61.24, 61.25, 61.26, 61.36, 61.41, 61.46, 61.47, 61.52, 61.53, 61.54, 61.56, 61.58, 61.59, 61.60, 61.62, 61.64, 61.65, 61.66, 61.68, 61.69, 61.70, 61.72, 61.73, 61.74, 61.76, 61.77, 61.79, 61.81, 61.83, 61.84, 61.85, 61.86, 61.87, 61.88, 61.89, 61.90, 61.91, 61.92, 61.93, 61.95, 61.96, 61.97, 61.98, 61.99, 61.100, 61.101, 61.102, 61.103, 61.104, 61.106, 61.108, 61.109, 61.110, 61.113, 61.114, 61.116, 61.117, 61.118, 61.119, 61.121, 61.122, 61.124, 61.125, 61.126, 61.127, 61.129, 61.131, 61.133, 61.136, 61.137, 61.140, 61.141, 61.143, 61.144, 61.146, 61.151, 61.154, 61.155, 61.156, 61.158, 61.159, 61.162, 61.167, 61.172, 61.173, 61.174, 61.175, 61.176

*Meloidogyne spp.* (Giun tròn hạch rỗ)

Thuốc diệt giun tròn, hoạt tính tiếp xúc, ngăn ngừa

Hạt dưa chuột cv. Toshka được gieo trực tiếp trong các bình đồ đầy nền cát. Sáu ngày sau, các bình được xử lý mỗi bình với 5ml huyền phù WP10 của hợp chất thử nghiệm. Sau đó, các bình được ủ với 3000 trứng *M. incognita*. Thử nghiệm được thu mười bốn ngày sau khi áp dụng thử nghiệm và chủng ngừa. Các mụn rỗ được đánh giá theo chỉ số mụn cây của Zeck (Zeck W.M. (1971) Ein Bonitierungsschema

zur Feldauswertung von Wurzelgallenbefall. Pflanzenschutznachrichten Bayer 24,1: 144-147.). Tính gây độc thực vật đo được theo sự giảm sinh trưởng của cây dưa chuột con nhô ra so với đối chứng.

Các hợp chất sau thể hiện sự giảm mụn rỗ nhiều hơn 80% so với đối chứng không được xử lý:

60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.9, 60.10, 60.12, 60.13, 60.14, 60.15, 60.16, 60.18, 60.19, 60.20, 60.21, 60.22, 60.23, 60.24, 60.26, 60.27, 60.28, 60.29, 60.30, 60.31, 60.32, 60.33, 60.34, 60.35, 60.37, 60.39, 60.40, 60.41, 60.44, 60.45, 60.46, 60.47, 60.48, 60.49, 60.50, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.103, 60.104, 60.105, 60.106, 60.107, 60.108, 60.109, 60.110, 60.111, 60.112, 60.113, 60.115, 60.116, 60.122, 60.125, 60.126, 60.127, 60.128, 60.129, 60.130, 60.131, 60.132, 60.133, 60.134, 60.135, 60.136, 60.137, 60.138, 60.139, 60.140, 60.142, 60.143, 60.144, 60.146, 60.148, 60.149, 60.151, 60.155, 60.163, 60.165, 60.166, 60.168, 60.171, 60.172, 60.176, 60.177, 60.178, 60.179, 60.180, 60.181, 60.182, 60.183, 60.184, 60.185, 60.187, 60.188, 60.190, 60.191, 60.192, 60.193, 60.194, 60.195, 60.214, 60.233, 60.234, 60.235, 60.236, 60.237, 60.238, 60.239, 60.240, 60.241, 60.242, 60.243, 60.244, 60.245, 60.246, 61.1, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 61.10, 61.14, 61.15, 61.16, 61.17, 61.18, 61.20, 61.21, 61.22, 61.23, 61.24, 61.25, 61.26, 61.32, 61.38, 61.41, 61.44, 61.48, 61.49, 61.53, 61.54, 61.55, 61.58, 61.59, 61.60, 61.62, 61.64, 61.65, 61.66, 61.67, 61.68, 61.69, 61.70, 61.73, 61.74, 61.77, 61.79, 61.81, 61.84, 61.85, 61.86, 61.87, 61.88, 61.89, 61.90, 61.92, 61.95, 61.96, 61.97, 61.98, 61.99, 61.104, 61.106

*Meloidogyne spp.* (Giun tròn hạch rỗ)

Thuốc diệt giun tròn, hoạt tính tiếp xúc, ngăn ngừa

Cà chua có vỏ cv. Hạt Roter Gnom được gieo ở độ sâu 0,5 đến 1cm trong bình 45ml được đổ đầy đất ruộng. Sau đó các bình này được cho gây hại bởi giun tròn bằng cách hút bằng pipet 2000 trứng của loài *Meloidogyne spp.* trong 2ml huyền phù lên đỉnh hạt. Các hồ gieo hạt được đổ đầy đất sau đó. Việc đánh giá tính gây độc thực vật (theo%) và mụn rỗ xuất hiện 28 ngày sau khi ủ. Rỗ được rửa hết đất vụn và chỉ số mụn cây được đánh giá theo Zeck 1971 ở qui mô từ 0 đến 7.

Tỷ lệ xử lý hạt: 1mg AI/hạt

Các hợp chất sau thể hiện sự giảm nhiều hơn 80% mụn cây so với đối chứng không được xử lý:

60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 60.48, 60.49, 60.51, 60.56, 60.107, 60.108, 60.126, 60.129, 60.134, 60.214, 60.236, 60.241, 60.245, 61.1, 61.3, 61.5, 61.7, 61.10

*Pratylenchus zeae* (giun tròn hại ngô)

Thuốc diệt giun tròn, hoạt tính tiếp xúc, ngăn ngừa

Ngô có vỏ cv. Hạt LG4620 được gieo ở độ sâu 1cm trong bình 45ml với đất (7:3 w/w -hỗn hợp gồm 70% đất ruộng và 30% cát thạch anh). Hai ngày sau khi gieo hạt, các bình được cho gây hại bởi 1500 giun tròn (tất cả giai đoạn) thuộc loài *Pratylenchus zeae* trong 2ml huyền phù trong hai hố bên phải và bên trái hố gieo hạt. Việc đánh giá tính gây độc thực vật (theo%) và số lượng giun tròn trong hệ rễ xuất hiện 7 ngày sau khi ủ. Một phần trên của cây được cắt đi và rễ được rửa hết đất vụn. Giun tròn trong rễ được nhuộm với dung dịch nhuộm fuchsin axit. Giun tròn trong rễ được đếm số lượng dưới ống kính quan sát ở độ phóng đại 40x.

Tỷ lệ xử lý hạt: 1mg AI/hạt

Các hợp chất sau thể hiện sự giảm lớn hơn 80% quần thể giun tròn so với đối chứng không được xử lý:

60.9, 60.38, 60.46, 60.49, 60.52, 60.214, 60.236, 61.1, 61.10

*Heterodera schachtii* (giun tròn ký sinh ở nang củ cải đường)

Thuốc diệt giun tròn, hoạt tính tiếp xúc, ngăn ngừa

Củ cải đường có vỏ cv. Các xung hạt được trồng trong bình 45ml được đổ đất ruộng. Bảy ngày sau khi gieo hạt, các bình được cho gây hại bằng 500 J2 *Heterodera schachtii* trong 2ml huyền phù trong hai hố bên phải và bên trái hố cây con. Việc đánh giá số lượng giun tròn trên mỗi gram rễ xuất hiện 10 ngày sau khi ủ. Một phần trên của cây được cắt bỏ và rễ được rửa sạch đất vụn. Giun tròn trong rễ được nhuộm với dung dịch nhuộm axit fuchsin. Giun tròn có trong rễ được đếm số lượng dưới ống kính quan sát ở độ phóng đại 40x.

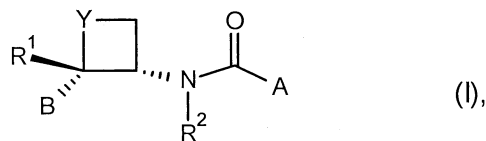
Tỷ lệ xử lý hạt: 0,6mg AI/hạt

Các hợp chất sau thể hiện sự giảm lớn hơn 80% quần thể giun tròn so với đối chứng không được xử lý:

60.6, 60.46, 60.48, 60.49, 60.51, 60.52, 60.53, 60.54, 60.55, 60.56, 60.57, 60.139, 60.244, 61.3, 61.4, 61.10, 61.64, 61.92.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

## 1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó:

Y là O hoặc CH<sub>2</sub>;

A là phenyl hoặc dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>3</sub> và dị vòng thơm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>4</sub>;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> là hydro, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; C1-C4 alkyl, xyano, C1-C4 haloalkyl hoặc halogen;

R<sub>2</sub> là hydro, C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxycarbonyl, C2-C4-alkenyl, C2-C4-alkynyl, C1-C4-xyanoalkyl hoặc C3-C6-xycloalkylcarbonyl, C3-C6-xycloalkoxycarbonyl hoặc benzyl;

mỗi R<sub>3</sub> độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R<sub>4</sub> độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R<sub>5</sub> độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-alkylsulfanyl, C1-C4-haloalkylsulfanyl, C1-C4-alkylsulfinyl, C1-C4-haloalkylsulfinyl, C1-C4-alkylsulfonyl, C1-C4-haloalkylsulfonyl, C2-C6-haloalkenyl, C2-C6 haloalkynyl hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R<sub>6</sub>;

mỗi R<sub>6</sub> độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl hoặc C1-C4-alkyloxycarbonyl;

hoặc muối hoặc N-oxit của các hợp chất này.

## 2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

Y là O hoặc CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thienyl hoặc furyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi dị vòng thơm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R4;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy hoặc C1-C4-haloalkylthio;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen, xyano, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, C2-C6-haloalkenyl; hoặc C3-C6-xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R6;

mỗi R6 độc lập với nhau là halogen, C1-C4-alkyl hoặc C1-C4-haloalkyl.

### 3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrazinyl hoặc 4-pyrazolyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R3 và mỗi dị vòng thơm tùy ý được thế bằng một đến ba R4 hoặc nhiều hơn;

B là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R5;

R1 là hydro;

R2 là hydro;

mỗi R3 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl;

mỗi R4 độc lập với nhau là halogen, C1-C2-alkyl hoặc C1-C2-haloalkyl;

mỗi R5 độc lập với nhau là halogen hoặc triflometyl.

### 4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl tùy ý được thế bằng một R3, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl trong đó, pyrazinyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một R4;

B là R8 hoặc R9;

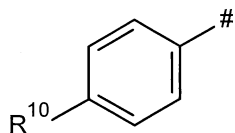
R1 là hydro;

R2 là hydro;

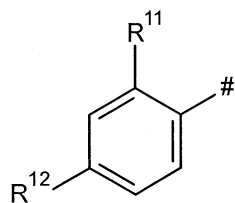
R3 là halogen, metyl, diflometyl hoặc triflometyl;

R4 là clo, bromo, metyl hoặc triflometyl;

R8 là



R9 là



R10 là flo, clo, bromo, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R11 là flo, clo hoặc bromo;

R12 là flo, clo, bromo hoặc triflometyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

Y là CH<sub>2</sub>;

A là phenyl tùy ý được thế bằng một R3, 2-pyrazinyl, 2-pyridyl hoặc 3-pyridyl, trong đó, pyrazinyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một R4;

B là R8 hoặc R9;

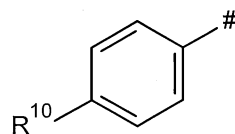
R1 là hydro;

R2 là hydro;

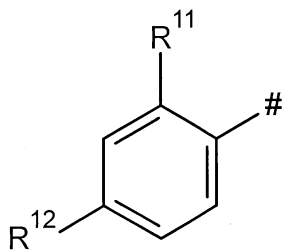
R3 là triflometyl;

R4 là clo hoặc triflometyl;

R8 là



R9 là

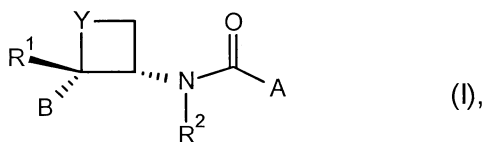


R<sup>10</sup> là clo;

R<sup>11</sup> là flo hoặc clo;

R<sup>12</sup> là clo hoặc triflometyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 1 đến 12 có công thức (I):



trong đó, A, B, Y, R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> như được xác định trong bảng sau:

| Hợp chất | A                          | B                  | Y               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|----------|----------------------------|--------------------|-----------------|----------------|----------------|
| 1        | 2-triflometyl-pyrid-3-yl   | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 2        | 3-triflometyl-pyrazin-2-yl | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 3        | 3-clo-pyrazin-2-yl         | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 4        | 3-triflometyl-pyrid-2-yl   | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 5        | 3-triflometyl-pyrid-2-yl   | 2,4-diflophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 6        | 3-triflometyl-pyrid-2-yl   | 2-clo-4-flo-phenyl | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 7        | 3-clo-pyrid-2-yl           | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 8        | 2-metyl-pyrid-3-yl         | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 9        | 2-bromophenyl              | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 10       | 2-iodophenyl               | 2,4-diclophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 11       | 2-triflometyl-pyrid-3-yl   | 2-clo-4-flo-phenyl | CH <sub>2</sub> | H              | H              |
| 12       | 3-triflometyl-pyrazin-2-yl | 2,4-diflophenyl    | CH <sub>2</sub> | H              | H              |

hoặc muối hoặc N-oxit của nó.

7. Chế phẩm diệt loài gây hại, chế phẩm này ngoài chứa các tá dược bổ trợ, còn chứa lượng có hiệu quả diệt giun tròn của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

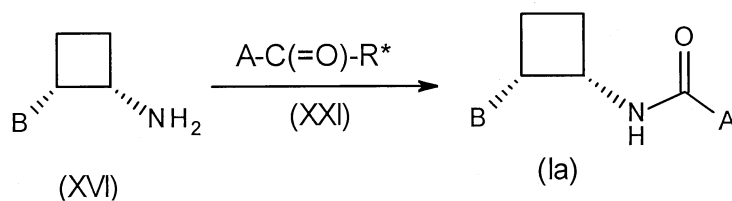
8. Chế phẩm theo điểm 7, chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất có hoạt tính diệt côn trùng, diệt ve, diệt giun tròn và/hoặc diệt nấm.

9. Phương pháp bảo vệ mùa vụ của cây trồng hữu ích chống lại thiệt hại gây ra bởi các sinh vật gây hại là giun tròn, phương pháp này bao gồm bước xử lý thực vật hoặc vùng trồng chúng bằng chế phẩm theo điểm 7 hoặc điểm 8.

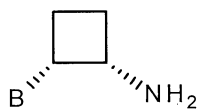
10. Phương pháp bảo vệ vật liệu nhân giống thực vật chống lại thiệt hại gây ra bởi sinh vật gây hại là giun tròn, phương pháp này bao gồm bước xử lý vật liệu này bằng chế phẩm theo điểm 7 hoặc điểm 8.

11. Vật liệu nhân giống thực vật được phủ, trong đó lớp phủ của vật liệu nhân giống thực vật này chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

12. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (Ia) trong đó, Y là CH<sub>2</sub> và R<sub>1</sub> là H, quy trình này bao gồm bước xử lý amin có công thức (XVI) trong đó B là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6 với chất axyl hóa có công thức (IV) trong đó, A là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6 và R\* là halogen, hydroxy hoặc C<sub>1-6</sub>alkoxy;

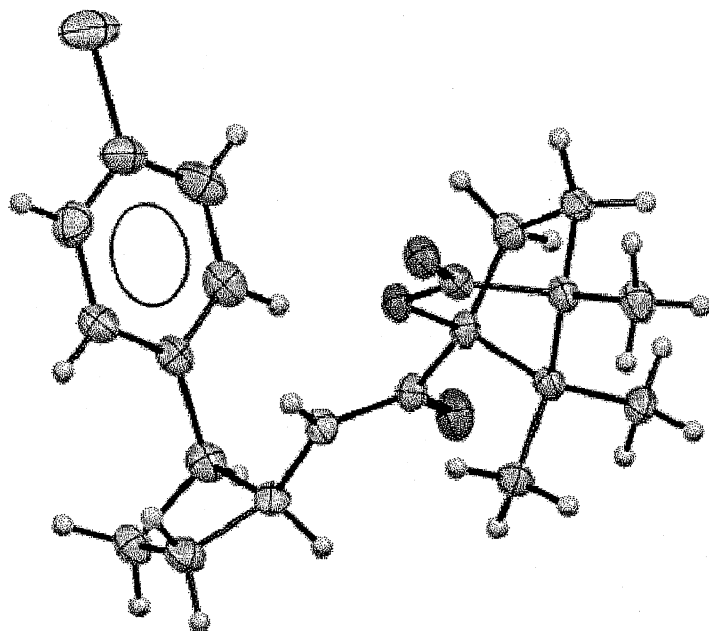


13. Hợp chất có công thức (XVI)

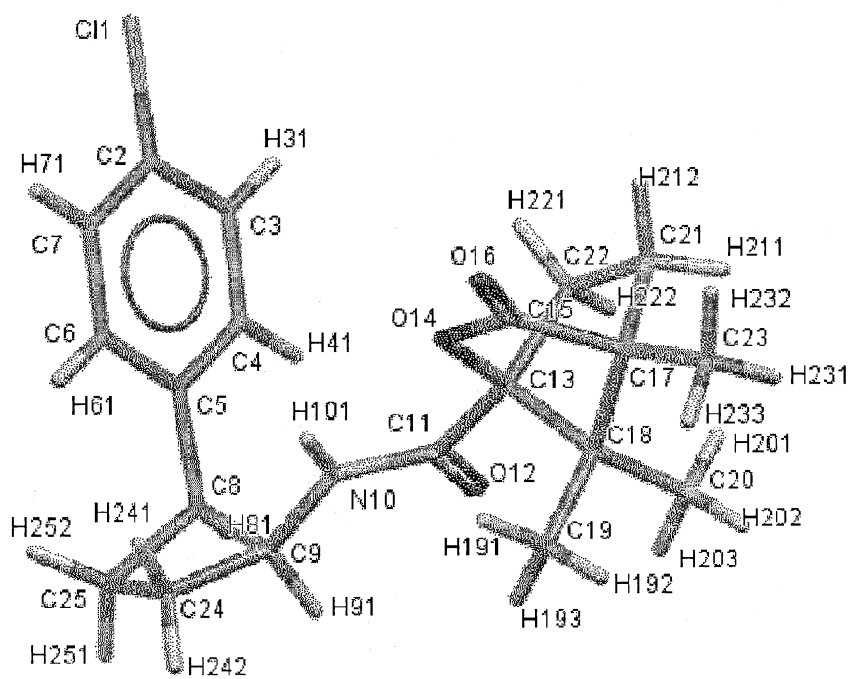


(XVI)

trong đó, B là như được xác định cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6; hoặc muối hoặc N-oxit của nó.



Hình 1



Hình 2