



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

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

(11)



1-0029753

(51)⁷ C07D 237/16; A01N 43/58

(13) B

(21) 1-2017-00397

(22) 10/07/2015

(86) PCT/EP2015/065827 10/07/2015

(87) WO 2016/008816 21/01/2016

(30) 1412735.1 17/07/2014 GB

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/05/2017 350A

(73) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)

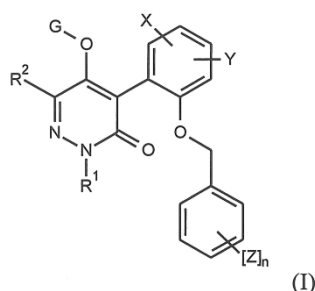
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland

(72) SHANAHAN, Stephen Edward (GB); BURTON, Paul Matthew (GB); EGAN, Benjamin Andrew (GB); O'RIORDAN, Timothy Jeremiah Cornelius (IE).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT PYRIDAZINON DIỆT CỎ, CHẾ PHẨM DIỆT CỎ CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT SỰ PHÁT TRIỂN CỦA CÂY KHÔNG MONG MUỐN

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất phenyl-dion được thế benzyloxy và phenyl-dioxo-thiazinon được thế benzyloxy diệt cỏ có công thức (I), 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 dẫn xuất này, cũng như phương pháp kiểm soát sự phát triển của cây không mong muốn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất phenyl-pyridazin-dion được thế benzyloxy và phenyl-pyridazinon được thế benzyloxy diệt cỏ có công thức (I), 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 dẫn xuất này, cũng như sử dụng các hợp chất này và các chế phẩm trong kiểm soát tăng trưởng của cây không mong muốn: cụ thể là sử dụng trong kiểm soát cỏ dại, như cỏ dại hai lá mầm tán rộng, trong mùa vụ của cây có ích.

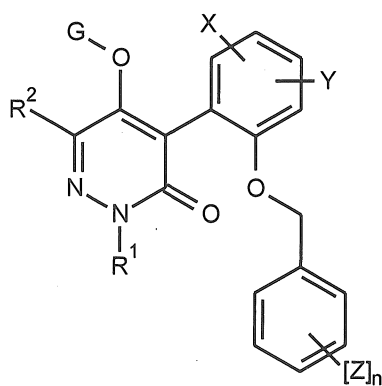
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pyridazinon diệt cỏ đã biết từ WO2009/086041. Ngoài ra, pyridazinon được thế bằng heteroxyclyl có 5/6 cạnh có hoạt tính diệt cỏ đã biết từ WO 2011/045271. Trong khi WO2013/160126 mô tả các dẫn xuất indolyl-pyridazinon, mà biểu hiện hoạt tính diệt cỏ.

Sáng chế dựa trên các dẫn xuất phenyl-pyridazin-dion được thế benzyloxy và phenyl-pyridazinon được thế benzyloxy được tìm thấy có công thức (I), thể hiện hoạt tính diệt cỏ tốt một cách đáng ngạc nhiên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



(I), hoặc muối hoặc N-oxit của chúng, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 alkoxy, C_1 - C_2

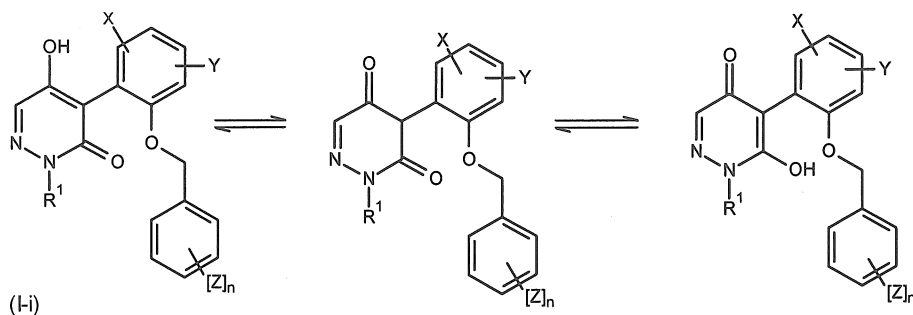
alkoxy- C_1-C_2 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_1-C_4 haloalkyl, xyano- C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 haloalkenyl, C_2-C_4 alkynyl và C_2-C_4 haloalkynyl; R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_3 haloalkoxy- C_1-C_3 alkyl-, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 alkoxy- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy- C_1-C_3 alkoxy- C_1-C_3 alkyl-, C_3-C_6 xycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl-, C_1-C_6 alkylcarbonyl-, $-S(O)_mC_1-C_6$ alkyl, amino, C_1-C_6 alkylamino, C_1-C_6 dialkylamino, $-C(C_1-C_3$ alkyl)=N-O- C_1-C_3 alkyl và C_2-C_6 haloalkynyl; G là hydro, hoặc $C(O)R^3$; X và Y độc lập là hydro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_1-C_3 haloalkoxy, hoặc halogen; Z là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_1-C_3 haloalkoxy, hoặc halogen; m là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2; n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5; R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkyl-S-, $-NR^4R^5$ và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_6 alkoxy, hoặc R^4 và R^5 cùng với nhau có thể tạo thành vòng morpholiny; và, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, C_1-C_3 alkoxy và C_1-C_3 haloalkoxy.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất có công thức (I) có thể chứa các tâm không đối xứng và có thể có mặt là chất đồng phân đối hình đơn, cặp các chất đồng phân ở tỷ lệ bất kỳ hoặc, khi nhiều hơn một tâm không đối xứng có mặt, chứa các chất đồng phân phi đối hình ở tất cả các tỷ lệ có thể. Thông thường một trong các chất đồng phân tăng cường hoạt tính sinh học so với các khả năng khác.

Tương tự, khi có alken được thế hai lần, chúng có thể có mặt dưới dạng E hoặc Z hoặc là hỗn hợp của cả hai ở tỷ lệ với kỳ.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) có thể cân bằng với các dạng hỗn biến tùy ý. Ví dụ, hợp chất có công thức (I-i), cụ thể là hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là hydro và G là hydro, có thể được mô tả trong ít nhất ba dạng hỗn biến:



Có thể hiểu rằng tất cả các dạng hổ biến (chất hổ biến đơn hoặc hỗn hợp của chúng), hỗn hợp triệt quang và các chất đồng phân đơn nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mỗi gốc alkyl hoặc là một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (như alkoxy, alkylthio, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, hoặc dialkylaminocarbonyl, và *ương tự*) có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Phổ biến là, alkyl là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, neopentyl, hoặc *n*-hexyl. Các nhóm alkyl thường là các nhóm C₁-C₆alkyl (trừ khi đã được xác định hẹp hơn), nhưng tốt hơn là nhóm C₁-C₄alkyl hoặc C₁-C₃alkyl, và, tốt hơn nữa là, nhóm C₁-C₂alkyl (như metyl).

Các gốc alkenyl và alkynyl có thể ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các gốc alkenyl, khi thích hợp, có thể hoặc là cấu hình (*E*) hoặc cấu hình (*Z*). Các gốc alkenyl hoặc alkynyl thường là C₂-C₄alkenyl hoặc C₂-C₄alkynyl, đặc biệt hơn là vinyl, alyl, etynyl, propargyl hoặc prop-1-ynyl. 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).

Tốt hơn là, thuật ngữ xycloalkyl đề cập đến xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Trong bối cảnh của sáng chế thuật ngữ "aryl" tốt hơn nếu có nghĩa là phenyl. Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng ở đây có nghĩa là hệ vòng thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng và gồm vòng đơn. Tốt hơn là, các vòng đơn sẽ chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thông thường "heteroaryl" là furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-

thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, hoặc 1,3,5-triazinyl.

Nhóm heterocyclyl và vòng dị vòng (hoặc là một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn, như heterocyclyl-alkyl-) là các hệ vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại và có thể là ở dạng đơn hoặc hai vòng. Tốt hơn là, nhóm heterocyclyl sẽ chứa đến hai nguyên tử khác loại mà tốt hơn là sẽ được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ của nhóm dị vòng bao gồm oxetanyl, thietanyl, azetidinyl và 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl. Nhóm heterocyclyl chứa nguyên tử oxy đơn là nguyên tử khác loại được ưu tiên nhất. Nhóm heterocyclyl tốt hơn là vòng có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là vòng có từ 3 đến 6.

Halogen (hoặc halo) bao gồm flo, clo, brom hoặc iot. Chất tương tự áp dụng tương ứng cho halogen trong bối 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 là, ví dụ, 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 thế alkoxy có thể có mặt trên cùng nguyên tử cacbon.

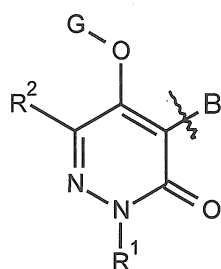
Haloalkoxy là, ví dụ, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifluoroetoxy, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxy, 2-fluoroetoxy, 2-cloetoxy, 2,2-difluoroetoxy hoặc 2,2,2-trichloroetoxy, tốt hơn là diflometoxy, 2-cloetoxy hoặc triflometoxy.

C₁-C₆alkyl-S- (alkylthio) là, ví dụ, metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio hoặc tert-butylthio, tốt hơn là metylthio hoặc etylthio.

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

Nhóm Q



(Q) được đề cập ở đây là gốc pyridazin dion/pyridazinon, trong đó B chỉ điểm gắn với phần còn lại của nguyên tử (cụ thể là với gốc benzyloxy-phenyl được thế tùy ý).

Sáng chế còn bao gồm muối nông dụng mà các hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành với amin (ví dụ amoniac, dimetylamin và trietylamin), bazơ kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ hoặc bazơ amoni bậc bốn. Trong số các hydroxit, oxit, alkoxit và hydro cacbonat và cacbonat của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ được sử dụng làm chất tạo muối, đặc biệt là để tạo ra hydroxit, alkoxit, oxit và cacbonat của lithi, natri, kali, magie và canxi, nhưng đặc biệt là của natri, magie và canxi. Muối trimetylsulfoni tương ứng cũng có thể được sử dụng. Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế còn bao gồm hydrat mà có thể được tạo thành trong quá trình tạo muối.

Các giá trị được ưu tiên của R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , G, X, Y, Z, m và n 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. Chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng các giá trị cho bộ phương án bất kỳ có thể kết hợp với các giá trị cho bộ phương án bất kỳ khác khi các kết hợp này không loại trừ lẫn nhau.

Tốt hơn là R^1 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl (cụ thể là n- hoặc c-propyl), propargyl hoặc C_1 haloalkyl. Tốt hơn nữa nếu R^1 là metyl, etyl, xyclopropyl,

propargyl hoặc C₁floalkyl. Còn tốt hơn nữa nếu R¹ là metyl, etyl, xyclopropyl hoặc propargyl.

Tốt hơn là R² được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ haloalkenyl, C₂-C₆ alkynyl và C₂-C₆ haloalkynyl. Tốt hơn nữa là R² được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, xyclopropyl, triflometyl và metoxymetyl, còn tốt hơn nữa là xyclopropyl, triflometyl hoặc metyl, tốt nhất là xyclopropyl hoặc metyl. Theo một bộ phương án của sáng chế R² là hydro. Theo bộ phương án khác R² là xyclopropyl, trong bộ phương án thứ ba R² là metyl, và trong bộ phương án thứ tư R² là triflometyl.

Như được mô tả ở đây, G có thể là hydro hoặc -C(O)-R³, và R³ được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆alkyl-S-, C₁-C₆alkoxy, -NR⁴R⁵ và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶. Như được xác định ở đây, R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-; hoặc chúng có thể cùng nhau tạo thành vòng morpholiny. Tốt hơn là mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, metoxy, etoxy và propoxy. R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃alkoxy và C₁-C₃haloalkoxy.

Tốt hơn nếu R³ là C₁-C₄ alkyl, C₂-C₃alkenyl, C₂-C₃alkynyl, -C₁-C₃alkoxy, hoặc -NR⁴R⁵ trong đó R⁴ và R⁵ cùng nhau tạo thành vòng morpholiny. Tốt hơn nữa nếu R³ là isopropyl, *t*-butyl, metyl, etyl, propargyl hoặc metoxy.

Theo một bộ phương án G là hydro hoặc -C(O)-R³, trong đó R³ là C₁-C₄ alkyl, C₂-C₃alkenyl, C₂-C₃alkynyl hoặc -C₁-C₃alkoxy. Theo bộ phương án khác G là hydro hoặc -C(O)-R³, trong đó R³ là isopropyl, *t*-butyl, metyl, etyl, propargyl hoặc metoxy. Tuy nhiên, đặc biệt ưu tiên là G là hydro.

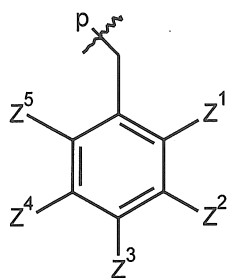
X tốt hơn là hydro, halogen, hoặc C₁haloalkyl, tốt hơn nữa là hydro, flo, cloro, bromo, hoặc C₁floalkyl và còn tốt hơn nữa là, hydro, floro, cloro hoặc triflometyl. Theo một bộ phương án tốt hơn nếu X là *ortho* đối với gốc pyridazinon/pyridazin-dion (nhóm Q). Đặc biệt ưu tiên là X là floro, cloro hoặc C₁-haloalkyl (cụ thể là C₁floalkyl) và là *ortho* đối với gốc pyridazinon/pyridazin-dion (nhóm Q).

Y tốt hơn là hydro, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃haloalkyl, hoặc halogen. Tốt hơn nữa là Y là hydro, cloro, flo, hoặc bromo.

Theo một bộ phương án tốt hơn là Y là *ortho* đối với gốc benzyloxy. Theo bộ phương án khác, Y là *para* đối với gốc pyridazinon/pyridazin-dion (nhóm Q).

Đặc biệt ưu tiên nếu Y là *ortho* đối với gốc benzyloxy và là halogen, cụ thể là cloro hoặc flo; tốt hơn nữa là cloro.

Như được mô tả ở đây, Z có thể là C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃haloalkoxy, hoặc halogen và n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo đó, gốc benzyl có công thức (I) có thể được thể hiện như sau trong đó p chỉ điểm gắn với phần còn lại của phân tử qua liên kết ete:



Tốt hơn là mỗi gốc Z độc lập được chọn từ halogen (cụ thể là cloro), metyl, metoxy, và triflometyl. Tốt hơn nữa là mỗi gốc Z độc lập là halogen (cụ thể là cloro) hoặc metoxy.

Tốt hơn là n là 0, 1, hoặc 2. Khi n là 1, tốt hơn là Z là *para* đối với liên kết metoxy (cụ thể là Z là ở vị trí Z³). Khi n là 2, tốt hơn là một phân tử thế sẽ là *para* và phân tử còn lại sẽ là *meta* đối với liên kết metoxy (cụ thể là một gốc Z sẽ ở vị trí Z² hoặc Z⁴, và gốc Z còn lại sẽ ở vị trí Z³).

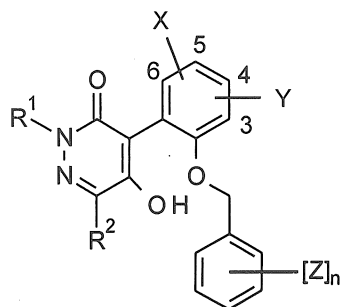
Theo một bộ phương án được ưu tiên đặc biệt n là 0 (cụ thể là các vị trí Z¹, Z², Z³, Z⁴ và Z⁵ tất cả đều mang hydro).

Theo một bộ phương án được ưu tiên đặc biệt khác n là 2, và mỗi Z độc lập là halogen, tốt hơn là mỗi Z là cloro.

Theo một bộ phương án được ưu tiên đặc biệt khác, n là 1, Z là *para* đối với liên kết metoxy và là metoxy (cụ thể là Z³ là metoxy, Z¹, Z², Z⁴, và Z⁵ tất cả đều mang hydro.).

Bảng 1 dưới đây đề xuất 87 ví dụ cụ thể của các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

BẢNG 1 Các hợp chất diệt cỏ của sáng chế.



Trong cấu trúc trên hệ đánh số thứ tự được sử dụng để chỉ ra vị trí của X và Y được thể hiện chỉ để rõ ràng.

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.001	Me	Me	6-Cl	3-Cl	-	(CDCl ₃) 2,22 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,70 (1H, d), 5,08 (1H, d), 7,13-7,17 (2H, m), 7,24-7,30 (4H, m), 7,41 (1H, d).
1.002	Me	Me	-	-	-	(CDCl ₃) 7,58 (dd, 1H), 7,47-7,28 (m, 6H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,75 (br. s., 1H), 5,13 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.003	Me	Me	-	3-Cl	-	(CDCl ₃) 7,59 (br. s., 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 3H), 5,17-4,62 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
1.004	Me	Me	6-F	3-Cl	-	(CDCl ₃) 7,50 (dd, 1H), 7,30 (dd, 3H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,47 (br. s., 1H), 5,18 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
1.005	Me	Me	6-Cl	3-Cl	3,4-di Cl	(CDCl ₃) 7,38 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).
1.006	Me	Me	6-Cl	4-Cl	-	(CDCl ₃) 7,36-7,24 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 6,05-5,87 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.007	Me	Et	6-Cl	3-Cl	-	(CDCl ₃) 7,36 (d, 1H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,58 (q, 2H), 1,16 (t, 3H).
1.008	CF ₃	Me	6-Cl	3-Cl	-	
1.009	Me	Xyclo-propyl	6-Cl	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d ₆): 10,8 (bs, 1H), 7,61 (d, J=8,8, 1H), 7,41 (d, J=8,8, 1H), 7,30-7,29 (m, 3H), 7,1 (s, 2H), 4,86 (d, J=10,96, 1H), 4,74 (d, J=10,92, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,12 (t, 1H), 0,89-0,68 (m, 4H).
1.010	Me	Et	6-F	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d ₆): 10,75 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 3H), 4,89 (d, J=11, 1H), 4,71 (d, J=10,9, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,59-2,50 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,4, 3H).
1.011	CF ₃	Me	6-F	3-Cl	-	

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.012	Me	Xyclo-propyl	6-F	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d6): 10,86 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,30-7,29 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 3H), 4,89 (d, J=10,9, 1H), 4,72 (d, J=11, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,12 (t, J=5,1, 1H), 0,89-0,71 (m, 4H).
1.013	Me	Me	6-Cl	3-Cl	4-Cl	
1.014	Me	Me	6-Cl	3-F	-	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 5,51 (br. s., 1H), 5,18 - 5,14 (m, 1H), 4,98 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
1.015	Me	Me	-	3-F	-	
1.016	Me	Me	6-F	3-F	-	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 6,92 (dt, J=3,8, 8,8 Hz, 1H), 6,19 (br. s., 1H), 5,21 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,93 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).
1.017	Me	Me	6-Cl	3-F	3,4-di Cl	
1.018	Me	Me	6-Cl	4-F	-	

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.019	Me	Et	6-Cl	3-F	-	
1.020	CF ₃	Me	6-Cl	3-F	-	
1.021	Me	Xyclo- propyl	6-Cl	3-F	-	
1.022	Me	Et	6-F	3-F	-	
1.023	CF ₃	Me	6-F	3-F	-	
1.024	Me	Xyclo- propyl	6-F	3-F	-	
1.025	Me	Me	6-Cl	3-F	4-Cl	
1.026	Me	Me	6-Cl	3-Br	-	
1.027	Me	Me	6-Br	3-Br	-	
1.028	Me	Me	-	3-Br	-	
1.029	Me	Me	6-F	3-Br	-	
1.030	Me	Me	6-Cl	3-Br	3,4-di Cl	
1.031	Me	Me	6-Cl	4-Br	-	
1.032	Me	Et	6-Cl	3-Br	-	
1.033	Me	Me	6-Cl	3-Br	4-Cl	
1.034	Et	Me	6-Cl	3-Cl	-	
1.035	Et	Me	-	-	-	
1.036	Et	Me	-	3-Cl	-	

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.037	Et	Me	6-F	3-Cl	-	(400MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,01 - 1,16 (m, 1 H) 1,30 (t, J=7,15 Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 4,59 - 4,69 (m, 1 H) 5,06 - 5,16 (m, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 3 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H)
1.038	Et	Me	6-Cl	3-Cl	3,4-di Cl	
1.039	Et	Me	6-Cl	4-Cl	-	
1.040	Et	Et	6-Cl	3-Cl	-	
1.041	cyclopropyl	Me	6-Cl	3-Cl	-	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7,41 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,11-7,17 (m, 2H), 5,06 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,91-1,12 (m, 4H).
1.042	Et	Xyclo-propyl	6-Cl	3-Cl	-	
1.043	Et	Et	6-F	3-Cl	-	

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.044	xyclopropyl	Me	6-F	3-Cl	-	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7,42 (dd, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,11-0,89 (m, 4H).
1.045	Et	Xyclo-propyl	6-F	3-Cl	-	
1.046	Et	Me	6-Cl	3-Cl	4-Cl	
1.047	Et	Me	6-Cl	3-F	-	
1.048	Et	Me	-	3-F	-	
1.049	Et	Me	6-F	3-F	-	
1.050	Et	Me	6-Cl	3-F	3,4-di Cl	
1.051	Et	Me	6-Cl	4-F	-	
1.052	Et	Et	6-Cl	3-F	-	
1.053	xyclopropyl	Me	6-Cl	3-F	-	
1.054	Et	Xyclo-propyl	6-Cl	3-F	-	
1.055	Et	Et	6-F	3-F	-	
1.056	xyclopropyl	Me	6-F	3-F	-	
1.057	Et	Xyclo-propyl	6-F	3-F	-	
1.058	Et	Me	6-Cl	3-F	4-Cl	

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.059	Et	Me	6-Cl	3-Br	-	
1.060	Et	Me	6-Br	3-Br	-	
1.061	Et	Me	-	3-Br	-	
1.062	Et	Me	6-F	3-Br	-	
1.063	Et	Me	6-Cl	3-Br	3,4-di Cl	
1.064	Et	Me	6-Cl	4-Br	-	
1.065	Et	Et	6-Cl	3-Br	-	
1.066	Et	Me	6-Cl	3-Br	4-Cl	
1.067	Me	Me	6-Cl	3-Cl	4-OMe	(400MHz, CDCl ₃): δH: 7,44 (d, J = 8,7, 1H), 7,26 (d, J = 8,7, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,02 (br. s., 1H), 5,03 (d, J = 10,6, 1H), 4,66 (d, J = 10,6, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).
1.068	Me	Me	6-Cl	-	-	(400MHz, DMSO-d ₆): δH: 7,44-7,24 (m, 5H), 7,22-6,96 (m, 2H), 5,15-5,02 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.069	Me	Me	6-CF ₃	3-F	-	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7,51 (dd, J=4,5, 8,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 5,37 - 5,30 (br. s., 1H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 5,00 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
1.070	Me	Xyclo-propyl	6-CF ₃	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d ₆): 10,83 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,5, 1H), 7,65 (d, J=8,5, 1H), 7,30-7,29 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 4,9 (d, J=10,8, 1H), 4,81 (d, J=10,9, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,11 (t, J=6, 1H), 0,88-0,63 (m, 4H).
1.071	Me	CF ₃	6-CF ₃	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d ₆): 12,1 (bs, 1H), 7,87 (d, J=8,4, 1H), 7,67 (d, J=8,6, 1H), 7,3-7,29 (m, 3H), 7,13-7,12 (m, 2H), 4,99 (d, J=11,4, 1H), 4,79 (d, J=11,4, 1H), 3,54 (s, 3H).

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.072	Me	Et	6-CF ₃	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d ₆): 10,72 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,48, 1H), 7,64 (d, J=8,6, 1H), 7,3-7,29 (m, 3H), 7,1-7,09 (m, 2H), 4,9 (d, J=11,04, 1H), 4,82 (d, J=11,04, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,57-2,5 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,4, 3H).
1.073	Me	Me	6-CF ₃	3-Cl	-	(400MHz, CDCl ₃): 10,73 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,5, 1H), 7,64 (d, J=8,5, 1H), 7,32-7,3 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 4,91-4,82 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
1.074	Me	CF ₃	6-F	3-Cl	-	(400MHz, DMSO-d ₆): 12,1 (bs, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 3H), 4,97 (d, J=11,3, 1H), 4,7 (d, J=11,3, 1H), 3,58 (s, 3H).

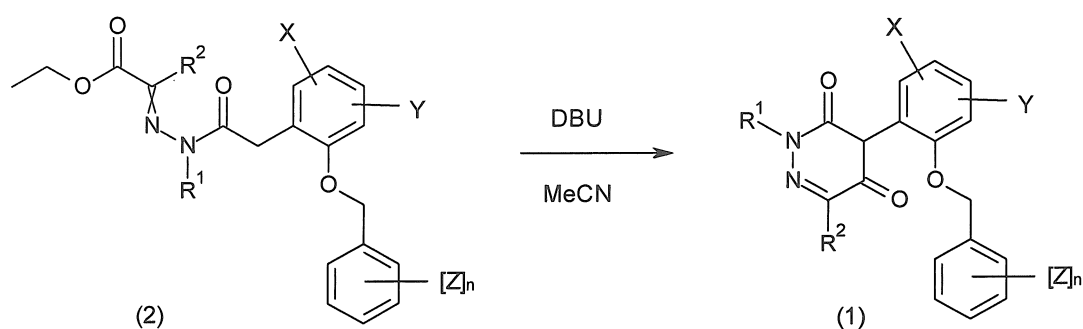
Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.075	Me	CF ₃	6-Cl	3-Cl	-	(400MHz, CDCl ₃): 7,65 (d, J=8,72, 1H), 7,43 (d, J=8,72, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,14-7,13 (m, 2H), 4,92-4,73 (m, 2H), 3,58 (s, 3H).
1.076	Me	Me	6-Me	3-Cl	-	(400MHz, CDCl ₃) δ = 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,70 (br. s., 1H), 5,09 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).
1.077	-CH ₂ C≡CH	Me	6-F	3-Cl	-	(400MHz, MeCN-d ₃) δ ppm: 7,38 - 7,48 (m, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 5 H), 6,87 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,70 (dd, J=12,04, 2,38 Hz, 2 H), 3,91 - 4,18 (m, 1 H), 2,45 - 2,46 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H).
1.078	Me	NH ₂	6-F	3-Cl	-	
1.079	Me	-SO ₂ Me	6-F	3-Cl	-	
1.080	Me	-S(O)Me	6-F	3-Cl	-	

Hợp chất	R ¹	R ²	X	Y	[Z] _n	Dữ liệu NMR
1.081	Me	NH ₂	6-Cl	3-Cl	-	
1.082	Me	-SO ₂ Me	6-Cl	3-Cl	-	
1.083	Me	-S(O)Me	6-Cl	3-Cl	-	
1.084	Me	-SMe	6-F	3-Cl	-	
1.085	Me	NMe ₂	6-F	3-Cl	-	
1.086	Me	-SMe	6-Cl	3-Cl	-	
1.087	Me	NMe ₂	6-Cl	3-Cl	-	

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các sơ đồ sau đây, trong đó phần tử thế R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, G, X, Y, Z, m và n có (trừ khi có quy định khác) định nghĩa được mô tả trên đây.

Một số hợp chất (1) theo sáng chế có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (2) như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1.

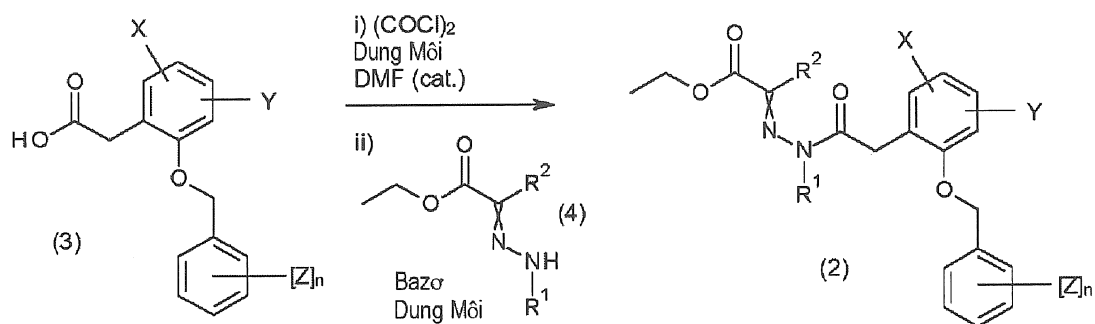
Sơ đồ phản ứng 1



Các hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất este (2) với 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) trong dung môi axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 và 150 °C. Gia nhiệt vi sóng hoặc gia nhiệt thông thường có thể được sử dụng.

Các hợp chất có công thức (2) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (3) & (4) như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 2.

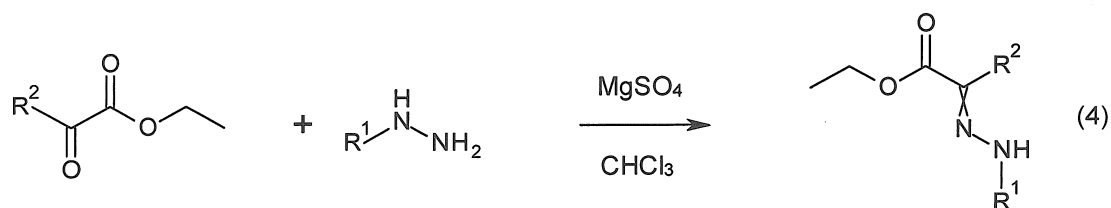
Sơ đồ phản ứng 2



Các hợp chất có công thức (2) có thể được điều chế bằng cách *N*-axyl hóa các hydrazone (4) với dẫn xuất axyl clorua của các hợp chất (3), với sự có mặt của bazơ và dung môi thích hợp, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25 °C. Axyl clorua được tạo trước bằng cách xử lý các axit (3) với oxalyl clorua trong dung môi thích hợp, tùy ý đưa vào *N,N*-dimetylformamit làm chất xúc tác, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50 °C. Các ví dụ của bazơ thích hợp là trietylamin hoặc diisopropyletylamin. Các ví dụ về dung môi thích hợp là diclometan và cloroform.

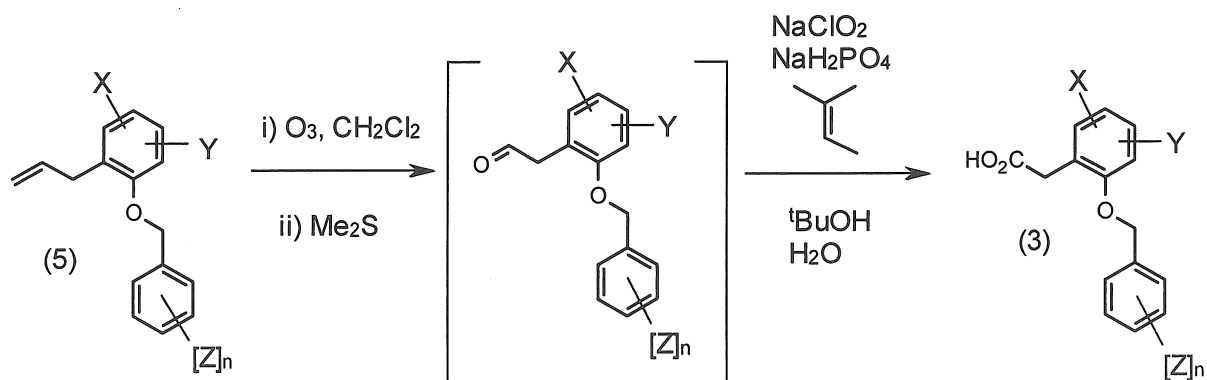
Các hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ α -keto este với hydrazin như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3.

Sơ đồ phản ứng 3



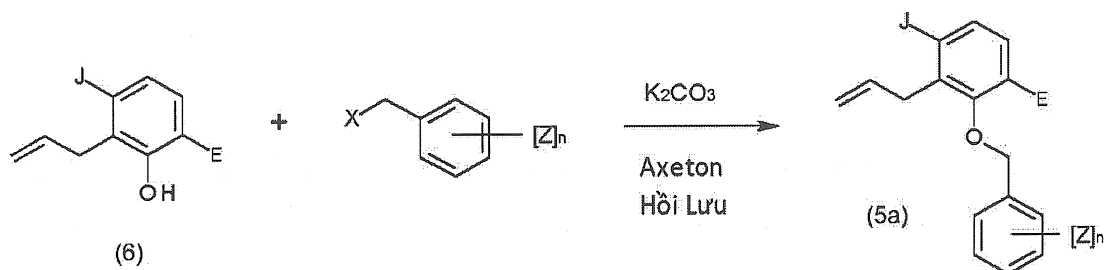
Các hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế bằng cách oxy hóa olefin (5) theo sơ đồ phản ứng 4.

Sơ đồ phản ứng 4



Một số hợp chất olefin (5), đặc biệt là tập con (5a), có thể được điều chế bằng cách *O*-alkyl hóa 2-allyl-phenol (6) với hợp chất benzyl halogenua, như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 5.

Sơ đồ phản ứng 5



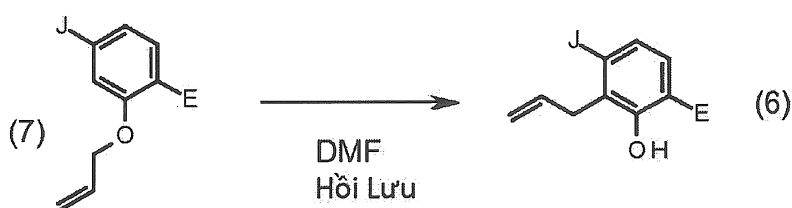
J = H, halogen hoặc C₁-C₂haloalkyl

E = halogen

X = halogen

Theo sơ đồ phản ứng 5, nhiều benzyl halogenua được bán trên thị trường. Ví dụ là benzyl bromua. 2-allyl-phenol (6) có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 6.

Sơ đồ phản ứng 6

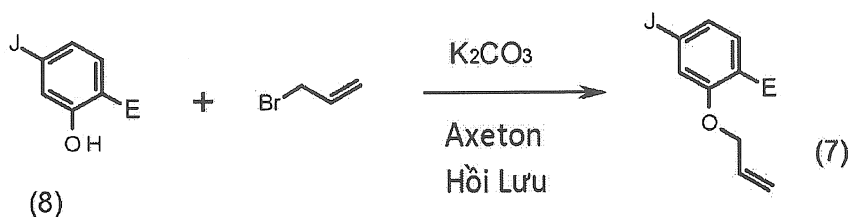


J = H, halogen hoặc C₁-C₂haloalkyl

E = halogen

Theo sơ đồ phản ứng 6, ví dụ về các hợp chất (7) là 2-allyloxy-1,4-diclo-benzen, được điều chế theo *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 1824. Các hợp chất (7) khác có thể được tổng hợp tương tự, theo sơ đồ phản ứng 7.

Sơ đồ phản ứng 7



J = H, halogen hoặc C₁-C₂haloalkyl

E = halogen

Theo sơ đồ phản ứng 7, nhiều hợp chất phenol (8) được bán trên thị trường. Các ví dụ bao gồm 2,5-diclophenol và 2-clo-5-flophenol.

Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất diệt cỏ bởi chính chúng, nhưng chúng thường được phối chế thành chế phẩm diệt cỏ sử dụng tá dược phối chế, như chất mang, dung môi và chất hoạt động bề mặt (SFAs). Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất diệt cỏ theo bất kỳ một trong số các điểm trên và tá dược phối chế nông dụng. Chế phẩm này có thể ở dạng đậm đặc mà được pha loãng trước khi sử dụng, mặc dù các chế phẩm pha sẵn cũng có thể được sản xuất. Pha loãng cuối cùng thường được thực hiện bằng nước, nhưng có thể được thực hiện thay vì, hoặc thêm vào nước, bằng, ví dụ, phân bón lỏng, vi chất dinh dưỡng, cơ thể sinh vật, dầu hoặc các dung môi.

Chế phẩm diệt cỏ thường chứa từ 0,1 đến 99% theo khối lượng, đặc biệt là từ 0,1 đến 95% theo khối lượng, các hợp chất có công thức I và từ 1 đến 99,9% theo khối lượng tá dược phối chế mà tốt hơn là bao gồm từ 0 đến 25% theo khối lượng chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm có thể được chọn từ nhiều loại chế phẩm, nhiều loại trong số đó là đã biết từ 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), hạt (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 magie cacbonat, 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 magie sulphat) hoặc một hoặc nhiều chất rắn hữu cơ tan trong nước (như polysacarit) và, tùy ý, một hoặc nhiều chất thấm 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 hỗn hợp được nghiền thành bột mịn. Các chế phẩm tương tự cũng có thể được tạo hạt để tạo ra 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 rã và, tùy ý, một hoặc nhiều chất tạo huyền phù để tạo điều kiện cho việc phân tán trong chất lỏng. Sau đó hỗn hợp được nghiền thành bột mịn. Các chế phẩm tương tự cũng có thể được tạo hạt để tạo ra cốm phân tán được trong nước (WG).

Các hạt (GR) có thể được tạo ra bằng cách tạo hạt hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang rắn được nghiền bột, hoặc là từ các hạt cốm rỗng đã tạo hình trước bằng cách cho hấp thụ hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) trong vật liệu hạt xốp (như đá bọt, sét atapulgite, 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 polyvinyl, dextrin, các loại

đường và dầu thực vật). Một hoặc nhiều chất phụ gia khác cũng có thể có trong hạt (ví dụ tác nhân nhũ hóa, chất thấm ướt hoặc tác nhân 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 etc. 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 két phun sương).

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 khi thêm nước có thể tự chuyển thành nhũ tương với độ ổn định đủ để cho cách dùng 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 sinh ra một 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 trừ sâu tan trong nước và tan trong dầu trong cùng một chế phẩm. ME thích hợp để pha loãng trong nước, duy trì dưới dạng vi nhũ tương hoặc tạo thành một nhũ tương dầu trong nước thông thường.

Huyền phù đặc (SC) có thể bao gồm các huyền phù nước hoặc không nước của các hạt rắn không tan được phân chia đều 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 rã, để tạo ra huyền phù hạt mịn của hợp chất. Một hoặc nhiều chất thấm ướt có thể có trong chế phẩm và chất tạo huyền phù có thể có thể có để 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 thành phẩm 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 dùng 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 hoặc là bằng phản ứng đa trùng ngưng bề mặt phân cách, hoặc là bằng quy trình tụt 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 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 thơm sulphonat hóa (ví dụ natri dodexylbenzensulphonat, canxi dodexylbenzensulphonat, butylnaphthalen sulphonat và hỗn hợp của natri di-*isopropyl*- và tri-*isopropyl*-naphthalen sulphonat), ete sulphat, sulphat ete rượu (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 (chủ yếu là mono-este) hoặc phospho pentoxit (chủ yếu là di-este), ví dụ phản ứng giữa rượu lauryl và axit tetraphosphoric; ngoài ra các sản phẩm này có thể được etoxyl hóa), sulphosuccinamat, 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 oleyl hoặc rượu xetyl) 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 dimetyl amin oxit) và các lecithin.

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

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một chất diệt loài gây hại bổ sung. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với chất diệt cỏ khác hoặc chất điều chỉnh tăng trưởng thực vật. Theo phương án được ưu tiên chất diệt loài gây hại bổ sung là chất diệt cỏ và/hoặc chất an toàn với thuốc diệt cỏ. Các ví dụ về 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 + chloroaxetic axit, I + chlorotoluron, 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 + fluoroglycofen, I + fluoroglycofen-etyl, I + fluoxaprop, I + flupoxam, I + flupropaxil, I + flupropanat, I + flupyrsulfuron, I + flupyrsulfuron-metyl-natri, I + flurenol, I + fluridon, I + flurochloridon, I + fluroxypr, 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 + pyrithiobac, I + pyrithiobac-

natri, I + pyroxasulfon, I + pyroxsulam, I + quinclorac, I + quinmerac, I + quinoctamin, 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 + etyl este của axit [3-[2-clo-4-flo-5-(1-metyl-6-triflometyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-3-yl)phenoxy]-2-pyridyloxy]axetic (CAS RN 353292-31-6). Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được kết hợp với các hợp chất diệt cỏ được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế 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 bốn, British Crop Protection Council, 2006.

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.

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 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 đối tác trộn).

Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế 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 theo sáng chế 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-

ethyl, fenclorim, fluxofenim, furilazol và chất đồng phân R tương ứng, isoxadifen-ethyl, mefenpyr-diethyl, oxabetrinil, N-isopropyl-4-(2-metoxi-benzoylsulfamoyl)-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-metoxibenzoyl)-4-[(metylaminocarbonyl)amino]benzensulfonamid. Được đặc biệt ưu tiên là hỗn hợp của hợp chất có công thức I với xyprosulfamid, isoxadifen-ethyl, cloquintoxet-mexyl và/hoặc N-(2-metoxibenzoyl)-4-[(metylaminocarbonyl)amino]benzensulfonamid.

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, Tái bản lần thứ 14 (BCPC), 2006. Tài liệu viện dẫn cho cloquintoxet-mexyl cũng được áp dụng cho lithi, natri, kali, canxi, magie, nhôm, sắt, amoni, amoni bậc bốn, muối sulfoni hoặc phosphoni của chúng như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 02/34048, và tài liệu viện dẫn cho fenclorazole-ethyl cũng được áp dụng cho fenclorazol, 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).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp kiểm soát chọn lọc cỏ dại tại địa điểm có cây trồng và cỏ dại, trong đó phương pháp bao gồm việc áp dụng lên địa điểm của cỏ dại lượng kiểm soát của chế phẩm theo sáng chế. '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 chế phẩm, chủ yếu bằng thiết bị phun gắn trên máy kéo cho diện tích rộng, nhưng các phương pháp khác như rắc bụi (đối với bột), nhỏ giọt hoặc tắm cũng có thể được sử dụng.

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 mỳ, 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 nhân giống và kỹ thuật gen thông thường. Ví dụ về các cây trồng có khả năng kháng imidazolinon, ví dụ imazamox, bằng các phương pháp nhân giống thông thường là cải dầu mùa hè Clearfield® (cây cải dầu). Các ví dụ của cây trồng có khả năng kháng các chất diệt cỏ bằng các phương pháp công nghệ gen bao gồm ví dụ các giống ngô kháng glyphosat và glufosinat được bán trên thị trường với nhãn hiệu RoundupReady® và LibertyLink®. Theo một khía cạnh được đặc biệt ưu tiên, cây trồng được thiết kế để biểu hiện quá homogentisat solanesyltransferaza như được trình bày trong, ví dụ, công bố đơn quốc tế 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 bọ cánh cứng Colorado). Các ví dụ về ngô Bt là các giống ngô lai Bt 176 của NK® (Syngenta Seeds). Độc tố Bt là protein được tạo ra một cách tự nhiên bởi vi khuẩn trong đất *Bacillus thuringiensis*. Các ví dụ về các độc tố, hoặc các thực vật chuyển gen có thể tổng hợp các độc tố này, được mô tả trong EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 và EP-A-427 529. Các ví dụ về 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 giống 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 tính trạng sản lượng (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.

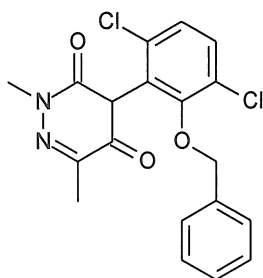
Các chế phẩm có thể được sử dụng để kiểm soát cây không mong muốn (gọi chung là, ‘cỏ dại’). Cỏ dại được kiểm soát bao gồm cả các loài một lá mầm, ví dụ *Agrostis*, *Alopecurus*, *Avena*, *Brachiaria*, *Bromus*, *Cenchrus*, *Cyperus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Eleusine*, *Lolium*, *Monochoria*, *Rottboellia*, *Sagittaria*, *Scirpus*, *Setaria* và *Sorghum*, và các loài hai lá mầm, ví dụ *Abutilon*, *Amaranthus*, *Ambrosia*, *Chenopodium*, *Chrysanthemum*, *Conyza*, *Galium*, *Ipomoea*, *Nasturtium*, *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.

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

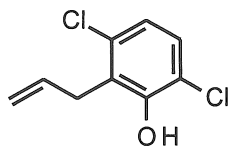
CÁC VÍ DỤ ĐIỀU CHẾ

Ví dụ 1 Điều chế 4-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)-2,6-dimethyl-pyridazin-3,5-dion



1.1 2-allyl-3,6-diclo-phenol

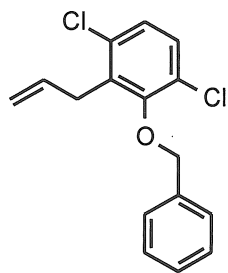
Hỗn hợp của 2-allyloxy-1,4-diclo-benzen (1,0g, 4,9mmol, 1,0 đương lượng) và DMF (0,1mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ bên ngoài bằng 220 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc *trong chân không* để tạo ra 2-allyl-3,6-diclo-phenol là chất dầu màu nâu (0,99g, 99%).



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{H} : 7,18-7,08 (1H, m) 6,95-6,85 (1H, m) 6,02-5,84 (1H, m) 5,71 (1H, s) 5,14-4,99 (2H, m) 3,59 (2H, dt).

1.2 2-allyl-3-benzyloxy-1,4-diclo-benzen

Benzyl bromua (3,2mL, 27mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào huyền phù của 2-allyl-3,6-diclo-phenol (5,0g, 25mmol, 1,0 đương lượng) và kali cacbonat (3,7g, 27mmol, 1,1 đương lượng) trong axeton (49mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc. Phần lọc được cô đặc *trong chân không* và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra 2-allyl-3-benzyloxy-1,4-diclo-benzen (4,031g, 56%) là chất dầu không màu.

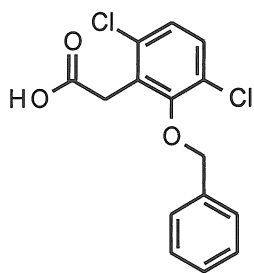


^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{H} : 7,54-7,49 (2H, m), 7,45-7,35 (3H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 7,15 (1H, d), 6,01-5,90 (1H, m), 5,10-4,97 (4H, m), 3,59 (2H, dt).

1.3 axit 2-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)axetic

Dung dịch của 2-allyl-3-benzyloxy-1,4-diclo-benzen (38,1g, 130mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (650mL) trong bình 3 cổ được làm nguội đến -78 °C. Một bên bình được nối với lọ Dreshel chứa dung dịch nước của KI (100mL, 15% khối lượng/khối lượng). Ozon được sục qua dung dịch đến khi 2-allyl-3-benzyloxy-1,4-diclo-benzen tiêu thụ hết hoàn toàn (4 giờ). Khí được sục qua dung dịch trong 10 phút để loại ozon thừa. Bọt khí qua dung dịch dừng lại và dimetyl sulfua (95,4mL,

1300mmol, 10,0 đương lượng) được thêm. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được rửa với nước muối (2 x 200mL) và các chiết xuất hữu cơ được đưa qua thủy tinh frit kỵ nước. Hỗn hợp được cô đặc *trong chân không* để tạo ra chất dầu màu vàng (43 g). Cặn được pha loãng trong hỗn hợp của trong *tert*-butanol (260mL) và nước (130mL) sau đó được làm lạnh đến 0 °C. 2-metylbut-2-en (135mL, 1300mmol, 10,0 đương lượng), natri dihydro phosphat (62,4g, 520mmol, 4,00 đương lượng) và natri clorit (44,1g, 390mmol, 3,00 đương lượng) được thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ sau đó được pha loãng bằng nước muối (300mL) và 2,0M axit clohydric (300mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 200mL). Các chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa của natri metabisulfit (200mL) sau đó được chuyển qua thủy tinh frit kỵ nước và được cô đặc *trong chân không* để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (41,4g). Cặn được tạo huyền phù trong H₂O (200mL) và dung dịch nước của NaOH (30mL, 2,0M) được thêm tạo ra dung dịch sáng màu. Hỗn hợp được rửa bằng Et₂O (100mL) và lớp nước được axit hóa bằng cách thêm HCl đậm đặc (20mL) dẫn đến sự hình thành kết tủa. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được làm khô *trong chân không* để tạo ra axit 2-(2-benzyloxy-3,6-diclophenyl)axetic (29,2g, 72%) là chất rắn màu trắng.



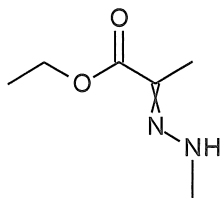
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H: 7,48-7,44 (2H, m), 7,42-7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 5,04 (2H, s), 3,85 (2H, s).

1.4 etyl (2E/Z)-2-(metylhydrazono)propanoat

Bình 3 cổ dung tích 500mL được trang bị cánh khuấy, phễu rót và nhiệt kế được đặt trong khí quyển N₂. Cloroform (60mL), etyl 2-oxopropanoat (12,9g, 111mmol) và magie sulfat (13,3g, 111mmol) được nạp vào bình kèm khuấy. Bột nhão thu được được làm lạnh đến 0 °C (bể nước đá). Sau đó phễu rót được nạp cloroform (20mL) và metylhydrazin (5,00g, 109mmol). Sau đó dung dịch metylhydrazin được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng được khuấy, đặt tỷ lệ thêm để duy trì nhiệt độ <

10 °C. Sau khi thêm xong, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và sau đó được khuấy thêm 16 h.

Phản ứng được lọc, được rửa bằng cloroform. Phần lọc được cô trong áp suất giảm để tạo ra *hydrazone* ethyl-2-(metylhydrazono)propanoat mong muốn (15,1g, 105mmol, 96,5% sản lượng), chất dầu màu vàng, là hỗn hợp của các chất đồng phân E/Z.



dữ liệu ^1H NMR cho chất đồng phân chính: (400MHz, CDCl_3): δ_{H} : 5,58 (1H, brs), 4,30 (2H, q), 3,24 (3H, s), 1,92 (3H, s), 1,34 (3H, t).

1.5 ethyl 2-[[2-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)axetyl]-metyl-hydrazono] propanoat

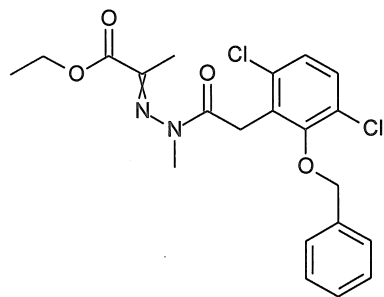
Axit 2-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)axetic (1,32 mmol, 0,41 g) được hòa tan trong diclometan (10mL) trong khí quyển N_2 kèm khuấy. Oxalyl clorua (3,95mmol, 0,50g, 0,34mL) được thêm. Sau 2 phút, *N,N*-dimetylformamit (0,13mmol, 0,01mL) được thêm nhỏ giọt. Quan sát thấy sủi bọt. Sau 1 h khuấy ở nhiệt độ môi trường, phân tích LC/MS của phân ước được dừng trong MeOH thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn của vật liệu khởi đầu axit thành metyl este (chứng minh việc tạo thành axyl clorua).

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* để tạo ra gôm màu cam.

Sau đó clorua axit thô được hòa tan lại trong diclometan (10mL) trong khí quyển N_2 và được làm lạnh đến 0 °C. Ethyl 2-(metylhydrazono)propanoat (1,34 mmol, 0,194g) được thêm kèm khuấy. Trietylamin (2,64 mmol, 0,37 mL) trong diclometan (0,5mL) được thêm nhỏ giọt trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C thêm 15 phút, trước khi được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và tiếp tục thêm 4 h.

Dung môi được làm bay hơi *trong chân không* và cặn được hòa tan lại trong ethyl axetat (30mL). Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl nước pha loãng (2 x 10mL), dung dịch NaHCO_3 nước bão hòa (2 x 10mL) và nước muối (2 x 10mL), trước khi được chuyển qua hộp tách pha và được cô đặc *trong chân không*.

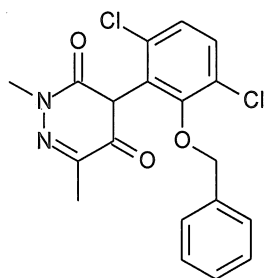
Sắc ký cột nhanh (silic oxit, rửa giải gradien etyl axetat trong hexan nồng độ 0-5%) tạo ra sản phẩm mong muốn etyl 2-[[2-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)axetyl]-metyl-hydrazono]propanoat (0,21g, 36,5%) là gồm màu vàng.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{H} : 7,49-7,23 (6H, m), 7,18-7,11 (1H, m), 5,05-4,97 (2H, m), 4,31 (2H, q), 4,20 (2H, s), 3,31 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,34 (3H, t).

1.6 4-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)-2,6-dimetyl-pyridazin-3,5-dion

Lọ vi sóng được nạp etyl 2-[[2-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)axetyl]-metyl-hydrazono]propanoat (0,46mmol, 0,20g), axetonitril (4mL) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,98mmol, 0,15g, 0,15mL). Hỗn hợp được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở 125 °C trong 50 phút trước khi phân tích LC/MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20mL) và nước (10mL) và axit hóa đến pH 4-5 bằng axit clohydric loãng. Các chất hữu cơ được tách và rửa thêm bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (2 x 10mL) sau đó bằng nước muối (10mL). Sau đó các chất hữu cơ được chuyển qua hộp tách pha và được cô đặc *trong chân không* để tạo ra gồm màu vàng thô. Sắc ký cột nhanh (silic oxit, rửa giải gradien etyl axetat trong hexan nồng độ 0-25%) tạo ra sản phẩm mong muốn 4-(2-benzyloxy-3,6-diclo-phenyl)-2,6-dimetyl-pyridazin-3,5-dion (0,11g, 61%) là gồm màu vàng nhạt.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{H} : 2,22 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,70 (1H, d), 5,08 (1H, d), 7,13-7,17 (2H, m), 7,24-7,30 (4H, m), 7,41 (1H, d).

VÍ DỤ SINH HỌC

B1 Hiệu quả sau nảy mầm

Hạt của nhiều loài thử nghiệm được gieo trong đất tiêu chuẩn trong các chậu:- *Solanum nigrum* (SOLNI), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Lolium perenne* (LOLPE). 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; độ ẩm 65%), cây được phun với dung dịch phun nước chiết xuất từ chế phẩm của 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). Các hợp chất được áp dụng ở tỷ lệ 1000g/ha. Cây thử nghiệm sau đó được nuôi lớn trong nhà kính dưới các điều kiện được kiểm soát trong nhà kính (ở 24/16°C, ngày/đêm; 14 giờ sáng; độ ẩm 65%) và tưới nước hai lần mỗi ngày. Sau 13 ngày, thử nghiệm được đánh giá về phần trăm thiệt hại gây ra cho cây. Các hoạt tính sinh học được đánh giá trên thang năm điểm (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3=40-59%; 2=20-39%; 1=0-19%). Giá trị trống trong bảng chỉ ra rằng hợp chất không được thử trên loài đó.

Bảng 2 Kiểm soát các loài cỏ dại bằng các hợp chất có công thức (I) sau khi áp dụng sau nảy mầm với tỷ lệ bằng 1000g/Ha

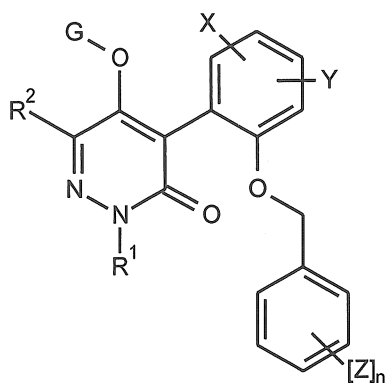
Hợp chất	LOLPE	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	IPOHE
1.001		5	5	5	4	5	5
1.002	1	5	4	1		1	1
1.003	5	5	4	3		5	5
1.004	5	5	5	5		5	5
1.005	5	5	5	5		5	5
1.006	2	5	5	3		3	5

Hợp chất	LOLPE	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	IPOHE
1.007	4	5	5	5		5	5
1.009	5	5	5	5		5	5
1.010	4	5	5	3		4	5
1.012	5	5	5	5		5	5
1.014	3	5	4	5		4	5
1.016	4	5	5	5		5	5
1.037	5	5	5	4		5	5
1.041	4	5	5	5		5	5
1.044	5	5	5	5		5	5
1.067	5	5	2	5		5	5
1.068	2	5	3	4		4	4
1.069	3	5	3	5		5	5
1.070	5	5	5	5		5	5
1.071	3	5	3	5		4	5
1.072	2	5	2	5		4	5
1.073	3	5	3	5		5	5
1.074	5	5	5	5		5	5
1.075	4	5	4	5		5	5
1.076	4	5	2	5		5	5
1.077	5	5	5	5		5	5
1.078	1	5	3	3		2	4
1.079	1	5	1	1		1	5
1.080	2	5	2	1		1	5

Hợp chất	LOLPE	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	IPOHE
1.081	2	5	3	4		2	4
1.082	1	5	1	2		1	3
1.083	2	5	1	3		1	5
1.084	4	5	3	2		1	5
1.085	5	5	5	3		4	5
1.086	4	5	3	4		2	5
1.087	5	5	5	5		5	5

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



(I), hoặc muối hoặc N-oxit của chúng,

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₃-C₆alkoxy, C₁-C₂ alkoxy-C₁-C₂ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₁-C₄haloalkyl, xyano-C₁-C₄alkyl, C₂-C₄haloalkenyl, C₂-C₄alkynyl và C₂-C₄haloalkynyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, xyano, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₁-C₆haloalkoxy, C₁-C₃haloalkoxy-C₁-C₃alkyl-, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkyl, C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkyl-, C₃-C₆xycloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆hydroxyalkyl-, C₁-C₆alkylcarbonyl-, C₁-C₆alkyl-S(O)_m-, amino, C₁-C₆alkylamino, C₁-C₆dialkylamino, -C(C₁-C₃alkyl)=N-O-C₁-C₃alkyl và C₂-C₆haloalkynyl;

G là hydro, hoặc C(O)R³;

mỗi X và Y độc lập là hydro, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃haloalkoxy, hoặc halogen;

Z là C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃haloalkoxy, hoặc halogen;

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2;

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkyl-S-, - NR^4R^5 và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_6 alkoxy, hoặc R^4 và R^5 cùng nhau có thể tạo thành vòng morpholiny; và,

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, nitro, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy và C_1 - C_3 haloalkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó G là hydro hoặc $C(O)R^3$ trong đó R^3 là isopropyl, t-butyl, metyl, etyl, propargyl, metoxy, etoxy, hoặc *tert*-butoxy.
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là hydro, halogen, hoặc C_1 haloalkyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó Y là hydro, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, hoặc halogen.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X là ortho đối với gốc pyridazinon/pyridazin-dion.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó Y là ortho đối với gốc benzyloxy.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^1 là metyl, etyl, n-propyl, xyclopropyl, propargyl, hoặc C_1 haloalkyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_3 alkoxy- C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 alkynyl và C_2 - C_6 haloalkynyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm, methyl, ethyl, xyclopropyl, triflometyl và metoxymetyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^2 là xyclopropyl hoặc methyl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó mỗi Z độc lập được chọn từ halogen, methyl, metoxy, và triflometyl.
12. Chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất diệt cỏ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và tá dược phối chế nông dụng.
13. Chế phẩm diệt cỏ theo điểm 12, trong đó chế phẩm này còn bao gồm ít nhất một chất diệt loài gây hại bổ sung.
14. Phương pháp kiểm soát sự phát triển của cây không mong muốn, phương pháp này bao gồm việc áp dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc chế phẩm diệt cỏ theo điểm 12 hoặc điểm 13, lên cây không mong muốn hoặc địa điểm của chúng.