



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

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

(11)



1-0034477

(51)⁷ C07D 401/14; C07D 213/73; C07D 213/74; C07D 417/14; C07D 401/04; C07D 413/14; A01N 43/40; C07D 213/78 (13) B

(21) 1-2018-04499

(22) 16/03/2017

(86) PCT/EP2017/056283 16/03/2017

(87) WO 2017/162521 28/09/2017

(30) 1604969.4 23/03/2016 GB

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/02/2019 371A

(73) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)

Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland

(72) CARTER, Neil, Brian (GB); BRIGGS, Emma (GB); LING, Kenneth (GB);

MORRIS, James, Alan (GB); MORRIS, Melloney (GB); WAILES, Jeffrey, Steven (GB); WILLIAMS, John (GB).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) DẪN XUẤT PYRIDINO-/PYRIMIDINO-PYRIDIN CÓ HOẠT TÍNH DIỆT CỎ

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyridino-/pyrimidino-pyridin hoạt tính diệt cỏ, cũng như các quy trình và các hợp chất trung gian dùng để điều chế các dẫn xuất này. Sáng chế còn mở rộng đến chế phẩm diệt cỏ chứa các dẫn xuất này, cũng như việc sử dụng các hợp chất này và chế phẩm trong kiểm soát sinh trưởng của cây không mong muốn: cụ thể là sử dụng trong kiểm soát cỏ dại, trong mùa vụ của cây có ích.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

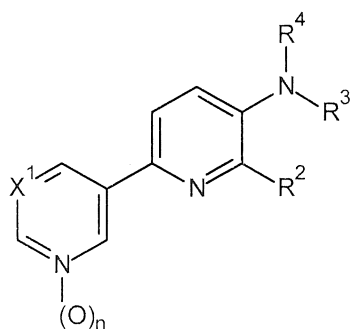
Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyridino-/pyrimidino-pyridin hoạt tính diệt cỏ, cũng như quy trình và các hợp chất trung gian dùng để điều chế các dẫn xuất này. Sáng chế còn mở rộng đến chế phẩm diệt cỏ bao gồm các dẫn xuất này, cũng như việc sử dụng các hợp chất này và chế phẩm trong kiểm soát sinh trưởng của cây không mong muốn: cụ thể là sử dụng trong kiểm soát cỏ dại, trong mùa vụ của cây có ích.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dẫn xuất pyrido-pyridin và pyrimidino-pyridin nhất định được biết từ đơn sáng chế Nhật Bản số JP2014-208631, trong đó chúng được xác nhận có hoạt tính làm chất diệt côn trùng, và cụ thể là chất diệt mạt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế dựa trên phát hiện rằng pyridino-pyridin, và pyrimidino-pyridin, các dẫn xuất có công thức (I) như được xác định ở đây, thể hiện hoạt tính diệt cỏ tốt một cách đáng ngạc nhiên. Do đó, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I):



(I), hoặc muối của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1 ;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-S(O)_pC_1$ - C_6 alkyl, NR^6R^7 , C_1 - C_6 haloalkoxy và C_1 - C_6 haloalkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-S(O)_p(C_1$ - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$;

R^a là hydro hoặc C_1 - C_2 alkyl;

R^b là hydro hoặc C_1 - C_2 alkyl;

R^4 là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$;

R^5 là $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-C_3$ - C_{10} xycloalkyl, -aryl, hoặc -heteroaryl trong đó aryl và heteroaryl đã nêu tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^8 độc lập;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành hệ vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa một phần tùy ý chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử khác độc lập được chọn từ S, O và N, trong đó vòng đã nêu tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 R^8 ;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl và $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl;

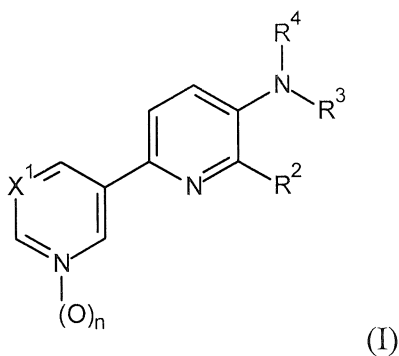
mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkoxy-, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy-, xyano và $S(O)_p(C_1$ - C_6 alkyl);

n bằng 0 hoặc 1;

p là 0, 1, hoặc 2; và

q là 0, 1, hoặc 2, làm chất diệt cỏ.

Các hợp chất nhất định có công thức (I) là mới. Do đó, theo khía cạnh thứ hai sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc CR^1 ;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-S(O)_pC_1$ - C_6 alkyl, NR^6R^7 , C_1 - C_6 haloalkoxy và C_1 - C_6 haloalkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-S(O)_p(C_1$ - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$;

R^a là hydro hoặc C_1 - C_2 alkyl;

R^b là hydro hoặc C_1 - C_2 alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$;

R^5 là $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-C_3$ - C_{10} xycloalkyl, -aryl và -heteroaryl trong đó aryl và heteroaryl đã nêu tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 độc lập;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành hệ vòng có 4-6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa một phần tùy ý chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử khác độc lập được chọn từ S, O và N, trong đó vòng đã nêu tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 ;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkoxy-, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy-, xyano và $S(O)_p(C_1$ - C_6 alkyl);

n bằng 0 hoặc 1;

p là 0, 1, hoặc 2; và

q là 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện là:

(a) R^3 và R^4 đều không phải là H, khi R^2 là metyl, n là 0, và X là N hoặc CR^1 khi R^1 là metoxy, H, flo, xyano hoặc metyl; và

(b) hợp chất có công thức (I) không phải là (i) 2-clo-6-(3-pyridyl)pyridin-3-amin, (ii) 2-flo-6-(3-pyridyl)pyridin-3-amin, (iii) 2-(diflometyl)-6-(3-pyridyl)pyridin-3-amin, hoặc (iv) tert-butyl-N-[2-metyl-6-(3-pyridyl)-3-pyridyl]-carbamat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân hình học khác nhau, hoặc dạng hồ biến khác nhau. Sáng chế bao gồm việc sử dụng của tất cả các chất đồng phân và chất hồ biến này, và hỗn hợp của chúng ở tất cả các tỷ lệ, cũng như các dạng đồng vị như các hợp chất đơ-tơ-ri hóa.

Có thể có trường hợp các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể tạo thành các chất đồng phân quang học và chất đồng phân không đối quang. Trong khi bản mô tả không liên quan đến hóa học lập thể, nhưng sáng chế bao gồm việc sử dụng tất cả các chất đồng phân quang học và chất đồng phân không đối quang này cũng như các chất đồng phân lập thể R và S triệt quang và phân giải, tinh khiết quang học và hỗn hợp khác của chất đồng phân lập thể R và S và muối nông dụng của chúng.

Mỗi gốc alkyl hoặc là một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (như alkoxy, alkylthio, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, hoặc dialkylaminocarbonyl, và tương tự) có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Phổ biến alkyl ví dụ là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, hoặc n-hexyl. Các nhóm alkyl thường là nhóm C_1 - C_6 alkyl (trừ khi đã được xác định hẹp hơn), nhưng tốt hơn là nhóm C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_3 alkyl, và tốt hơn nữa là nhóm C_1 - C_2 alkyl (như metyl).

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*)-. Các gốc alkenyl và alkynyl

có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba ở dạng kết hợp bất kỳ; nhưng tốt hơn là chỉ chứa một liên kết đôi (đối với alkenyl) hoặc chỉ chứa một liên kết ba (đối với alkynyl).

Các gốc alkenyl hoặc alkynyl thường là C₂-C₄ alkenyl hoặc C₂-C₄ alkynyl, đặc biệt hơn là ethenyl (vinyl), prop-2-enyl, prop-3-enyl (allyl), etynyl, prop-3-ynyl (propargyl), hoặc prop-1-ynyl. Tốt hơn là, thuật ngữ xycloalkyl đề cập đến xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "aryl" tốt hơn có nghĩa là phenyl.

Nhóm heteroaryl và vòng heteroaryl (hoặc là một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn, như heteroaryl-alkyl-) là hệ vòng chứa ít nhất một dị nguyên tử và có thể là ở dạng đơn hoặc hai vòng. Tốt hơn là, các vòng đơn sẽ chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thông thường "heteroaryl" là như được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế bao gồm vòng furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, và triazinyl, có thể có hoặc có thể không được thể như được mô tả ở đây.

Halogen (hoặc halo) bao hàm flo, clo, brom hoặc iot. Chất tương tự áp dụng tương ứng cho halogen trong ngữ cảnh các định nghĩa khác, như haloalkyl hoặc halophenyl.

Các nhóm haloalkyl có chiều dài mạch nằm trong khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon là, ví dụ, flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, pentaflloetyl, 1,1-diflo-2,2,2-tricloetyl, 2,2,3,3-tetraflloetyl và 2,2,2-tricloetyl, heptafllo-n-propyl và perfllo-n-hexyl.

Nhóm alkoxy tốt hơn là có chiều dài mạch nằm trong khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Alkoxy ví dụ là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy hoặc chất đồng phân pentyloxy hoặc hexyloxy, tốt hơn là metoxy và etoxy. Cũng cần hiểu rằng hai phần tử thể alkoxy có thể có mặt trên cùng nguyên tử cacbon.

Haloalkoxy ví dụ là flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 1,1,2,2-tetrafloetoxy, 2-floetoxy, 2-cloetoxy, 2,2-difloetoxy hoặc 2,2,2-tricloetoxy, tốt hơn là diflometoxy, 2-cloetoxy hoặc triflometoxy.

C_1-C_6 alkyl-S- (alkylthio) ví dụ là methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio hoặc tert-butylthio, tốt hơn là methylthio hoặc ethylthio.

C_1-C_6 alkyl-S(O)- (alkylsulfinyl) ví dụ là metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, n-butylsulfinyl, isobutylsulfinyl, sec-butylsulfinyl hoặc tert-butylsulfinyl, tốt hơn là metylsulfinyl hoặc etylsulfinyl.

C_1-C_6 alkyl-S(O)₂- (alkylsulfonyl) ví dụ là metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl hoặc tert-butylsulfonyl, tốt hơn là metylsulfonyl hoặc etylsulfonyl.

Các hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành, và/hoặc được sử dụng làm muối nông dụng với amin (ví dụ amoniac, dimetylamin và trietylamin), bazơ của kim loại kiềm và kiềm thổ hoặc bazơ amoni bậc bốn. Trong số các hydroxit, oxit, alkoxit và hydro carbonat và carbonat của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ được sử dụng trong sự hình thành muối, cần nhấn mạnh đến hydroxit, alkoxit, oxit và carbonat của lithi, natri, kali, magiê và canxi, nhưng đặc biệt là natri, magiê và canxi. Muối trimetylsulfoni tương ứng cũng có thể được sử dụng.

Các hợp chất có công thức (I) có thể còn tạo thành (và/hoặc được sử dụng làm) muối nông dụng với các axit hữu cơ và/hoặc vô cơ khác nhau, ví dụ, axetic, propionic, lactic, xitric, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, phthalic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, metansulfonic, naphthalensulfonic, benzensulfonic, toluensulfonic, camphorsulfonic, và axit chấp nhận được tương tự đã biết, khi hợp chất có công thức (I) chứa gốc bazơ.

Trong đó các hợp chất có công thức (I) thích hợp có thể còn ở dạng/được dùng làm N-oxit.

Các hợp chất có công thức (I) có thể còn ở dạng/được dùng làm hydrat mà có thể được tạo ra trong sự hình thành muối.

Các giá trị được ưu tiên của X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n , p và q , là như được đặt dưới đây, và hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể bao gồm kết hợp bất kỳ của các giá trị này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng các giá trị cho bộ phương án cụ thể bất kỳ có thể kết hợp với các giá trị cho bất kỳ bộ phương án khác khi các kết hợp này không loại trừ lẫn nhau.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^1 là N.

Theo một phương án khác của sáng chế, X^1 là CR^1 và R^1 tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, clo, metoxy, diflometoxy và triflometyl. Còn tốt hơn nữa là, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, clo, metoxy và triflometyl.

Tốt hơn là R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xyano, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc phenyl. Tốt hơn nữa là R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xyano $-C(O)OCH_3$, metoxy, hoặc phenyl. Còn tốt hơn nữa là R^2 là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_1 - C_6 haloalkyl. Còn tốt hơn nữa là R^2 là methyl hoặc triflometyl.

Như được đề cập ở trên, mỗi R^3 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$.

Trong đó R^3 hoặc R^4 là $-(CR^aR^b)_qR^5$, ưu tiên theo một bộ phương án R^5 là phenyl hoặc vòng heteroaryl có 5, hoặc 6 cạnh được thể tùy ý như được mô tả ở đây. Tốt hơn nữa là R^5 là vòng phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc triazinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 như được xác định ở đây. Còn tốt hơn nữa là, R^5 là vòng phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc triazinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 . Theo một bộ các phương án, R^5 là vòng phenyl, tùy ý được thế bằng 1-3 R^8 , cụ thể là khi q là 0 hoặc 1.

Theo các phương án được ưu tiên, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CR^aR^b)_qR^5$ (cụ thể là khi R^5 là như được ưu tiên dưới đây). Tốt hơn nữa là, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, phenyl, benzyl, $-(CH_2)C_3$ - C_{10} ycloalkyl, $-CH(CH_3)$ phenyl, $-CH_2C(O)OC_1$ - C_6 alkyl và $-CH(CH_3)C(O)OC_1$ - C_6 alkyl trong đó benzyl và phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (tốt hơn là từ một đến ba ví dụ một, hai hoặc ba) R^8 độc lập. Còn tốt hơn nữa là, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl, -allyl, -but-2-ynyl,

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)-c\text{Pr}$, phenyl, benzyl và $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{phenyl}$ trong đó benzyl và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CF}_3$, F, Cl và $\text{MeO}-$.

Tốt hơn là, R^4 là hydro.

Tốt hơn là, R^5 là $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, phenyl hoặc hệ vòng heteroaryl có 5-10 cạnh, được thế tùy ý như được mô tả ở đây. Tốt hơn nữa là R^5 là hệ vòng phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolopyridinyl, hoặc triazinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 như được xác định ở đây. Theo một bộ các phương án R^5 là vòng phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc triazinyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 , tốt hơn nữa là R^5 là vòng phenyl, tùy ý được thế bằng 1-3 R^8 , cụ thể là khi q là 0 hoặc 1. Theo bộ các phương án khác, R^5 là hệ vòng phenyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl hoặc pyrazolopyridinyl tùy ý được thế bằng 1-3 R^8 .

Theo một phương án cụ thể, R^6 và R^7 đều là hydro. Theo một phương án khác, R^6 là hydro và R^7 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một phương án khác, R^6 và R^7 đều là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$.

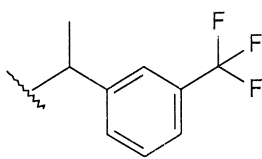
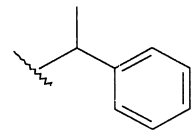
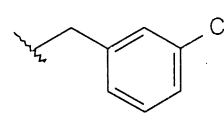
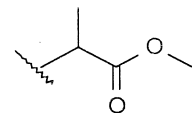
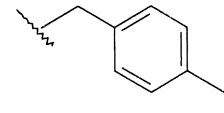
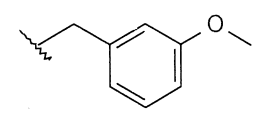
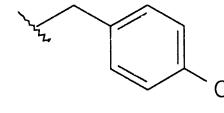
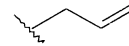
Theo phương án tùy ý của sáng chế, R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng nối với, tạo thành hệ vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa một phần, tốt hơn là có 5 hoặc 6 cạnh, tốt hơn nữa là có 6 cạnh, tùy ý chứa từ 1 hoặc 2 dị nguyên tử khác độc lập được chọn từ S, O và N, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 R^8 độc lập. Các ví dụ của các hệ vòng này bao gồm vòng pyrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, triazolyl, piperidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và piperazinyl. Tốt hơn là theo các phương án này, R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng nối với tạo thành vòng pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc piperazinyl.

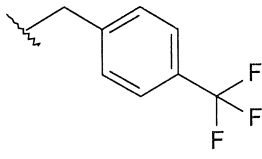
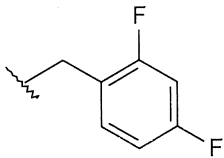
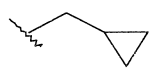
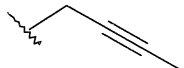
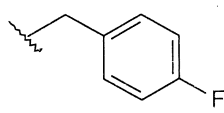
Như được thể hiện ở trên, mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy-}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkoxy-, xyano và $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$. Tốt hơn là mỗi R^8 độc lập là halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy. Tốt hơn nữa là mỗi R^8 độc lập là flo, clo, metyl, triflometyl hoặc metoxy.

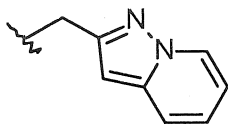
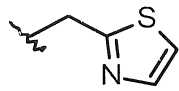
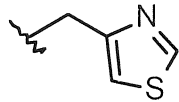
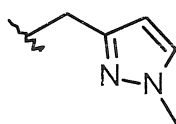
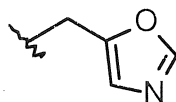
Bảng 1 dưới đây đề xuất 65 ví dụ cụ thể của các hợp chất diệt cỏ có công thức (I) để dùng trong sáng chế.

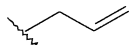
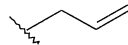
Bảng 1 Các ví dụ cụ thể của các hợp chất có công thức (I) để dùng trong sáng chế

Nhập vào số	X ₁	R ₂	R ₃	R ₄
A1	C-CN	CF ₃	CH ₃	H
A2	C-CN	CF ₃	H	H
A3	C-Cl	CF ₃	H	H
A4	C- OCF ₂ H	CH ₃	H	H
A5	C-F	CF ₃	CH ₃	H
A6	C-CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
A7	C-CF ₃	CF ₃	CH ₃	H
A8	C-F	CH ₃	H	H
A9	C-F	CN	H	H
A10	C- OCH ₃	CF ₃	CH ₃	H
A11	C-H	CF ₃	CH ₃	H
A12	C-CF ₃	CH ₃	H	H
A13	C- OCH ₃	CH ₃	H	H
A14	N	CH ₃	H	H
A15	N	CH ₃	CH ₃	H

Nhập vào số	X ₁	R ₂	R ₃	R ₄
A16	C-F	CF ₃		H
A17	C-F	CF ₃		H
A18	C-F	CF ₃		H
A19	C-F	CF ₃		H
A20	C-F	CF ₃		H
A21	C-F	CF ₃	CH ₂ Ph	H
A22	C-F	CF ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H
A23	C-F	CF ₃		H
A24	C-F	CF ₃		H
A25	C-F	CF ₃		H

Nhập vào số	X ₁	R ₂	R ₃	R ₄
A26	C-F	CF ₃		H
A27	C-F	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H
A28	C-F	CF ₃		H
A29	C-F	CF ₃		H
A30	C-F	CF ₃		H
A31	C-F	CF ₃		H
A32	C-F	CF ₃	Ph	H
A33	C-F	CF ₃	H	H
A34	N	CF ₃	CH ₃	H
A35	N	CF ₃	H	H
A36	C-H	CH ₃	H	H
A38	C-F	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A39	C-F	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
A40	C-F	CF ₃	-(CH ₂) ₄ -	
A41	C-F	CO ₂ CH ₃	H	H
A42	C-F	CF ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	H

Nhập vào số	X ₁	R ₂	R ₃	R ₄
A43	C-F	OCH ₃	H	H
A44	N	CN	H	H
A45	C-F	CF ₃	xyclohexyl	H
A46	C-F	CF ₃	xyclopropyl	H
A47	C-F	CF ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	H
A48	C-F	CF ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃
A49	C-F	CF ₃	(CH ₂) ₂ Ph	H
A50	C-F	Ph	H	H
A51	C-F	CF ₃	CH ₂ xyclobutyl	H
A52	C-F	CF ₃	CH ₂ xyclohexyl	H
A53	C-F	CF ₃	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	H
A54	C-F	CF ₃	(CH ₃) ₄ CH ₃	H
A55	C-F	CF ₃		H
A56	C-F	CF ₃		H
A57	C-F	CF ₃		H
A59	C-F	CF ₃		H
A60	C-F	CF ₃		H

Nhập vào số	X ₁	R ₂	R ₃	R ₄
A61	C-F	CF ₃	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ (CH ₂) ₂ -	
A62	C-F	CF ₃	-CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₂ -	
A63	C-F	CF ₃	-(CH ₂) ₃ -	
A64	C-F	CF ₃	-CHCF ₃ (CH ₂) ₃ -	
A65	C-F	CF ₃		
A66	C-F	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
A67	C-F	CF ₃	(CH ₂) ₂ CF ₃	H

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các sơ đồ sau đây, trong đó các nhóm thế X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, n, p và q có (trừ khi có quy định khác một cách rõ ràng) định nghĩa được mô tả trên đây, sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Các phương pháp thông thường để điều chế hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới đây. Vật liệu khởi đầu dùng để điều chế các hợp chất có sáng chế có thể được mua từ các nhà cung cấp thương mại thông thường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết. Vật liệu khởi đầu cũng như chất trung gian có thể được tinh chế trước khi sử dụng trong bước tiếp theo bằng trạng thái của các hệ phương pháp trong lĩnh vực như sắc ký, tinh thể hóa, chưng cất và lọc.

Các chữ viết tắt chính được sử dụng trong bản mô tả là như sau:

Ac = axetyl

app = rõ ràng

BINAP = 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

Br. hoặc br = rộng

^tBu = tert-butyl

t-BuOH = tert-butanol

d = đôi

dd = đôi kép

DBa = dibenzylidenaxeton

DCM = diclometan

DMF = N, N-dimetylformamit

DMSO = dimetylsulfoxit

DPPA = diphenylphosphoryl azit

Et₃N = trietylamin

Et₂O = dietyl ete

EtOAc = etyl axetat

EtOH = etanol

m = đa

mCPBA = meta-clo-perbenzoic axit

Me = metyl

MeOH = metanol

Ms = mesylat

Ph = phenyl

q = bốn

RT = nhiệt độ phòng

s = đơn

t = ba

Tf = triflat

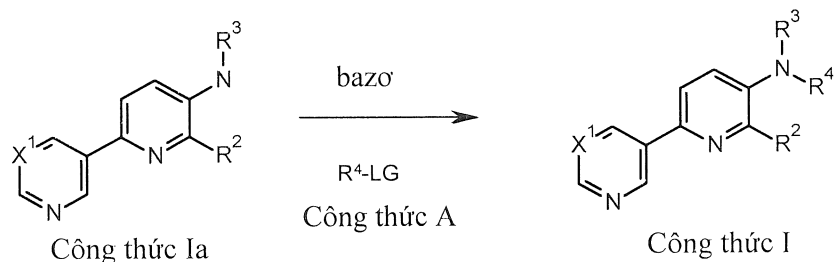
TFA = axit trifloaxetic

THF = tetrahydrofuran

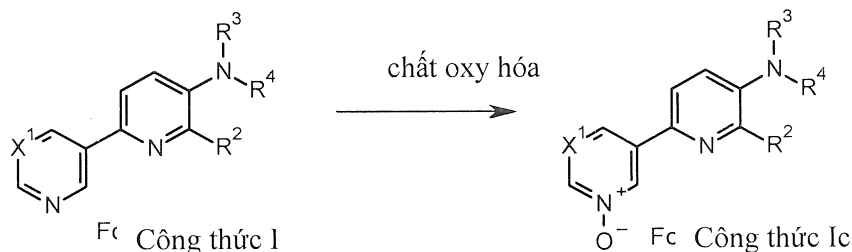
TMS = tetrametylsilan

tr = thời gian lưu trữ

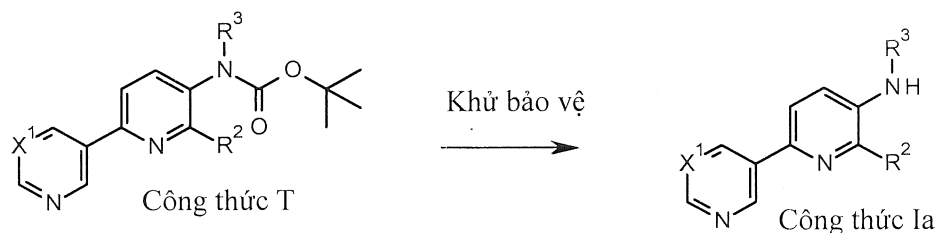
Quy trình để điều chế các hợp chất có công thức (I) (mà có thể là ở dạng muối nông dụng của chúng), hiện được mô tả, và tạo thành các khía cạnh khác của sáng chế.



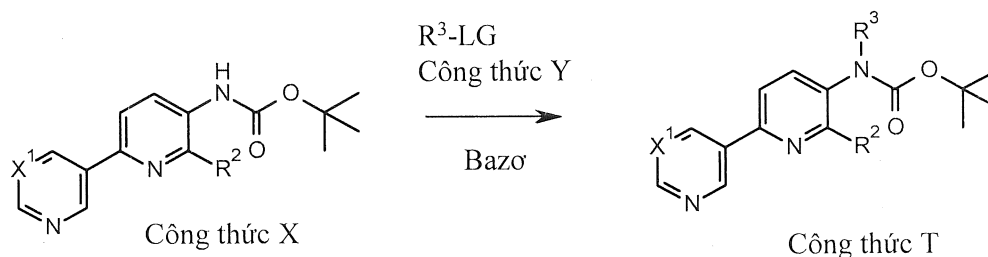
Hợp chất có công thức I (trong đó hoặc là R³ và/hoặc R⁴ không phải/đều không phải là hydro) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức Ia qua phản ứng alkyl hóa với hợp chất có công thức A (trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp, như Br, I hoặc OM) với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Các bazơ thích hợp bao gồm natri hydrua (xem ví dụ C. Kremoser *et al* Bioorg. Med. Chem. Lett (2010) 4911). Các dung môi thích hợp bao gồm tetrahydrofuran hoặc DMF. Các hợp chất có công thức A có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.



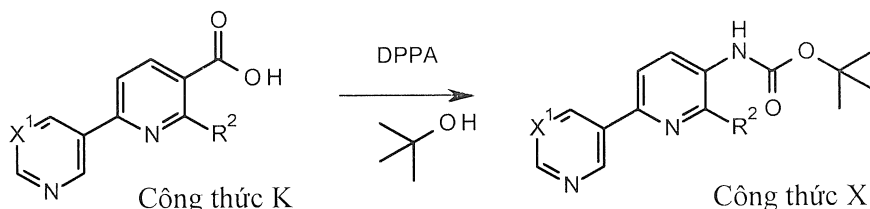
Hợp chất có công thức Ic (hợp chất có công thức I trong đó n là 1) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức I (trong đó n là 0) thông qua phản ứng với chất oxy hóa thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất oxy hóa thích hợp có thể bao gồm axit 3-cloperbenzoic (xem ví dụ UCB Pharma WO2012032334). Dung môi thích hợp có thể bao gồm DCM.



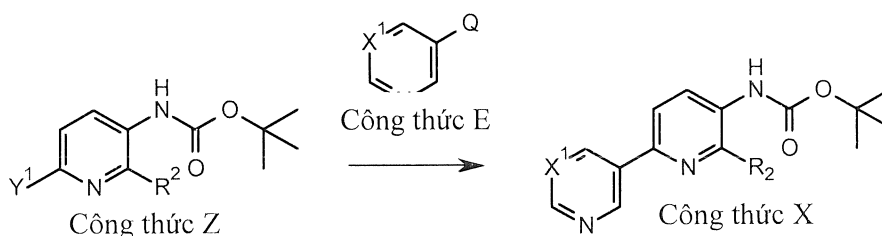
Hợp chất có công thức Ia (tức là hợp chất có công thức I trong đó R⁴ là hydro) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức T thông qua phản ứng khử bảo vệ sử dụng chất phản ứng thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp có thể bao gồm axit trifloaxetic. Dung môi thích hợp có thể bao gồm DCM.



Hợp chất có công thức T có thể được điều chế từ hợp chất có công thức X thông qua phản ứng với hợp chất có công thức Y (trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp, như Br, I hoặc OM) với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Bazơ thích hợp có thể bao gồm natri hydrua. Dung môi thích hợp có thể bao gồm DMF hoặc THF. Các hợp chất có công thức Y là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

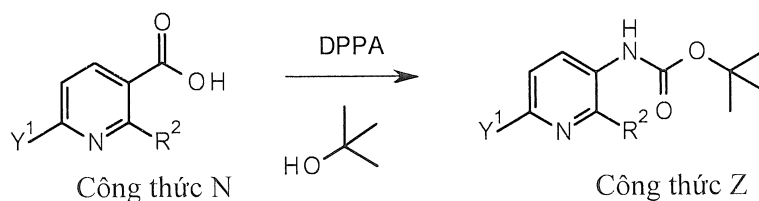


Hợp chất có công thức X có thể được điều chế từ hợp chất có công thức K thông qua phản ứng Curtius với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp và với sự có mặt của tert-butanol và trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp có thể bao gồm DPPA. Dung môi thích hợp có thể bao gồm toluen.

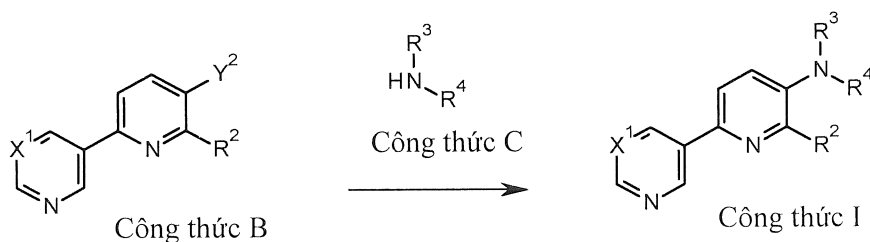


Theo phương pháp thay thế, hợp chất có công thức X có thể được điều chế từ hợp chất có công thức Z (trong đó Y₁ là halogen thích hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp như OTf) với hợp chất có công thức E (trong đó Q là nhóm rời chuyển

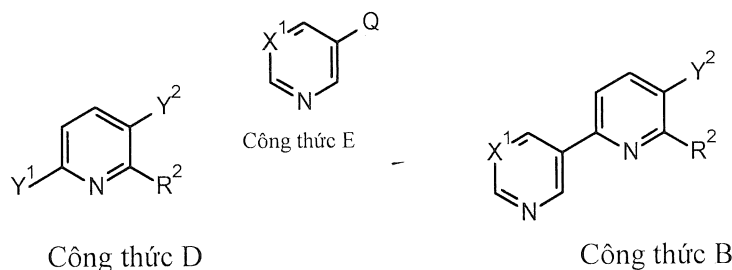
thích hợp, như $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR)_2$ hoặc $-SnR_3$) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm $Pd(PPh_3)_4$ (xem ví dụ Vertex Pharmaceuticals Ltd. WO2011087776), $Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$ (xem ví dụ Abbott Laboratories US2012245124) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (xem ví dụ Dow Agro Sciences US2013005574). Bazơ thích hợp có thể bao gồm K_2CO_3 hoặc CsF . Dung môi thích hợp có thể bao gồm etylen glycol dimetyl ete, axetonitril, DMF, etanol, 1,4-dioxan và/hoặc nước. Các hợp chất có công thức E là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



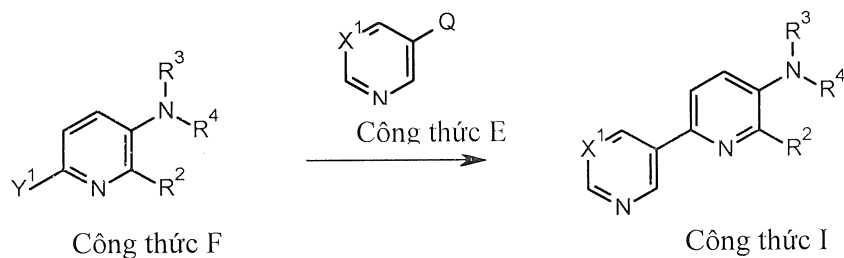
Hợp chất có công thức Z có thể được điều chế từ hợp chất có công thức N thông qua phản ứng Curtius với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp và với sự có mặt của tert-butanol và trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp có thể bao gồm DPPA. Dung môi thích hợp có thể bao gồm toluen.



Theo phương pháp thay thế, hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ hợp chất có công thức B (trong đó Y_2 là halogen thích hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf) thông qua phản ứng với hợp chất có Công thức C, tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của phối tử thích hợp và tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Hệ chất xúc tác/phối tử thích hợp bao gồm $Pd_2dba_3/BINAP$ (xem ví dụ Y-Q. Long *et al* Org. và Biomol. Chem. (2012) 1239). Bazơ thích hợp bao gồm NaO^tBu . Dung môi thích hợp bao gồm toluen hoặc tetrahydrofuran. Các hợp chất có công thức C là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

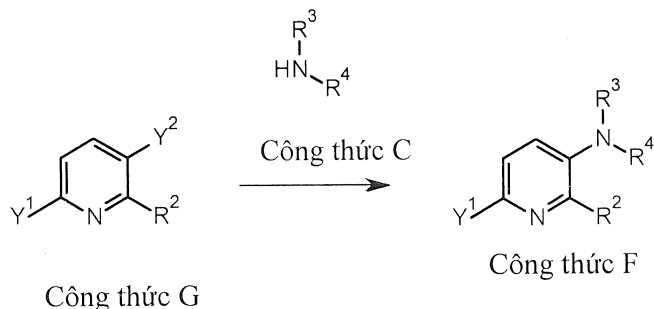


Hợp chất có công thức B có thể được điều chế từ hợp chất có công thức D (trong đó Y_1 là halogen thích hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf) thông qua phản ứng liên kết chéo với hợp chất có công thức E (trong đó Q là nhóm rời chuyển thích hợp, như $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR)_2$ hoặc $-SnR_3$) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm $Pd(PPh_3)_4$ (xem ví dụ Vertex Pharmaceuticals Ltd. WO2011087776), $Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$ (xem ví dụ Abbott Laboratories US2012245124) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (xem ví dụ Dow Agro Sciences US2013005574). Bazơ thích hợp có thể bao gồm K_2CO_3 hoặc CsF. Dung môi thích hợp có thể bao gồm etylen glycol dimetyl ete, axetonitril, DMF, etanol, 1,4-dioxan và/hoặc nước. Các hợp chất có công thức D và có công thức E là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

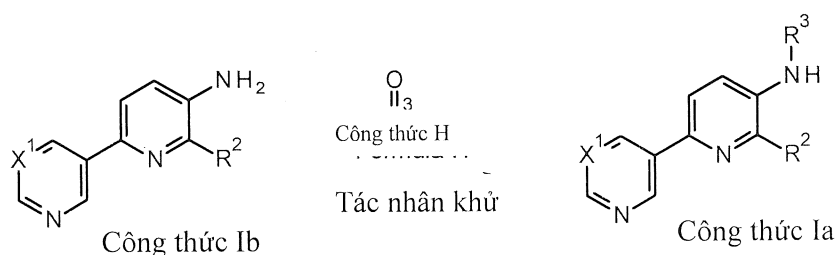


Theo phương pháp thay thế khác, hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ hợp chất có công thức F (trong đó Y_1 là halogen thích hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf) thông qua phản ứng liên hợp chéo với hợp chất có Công thức E (trong đó Q là nhóm rời chuyển thích hợp, như $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR)_2$ hoặc $-SnR_3$) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm $Pd(PPh_3)_4$ (xem ví dụ Vertex Pharmaceuticals Ltd. WO2011087776 hoặc S.M. Bromidge *et al* J. Med. Chem. (2000) 1123), $Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$ (xem ví dụ Abbott Laboratories US2012245124), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (xem ví dụ Dow Agro Sciences

US2013005574). Bazơ thích hợp có thể bao gồm K_2CO_3 hoặc CsF. Dung môi thích hợp có thể bao gồm etylen glycol dimetyl ete, axetonitril, DMF, etanol, 1,4-dioxan và/hoặc nước. Các hợp chất có công thức E là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

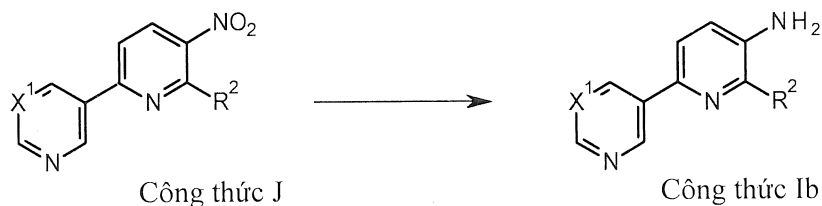


Hợp chất có công thức F có thể được điều chế từ hợp chất có công thức G (trong đó Y^2 là halogen thích hợp, như Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf) thông qua phản ứng với hợp chất có công thức C, tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp và tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Hệ chất xúc tác/phối tử thích hợp bao gồm $Pd_2dba_3/BINAP$ (xem ví dụ Y-Q. Long *et al* Org. và Biomol. Chem. (2012) 1239). Bazơ thích hợp bao gồm NaO^tBu . Dung môi thích hợp bao gồm toluen hoặc tetrahydrofuran. Các hợp chất có công thức C và có công thức G là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

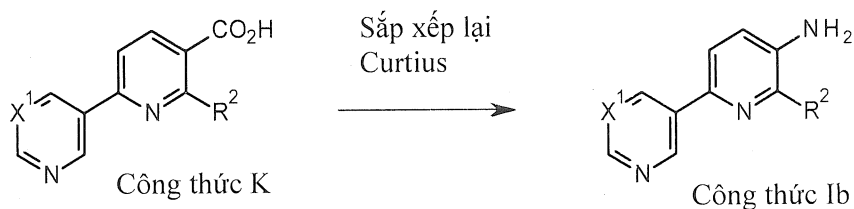


Hợp chất có công thức Ia trong đó R^3 không phải là hydro có thể được điều chế từ hợp chất có công thức Ib thông qua phản ứng amin hóa khử với hợp chất của hợp chất có Công thức H với sự có mặt của tác nhân khử thích hợp và trong dung môi thích hợp. Tác nhân khử thích hợp bao gồm natri tris(axetoxyl)borohydrua (xem ví dụ C. Kremoser *et al* Bioorg. Med. Chem. Lett (2010) 4911), natri borohydrua (xem ví dụ F. Hoffmann-La Roche WO2007/090752) hoặc natri xyanoborohydrua (xem ví dụ S.R. Katamreddy *et al* J. Med. Chem. (2012), 10972). Dung môi thích hợp bao gồm etanol hoặc metanol.

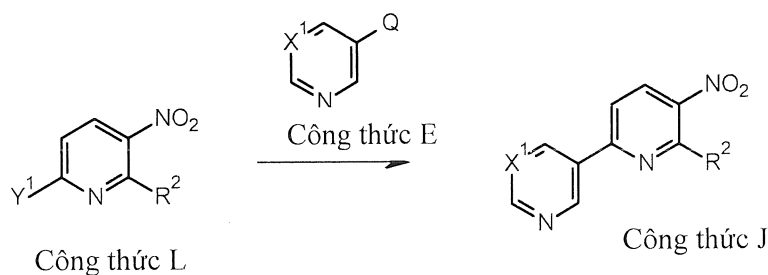
Các hợp chất có công thức H là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



Hợp chất có công thức Ib có thể được điều chế từ hợp chất có công thức J thông qua phản ứng khử tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp và/hoặc sử dụng tác nhân khử thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp bao gồm paladi trên than (xem ví dụ Z. Gao *et al* Bioorg. Med. Chem. Lett. (2013) 6269), Raney niken (xem ví dụ Millenium Pharmaceuticals Ltd WO2010/065134). Tác nhân khử thích hợp bao gồm khí hydro, Fe/HCl (xem ví dụ A. Gangee *et al* J. Med. Chem. (1998) 4533), SnCl₂ (xem ví dụ Pharmacia and Upjohn Company WO2004/099201). Dung môi thích hợp bao gồm etanol, metanol, etyl axetat hoặc nước.

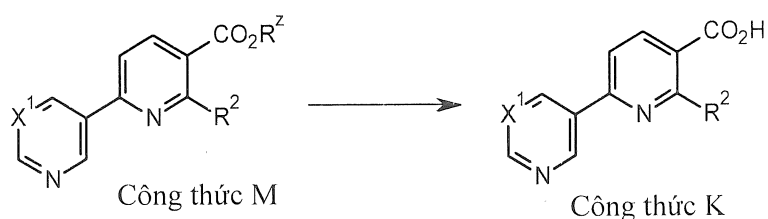


Theo phương pháp thay thế, hợp chất có công thức Ib có thể được điều chế từ hợp chất có công thức K thông qua phản ứng sắp xếp lại Curtius sử dụng chất phản ứng thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp bao gồm DPPA (xem ví dụ Takeda Pharmaceutical Company Ltd WO2008/156757) và dung môi thích hợp bao gồm DMF hoặc toluen.

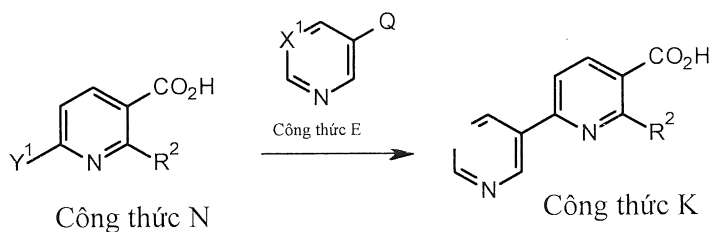


Hợp chất có công thức J có thể được điều chế từ hợp chất có công thức L (trong đó Y¹ là halogen thích hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf)

thông qua phản ứng liên hợp chéo với hợp chất có công thức E (trong đó Q là nhóm rời chuyển thích hợp, như $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR)_2$ hoặc $-SnR_3$) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm $Pd(PPh_3)_4$ (xem ví dụ A.P. Johnson *et al*, ACS Med. Chem. Lett. (2011) 729) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (xem ví dụ Laboratorios Almirall, WO2009021696). Bazơ thích hợp có thể bao gồm K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 hoặc CsF . Dung môi thích hợp có thể bao gồm etylen glycol dimetyl ete, axetonitril, DMF, etanol, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran và/hoặc nước. Các hợp chất có công thức L và có công thức E là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

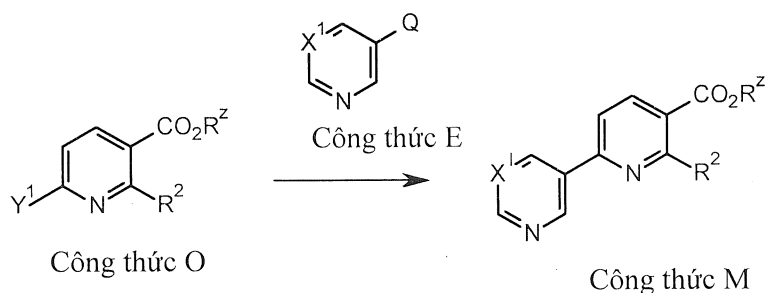


Hợp chất có công thức K có thể được điều chế từ hợp chất có công thức M (trong đó $R^2 = C_{1-6}$ alkyl) thông qua phản ứng thủy phân với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp bao gồm NaOH (xem ví dụ F. Giordanetto *et al* Bioorg. Med. Chem. Lett (2014), 2963), LiOH (xem ví dụ AstraZeneca AB, WO2006/073361) hoặc KOH (xem ví dụ Kowa Co. Ltd EP1627875). Dung môi thích hợp bao gồm H_2O , THF, MeOH hoặc EtOH hoặc hỗn hợp của chúng.

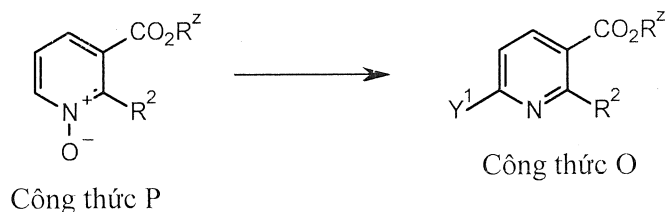


Theo phương pháp thay thế, hợp chất có công thức K có thể được điều chế từ hợp chất có công thức N (trong đó Y^1 là halogen thích hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf) thông qua phản ứng liên hợp chéo với hợp chất có công thức E (trong đó Q là nhóm rời chuyển thích hợp, như $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR)_2$ hoặc $-SnR_3$) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm $Pd(PPh_3)_4$ (xem ví dụ Pfizer

Limited WO2009/153720) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (xem ví dụ AstraZeneca AB, WO2009/075160). Bazơ thích hợp có thể bao gồm K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 hoặc CsF . Dung môi thích hợp có thể bao gồm etylen glycol dimetyl ete, axetonitril, DMF, etanol, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran và/hoặc nước. Các hợp chất có công thức E là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

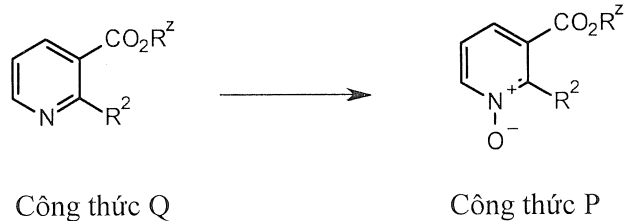


Hợp chất có công thức M có thể được điều chế từ hợp chất có công thức O trong đó Y^1 là halogen thích hợp (như Cl, Br hoặc I) hoặc halogen giả thích hợp (như OTf) thông qua phản ứng liên hợp chéo với hợp chất có công thức E (trong đó Q là nhóm rời chuyển thích hợp, như $-B(OH)_2$ hoặc $-B(OR)_2$ hoặc $-SnR_3$) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm $Pd(PPh_3)_4$ (xem ví dụ Pfizer Limited WO2009/153720) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (xem ví dụ Cytokinetics Incorporated WO2008/016643). Bazơ thích hợp có thể bao gồm K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 hoặc CsF . Dung môi thích hợp có thể bao gồm etylen glycol dimetyl ete, axetonitril, DMF, etanol, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran và/hoặc nước. Các hợp chất có công thức E là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

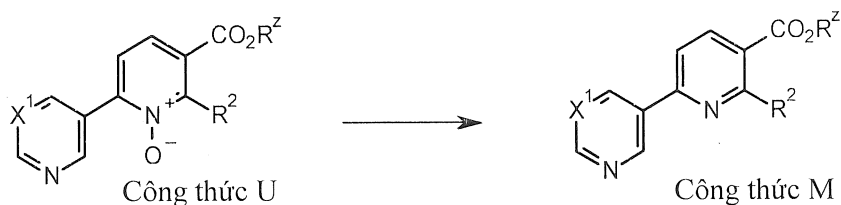


Hợp chất có công thức O (trong đó Y^1 = halogen thích hợp, như Br hoặc Cl) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức P thông qua phản ứng halogen hóa sử dụng chất phản ứng thích hợp, tùy ý trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp có

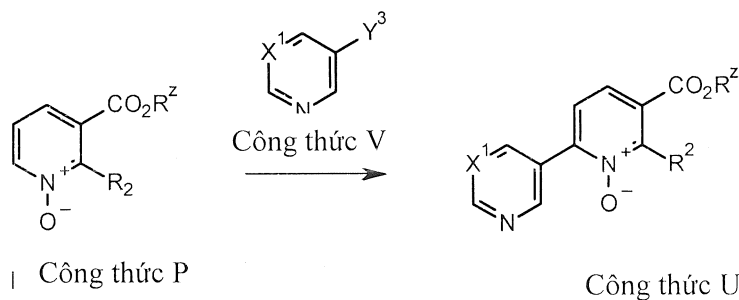
thể bao gồm POCl₃ (xem ví dụ Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. US2011/152273). Dung môi thích hợp có thể bao gồm DCM hoặc DCE.



Hợp chất có công thức P có thể được điều chế từ hợp chất có công thức Q thông qua phản ứng oxy hóa sử dụng chất phản ứng oxy hóa thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất oxy hóa thích hợp có thể bao gồm 3-cloperbenzoic axit (xem ví dụ Trius Therapeutics Inc. US2012/023875) hoặc phức urê hydro peroxit /trifloaxetic anhydrua (xem Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. US2011/152273). Dung môi thích hợp bao gồm DCM hoặc các hợp chất axetonitril có công thức Q là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

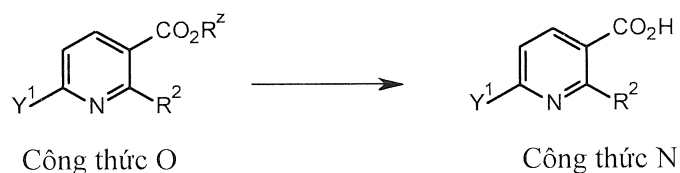


Theo phương pháp thay thế khác nữa, hợp chất có công thức M có thể được điều chế từ hợp chất có công thức U thông qua sự khử sử dụng tác nhân khử thích hợp tùy ý trong dung môi thích hợp. Tác nhân khử thích hợp bao gồm indi/amoni clorua (xem ví dụ J.S. Yadav *et al* Tet. Lett (2000), 2663) hoặc kẽm/amoni clorua. Dung môi thích hợp có thể bao gồm MeOH, THF hoặc nước hoặc kết hợp của chúng.

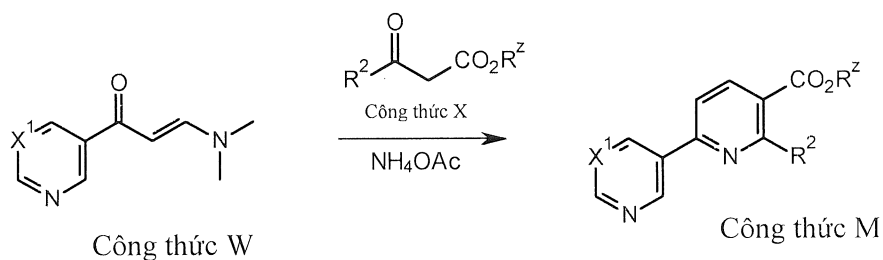


Hợp chất có công thức U tạo ra được điều chế từ hợp chất có công thức P thông qua phản ứng liên hợp chéo với hợp chất có công thức V (trong đó Y³ là halogen thích

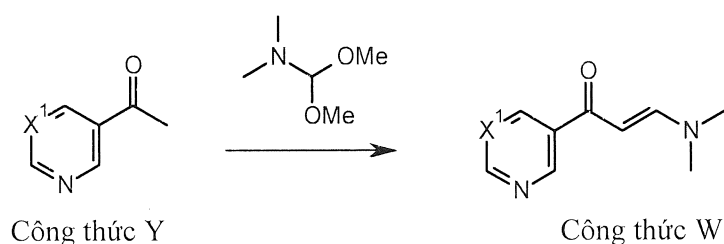
hợp, như Cl, Br hoặc I hoặc halogen giả thích hợp, như OTf) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp. Chất xúc tác thích hợp bao gồm $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{tri}(\text{tert-butyl})\text{phosphoni tetrafloroborat}$ (xem ví dụ F. Glorius *et al* JACS (2013) 12204). Bazơ thích hợp là K_2CO_3 . Dung môi thích hợp là toluen. Các hợp chất có công thức V là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



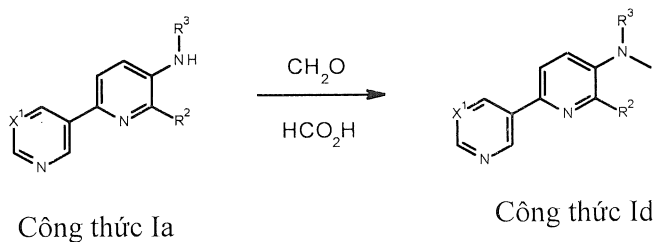
Hợp chất có công thức N có thể được điều chế từ hợp chất có công thức O trong đó R^z là C_{1-6} alkyl thông qua phản ứng thủy phân este với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp trong dung môi thích hợp. Chất phản ứng thích hợp có thể bao gồm NaOH (xem ví dụ R. Skerlj *et al* Bioorg. Med. Chem. Lett. (2011), 6950), LiOH (xem ví dụ Glaxo Group Ltd. WO2005/075464) hoặc tetra(n-butyl) amoni hydroxit (xem ví dụ Neurogen Corporation WO2004/043925). Dung môi thích hợp có thể bao gồm H_2O , THF, MeOH, EtOH hoặc kết hợp của chúng.



Theo phương pháp thay thế khác nữa, các hợp chất có công thức M có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức W bằng cách phản ứng với các hợp chất có công thức X với sự có mặt của amoni axetat (xem ví dụ F. Hoffmann-La Roche WO2008/034579). Các hợp chất có công thức X là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



Các hợp chất có công thức W có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức Y bằng cách phản ứng với dimetyl formamit dimetylaxetal (xem ví dụ F. Hoffmann-La Roche WO2008/034579). Các hợp chất có công thức Y là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



Theo phương pháp thay thế khác nữa, các hợp chất có công thức Id (các hợp chất có công thức I trong đó $R^4 = \text{CH}_3$) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức Ia (các hợp chất có công thức I trong đó $R^4 = \text{H}$) bằng cách phản ứng với formaldehyt với sự có mặt của axit formic, còn gọi là phản ứng Eschweiler-Clarke (xem ví dụ M.R. Ranga Prabath *et al* Angew. Chem. Int. Ed. (2015), 8060).

Các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây có thể tự bản thân chúng được sử dụng là chất diệt cỏ, nhưng các hợp chất này thường được bào chế thành chế phẩm diệt cỏ sử dụng chất hỗ trợ chế phẩm, như chất mang, dung môi và chất hoạt động bề mặt (SFA). Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất diệt cỏ như được mô tả ở đây và chất hỗ trợ tạo chế phẩm nông dụng. Hợp phần có thể ở dạng cô đặc mà được pha loãng trước khi sử dụng, mặc dù các hợp phần pha sẵn cũng có thể được sản xuất. Lần pha loãng cuối cùng thường được thực hiện bằng nước, nhưng có thể tiến hành pha loãng ví dụ bằng phân bón lỏng, vi chất dinh dưỡng, cơ thể sinh vật, dầu hoặc các dung môi thay cho nước hoặc bổ sung thêm cùng với nước.

Chế phẩm diệt cỏ này thường chứa các hợp chất có công thức (I) với lượng từ 0,1 đến 99% theo khối lượng, đặc biệt từ 0,1 đến 95% theo khối lượng và chất hỗ trợ chế phẩm với lượng từ 1 đến 99,9% theo khối lượng, mà tốt hơn là chứa chất hoạt động bề mặt với lượng từ 0 đến 25% theo khối lượng.

Các chế phẩm có thể được chọn từ nhiều loại công thức điều chế, nhiều loại trong số đó là đã biết từ ấn phẩm: Manual on Development và Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, xuất bản lần thứ 5, 1999. Các dạng này bao gồm bột có thể được tạo bụi (DP), bột tan được (SP), hạt tan được trong nước (SG), hạt phân tán được trong nước (WG), bột thấm ướt được (WP), cốm (GR) (giải phóng chậm hoặc nhanh),

dịch đặc tan được (SL), chất lỏng có thể trộn lẫn với dầu (OL), chất lỏng thể tích siêu nhỏ (UL), dịch đặc nhũ hóa được (EC), dịch đặc phân tán được (DC), nhũ tương (cả dầu trong nước (EW) và nước trong dầu (EO)), vi nhũ tương (ME), huyền phù đặc (SC), sol khí, huyền phù bao nang (CS) và các chế phẩm xử lý hạt. Loại chế phẩm được chọn trong ví dụ bất kỳ sẽ phụ thuộc vào mục đích cụ thể nhắm đến và đặc tính vật lý, hóa học và sinh học của hợp chất có công thức (I).

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

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

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

Cốm (GR) có thể được tạo ra bằng cách tạo hạt hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang rắn được nghiền bột, hoặc là từ các hạt cốm rỗng đã tạo hình trước bằng cách cho hấp thụ hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) trong vật liệu hạt xốp (như đá bọt, sét atapulgít, đất tẩy màu, đất tảo cát, diatomit hoặc lõi ngô nghiền) hoặc bằng cách cho hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) hấp phụ lên vật liệu lõi rắn (như cát, silic oxit, cacbonat khoáng, sulfat hoặc phosphat) và làm khô nếu cần.

Các tác nhân thường được dùng để hỗ trợ cho hấp thụ hoặc hấp phụ bao gồm dung môi (như các dung môi dầu mỡ béo và thơm, các rượu, ete, keton và este) và các tác nhân kết dính (như polyvinyl axetat, rượu polyvinyllic, dextrin, các loại đường và dầu thực vật). Một hoặc nhiều chất phụ gia khác cũng có thể được bao gồm trong hạt cốm (ví dụ chất nhũ hóa, chất thấm ướt hoặc chất làm phân tán).

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

Dịch đặc nhũ hóa được (EC) hoặc nhũ tương dầu trong nước (EW) có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ (tùy ý chứa một hoặc nhiều chất thấm ướt, một hoặc nhiều chất nhũ hóa hoặc hỗn hợp các chất này). Các dung môi hữu cơ thích hợp để dùng trong EC bao gồm các hydrocacbon thơm (như alkylbenzen hoặc alkylnaphtalen, ví dụ SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 và SOLVESSO 200; SOLVESSO là nhãn hiệu đã đăng ký), các keton (như xyclohexanon hoặc metylxyclohexanon) và các rượu (như rượu benzylic, rượu furfurylic hoặc butanol), N-alkylpyrrolidon (như N-metylpyrrolidon hoặc N-octylpyrrolidon), dimetyl amit của axit béo (như C₈-C₁₀ dimetyl amit của axit béo) và các hydrocacbon được clo hóa. Sản phẩm EC có thể tự nhũ hóa khi thêm nước, để tạo ra nhũ tương với độ ổn định đủ để cho phép dùng kiểu phun sương nhờ thiết bị thích hợp.

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

Các vi nhũ tương (ME) có thể được điều chế bằng cách trộn nước với hỗn hợp của một hoặc nhiều dung môi với một hoặc nhiều SFA, để tự tạo ra chế phẩm lỏng đẳng hướng ổn định về nhiệt động học. Hợp chất có công thức (I) có mặt ban đầu hoặc là

trong nước hoặc hỗn hợp dung môi/SFA. Các dung môi thích hợp để sử dụng trong ME bao gồm các dung môi được mô tả trước ở đây để sử dụng trong EC hoặc trong EW. ME có thể hoặc là hệ dầu trong nước, hoặc là hệ nước trong dầu (có thể xác định hệ nào hiện diện bằng cách đo độ dẫn điện) và có thể thích hợp để trộn lẫn các thuốc diệt loài gây hại tan trong nước và tan trong dầu trong cùng một hợp phần. ME thích hợp để pha loãng trong nước, duy trì dưới dạng vi nhũ tương hoặc tạo thành nhũ tương dầu trong nước thông thường.

Huyền phù đặc (SC) có thể chứa các huyền phù chứa nước hoặc không chứa nước của các hạt rắn không tan được chia nhỏ của hợp chất có công thức (I). SC có thể được điều chế bằng cách nghiền viên hoặc bi hợp chất rắn có công thức (I) trong môi trường thích hợp, tùy ý với một hoặc nhiều chất phân tán, để tạo ra huyền phù hạt mịn của hợp chất. Một hoặc nhiều chất thấm ướt có thể được bao gồm trong chế phẩm và chất tạo huyền phù có thể có thể được bao gồm để làm giảm tỷ lệ lắng đọng hạt. Tùy ý, hợp chất có công thức (I) có thể được nghiền khô và thêm vào nước, chứa các chất mô tả ở trên, để tạo ra sản phẩm cuối mong muốn.

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

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

Chế phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia để cải thiện tính năng sinh học của chế phẩm, ví dụ bằng việc cải thiện tính làm ướt, thời gian lưu hoặc sự

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

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

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

Các SFA anion thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm của axit béo, muối của monoeste béo của axit sulphuric (ví dụ natri lauryl sulphat), muối của các hợp chất thiom sulphonat hóa (ví dụ natri dodexylbenzensulphonat, canxi dodexylbenzensulphonat, butylnaphthalen sulphonat và hỗn hợp của natri di-isopropyl- và tri-isopropyl-naphthalen sulphonat), ete sulphat, alcohol ete sulphat (ví dụ natri laureth-3-sulphat), ete carboxylat (ví dụ natri laureth-3-carboxylat), phosphat este (sản phẩm từ phản ứng giữa một hoặc nhiều rượu béo và axit phosphoric (mono-este trội) hoặc phosphorus pentoxit (di-este trội), ví dụ phản ứng giữa lauryl alcohol và axit tetraphosphoric; ngoài ra các sản phẩm này có thể được etoxyl hóa), sulphosuccinamat, paraffin hoặc olefin sulphonat, taurat và lignosulphonat.

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

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

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

Chế phẩm diệt cỏ như được mô tả ở đây có thể còn bao gồm ít nhất một chất diệt loài gây hại bổ sung. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể còn được sử dụng kết hợp với các chất diệt cỏ hoặc chất điều chỉnh sinh trưởng thực vật khác. Theo phương án ưu tiên chất diệt loài gây hại bổ sung là chất diệt cỏ hoặc chất an toàn với thuốc diệt cỏ. Các ví dụ của các hỗn hợp này là, trong đó 'I' thể hiện hợp chất có công thức (I), I + axetochlor, I + axifluorfen, I + axifluorfen-natri, I + aclonifen, I + acrolein, I + alachlor, I + alloxydim, I + ametryn, I + amicarbazon, I + amidosulfuron, I + aminopyralid, I + amitrol, I + anilofos, I + asulam, I + atrazin, I + azafenidin, I + azimsulfuron, I + BCPC, I + beflubutamid, I + benazolin, I + bencarbazon, I + benfluralin, I + benfuresat, I + bensulfuron, I + bensulfuron-metyl, I + bensulit, I + bentazon, I + benzfendizon, I + benzobixyclon, I + benzofenap, I + bixyclopyron, I + bifenox, I + bilanafos, I + bispyribac, I + bispyribac-natri, I + borax, I + bromaxil, I + bromobutit, I + bromoxynil, I + butachlor, I + butamifos, I + butralin, I + butroxydim, I + butylat, I + cacodylic axit, I + canxi chlorat, I + cafenstrol, I + carbetamit, I + carfentrazon, I + carfentrazon-etyl, I + chlorflurenol, I + chlorflurenol-metyl, I + chloridazon, I + chlorimuron, I + chlorimuron-etyl, I + cloaxetic axit, I + clotoluron, I + chlorpropham, I + chlorsulfuron, I + chlorthal, I + chlorthal-dimetyl, I + xinidon-etyl, I + xinmetylin, I + xinosulfuron, I + cisanilit, I + clethodim, I + clodinafop, I + clodinafop-propargyl, I + clomazon, I + clomeprop, I + clopyralid, I + cloransulam, I + cloransulam-metyl, I + xyanazin, I + xycloat, I + xyclosulfamuron, I + xycloxydim, I + xyhalofop, I + xyhalofop-butyl, I + 2,4-D, I + daimuron, I + dalapon, I + dazomet, I + 2,4-DB, I + I + desmedipham, I + dicamba, I + dichlobenil, I + dichlorprop, I + dichlorprop-P, I + diclofop, I + diclofop-metyl, I + diclosulam, I + difenzoquat, I + difenzoquat metilsulfat, I + diflufenican, I + diflufenzopyr, I + dimefuron, I + dimepiperat, I + dimetachlor, I + dimetametryn, I + dimetenamid, I + dimetenamid-P, I + dimetipin, I + dimetylarsinic axit, I + dinitramin, I + dinoterb, I + diphenamid, I + dipropetryn, I + diquat, I + diquat dibromit, I + dithiopyr, I + diuron, I + endothal, I + EPTC, I + esprocarb, I + etalfluralin, I + etametsulfuron, I + etametsulfuron-metyl, I + etephon, I + etofumesat, I + etoxyfen, I + etoxysulfuron, I + etobenzanid, I + fenoxaprop-P, I + fenoxaprop-P-etyl, I + fentrazamit, I + sắt sulfat, I

+ flamprop-M, I + flazasulfuron, I + florasulam, I + fluazifop, I + fluazifop-butyl, I + fluazifop-P, I + fluazifop-P-butyl, I + fluazolat, I + flucarbazon, I + flucarbazon-natri, I + fluxetosulfuron, I + fluchloralin, I + flufenaxet, I + flufenpyr, I + flufenpyr-etyl, I + flumetralin, I + flumetsulam, I + flumiclorac, I + flumiclorac-pentyl, I + flumioxazin, I + flumipropin, I + fluometuron, I + floglycofen, I + floglycofen-etyl, I + fluoxaprop, I + flupoxam, I + flupropaxil, I + flupropanat, I + flupyrsulfuron, I + flupyrsulfuron-metyl-natri, I + flurenol, I + fluridon, I + flurochloridon, I + fluroxypyr, I + flurtamon, I + fluthiaxet, I + fluthiaxet-metyl, I + fomesafen, I + foramsulfuron, I + fosamin, I + glufosinat, I + glufosinat-amoni, I + glyphosat, I + halauxifen, I + halosulfuron, I + halosulfuron-metyl, I + haloxyfop, I + haloxyfop-P, I + hexazinon, I + imazametabenz, I + imazametabenz-metyl, I + imazamox, I + imazapic, I + imazapyr, I + imazaquin, I + imazethapyr, I + imazosulfuron, I + indanofan, I + indaziflam, I + iodometan, I + iodosulfuron, I + iodosulfuron-metyl-natri, I + ioxynil, I + isoproturon, I + isouron, I + isoxaben, I + isoxachlortol, I + isoxaflutol, I + isoxapyrifop, I + karbutilat, I + lactofen, I + lenaxil, I + linuron, I + mecoprop, I + mecoprop-P, I + mefenaxet, I + mefluidit, I + mesosulfuron, I + mesosulfuron-metyl, I + mesotrion, I + metam, I + metamifop, I + metamitron, I + metazachlor, I + metabenzthiazuron, I + metazol, I + metylarsonic axit, I + metyldymron, I + metyl isothioxyanat, I + metolachlor, I + S-metolachlor, I + metosulam, I + metoxuron, I + metribuzin, I + metsulfuron, I + metsulfuron-metyl, I + molinat, I + monolinuron, I + naproanilit, I + napropamit, I + naptalam, I + neburon, I + nicosulfuron, I + n-metyl glyphosat, I + nonanoic axit, I + norflurazon, I + oleic axit (axit béo), I + orbencarb, I + orthosulfamuron, I + oryzalin, I + oxadiargyl, I + oxadiazon, I + oxasulfuron, I + oxaziclomefon, I + oxyfluorfen, I + paraquat, I + paraquat dichlorua, I + pebulat, I + pendimethalin, I + penoxsulam, I + pentaclophenol, I + pentanochlor, I + pentoxazon, I + pethoxamid, I + phenmedipham, I + picloram, I + picolinafen, I + pinoxaden, I + piperophos, I + pretilachlor, I + primisulfuron, I + primisulfuron-metyl, I + prodiamin, I + profoxydim, I + prohexadion-canxi, I + prometon, I + prometryn, I + propachlor, I + propanil, I + propaquizafop, I + propazin, I + propham, I + propisochlor, I + propoxycarbazon, I + propoxycarbazon-natri, I + propyzamit, I + prosulfocarb, I + prosulfuron, I + pyraclonil, I + pyraflufen, I + pyraflufen-etyl, I + pyrasulfotol, I + pyrazolynat, I + pyrazosulfuron, I + pyrazosulfuron-etyl, I + pyrazoxyfen, I + pyribenzoxim, I + pyributicarb, I + pyridafol, I + pyridat, I + pyriftalid, I + pyriminobac,

I + pyriminobac-metyl, I + pyrimisulfan, I + pyriithiobac, I + pyriithiobac-natri, I + pyroxasulfon, I + pyroxulam, I + quinclorac, I + quinmerac, I + quinoelamin, I + quizalofop, I + quizalofop-P, I + rimsulfuron, I + saflufenaxil, I + setoxydim, I + siduron, I + simazin, I + simetryn, I + natri chlorat, I + sulcotrion, I + sulfentrazon, I + sulfometuron, I + sulfometuron-metyl, I + sulfosat, I + sulfosulfuron, I + sulfuric axit, I + tebuthiuron, I + tefuryltrion, I + tembotrion, I + tepraloxydim, I + terbaxil, I + terbumeton, I + terbuthylazin, I + terbutryn, I + thenylchlor, I + thiazopyr, I + thifensulfuron, I + thiencarbazon, I + thifensulfuron-metyl, I + thiobencarb, I + topramezon, I + tralkoxydim, I + tri-alat, I + triasulfuron, I + triaziflam, I + tribenuron, I + tribenuron-metyl, I + triclopyr, I + trietazin, I + trifloxysulfuron, I + trifloxysulfuron-natri, I + trifluralin, I + triflusulfuron, I + triflusulfuron-metyl, I + trihydroxytriazin, I + trinexapac-etyl, I + tritosulfuron, I + [3-[2-clo-4-flo-5-(1-metyl-6-triflometyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-3-yl]phenoxy]-2-pyridyloxy]axetic axit etyl este (CAS RN 353292-31-6). Các hợp chất có công thức (I) và/hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể còn được kết hợp với các hợp chất diệt cỏ được bộc lộ trong đơn sáng chế số WO06/024820 và/hoặc WO07/096576.

Các đối tác trộn của hợp chất có công thức (I) có thể còn ở dạng este hoặc muối, như được đề cập ví dụ trong The Pesticide Manual, tái bản lần thứ mười sáu, British Crop Protection Council, 2012.

Hợp chất có công thức (I) có thể còn được sử dụng trong hỗn hợp với các chất hóa nông khác như chất diệt nấm, chất diệt giun tròn hoặc chất diệt côn trùng, các ví dụ trong đó được đưa ra trong The Pesticide Manual (trước đây).

Tỷ lệ trộn của hợp chất có công thức (I) với đối tác trộn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1: 100 đến 1000:1.

Các hỗn hợp có thể được sử dụng một cách có lợi trong các hợp phần nêu trên (trong đó trường hợp "thành phần hoạt tính" đề cập đến hỗn hợp tương ứng của hợp chất có công thức I với chất trộn cùng).

Các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất an toàn. Tương tự, hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây với một hoặc nhiều chất diệt cỏ khác có thể còn được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất an toàn. Chất an toàn có thể là AD 67 (MON 4660),

benoxacor, cloquintoxet-mexyl, xyprosulfamid (CAS RN 221667-31-8), dichlormid, fenchlorazol-etyl, fenclorim, fluxofenim, furilazol và chất đồng phân R tương ứng, isoxadifen-etyl, mefenpyr-dietyl, oxabetrinil, N-isopropyl-4-(2-metoxycarbonylsulfamoyl)-benzamid (CAS RN 221668-34-4). Các khả năng khác bao gồm các hợp chất an toàn được bộc lộ trong, ví dụ, EP0365484 ví dụ N-(2-metoxycarbonyl)-4-[(methylaminocarbonyl)amino]benzenesulfonamid. Được đặc biệt ưu tiên là hỗn hợp của hợp chất có công thức I với xyprosulfamid, isoxadifen-etyl, cloquintoxet-mexyl và/hoặc N-(2-metoxycarbonyl)-4-[(methylaminocarbonyl)amino]benzenesulfonamid.

Chất an toàn của hợp chất có công thức (I) có thể còn ở dạng este hoặc muối, như được đề cập ví dụ trong The Pesticide Manual (trước đây). Tài liệu viện dẫn cho cloquintoxet-mexyl cũng được áp dụng cho lithi, natri, kali, canxi, magiê, nhôm, sắt, amoni, amoni bậc bốn, muối sulfoni hoặc phosphoni của chúng như được mô tả trong đơn sáng chế số WO 02/34048, và tài liệu viện dẫn cho fenchlorazole-etyl cũng được áp dụng cho fenchlorazol, v.v.

Tốt hơn là tỷ lệ trộn của hợp chất có công thức (I) với chất an toàn nằm trong khoảng từ 100:1 đến 1:10, đặc biệt là từ 20:1 đến 1:1.

Hỗn hợp có thể được sử dụng một cách có lợi trong chế phẩm nêu trên (trong đó trường hợp "thành phần hoạt tính" đề cập đến hỗn hợp tương ứng của hợp chất có công thức (I) với chất an toàn).

Như được mô tả ở trên, các hợp chất có công thức (I) và/hoặc chế phẩm chứa các hợp chất này có thể được sử dụng trong phương pháp kiểm soát sự sinh trưởng của cây không mong muốn, và cụ thể là kiểm soát sự sinh trưởng của cây không mong muốn trong mùa vụ của cây có ích. Do đó, sáng chế còn đề xuất phương pháp kiểm soát chọn lọc cỏ dại tại địa điểm bao gồm cây trồng và cỏ dại, trong đó phương pháp bao gồm việc áp dụng lên địa điểm, lượng kiểm soát cỏ dại của hợp chất có công thức (I), hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. 'Kiểm soát' nghĩa là diệt, làm giảm hoặc làm chậm sự phát triển hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm sự nảy mầm. Thông thường cây được kiểm soát là cây không mong muốn (cỏ dại). 'Địa điểm' nghĩa là khu vực trong đó cây được trồng hoặc sẽ trồng.

Tỷ lệ áp dụng của các hợp chất có công thức (I) có thể thay đổi trong giới hạn rộng và phụ thuộc vào bản chất của đất, phương pháp áp dụng (trước hoặc sau nảy mầm;

bao hạt; áp dụng lên luống hạt; không áp dụng đất canh tác v.v.), cây trồng, (các) cỏ dại được kiểm soát, các điều kiện khí hậu hiện có, và các yếu tố khác được điều chỉnh bởi phương pháp áp dụng, thời gian áp dụng và cây trồng đích. Các hợp chất có công thức I theo sáng chế thường được áp dụng với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 10 đến 2000g/ha, đặc biệt là từ 50 đến 1000g/ha.

Việc sử dụng được thực hiện bằng cách phun hợp phần, chủ yếu bằng thiết bị phun gắn trên máy kéo cho diện tích rộng, nhưng cũng có thể sử dụng các phương pháp khác như rắc bụi (đối với bột), nhỏ giọt hoặc tắm.

Cây hữu ích trong đó chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bao gồm cây trồng như ngũ cốc, ví dụ lúa mạch và lúa mì, bông, cây hạt cải dầu, hướng dương, ngô, lúa, đậu tương, củ cải đường, mía đường và cây cỏ.

Cây trồng có thể còn bao gồm cây, như cây ăn quả, cây họ cau dừa, cây dừa hoặc cây quả hạch khác. Cũng bao gồm cây họ nho như nho, cây bụi có quả, cây ăn quả và rau.

Cây trồng được hiểu là còn bao gồm cây mà kháng chất diệt cỏ hoặc nhóm chất diệt cỏ (ví dụ các chất ức chế ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCase và HPPD) bằng các phương pháp sinh sản và kỹ thuật gen thông thường. Ví dụ về các cây trồng có khả năng kháng imidazolinon, ví dụ imazamox, bằng các phương pháp sinh sản thông thường là cải dầu mùa hè Clearfield® (cây cải dầu). Các ví dụ của cây trồng mà có khả năng kháng chất diệt cỏ bằng phương pháp công nghệ gen bao gồm ví dụ các giống ngô kháng glyphosat và glufosinat có trên thị trường dưới nhãn hiệu RoundupReady® và LibertyLink®, cũng như các giống trong đó cây trồng được thiết kế để biểu hiện quá homogenisat solanesyltransferaza như thấy trong, ví dụ đơn sáng chế số WO2010/029311.

Cây trồng cũng được hiểu là các cây đã được tạo sức đề kháng với các côn trùng gây hại nhờ các phương pháp công nghệ gen, ví dụ ngô Bt (kháng sâu đục thân ngô châu Âu), bông Bt (kháng một đục quả nang bông) và củ khoai tây Bt (kháng bộ cánh cứng Colorado). Các ví dụ của ngô Bt là các giống ngô lai Bt 176 của NK® (Syngenta Seeds). Độc tố Bt là protein được tạo ra một cách tự nhiên bởi vi khuẩn trong đất *Bacillus thuringiensis*. Các ví dụ của các độc tố, hoặc các thực vật chuyển gen có thể tổng hợp các độc tố này, được mô tả trong các đơn sáng chế số EP-A-451 878, EP-A-374 753,

WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 và EP-A-427 529. Các ví dụ của thực vật chuyển gen bao gồm một hoặc nhiều gen mã hóa kháng thuốc trừ sâu và biểu hiện một hoặc nhiều độc tố là KnockOut® (ngô), YieldGard® (ngô), NuCOTIN33B® (bông), Bollgard® (bông), NewLeaf®(khoai tây), NatureGard® và Protexcta®. Cả cây trồng hoặc vật liệu nhân giống của chúng có thể kháng thuốc diệt cỏ và, đồng thời làm côn trùng không ăn được (sự kiện chuyển gen “xếp chồng”). Ví dụ, hạt có thể có khả năng biểu hiện protein Cry3 diệt côn trùng trong khi đồng thời chịu được glyphosat.

Các cây trồng sẽ cũng được hiểu là bao gồm các cây thu được bằng các phương pháp nhân giống hoặc công nghệ gen thông thường và chứa cái gọi là các đặc điểm đầu ra (ví dụ, độ ổn định bảo quản được cải thiện, giá trị dinh dưỡng cao hơn và hương vị được cải thiện).

Các cây có ích bao gồm cỏ thảm ví dụ trong sân golf, bãi cỏ, công viên và lề đường, hoặc trồng để bán cho đám đất, và cây cảnh như hoa hoặc cây bụi.

Các chế phẩm có thể được sử dụng để kiểm soát cây không mong muốn (gọi chung là, ‘cỏ dại’). Cỏ dại được kiểm soát bao gồm cả các loài một lá mầm (ví dụ cỏ vạt), ví dụ: *Agrostis*, *Alopecurus*, *Avena*, *Brachiaria*, *Bromus*, *Cenchrus*, *Cyperus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Lolium*, *Monochoria*, *Rottboellia*, *Sagittaria*, *Scirpus*, *Setaria* và *Sorghum*; và các loài hai lá mầm, ví dụ: *Abutilon*, *Amaranthus*, *Ambrosia*, *Chenopodium*, *Chrysanthemum*, *Conyza*, *Galium*, *Ipomoea*, *Kochia*, *Nasturtium*, *Polygonum*, *Sida*, *Sinapis*, *Solanum*, *Stellaria*, *Veronica*, *Viola* và *Xanthium*. Cỏ dại có thể còn bao gồm cây mà có thể được coi là cây trồng nhưng chúng mọc ngoài khu vực trồng (‘cây mọc dại’), hoặc lớn lên từ hạt còn sót lại từ vụ gieo trồng trước của cây khác (‘cây mọc tự nhiên’). Cây mọc tự nhiên hoặc cây mọc dại có thể kháng một số chất diệt cỏ khác.

Tốt hơn là cỏ dại được kiểm soát và/hoặc ức chế sự sinh trưởng, bao gồm cỏ dại một lá mầm, tốt hơn nữa là cỏ dại một lá mầm loại cỏ vạt, cụ thể là các loài từ giống sau: *Agrostis*, *Alopecurus*, *Apera*, *Avena*, *Brachiaria*, *Bromus*, *Cenchrus*, *Cyperus* (giống cây lách), *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Eriochloa*, *Fimbristylis* (giống cây lách), *Juncus* (giống cây cỏi), *Leptochloa*, *Lolium*, *Monochoria*, *Ottochloa*, *Panicum*, *Pennisetum*, *Phalaris*, *Poa*, *Rottboellia*, *Sagittaria*, *Scirpus* (giống cây lách), *Setaria* và/hoặc *Sorghum*, và/hoặc cỏ ngô tự nhiên (ngô tự nhiên) ; cụ thể là: *Alopecurus*

myosuroides (ALOMY, tên tiếng Anh "cỏ đen"), *Apera spica-venti*, *Avena fatua* (AVEFA, tên tiếng Anh "yến mạch dại"), *Avena ludoviciana*, *Avena sterilis*, *Avena sativa* (tên tiếng Anh "yến mạch" (tự nhiên)), *Brachiaria decumbens*, *Brachiaria plantaginea*, *Brachiaria platyphylla* (BRAPP), *Bromus tectorum*, *Digitaria horizontalis*, *Digitaria insularis*, *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Echinochloa crus-galli* (tên tiếng Anh "cỏ lồng vực nước thông thường", ECHCG), *Echinochloa oryzoides*, *Echinochloa colona* hoặc *colonum*, *Eleusine indica*, *Eriochloa villosa* (tên tiếng Anh "cỏ chén có lông"), *Leptochloa chinensis*, *Leptochloa panicoides*, *Lolium perenne* (LOLPE, tên tiếng Anh "rom rạ lâu năm"), *Lolium multiflorum* (LOLMU, tên tiếng Anh "rom rạ Ý"), *Lolium persicum* (tên tiếng Anh "cỏ lòng Ba Tư"), *Lolium rigidum*, *Panicum dichotomiflorum* (PANDI), *Panicum miliaceum* (tên tiếng Anh "kê lóp dại"), *Phalaris minor*, *Phalaris paradoxa*, *Poa annua* (POAAN, tên tiếng Anh "cỏ xanh hàng năm"), *Scirpus maritimus*, *Scirpus juncooides*, *Setaria viridis* (SETVI, tên tiếng Anh "cỏ đuôi chồn xanh lá"), *Setaria faberi* (SETFA, tên tiếng Anh "cỏ đuôi chồn không lông"), *Setaria glauca*, *Setaria lutescens* (tên tiếng Anh "cỏ đuôi chồn vàng"), *Sorghum bicolor*, và/hoặc *Sorghum halepense* (tên tiếng Anh "cỏ Johnson"), và/hoặc *Sorghum vulgare*; và/hoặc cỏ ngô tự nhiên (ngô tự nhiên).

Theo một phương án, cỏ vạt một lá mầm được kiểm soát bao gồm cỏ dại từ các giống: *Agrostis*, *Alopecurus*, *Apera*, *Avena*, *Brachiaria*, *Bromus*, *Cenchrus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Eriochloa*, *Leptochloa*, *Lolium*, *Ottochloa*, *Panicum*, *Pennisetum*, *Phalaris*, *Poa*, *Rottboellia*, *Setaria* và/hoặc *Sorghum*, và/hoặc cỏ ngô tự nhiên (ngô tự nhiên); cụ thể là: cỏ dại từ giống *Agrostis*, *Alopecurus*, *Apera*, *Avena*, *Brachiaria*, *Bromus*, *Cenchrus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Eriochloa*, *Leptochloa*, *Lolium*, *Panicum*, *Phalaris*, *Poa*, *Rottboellia*, *Setaria*, và/hoặc *Sorghum*, và/hoặc cỏ ngô tự nhiên (ngô tự nhiên).

Theo phương án khác, cỏ vạt một lá mầm là cỏ vạt "mùa ẩm" (khí hậu ẩm) ; trong trường hợp đó chúng tốt hơn là bao gồm (ví dụ là): cỏ dại từ giống *Brachiaria*, *Cenchrus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Eriochloa*, *Leptochloa*, *Ottochloa*, *Panicum*, *Pennisetum*, *Phalaris*, *Rottboellia*, *Setaria* và/hoặc *Sorghum*, và/hoặc cỏ ngô tự nhiên (ngô tự nhiên). Tốt hơn nữa là, cỏ vạt một lá mầm, ví dụ được kiểm soát và/hoặc ức chế sự sinh trưởng, là cỏ vạt "mùa ẩm" (khí hậu ẩm) bao gồm (ví dụ là): cỏ dại từ giống

Brachiaria, *Cenchrus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Eriochloa*, *Panicum*, *Setaria* và/hoặc *Sorghum*, và/hoặc cỏ ngô tự nhiên (ngô tự nhiên).

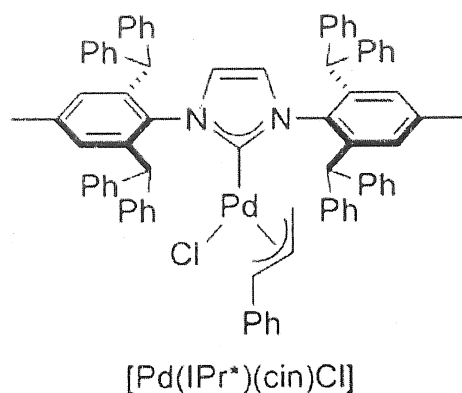
Theo phương án cụ thể khác cỏ vạt một lá mầm, là cỏ vạt "mùa lạnh" (khí hậu lạnh) ; trong trường hợp đó chúng thường bao gồm cỏ đại từ giống *Agrostis*, *Alopecurus*, *Apera*, *Avena*, *Bromus*, *Lolium* và/hoặc *Poa*.

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

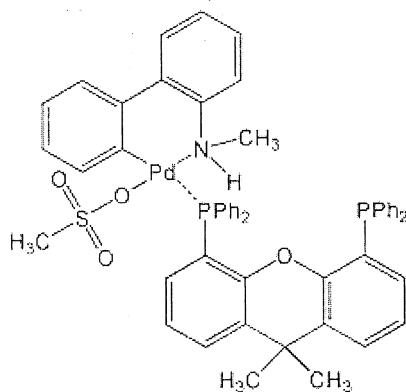
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ điều chế

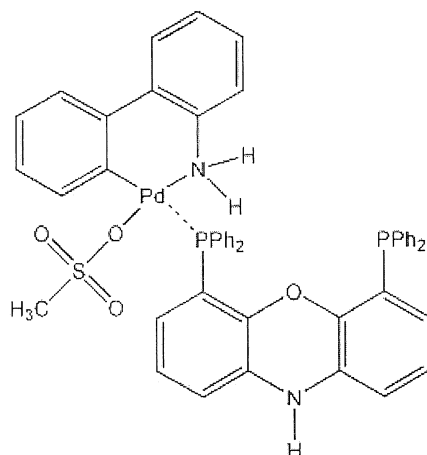
[Pd(IPr*)(cin)Cl] đề cập đến chất xúc tác dưới đây – xem *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 4517



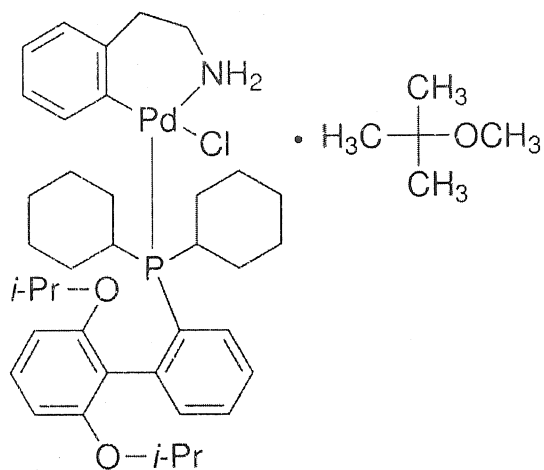
Xantphos palladacycle thể hệ thứ 4 đề cập đến chất xúc tác dưới đây – xem *Org. Lett.* 2014, 16, 4296 và WO13184198.



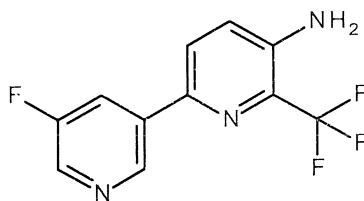
Xantphos palladacycle thế hệ thứ 3 đề cập đến chất xúc tác dưới đây – xem *Chem. Sci.* 2014, 5, 2383 và WO13184198.



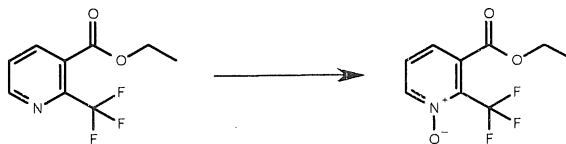
Palladacycle RuPhos thế hệ thứ nhất đề cập đến chất xúc tác dưới đây – *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6686.



Ví dụ P1 Tổng hợp 6-(5-fluor-3-pyridyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A33)



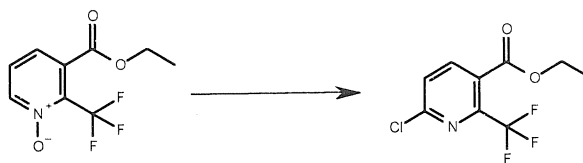
Bước 1: Tổng hợp etyl 1-oxido-2-(trifluoromethyl)pyridin-1-ium-3-carboxylat



Huyền phù khuấy của hợp chất cộng urê hydro peroxit mới nghiền (0,099g, 1,05mmol) trong DCM (10mL) ở 0°C được thêm ethyl 2-(trifluoromethyl)pyridin-3-carboxylat (0,1g, 0,46mmol) sau đó thêm từ từ (trong 5 phút) dung dịch của trifloaxetic anhydrua (0,13mL, 0,91mmol) trong DCM (5mL). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và để khuấy qua đêm. Phản ứng được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M trong nước (5 mL) và dung dịch natri metabisulphit 2M trong nước (2 x 10mL) và dung môi được loại trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh trên silic oxit gel sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (76mg, 73%) là chất dầu không màu dày.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,28 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 4,43 (2H, q), 1,44 (3H, t)

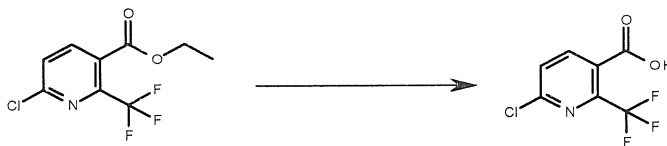
Bước 2: Tổng hợp ethyl 6-clo-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl 1-oxido-2-(trifluoromethyl)pyridin-1-ium-3-carboxylat (0,2g, 0,85mmol) và POCl_3 (2 mL, 21,24mmol) được gia nhiệt đến 80 °C trong 6 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được dừng bằng dung dịch Na_2CO_3 2M trong nước và sau đó được chiết bằng Et_2O (3 x 15mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được hấp thụ trước lên silic oxit để tinh chế qua sắc ký cột nhanh trên silic oxit sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,14g, 61%) là dầu không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,43 (t, 3H).

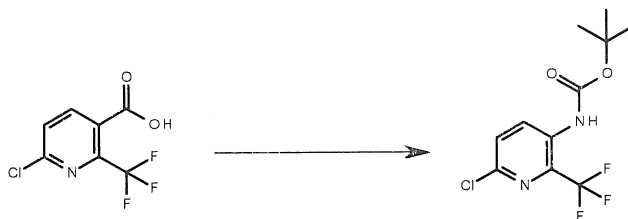
Bước 3: Tổng hợp axit 6-clo-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-carboxylic



Dung dịch của ethyl 6-clo-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxylat (190mg, 0,75mmol) trong THF (4mL) và H₂O (2mL) được thêm LiOH.H₂O (72mg, 1,72mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3h. Phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và 2N HCl được thêm chậm để đạt pH 3-4, sau đó được chiết bằng EtOAc (2x10mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄ và được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (170mg, định lượng) là chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,12 (1H, d), 7,62 (1H, d)

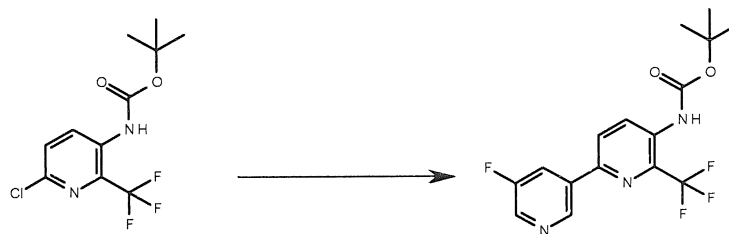
Bước 4: Tổng hợp tert-butyl N-[6-clo-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamate



Dung dịch khuấy của axit 6-clo-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (3,0g, 13,3mmol) trong *t*-butanol (25mL) được thêm triethylamin (17,29mmol) và diphenylphosphoryl azit (DPPA) (17,29mmol). Phản ứng này được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được để cho nguội đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước (x2), sau đó nước muối (x1), được làm khô qua MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hấp phụ lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien từ 5-50% EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,24g, 82%) là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,89 (br,s 1H), 1,52 (s, 9H)

Bước 5: Tổng hợp tert-butyl N-[6-(5-flo-3-pyridyl)-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamate

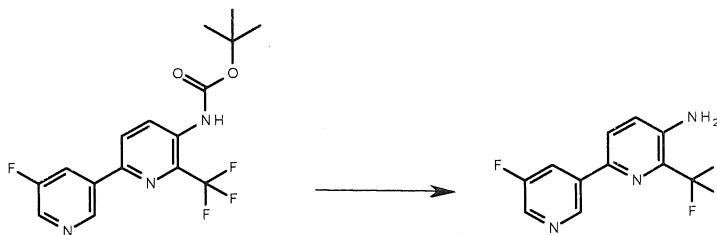


Huyền phù khuấy của (5-flu-3-pyridyl)axit boronic (1,7 g, 1 mmol), Xantphos palladacycle thế hệ thứ 4 (0,2g, 0,21mmol) và tert-butyl N-[6-clo-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamate (2,50g, 8,4mmol) trong hỗn hợp của etanol (6,8mL) và toluen (25mL) được thêm K_2CO_3 (8,4mL của 2M trong nước, 17mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến khô.

Cặn được hấp phụ lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien từ 5-100% EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra hợp chất mong muốn (2,57g, 85%).

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,01 (br.s, 1H), 1,56 (s, 9H)

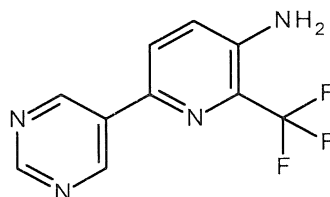
Bước 6: Tổng hợp 6-(5-flu-3-pyridyl)-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A33)



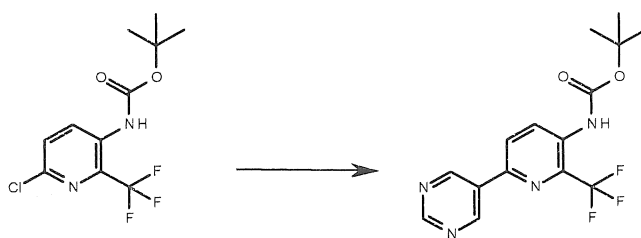
Axit trifloaxetic (1,4mL, 18mmol) được thêm vào tert-butyl N-[6-(5-flu-3-pyridyl)-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamate (685mg, 1,92mmol) trong DCM (7mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3h trước khi được để cho nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa NaOH 2M (sao cho pH của phần nước lớn hơn 12) và DCM. Lóp nước được chiết hai lần bằng DCM và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ và chất khô được nạp lên xêlit. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien của EtOAc 0-30% trong isohexan làm chất tách rửa tạo ra hợp chất mong muốn (472mg, 96%) là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,93 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,75 (d 1H), 7,21 (d, 1H), 4,38 (br.s, 2H)

Ví dụ P2: Tổng hợp 6-pyrimidin-5-yl-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A35)



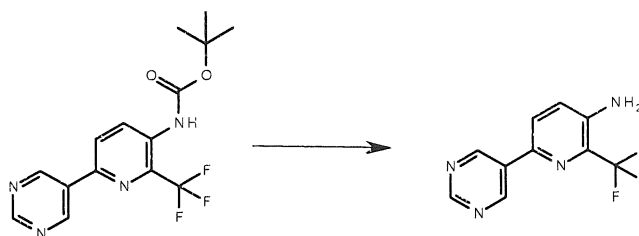
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl N-[6-clo-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbammat



Huyền phù khuấy của tert-butyl N-[6-clo-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbammat (2,0 g, 6,74mmol), axit pyrimidin-5-yl boronic (1,25g, 10,1mmol) và $[\text{Pd}(\text{IPr}^*)(\text{cin})\text{Cl}]$ (0,395g, 0,34mmol) trong ethanol (50mL) được thêm K_2CO_3 (2,07g, 14,8mmol). Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hấp phụ trực tiếp lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien từ 5-100% EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,98g, 86%) là chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,33 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,02 (br.s, 1H), 1,54 (s, 9H)

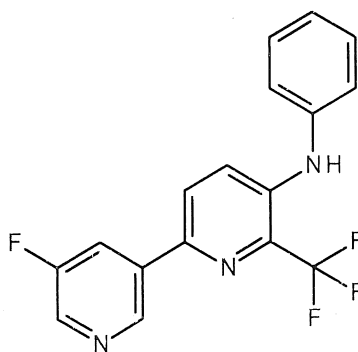
Bước 2: Tổng hợp 6-pyrimidin-5-yl-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A35)



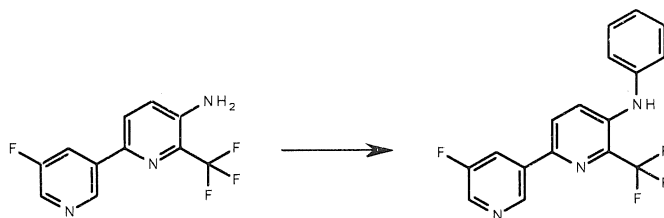
Dung dịch của tert-butyl N-[6-pyrimidin-5-yl-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamát (750mg, 2,20mmol) trong DCM (20mL) được thêm, từng phần, TFA (1,70mL, 22,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm, từng phần, đến khi ngừng sủi bong bóng. Hai lớp được tách và lớp nước được chiết lại bằng DCM (x2). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua MgSO_4 và được cô đặc để tạo ra chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được hấp phụ lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien từ 0-10% MeOH trong DCM làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (404mg, 76%) là chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,28 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,43 (br.s, 2H)

Ví dụ P3 Tổng hợp 6-(5-flo-3-pyridyl)-N-phenyl-2-(triflometyl) pyridin-3-amin (Hợp chất A32)



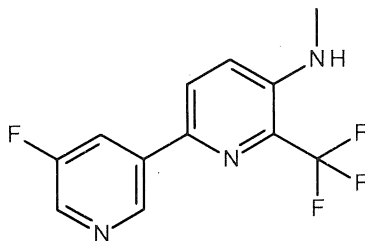
Bước 1: Tổng hợp 6-(5-flo-3-pyridyl)-N-phenyl-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A32)



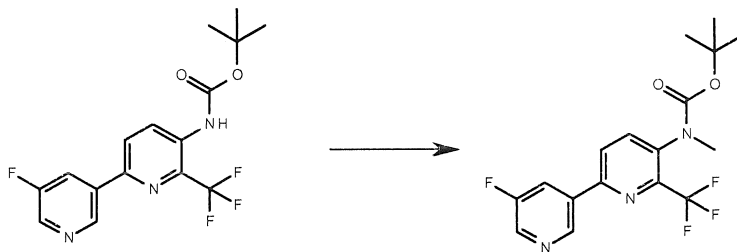
Lọ vi sóng được thêm bromobenzen (0,39mmol, 0,061g), 6-(5-flo-3-pyridyl)-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (0,1g, 0,39mmol), Xantphos palladacycle thế hệ thứ 3 (0,031mmol, 0,033g), xêsi carbonat (0,19g, 0,58mmol) và toluen (2mL). Lọ được đậy nắp và được gia nhiệt dưới chiếu xạ vi sóng trong 40 phút ở 130°C. Hỗn hợp được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (18mg, 14%) là gồm màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,32 (br.s, 1H)

Ví dụ P4: Tổng hợp 6-(5-flo-3-pyridyl)-N-metyl-2-(triflometyl) pyridin-3-amin (Hợp chất A34)



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl N-[6-(5-flo-3-pyridyl)-2-(triflometyl)-3-pyridyl]-N-metyl-carbamát

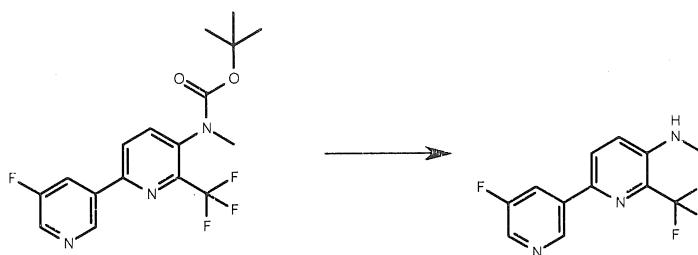


Dung dịch của tert-butyl N-[6-pyrimidin-5-yl-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamát (422mg, 1,240mmol) trong N,N-dimetylformamit (4,2mL) được làm nguội đến 5°C (bể nước đá), dưới nitơ. Natri hydrua (60% chất phân tán trong dầu khoáng) (1,49mmol,

0,060g) được thêm thành một phần. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ, sau đó iodometan (1,86mmol) được thêm và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng từ từ với nước và được chiết bằng EtOAc (x3). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua MgSO₄ và được cô đặc để tạo ra gôm màu vàng. Sản phẩm thô được hấp phụ trực tiếp lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien từ 5-100% EtOAc trong isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (354mg, 81%) là gôm màu cam.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, chất quay chính) δ 9,07 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (br.d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)

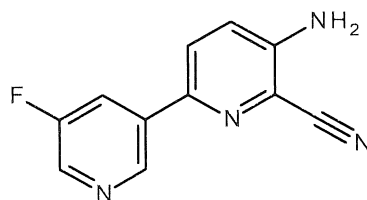
Bước 2: Tổng hợp 6-(5-flo-3-pyridyl)-N-metyl-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A34)



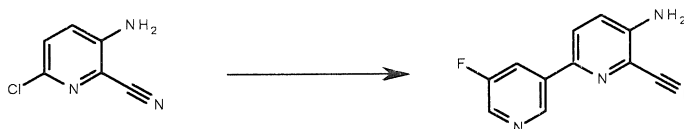
Dung dịch của tert-butyl N-metyl-N-[6-pyrimidin-5-yl-2-(triflometyl)-3-pyridyl]carbamát (453mg, 1,28mmol) trong DCM (10mL) được thêm, từng phần, TFA (0,27mL, 6,39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm từng phần (không quan sát thấy sủi bong bóng). Hai lớp được tách và lớp nước được chiết lại bằng DCM (x2). Các chất hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua MgSO₄ và được cô đặc. Sản phẩm thô được hấp phụ lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien từ 0-10% MeOH trong DCM làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (317mg, 98%) là bột màu vàng.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,72 (br.s, 1H), 2,98 (app. d, 3H)

Ví dụ P5 Tổng hợp 3-amino-6-(5-flo-3-pyridyl)pyridin-2-carbonitril (Hợp chất A9)



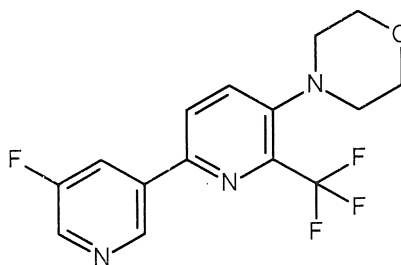
Bước 1: Tổng hợp 3-amino-6-(5-fluoro-3-pyridyl)pyridin-2-carbonitril (Hợp chất A9)



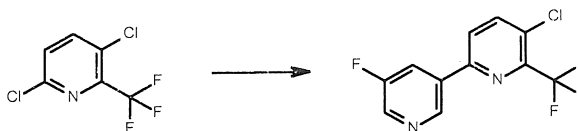
Hỗn hợp của 3-amino-6-clo-pyridin-2-carbonitril (330mg, 2,15mmol), axit 5-flopyridin-3 boronic (394mg, 2,69mmol), kali carbonat (633mg, 4,73mmol) và [Pd(IPr*)(cin)Cl] (126mg, 0,11mmol) trong EtOH (9,9mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 1 giờ dưới khí quyển N₂ và sau đó được để cho nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua xêlit và được cô đặc trong chân không. Gôm màu cam nâu tạo thành được hấp phụ lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (80mg, 17%) là gôm màu nâu.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,95 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,35 (d, 1H)

Ví dụ P6 Tổng hợp 4-[6-(5-fluoro-3-pyridyl)-2-(triflometyl)-3-pyridyl]morpholin (Hợp chất A39)



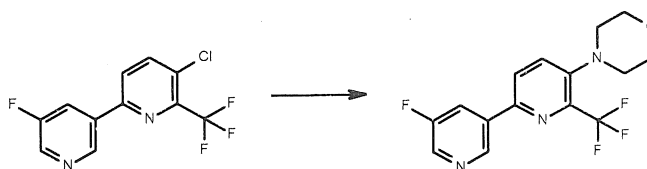
Bước 1: Tổng hợp 3-clo-6-(5-fluoro-3-pyridyl)-2-(triflometyl)pyridin



Hỗn hợp của 3,6-diclo-2-(triflometyl)pyridin (200mg, 0,94 mmol) và axit (5-flo-3-pyridyl) boronic (144mg, 1, 02mmol) trong etanol (0,54mL), toluen (2mL) và H₂O (0,93 mL) được vẫy N₂ trong 30 phút. K₂CO₃ (256mg, 1,85mmol) và Xantphos palladacycle G4 (22mg, 0,023mmol) được thêm và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C dưới khí quyển N₂ trong 2 giờ. Phản ứng được để cho nguội đến RT, được pha loãng với H₂O (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,192g, 75%) là dầu không màu mà hóa rắn khi để yên.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

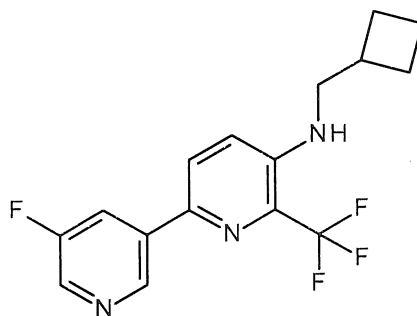
Bước 2: Tổng hợp 4-[6-(5-flo-3-pyridyl)-2-(triflometyl)-3-pyridyl]morpholin (Hợp chất A39)



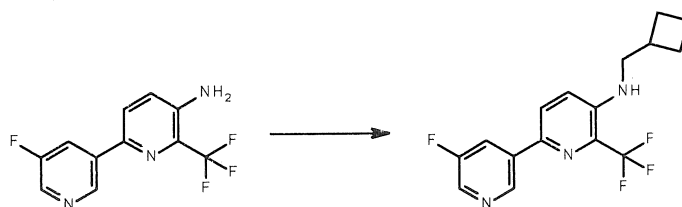
Lọ vi sóng được nạp với 3-clo-6-(5-flo-3-pyridyl)-2-(triflometyl)pyridin (150mg, 0,542mmol), Palladacycle RuPhos thế hệ thứ nhất (11mg, 0,014mmol), RuPhos (7mg, 0,014mmol), NaO^tBu (65mg, 0,65 mmol), morpholin (0,06mL, 0,65 mmol) và THF (1 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C dưới chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ và được để cho nguội đến RT. Phản ứng được pha loãng với DCM (20mL) và được rửa bằng nước (20mL). Pha nước được chiết bằng DCM (2 x 20mL), phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (117mg, 66%) là chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 4H).

Ví dụ P7: Tổng hợp N-(xyclobutylmetyl)-6-(5-flo-3-pyridyl)-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A51)



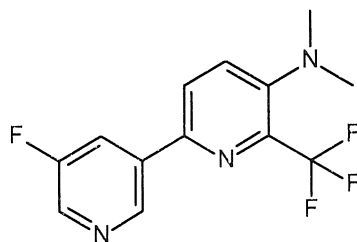
Bước 1: Tổng hợp N-(cyclobutylmethyl)-6-(5-fluoro-3-pyridyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-amin (Hợp chất A51)



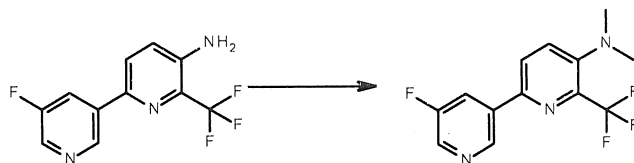
Dung dịch khuấy của 6-(5-fluoro-3-pyridyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-amin (130mg, 0,50mmol) và xyclobutanaldehyt (73mg, 0,85mmol) trong EtOAc (1,6 mL) được thêm axit trifloaxetic (0,12mL, 1,5mmol) sau đó thêm từng phần natri triaxetoxyborohydrua (210mg, 0,95mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được dừng bằng NaOH 2N (3mL), được khuấy mạnh trong 5 phút và được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (102mg, 63%) là dầu không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,23 (dd, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H).

Ví dụ P8: Tổng hợp 6-(5-fluoro-3-pyridyl)-N,N-dimetyl-2-(trifluorometyl) pyridin-3-amin (hợp chất A38)



Bước 1: Tổng hợp 6-(5-flu-3-pyridyl)-N,N-dimetyl-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (hợp chất A38)



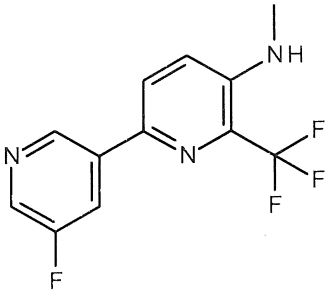
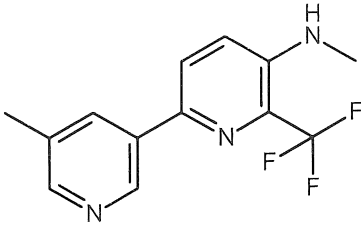
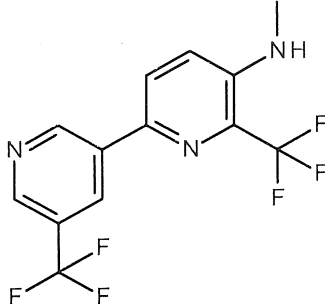
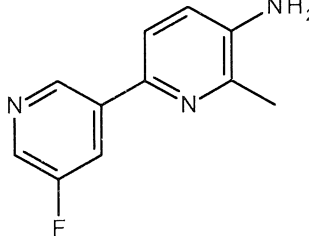
Dung dịch khuấy của 6-(5-flu-3-pyridyl)-2-(triflometyl)pyridin-3-amin (300mg, 1,17mmol) trong axit formic (4,5 mL) ở 0°C được thêm formaldehyt (dung dịch 37% trong nước) (3,75mL 50,4mmol) và hỗn hợp được để ấm đến RT. Phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 20 giờ và sau đó được để cho nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong nước (40mL) sau đó được làm bazơ bằng cách thêm từ từ NaOH nước pha loãng. Nhũ tương sau đó được chiết bằng Et₂O (3 x 50mL) và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄ và được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô màu vàng được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel sử dụng gradien EtOAc/isohexan làm chất tách rửa để tạo ra sản phẩm mong muốn (249mg, 75%) là dầu màu vàng rất nhớt mà tinh thể hóa theo thời gian.

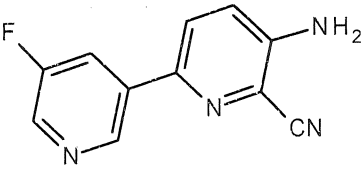
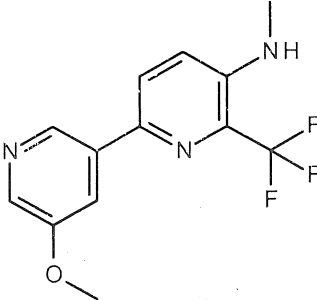
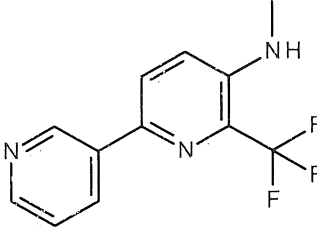
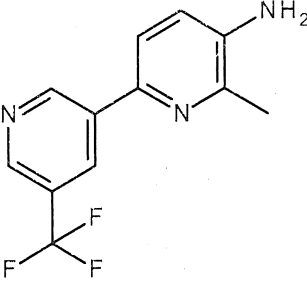
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (dt, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 2,90 (s, 6H).

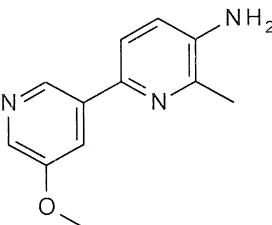
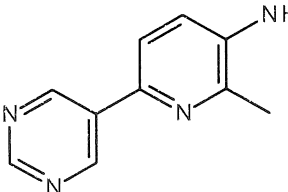
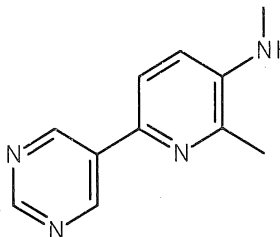
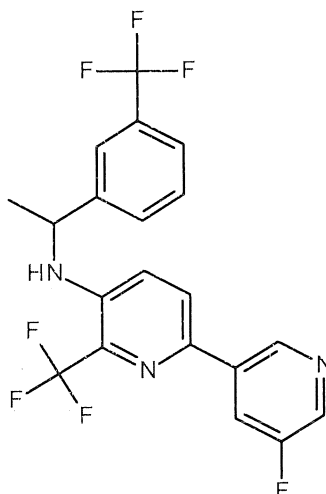
Các ví dụ khác của sáng chế được thực hiện theo cách tương tự bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở trên trong các ví dụ P1 đến P8, liên quan đến các hợp chất A33, A35, A32, A34, A9, A39, A51 và A38. Bảng 2 dưới đây, thể hiện cấu trúc của các hợp chất này và dữ liệu đặc trưng hóa về mặt vật lý thu được bằng cách sử dụng một hoặc nhiều trong số các phương pháp từ A đến C được mô tả dưới đây.

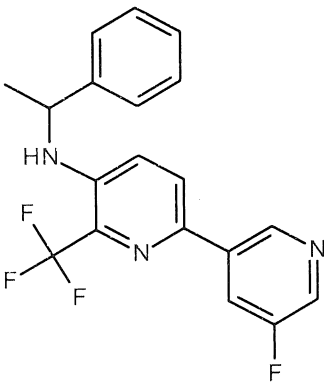
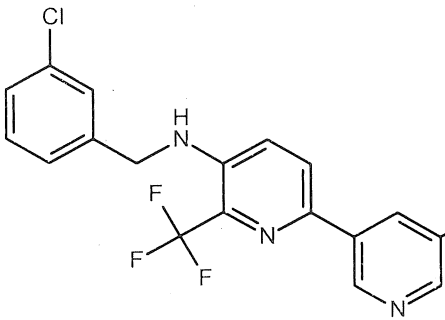
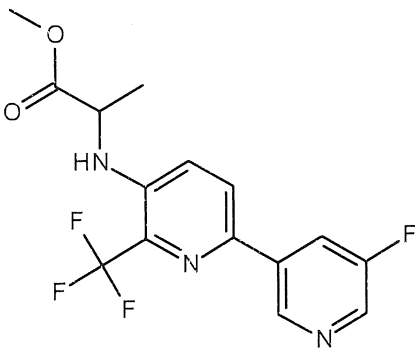
Bảng 2: Dữ liệu mô tả đặc điểm của các hợp chất có công thức (I) được thực hiện bởi các phương pháp được mô tả ở trên

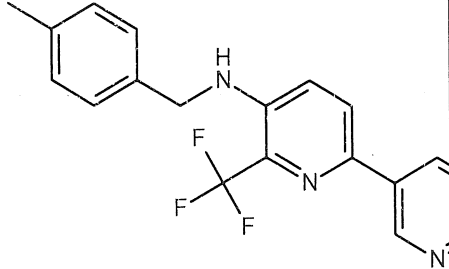
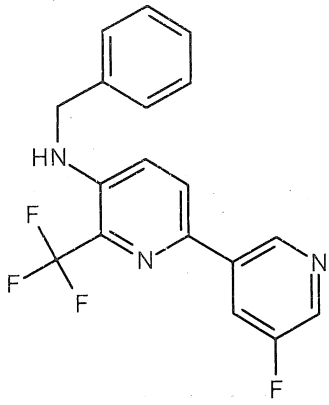
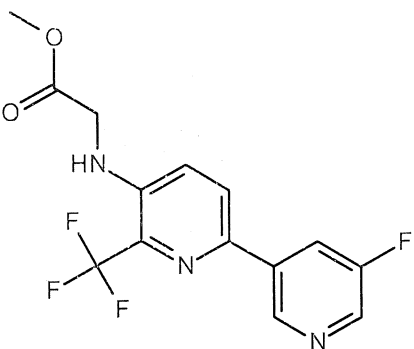
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A1		9,31 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,80 (br.s, 1H), 2,99 (app.d, 3H)	[MH ⁺] 279 ; tr 0,64 phút	C
A2		9,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,47 (s, 2H)	-	-
A3		8,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,39 (br.s, 2H)	-	-
A4		8,95 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 3,81 (br.s, 2H), 2,49 (s, 3H)	-	-

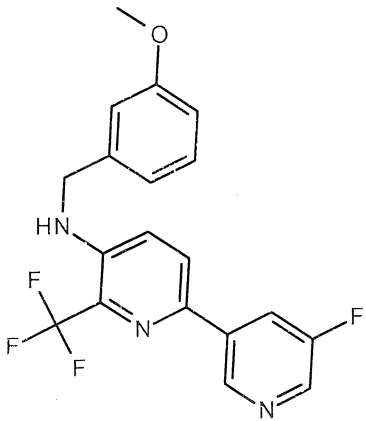
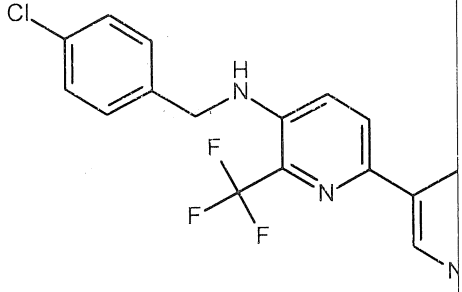
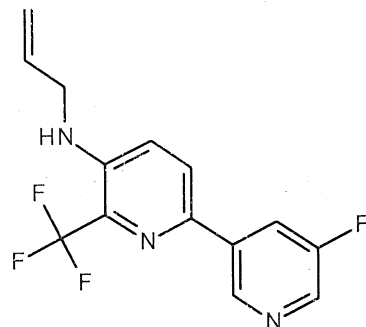
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A5		8,93 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,72 (br.s, 1H), 2,98 (app. d, 3H)	[MH] + 272 ; tr 0,67 phút	C
A6		8,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,71 (br. s, 1H), 2,94 (app. d, 3H), 2,39 (s, 3H)	[MH] + 268 ; tr 0,39 phút	C
A7		9,31 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,76 (br. s, 1H), 2,98 (app. d, 3H)	[MH] +] 322; tr 0,78 phút	C
A8		8,91 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,78 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H)	-	-

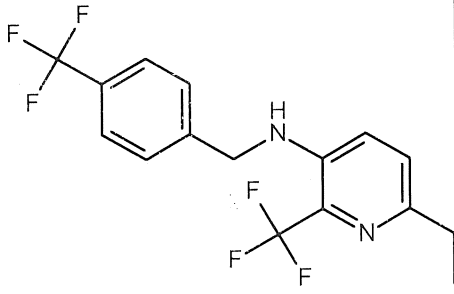
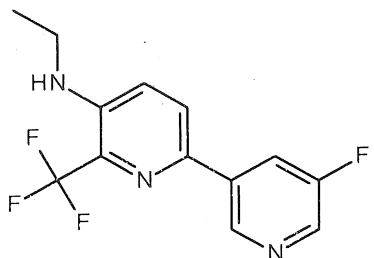
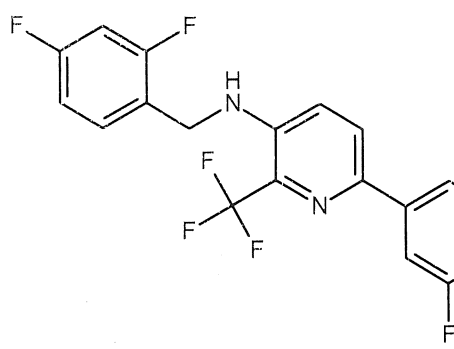
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A9		(CD_3OD) 8,95 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,35 (d, 1H)	-	-
A10		8,70 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,67 (br.s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (3H, app.d)	[MH] + 284 ; tr 0,46 phút	C
A11		9,12 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49-7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,67 (br.s, 1H), 2,97 (app. d, 3H)	[MH] + 254 ; tr 0,36 phút	C
A12		9,28 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,80 (br.s, 2H), 2,51 (s, 3H)	-	-

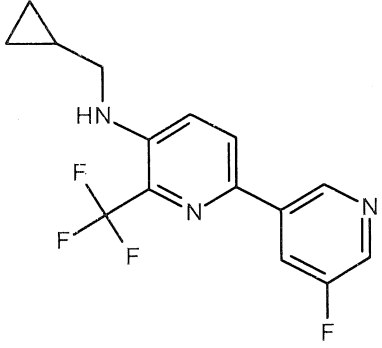
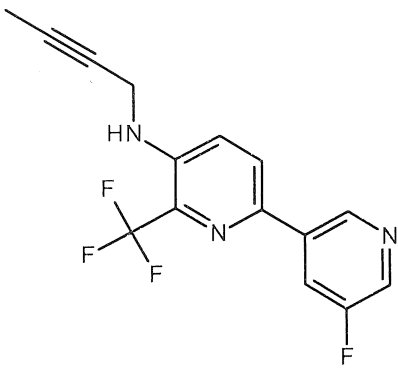
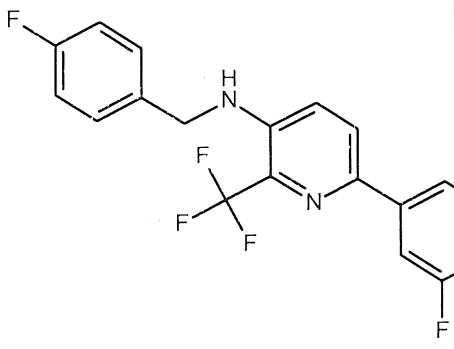
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A13		8,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H)	-	-
A14		9,24 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,81 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H)	-	-
A15		9,23 (s, 2H), 9,11 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,87 (br.s, 1H), 2,95 (app.d, 3H), 2,47 (s, 3H)	[MH] + 201 ; tr 0,29 phút	C
A16		8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 5,01 (br.s, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,62 (d, 3H)	[MH] + 430 ; tr 1,64 phút	A

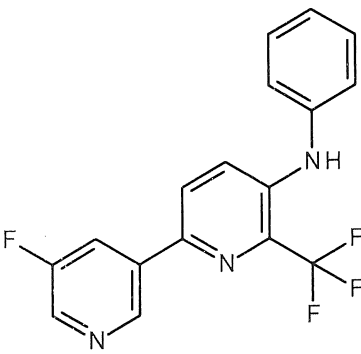
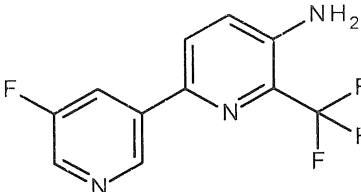
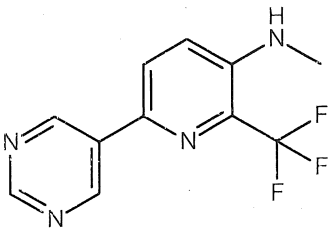
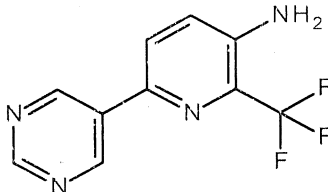
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A17		8,88 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 6,93 (d, 1H), 5,03 (br.s, 1H), 4,56 (m, 1H), 1,62 (d, 3H)	[MH] + 262 ; tr 1,57 phút	A
A18		8,89 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38-7,22 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 5,18 (br.s, 1H), 4,48 (app.d, 2H)	[MH] +] 382 ; tr 1,54 phút	A
A19		8,92 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,14-7,98 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,16 (br. d, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,58 (d, 3H)	-	-

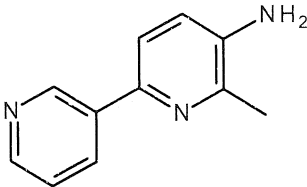
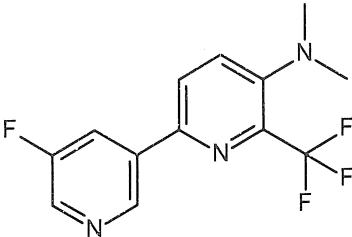
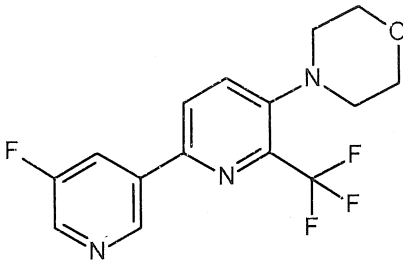
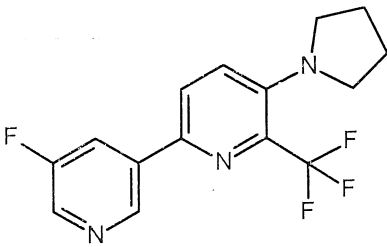
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A20		8,91 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,08 (br.s, 1H), 4,41 (app.d, 2H), 2,32 (s, 3H)	[MH] + 362 ; tr 1,55 phút	A
A21		8,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 5,18 (br.s, 1H), 4,50 (s, 2H)	[MH] + 348 ; tr 1,47 phút	A
A22		8,93 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13-8,00 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,34 (br.s, 1H), 4,03 (app.d, 2H), 3,85 (s, 3H)	[MH] + 330 ; tr 0,92 phút	B

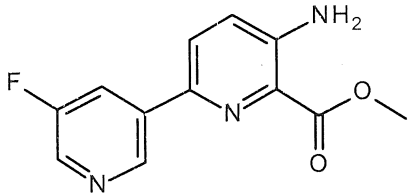
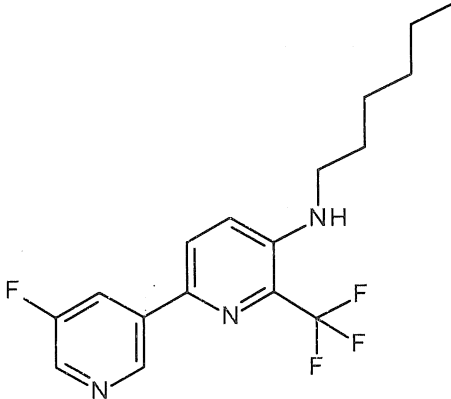
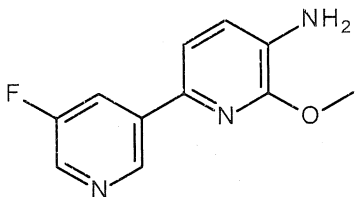
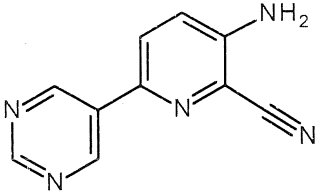
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A23		8,96 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,94-6,82 (m, 3H), 5,21 (br.s, 1H), 4,43, (s, 2H), 3,81 (s, 3H)	[MH ⁺] 378 ; tr 1,46 phút	A
A24		8,88 (s, 1H), 8,44-8,31 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,41-7,18 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 5,19 (br.s, 1H), 4,47 (app.d, 2H)	[MH] + 382 ; tr 1,23 phút	B
A25		8,92 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,99-5,88 (m, 1H), 5,37-5,23 (m, 2H), 4,85 (br.s, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H)	[MH] + 298 ; tr 0,76 phút	C

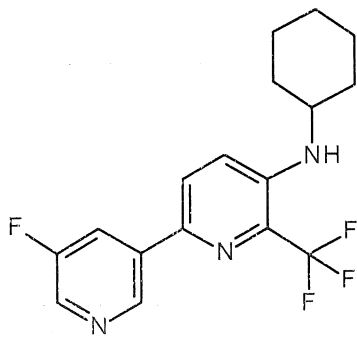
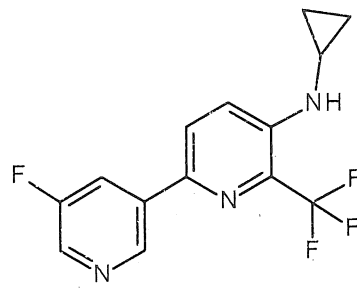
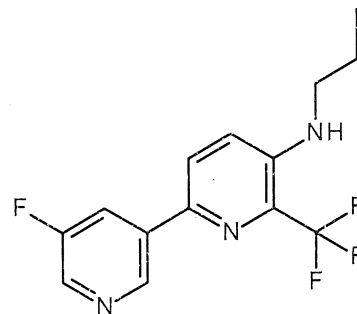
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A26		8,95 (br.s, 1H), 8,48 (br.s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,26 (br.s, 1H), 4,58 (app. d, 2H)	[MH] + 416 ; tr 1,57 phút	A
A27		8,93 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,63-4,46 (br.s, 1H), 3,28 (app.m, 2H), 1,35 (t, 3H)	[MH] +] 286 ; tr 1,08 phút	B
A28		8,90 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,37-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,13 (br.s, 1H), 4,51 app.d, 2H)	[MH] + 384 ; tr 1,22 phút	B

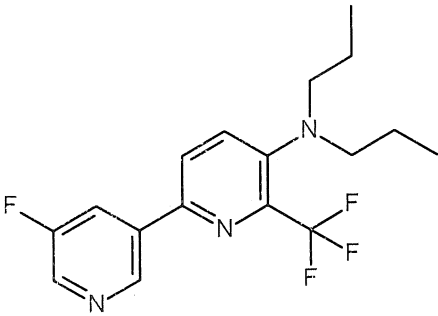
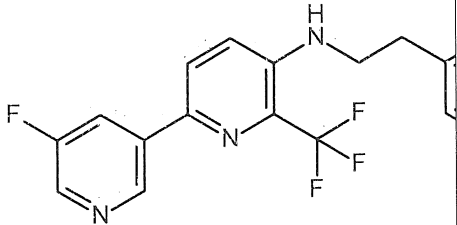
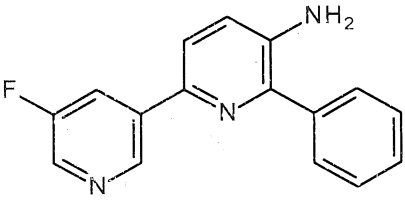
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A29		8,92 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,75 (br.s, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,36-0,29 (m, 2H)	[MH] + 312 ; tr 0,83 phút	A
A30		8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,97-4,81 (br.s, 1H), 4,01 (br.m, 2H), 1,83 (dd, 3H)	[MH] + 310 ; tr 1,10 phút	B
A31		8,92 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 3H), 5,17 (br.s, 1H), 4,46 (s, 2H)	[MH] + 366 ; tr 1,49 phút	A

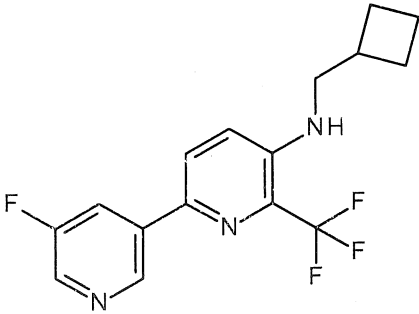
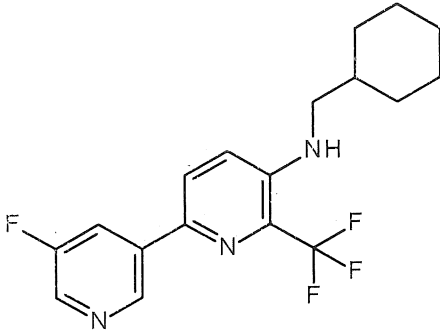
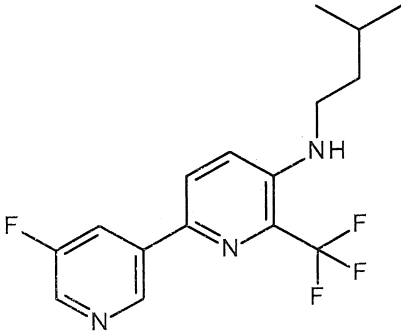
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A32		8,95 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,32 (br.s, 1H)	[MH] + 334 ; tr 1,21 phút	B
A33		8,93 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,38 (br.s, 2H)		
A34		9,28 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,77 (br.s, 1H), 2,98 (app.d, 3H)	[MH] + 255 ; tr 0,69 phút	B
A35		9,28 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,43 (br.s, 2H)	[MH] +] 279 ; tr 0,64 phút	A

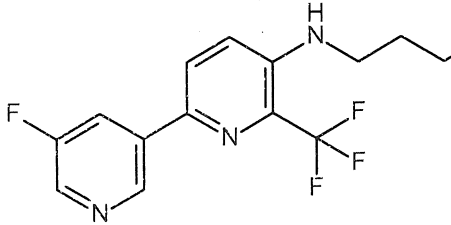
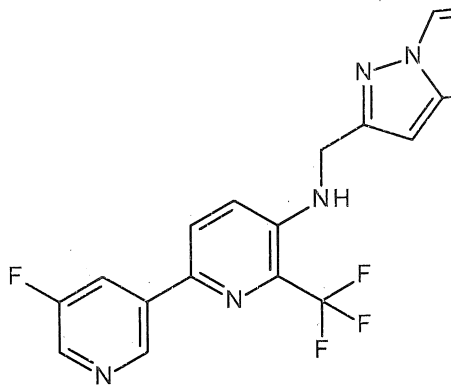
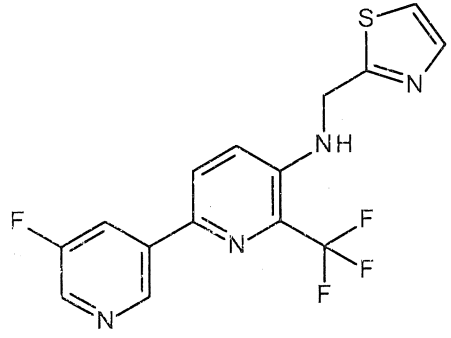
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A36		9,10 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,72 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H)		
A38		8,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,12 (dt, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 2,90 (s, 6H)		
A39		9,00 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,92 (br.s, 4H), -3,86 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 4H).		
A40		8,95 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,50-3,45 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 4H).		

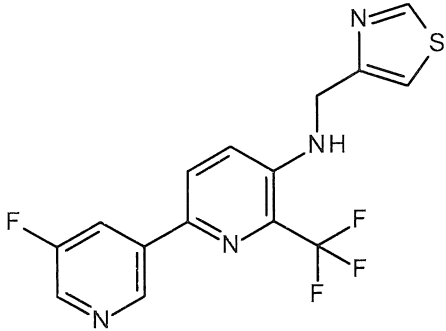
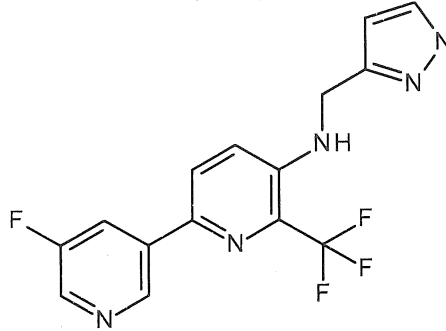
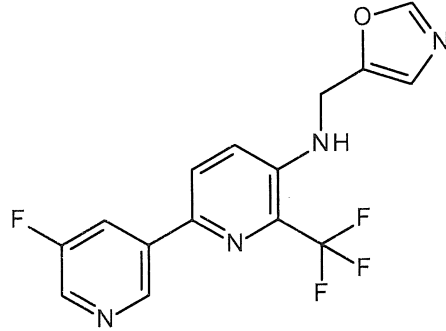
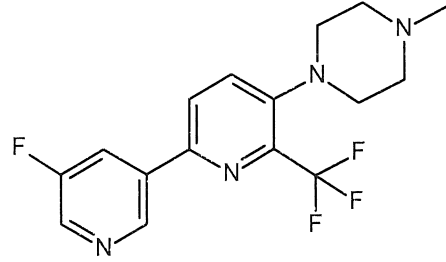
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A41		(2:1 d_4 -MeOH: d_6 -DMSO) 9,08 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,95 (s, 3H)		
A42		8,94 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,61 (br. s, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 6H), 0,96-0,89 (m, 3H)		
A43		9,0 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (br. s, 2H)		
A44		(CD_3OD) 9,24 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,26 (d, 1H)		

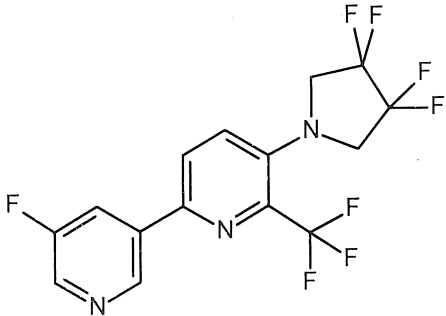
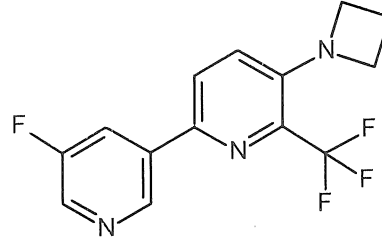
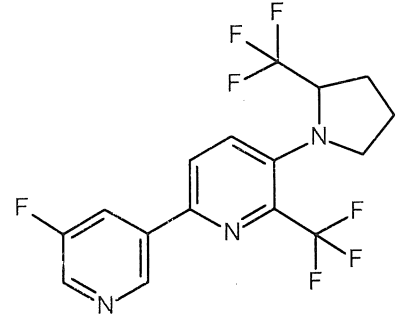
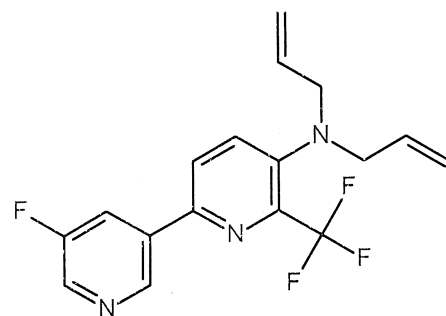
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A45		9,00 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,61 (br. s, 1H), 3,55-3,29 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,50-1,25 (m, 5H).		
A46		8,99 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,08, (br. s, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H)		
A47		8,92 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,63 (br. s, 1H), 3,20 (dt, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)		

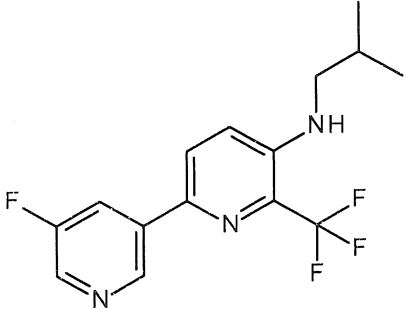
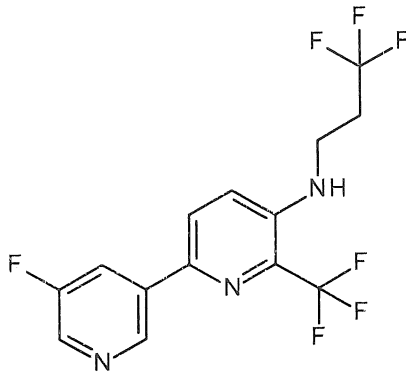
Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A48		8,99 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17-8,11 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,09-3,02 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 4H), 0,87 (t, 6H)		
A49		8,91 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 4,69 (br. s, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,99 (t, 2H)		
A50		8,97 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,05 (br. s, 2H).		

Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A51		8,92 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,54 (br. s, 1H), 3,23 (dd, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H)		
A52		8,92 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,69 (br. s, 1H), 3,10-3,03 (m, 2H), 1,8-1,60 (m, 6H), 1,35-1,17 (m, 3H), 1,10-0,96 (m, 2H)		
A53		8,93 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,56 (br. s, 1H), 3,23 (dt, 2H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,60 (q, 2H), 0,99 (d, 6H)		

Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A54		8,93 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,60 (br. s, 1H), 3,22 (dt, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 4H), 0,98-0,91 (m, 3H)		
A55		8,91 (t, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (ddd, 1H), 6,77 (dt, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,42 (br. s, 1H), 4,68 (d, 2H)		
A56		8,92 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,58 (br. s, 1H), 4,83 (d, 2H)		

Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A57		8,92 (t, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,41 (br. s, 1H), 4,68 (d, 2H)		
A59		8,92 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,25 (br. s, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,90 (s, 3H)		
A60		8,93 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,06 (br. s, 1H), 4,56 (d, 2H)		
A61		9,02-8,99 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 3,09 (t, 4H), 2,69-2,59 (br. m, 4H), 2,40 (s, 3H)		

Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A62		9,01 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 8,17-8,11 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,97-3,86 (m, 4H)		
A63		8,94 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,18 (t, 4H), 2,43 (m, 2H)		
A64		9,01 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H)		
A65		9,00 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,89-5,76 (m, 2H), 5,22-5,11 (m, 4H), 3,69 (d, 4H)		

Hợp chất ID	Cấu trúc	Dữ liệu ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 trừ khi được chỉ định)	m/z	Phương pháp
A66		8,91 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (br.s, 1H), 3,06 (t, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,03 (d, 6H)		
A67		8,96 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,82 (br.s, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,53 (m, 2H),		

Đặc điểm vật lý

Các hợp chất có sáng chế được mô tả đặc điểm sử dụng một hoặc nhiều trong số các phương pháp sau đây.

NMR

Phổ NMR nêu ở đây được ghi trên hoặc là 400MHz Bruker AVANCE III HD được trang bị đầu dò Bruker SMART hoặc 500MHz Bruker AVANCE III được trang bị đầu dò Bruker Prodigy. Dịch chuyển hóa học được biểu hiện là ppm trường thấp từ TMS, với tham chiếu nội bộ đến TMS hoặc tín hiệu dung môi dư. Các số bội sau đây được sử dụng để mô tả các đỉnh: s = đơn, d = đôi, t = ba, dd = đôi kép, m = đa. Ngoài ra br. được dùng để mô tả tín hiệu rộng và app. được dùng để mô tả số bội rõ ràng.

LCMS

Dữ liệu LCMS nêu ở đây bao gồm ion phân tử $[MH^+]$ và thời gian lưu trữ (tr) của đỉnh được ghi trên biểu đồ sắc ký. Các thiết bị, phương pháp và điều kiện dưới đây được sử dụng để thu dữ liệu LCMS:

Phương pháp A

Các thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS sử dụng bộ chia mẫu với bộ quản lý mẫu FTN, H-Class QSM, bộ quản lý cột, 2 x bộ quản lý cột Aux, màng quang diốt (khoảng bước sóng (nm): 210 đến 400, ELSD và SQD 2 được trang bị cột Waters HSS T3 C18 (chiều dài cột 30mm, đường kính bên trong cột 2,1mm, kích thước hạt 1,8 micromet).

Phương pháp ion hóa: Phun điện dương và âm: mao dẫn (kV) 3,00, nón (V) 30,00, nhiệt độ nguồn (°C) 500, dòng khí hình nón (L/giờ.) 10, dòng khí khử solvat hóa (L/giờ.) 1000. Khoảng giá trị khối lượng (Da): dương từ 95 đến 800, âm từ 115 đến 800.

Thực hiện phân tích sử dụng thời gian chạy hai phút, theo bảng gradien dưới đây ở 40°C:

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Lưu lượng (ml/mn)
0,00	95,0	5,0	0,7

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Lưu lượng (ml/min)
1,75	0,0	100	0,7
1,76	0,0	100	0,7
2,0	0,0	5,0	0,7
2,01	95,0	5,0	0,7
2,11	95,0	5,0	0,7

Dung môi A: H₂O với TFA 0,05%

Dung môi B: CH₃CN với TFA 0,05%

Phương pháp B (phương pháp 2 phút)

Các thiết bị: hoặc là (a) hệ Waters Acquity UPLC với bộ dò MS bốn mạch cực đơn Waters SQD2, bộ dò màng quang diốt (bước sóng hấp thụ: 254nm, 10 pts/giây, Thời gian không đổi: 0,2000 giây), bộ dò sol khí tích điện (Corona) và bộ tạo mẫu tự động Waters CTC 2770 (thể tích phun: 2 microlit, 1 phút rửa bịt); hoặc (b) hệ Waters Acquity UPLC với bộ dò MS bốn mạch cực đơn Waters QDa, bộ dò màng quang diốt (bước sóng hấp thụ: 254nm, 10 pts/giây, thời gian không đổi: 0,2000 giây), bộ dò sol khí tích điện (Corona) và bộ tạo mẫu tự động Waters CTC 2770 (thể tích phun: 2 microlit, 1 phút rửa bịt).

Phương pháp LC:

Cột Phenomenex 'Kinetex C18 100A' (50mm x 4,6mm, kích thước hạt 2,6 micromet),

Tốc độ dòng chảy: 2 ml/phút ở 313K (40°C),

Gradient (dung môi A: H₂O với axit formic 0,1%; dung môi B: Axetonitril với axit formic 0,1%):

Thực hiện phân tích sử dụng thời gian chạy hai phút, theo bảng gradient dưới đây ở 40°C.

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Lưu lượng (ml/min)
Bắt đầu	70,0	30,0	2,000
1,20	10,0	90,0	2,000
1,70	10,0	90,0	2,000
1,80	70,0	30,0	2,000
2,00	70,0	30,0	2,000
2,20	70,0	30,0	2,000

Phương pháp C (phương pháp 1 phút)

Các thiết bị: hoặc là (a) hệ Waters Acquity UPLC với bộ dò MS bốn mạch cực đơn Waters SQD2, bộ dò màng quang điện (bước sóng hấp thụ: 254nm, 10 pts/giây, thời gian không đổi: 0,2000 giây), bộ dò sol khí tích điện (Corona) và bộ tạo mẫu tự động Waters CTC 2770 (thể tích phun: 2 microlit, 1 phút rửa bít); hoặc (b) hệ Waters Acquity UPLC với bộ dò MS bốn mạch cực đơn Waters QDa, bộ dò màng quang điện (bước sóng hấp thụ: 254nm, 10 pts/giây, thời gian không đổi: 0,2000 giây), bộ dò sol khí tích điện (Corona) và bộ tạo mẫu tự động Waters CTC 2770 (thể tích phun: 2 microlit, 1 phút rửa bít).

Phương pháp LC:

Cột Phenomenex 'Kinetex C18 100A' (50mm x 4,6mm, kích thước hạt 2,6 micromet),

Tốc độ dòng chảy: 2 ml/phút ở 313K (40°C),

Gradient (dung môi A: H₂O với axit formic 0,1%; dung môi B: Axetonitril với axit formic 0,1%):

Thực hiện phân tích sử dụng thời gian chạy một phút, theo bảng gradient dưới đây ở 40°C.

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Lưu lượng (ml/mn)
Ban đầu	60,0	40,0	2,000
0,80	0,0	100,0	2,000
0,95	0,0	100,0	2,000
1,00	60,0	40,0	2,000
1,10	60,0	40,0	2,000
1,25	60,0	40,0	2,000

Các ví dụ sinh học

B1 Hoạt tính diệt cỏ trước nảy mầm

Các hạt của các loài thử nghiệm khác nhau được gieo trong đất chuẩn trong chậu: *Triticum aestivum* (TRZAW), *Avena fatua* (AVEFA), *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Lolium perenne* (LOLPE), *Zea Mays* (ZEAMX), *Abutilon theophrasti* (ABUTH), *Amaranthus retroflexus* (AMARE) và *Setaria faberi* (SETFA). Sau khi trồng được một ngày (trước nảy mầm) dưới các điều kiện được kiểm soát trong nhà kính (ở 24/16°C, ngày/đêm; 14 giờ sáng; 65% độ ẩm), cây được tưới bằng dung dịch phun nước được chiết xuất từ chế phẩm có thành phần hoạt tính kỹ thuật trong dung dịch axeton/nước (50:50) chứa 0,5% Tween 20 (polyoxyetelyen sorbitan monolaurat, CAS RN 9005-64-5). Cây thử nghiệm sau đó được nuôi trong nhà kính dưới các điều kiện được kiểm soát (ở 24/16°C, ngày/đêm; 14 giờ sáng; 65% độ ẩm) và tưới nước hai lần mỗi ngày. Sau 13 ngày, thử nghiệm được đánh giá (5= hỏng toàn bộ cây; 0 = không tổn hại cho cây). Kết quả được thể hiện trong bảng B1a và B1b.

Bảng B1a và B1b Kiểm soát các loài cỏ dại bởi hợp chất có công thức (I) sau khi áp dụng trước nảy mầm

Bảng B1a: Thử nghiệm 1a

Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA	TRAZW
A1	1000	1	4	0	1	1	0
A2	1000	1	4	0	2	0	0
A3	1000	1	5	0	3	1	0
A4	1000	1	2	0	1	0	0
A38	1000	0	5	0	5	2	0
A39	1000	0	3	0	3	0	0
A40	1000	1	4	1	4	1	0
A41	1000	0	2	0	2	0	0
A42	1000	1	5	0	4	2	0
A43	1000	1	1	0	0	0	0
A44	1000	2	5	0	3	1	0
A45	1000	0	4	0	3	1	không kiểm tra
A46	1000	0	4	0	2	1	0
A47	1000	1	4	0	3	1	0
A48	1000	0	4	0	4	0	0
A49	1000	1	5	0	3	1	0
A50	1000	0	1	0	1	0	0
A51	1000	1	5	1	5	1	1
A52	1000	1	5	0	3	1	0
A53	1000	2	5	1	4	1	1
A54	1000	1	5	0	3	1	0

A55	1000	1	5	0	5	2	0
A56	1000	1	5	0	4	2	1
A57	1000	1	5	1	5	3	0
A59	1000	1	5	0	4	3	0
A60	1000	1	5	0	5	3	0
A61	1000	0	5	0	4	2	0
A62	1000	0	5	0	3	1	0
A63	1000	0	5	0	2	0	0
A64	1000	0	1	0	1	0	0

Bảng B1b: Thử nghiệm 1b

Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	AMARE	SETFA	ECHCG	ZEAMX	ABUTH
A5	1000	1	2	5	2	4	1
A6	1000	0	1	1	0	0	1
A7	1000	0	1	3	0	0	1
A8	1000	1	0	5	2	3	0
A9	1000	0	1	4	4	2	1
A10	1000	0	1	2	0	1	1
A11	1000	1	1	5	2	1	1
A12	1000	0	0	0	0	0	0
A13	1000	0	0	0	0	0	0
A14	1000	1	0	2	1	1	0
A15	1000	0	0	1	1	1	0
A16	1000	0	0	4	1	1	0

A17	1000	0	0	2	0	0	0
A18	1000	0	0	4	2	4	0
A19	1000	2	1	4	3	5	0
A20	1000	0	0	5	2	3	0
A21	1000	2	1	5	3	3	0
A22	1000	2	3	4	4	5	0
A23	1000	0	0	4	1	2	0
A24	1000	1	0	4	2	3	0
A25	1000	2	1	4	4	5	0
A26	1000	0	0	4	2	2	0
A27	1000	2	0	4	5	5	0
A28	1000	0	0	4	2	2	0
A29	1000	3	3	5	4	5	1
A30	1000	2	2	5	4	5	0
A31	1000	2	1	5	4	4	1
A32	1000	1	1	5	4	1	1
A33	1000	2	1	4	2	4	0
A34	1000	3	1	4	4	4	0
A35	1000	2	1	4	3	5	0
A36	1000	0	1	1	0	0	1

B2 Hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm

Các hạt của các loài thử nghiệm khác nhau được gieo trong đất chuẩn trong chậu:

Triticum aestivium (TRZAW), *Avena fatua* (AVEFA), *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Lolium perenne* (LOLPE), *Zea Mays* (ZEAMX), *Abutilon theophrasti* (ABUTH), *Amaranthus retroflexus* (AMARE) và

Setaria faberi (SETFA). Sau 8 ngày trồng (sau nảy mầm) dưới các điều kiện được kiểm soát trong nhà kính (ở 24/16°C, ngày/đêm; 14 giờ sáng; 65% độ ẩm), cây được tưới bằng dung dịch phun nước được chiết xuất từ chế phẩm có thành phần hoạt tính kỹ thuật trong dung dịch axeton/nước (50:50) chứa 0,5% Tween 20 (polyoxyetetylen sorbitan monolaurat, CAS RN 9005-64-5). Cây thử nghiệm sau đó được nuôi trong nhà kính dưới các điều kiện được kiểm soát (ở 24/16°C, ngày/đêm; 14 giờ sáng; 65% độ ẩm) và tưới nước hai lần mỗi ngày. Sau 13 ngày, thử nghiệm được đánh giá (5 = hỏng toàn bộ cây; 0 = không tổn hại cho cây). Kết quả được thể hiện trong bảng B2a và B2b.

Bảng B2a và B2b Kiểm soát các loài cỏ dại bởi hợp chất có công thức (I) sau khi áp dụng sau nảy mầm

Bảng B2a Thử nghiệm B2a

Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA	TRAZW
A1	1000	2	5	0	3	3	2
A2	1000	2	5	1	4	3	0
A3	1000	2	4	1	3	3	0
A4	1000	1	4	1	2	3	1
A38	1000	2	5	1	5	4	1
A39	1000	2	4	0	4	2	0
A40	1000	2	5	0	5	3	0
A41	1000	0	2	0	2	1	0
A42	1000	2	5	1	5	3	1
A43	1000	1	2	0	1	1	0
A44	1000	1	4	0	3	2	0
A45	1000	1	4	0	2	2	0
A46	1000	2	4	1	4	3	1
A47	1000	2	5	0	4	2	2

Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA	TRAZW
A48	1000	2	5	0	4	3	1
A49	1000	3	5	0	3	3	0
A50	1000	0	2	0	1	0	0
A51	1000	3	4	1	5	4	2
A52	1000	3	5	0	3	3	0
A53	1000	3	5	1	5	3	1
A54	1000	2	5	0	3	3	0
A55	1000	3	5	1	5	4	2
A56	1000	3	5	1	5	4	1
A57	1000	4	5	1	5	4	2
A59	1000	3	5	1	5	3	2
A60	1000	4	5	1	5	3	2
A61	1000	2	5	1	5	3	1
A62	1000	2	5	0	3	3	0
A63	1000	2	5	0	3	3	0
A64	1000	0	4	0	2	1	0

Bảng B2b: Thử nghiệm B2b

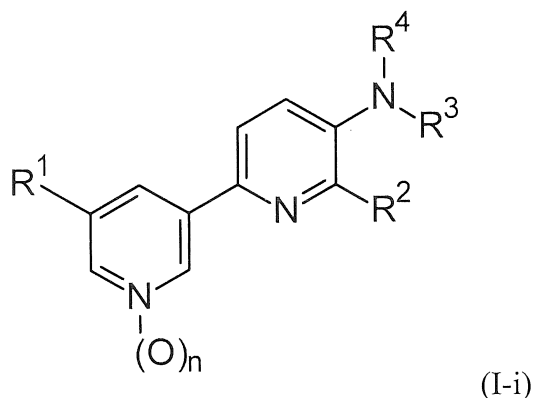
Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	AMARE	SETFA	ECHCG	ZEAMX	ABUTH
A5	1000	4	1	5	4	5	1
A6	1000	1	0	3	1	1	0

Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	AMARE	SETFA	ECHCG	ZEAMX	ABUTH
A7	1000	1	1	3	1	1	0
A8	1000	3	0	5	4	5	0
A9	1000	1	1	4	4	4	1
A10	1000	1	1	3	1	2	0
A11	1000	4	1	5	4	2	1
A12	1000	0	0	1	1	1	0
A13	1000	0	1	1	1	2	0
A14	1000	1	2	3	2	2	0
A15	1000	1	1	2	2	1	0
A16	1000	1	0	5	3	3	0
A17	1000	1	0	4	4	4	0
A18	1000	2	0	5	3	5	0
A19	1000	3	2	5	4	5	1
A20	1000	2	0	5	3	5	0
A21	1000	1	1	5	1	5	0
A22	1000	4	3	5	5	5	2
A23	1000	2	0	5	2	5	0
A24	1000	2	0	5	3	5	0
A25	1000	3	2	5	4	5	0
A26	1000	2	0	4	3	5	0
A27	1000	4	0	5	4	5	0
A28	1000	2	1	5	3	5	0

Hợp chất ID	Tỷ lệ (g/ha)	LOLPE	AMARE	SETFA	ECHCG	ZEAMX	ABUTH
A29	1000	4	2	5	5	5	2
A30	1000	4	2	5	5	5	2
A31	1000	3	1	5	4	5	0
A32	1000	3	0	5	4	4	0
A33	1000	3	2	5	3	5	1
A34	1000	3	2	5	5	5	1
A35	1000	4	2	5	4	5	1
A36	1000	1	1	2	1	2	0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I-i)



hoặc muối của chúng, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, clo, metoxy-, diflometoxy, và triflometyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-S(O)_p(C_1$ - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy và phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$;

R^a là hydro hoặc C_1 - C_2 alkyl;

R^b là hydro hoặc C_1 - C_2 alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_3 alkyl-, C_1 - C_6 haloalkyl- và $-(CR^aR^b)_qR^5$;

R^5 là $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, $-C_3$ - C_{10} xycloalkyl, -aryl và -heteroaryl trong đó aryl và heteroaryl đã nêu được thể tùy ý bởi từ 1 đến 3 R^8 độc lập;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành hệ vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa một phần tùy ý chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử khác độc lập được chọn từ S, O và N, trong đó vòng này tùy ý được thể bởi từ 1 đến 3 R^8 ;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl;

mỗi R^8 độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkoxy-, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy-, xyno và $S(O)_p(C_1$ - C_6 alkyl);

n là 0 hoặc 1;

p là 0, 1, hoặc 2;

và

q là 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện là:

(a) R^3 và R^4 đều không phải là H, khi R^2 là metyl, n là 0, và R^1 là metoxy, H, flo, hoặc xyno; và

(b) hợp chất có công thức (Ia) không phải là (i) 2-clo-6-(3-pyridyl)pyridin-3-amin, (ii) 2-flo-6-(3-pyridyl)pyridin-3-amin, (iii) 2-(diflometyl)-6-(3-pyridyl)pyridin-3-amin, hoặc (iv) tert-butyl-N-[2-metyl-6-(3-pyridyl)-3-pyridyl]-carbamat.

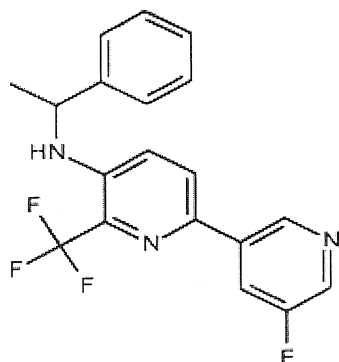
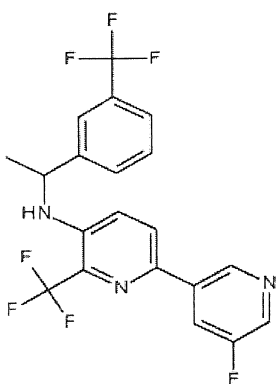
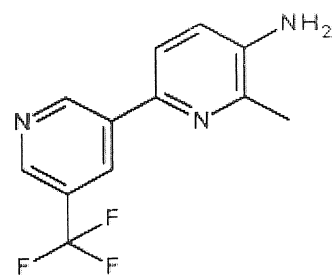
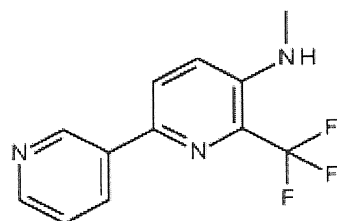
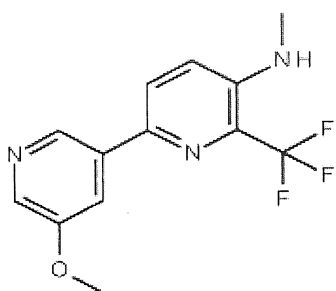
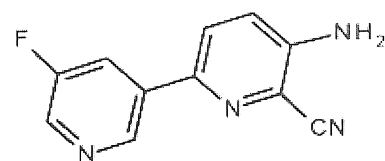
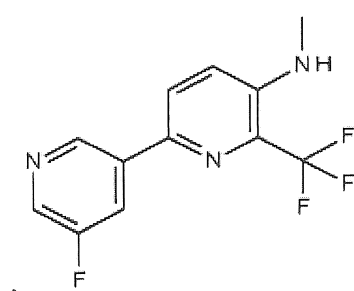
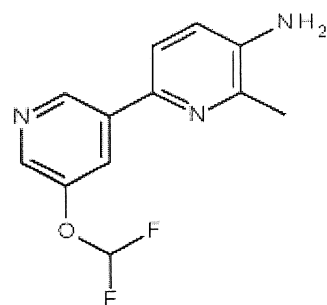
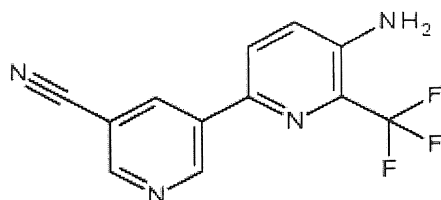
2. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 1, trong đó R^2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xyno, $-C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hoặc phenyl.

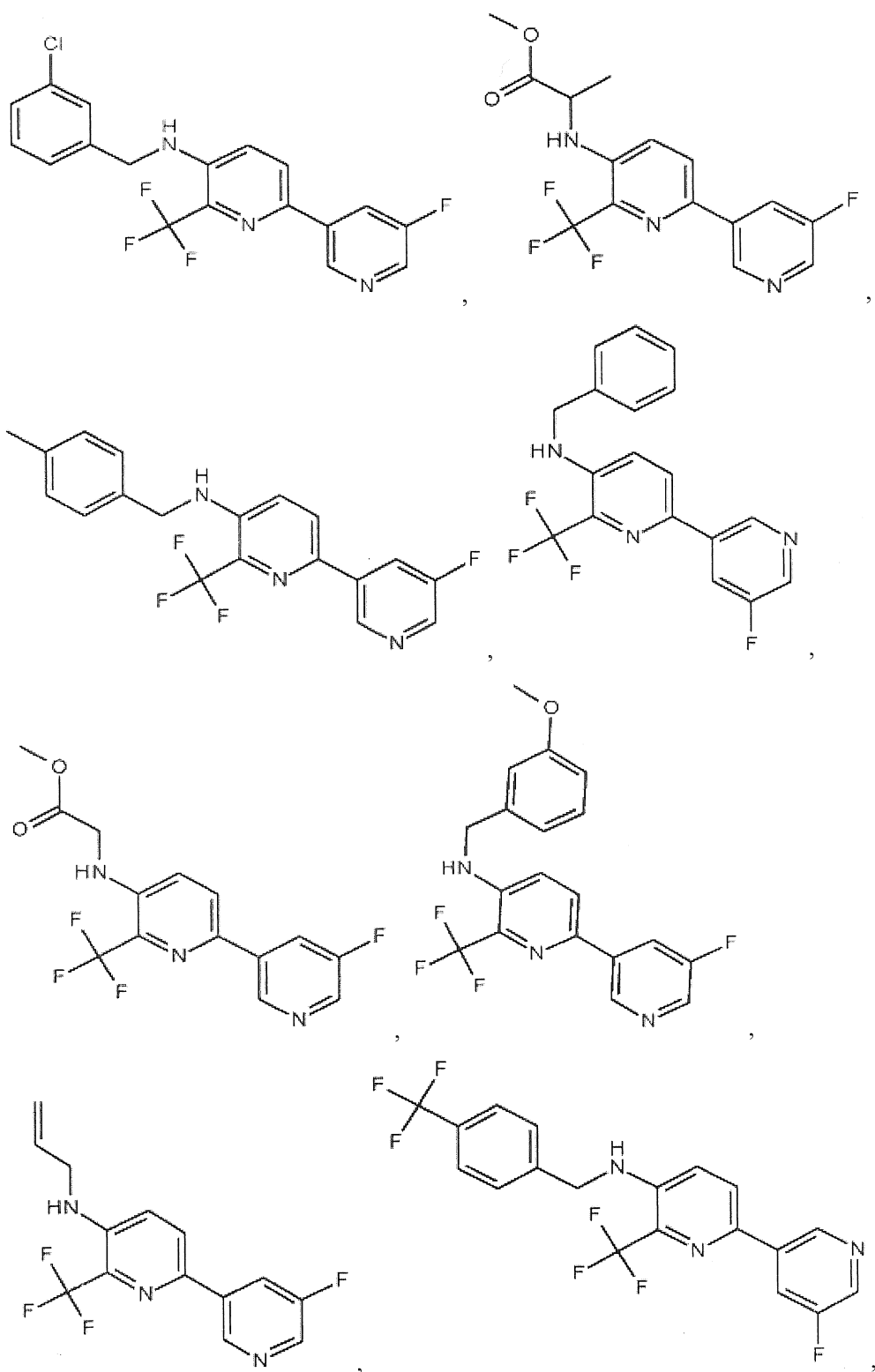
3. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, và $(CR^aR^b)_qR^5$.

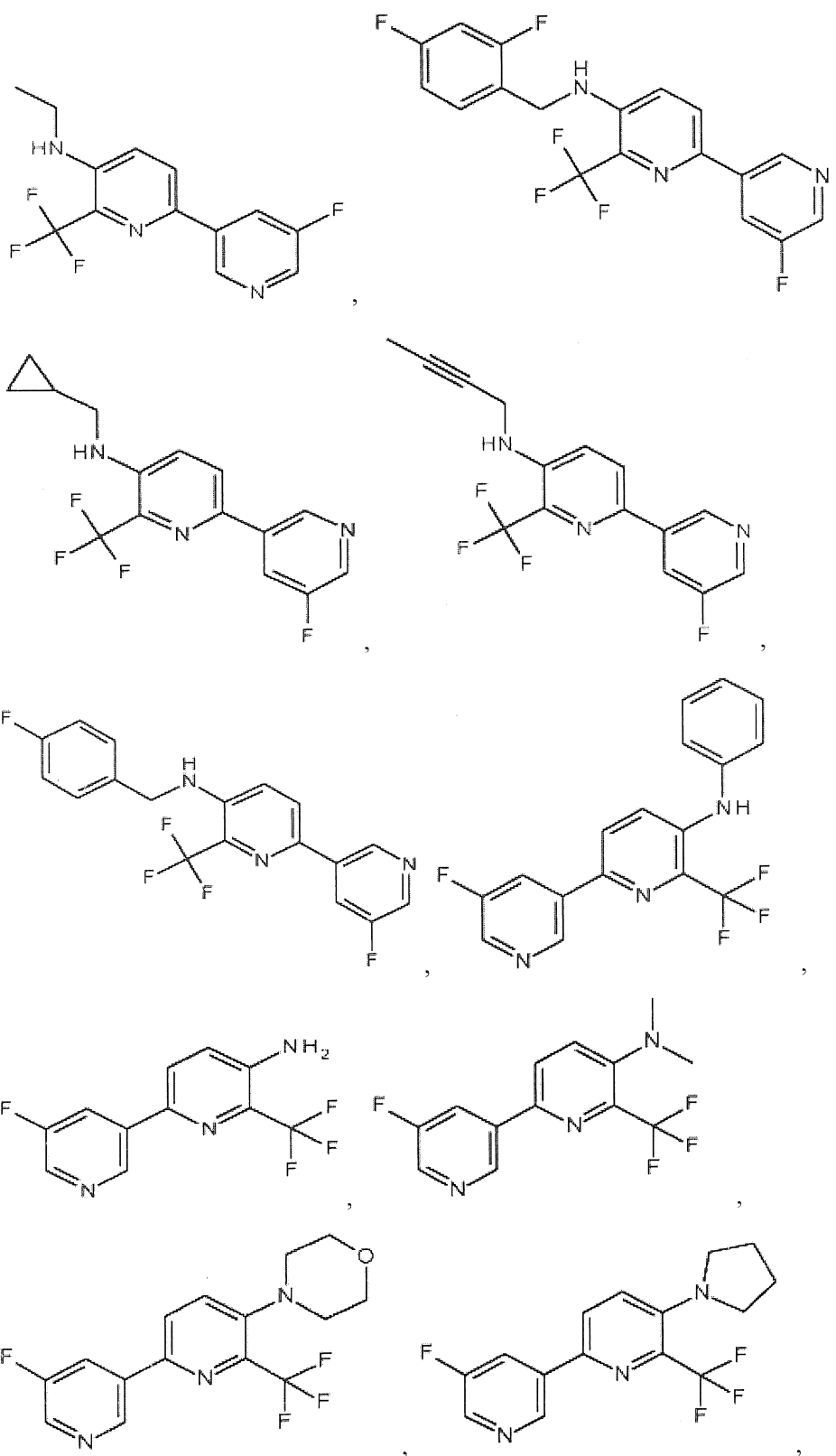
4. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, phenyl, benzyl, $-(CH_2)C_3$ - C_{10} xycloalkyl, $-CH(CH_3)phenyl$, $-CH_2C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, và $-CH-(CH_3)C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, trong đó benzyl và phenyl đã nêu được thể tùy ý bởi từ một đến ba R^8 độc lập.

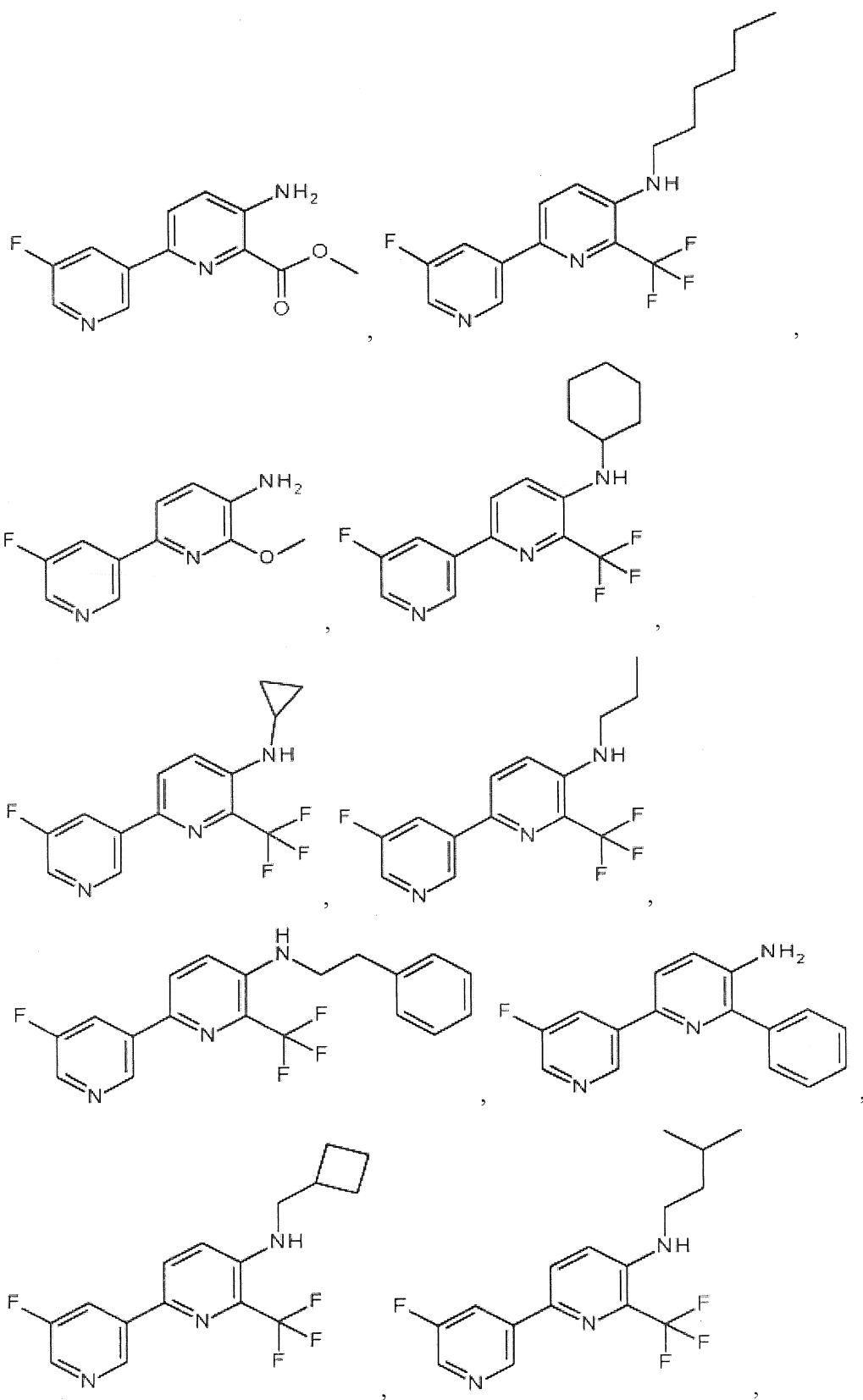
5. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 1, trong đó R^4 là hydro.

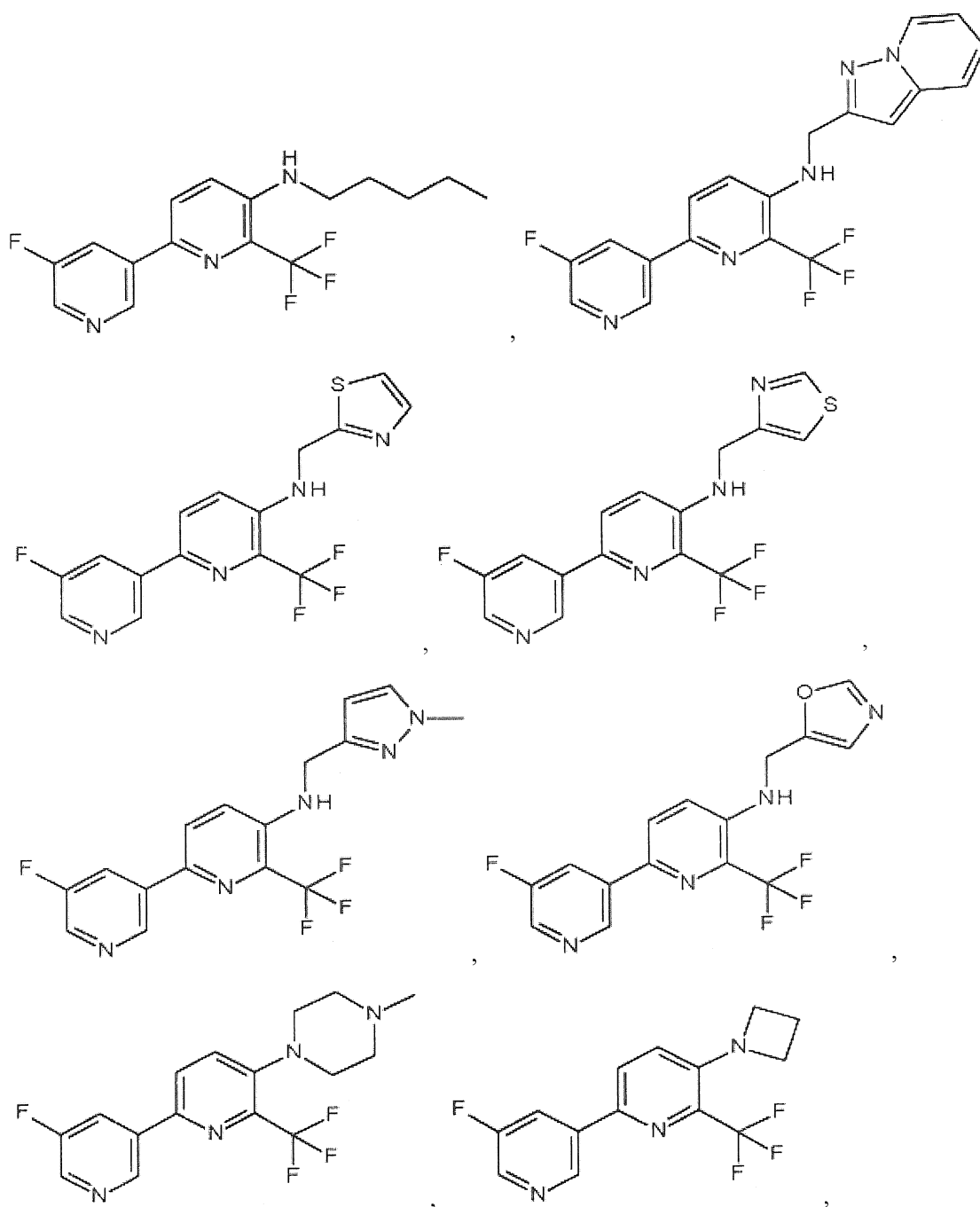
6. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 1, trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành hệ vòng có 5 hoặc 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa một phần tùy ý chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử khác độc lập được chọn từ S, O và N, trong đó vòng này được thể tùy ý bởi từ 1 đến 3 R^8 độc lập.
7. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 6, trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành vòng pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, triazolyl, piperidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và piperazinyl, mỗi vòng được thể tùy ý bởi từ 1 đến 3 R^8 độc lập.
8. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 2, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, và $(CR^aR^b)_qR^5$.
9. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 8, trong đó R^1 là flo.
10. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 9, trong đó R^4 là hydro.
11. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 10, trong đó R^2 là triflometyl, metyl, hoặc xyano.
12. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 2, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, phenyl, benzyl, $-(CH_2)C_3-$, C_{10} xycloalkyl, $-CH(CH_3)phenyl$, $-CH_2C(O)OC_1-C_6alkyl$, và $-CH-(CH_3)C(O)OC_1-C_6alkyl$, trong đó benzyl và phenyl đã nêu được thể tùy ý bởi từ một đến ba R^8 độc lập.
13. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 2, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

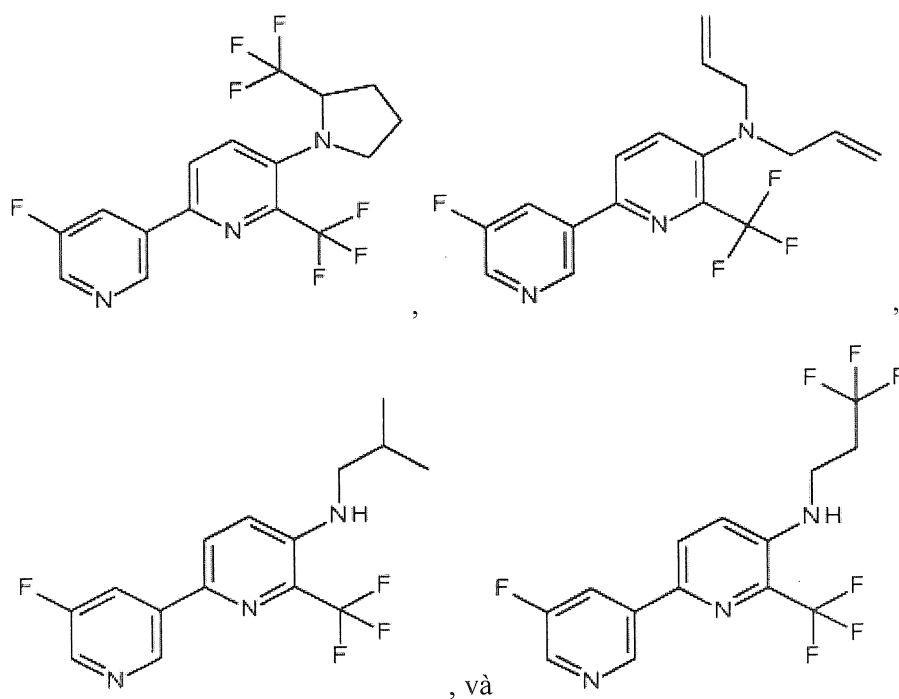




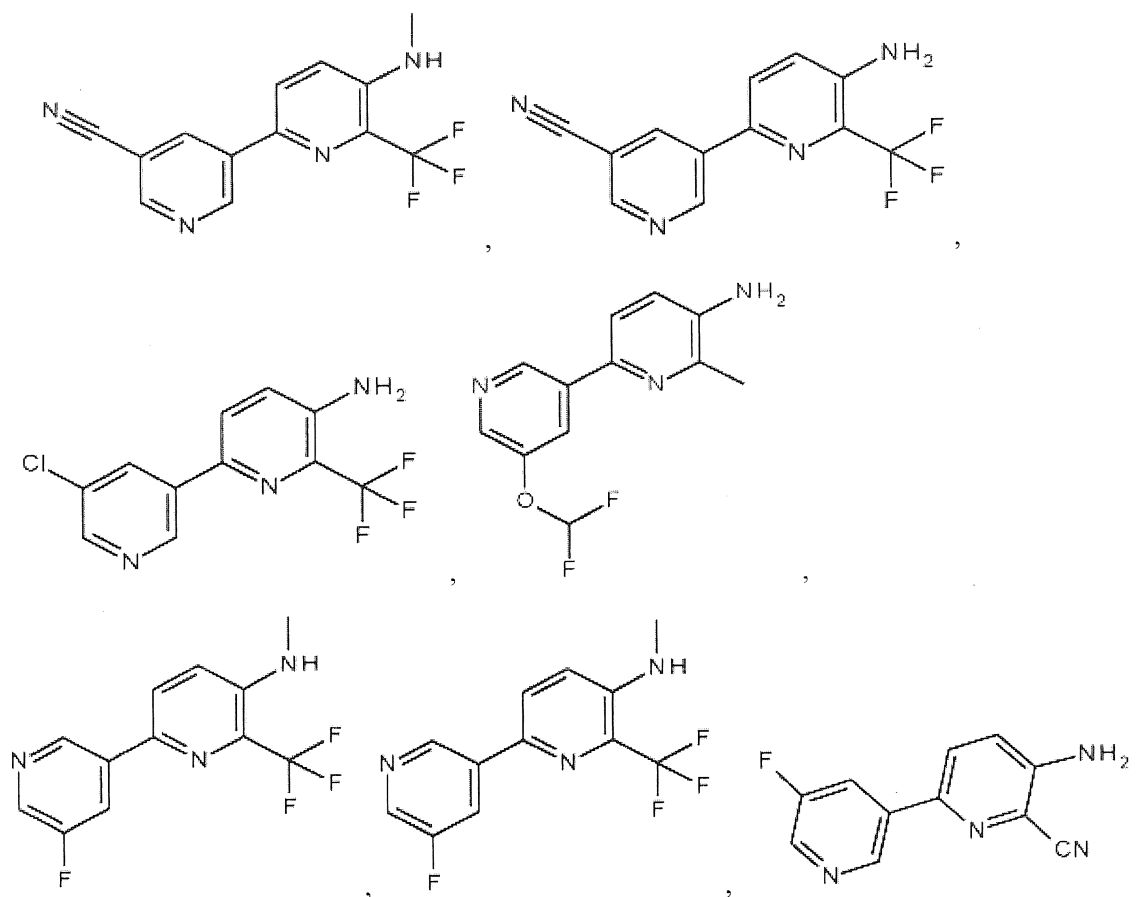


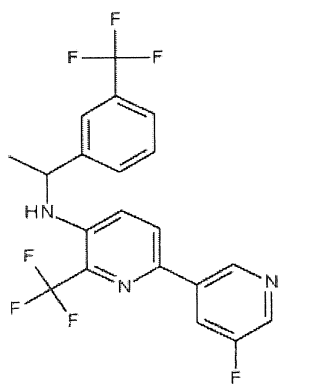
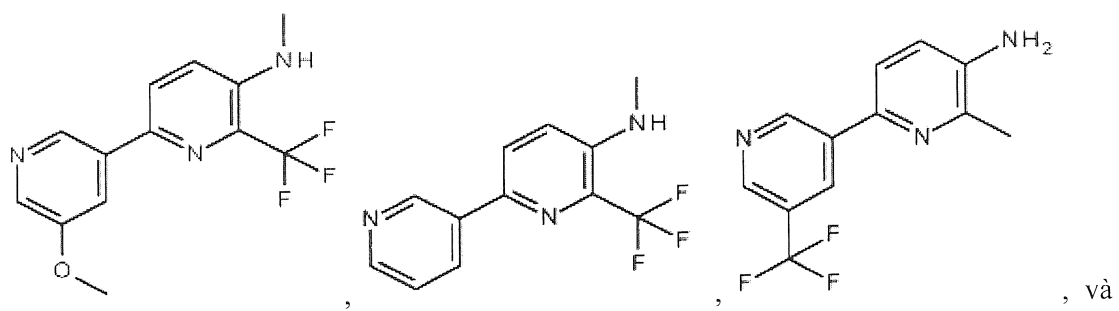




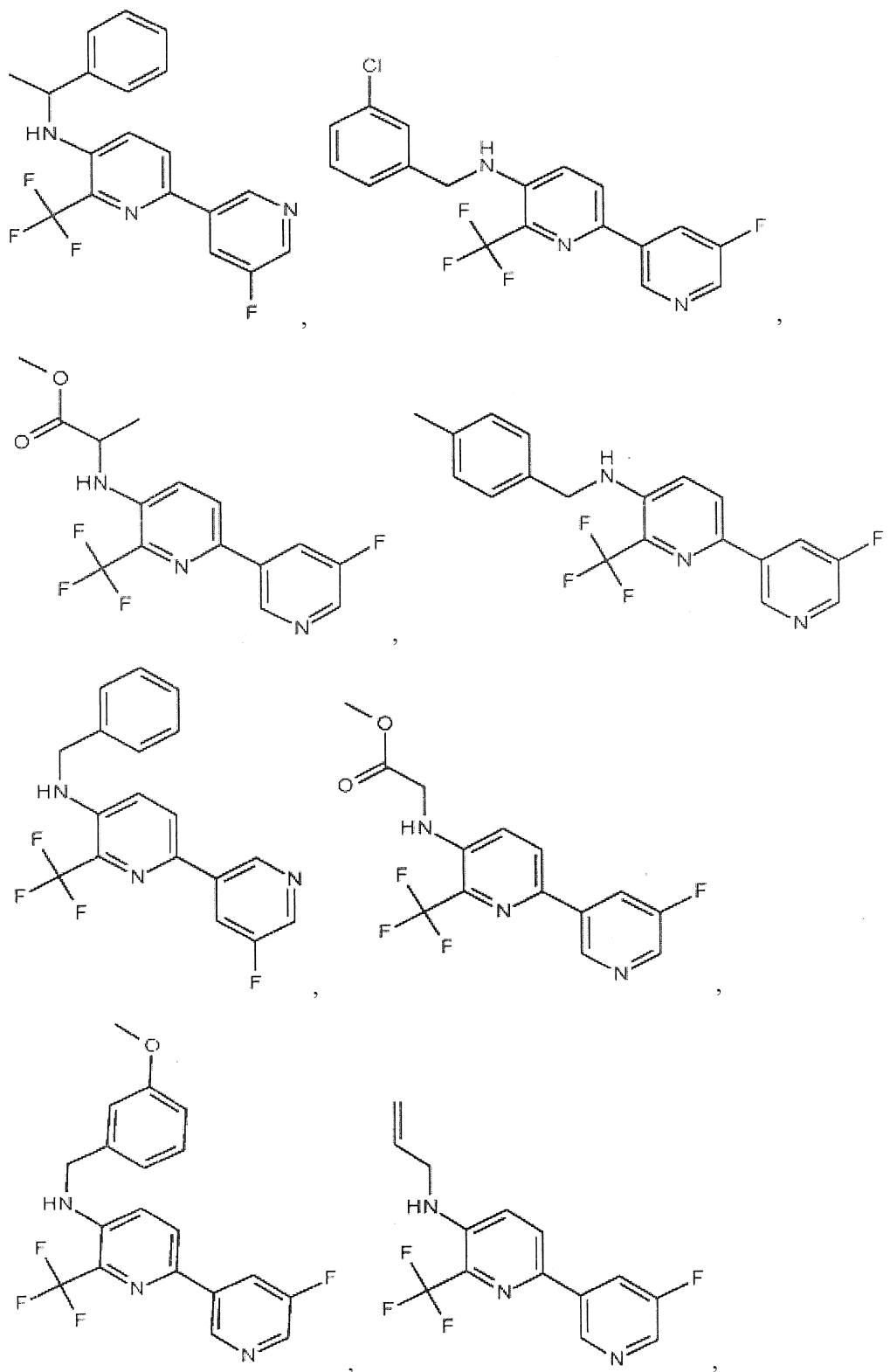


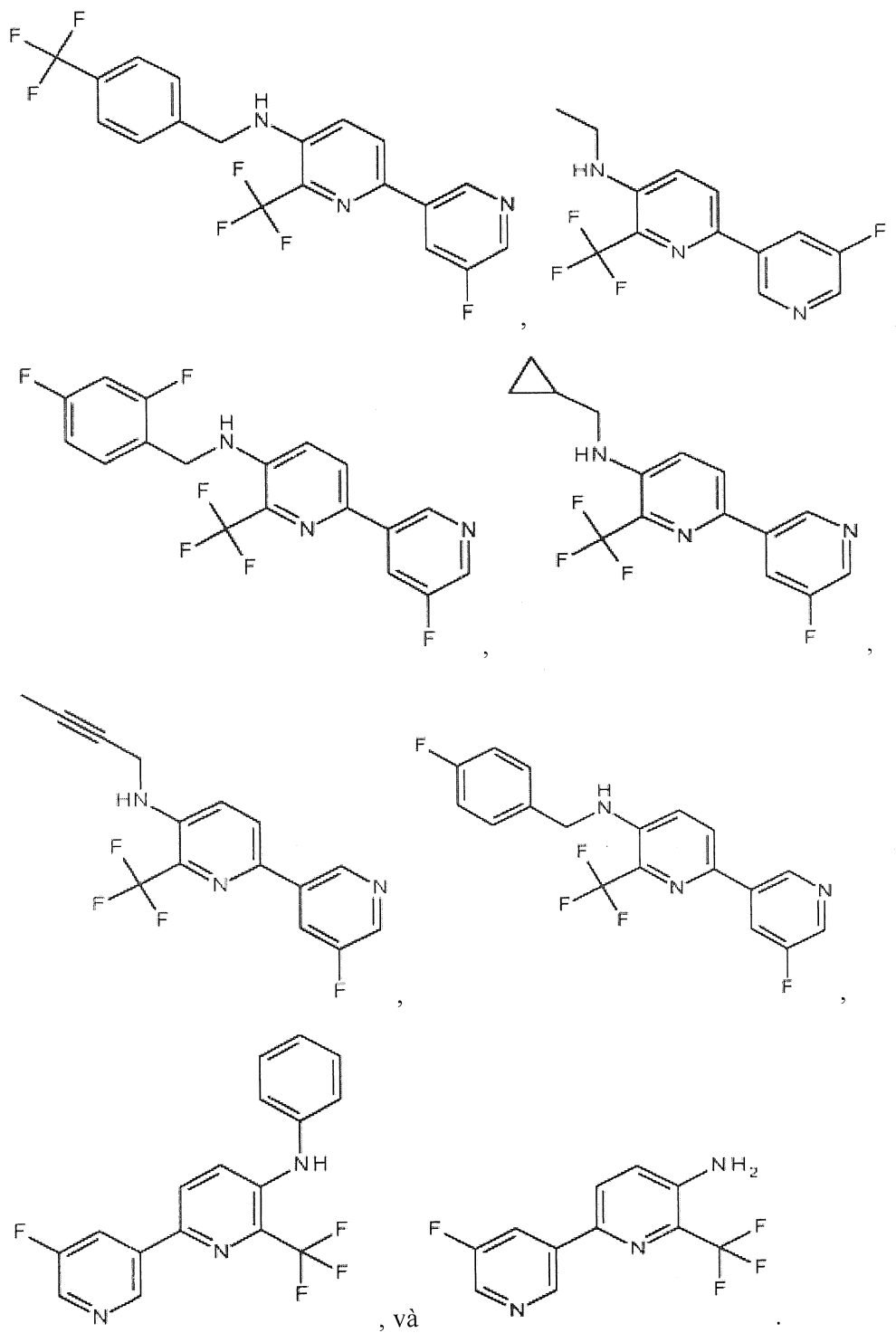
14. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 13, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





15. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 13, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





16. Hợp chất có công thức (I-i) theo điểm 13, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

