



(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)



1-0032115

(51)⁷ A01N 43/34; A01N 25/04; A01N 25/08; (13) B
A01N 25/12; C07D 413/06; A01N
25/30; A01N 43/707; A01N 43/72;
A01N 25/02; A01N 25/14

(21) 1-2019-00410

(22) 27/06/2017

(86) PCT/KR2017/006738 27/06/2017

(87) WO 2018/004223 04/01/2018

(30) 10-2016-0080169 27/06/2016 KR

(45) 25/06/2022 411

(43) 25/06/2019 375A

(73) 1. MOGHU RESEARCH CENTER LTD. (KR)

B-230, 99, Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34115, Republic of Korea

2. KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (KR)

141, Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34114, Republic of Korea

(72) KO, Young Kwan (KR); KIM, Eun Ae (KR); LEE, Ill Young (KR); KOO, Dong Wan (KR); RYU, Jae Wook (KR); YON, Gyu Hwan (KR); YEOM, Hyun Suk (KR); LIM, Hee Nam (KR); LEE, So-Young (KR); PARK, Chan Yong (KR); KWAK, Mi-Young (KR); KOO, Suk-Jin (KR); HWANG, Ki-Hwan (KR); KIM, Sung-Hun (KR); LIM, Jong-Su (KR); LEE, Dong-Guk (KR); CHUNG, Kun-Hoe (KR); CHO, Nam-Gyu (KR); NAM, Jun-Ho (KR).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT GỐC PYRIDIN CHỨA VÒNG ISOXAZOLIN, THUỐC DIỆT CỎ
CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó; thuốc diệt cỏ bao gồm, ở dạng thành phần hoạt tính, hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức I, muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức I và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó; và phương pháp điều chế hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 bằng cách cho hợp chất được biểu thị bởi Công thức 2 phản ứng với hợp chất được biểu thị bởi Công thức 3.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin, là dị vòng không thơm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc diệt cỏ là các chất bảo vệ cây trồng mà không gây hại đến cây trồng, và ức chế sự phát triển của cỏ dại hoặc diệt cỏ dại. Theo cấu trúc hoá học, thuốc diệt cỏ được phân nhóm thành thuốc diệt cỏ axit amin, thuốc diệt cỏ sulfonylure, thuốc diệt cỏ imidazolinon, thuốc diệt cỏ triazin, thuốc diệt cỏ axetamit, thuốc diệt cỏ dinitroanilin, thuốc diệt cỏ aryloxyphenoxypropionat, thuốc diệt cỏ ure, thuốc diệt cỏ cacbamat, thuốc diệt cỏ bipyridyl, thuốc diệt cỏ pyridin, thuốc diệt cỏ axit phenoxyaxetic, thuốc diệt cỏ diphenyl ete, thuốc diệt cỏ xyclohexandion, và các thuốc diệt cỏ tương tự.

Trong nhóm thuốc diệt cỏ pyridin, picloram, fluroxypyr, clopyralid, aminopyralid, triclopyr, và các hợp chất tương tự được sử dụng. Các thuốc diệt cỏ pyridin này được sử dụng cho nhiều loại cây trồng, bao gồm lúa mì, ngô, mía, lúa, cây ăn quả và rau, cỏ và cây trồng tương tự. Tuy nhiên, các thuốc diệt cỏ pyridin cần được sử dụng với lượng lớn, quy trình sản xuất chúng phức tạp, và chi phí sản xuất cao. Do đó, có nhu cầu tiếp tục thực hiện các nghiên cứu và phát triển.

Nhiều hợp chất pyridin và các đặc tính về hoạt tính diệt cỏ của chúng đã được bộc lộ trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, công bố đơn patent Mỹ số 2015-0164074 đề cập đến axit 4-amino-6-(alkyl được thế halo)-picolinic và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ, công bố đơn patent Mỹ số 2014-0274695 đề cập đến 4-amino-6-(dị vòng) picolinat và 6-amino-2-(dị vòng) pyrimidin-4-carboxylat và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ, công bố đơn patent Mỹ số 2014-0274696 đề cập đến 4-amino-6-(phenyl được thế ở vị trí thứ 4)-picolinat và 6-amino-2-(phenyl được thế ở vị trí thứ 4)-pyrimidin-4-carboxylat và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ, công bố patent Mỹ số 2014-0274702 đề cập đến 4-amino-6-(dị vòng)picolinat và 6-amino-2-(dị vòng)pyrimidin-4-carboxylat và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ, công bố đơn

patent Mỹ số 2014-0274703 đề cập đến 4-amino-6-(pyridyl và phenyl được thế ở vị trí thứ 2)-picolinat và 6-amino-2-(pyridyl và phenyl được thế ở vị trí thứ 2)-pyrimidin-4-carboxylat và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ, công bố đơn patent Mỹ số 2014-0274701 đề cập đến 4-amino-6-(dị vòng)picolinat và 6-amino-2-(dị vòng)pyrimidin-4-carboxylat và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ, và công bố đơn patent Mỹ số 2015-0133301 đề cập đến 3-alkoxy, thioalkyl, và amino-4-amino-6-(được thế)picolinat và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Tuy nhiên, hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ theo sáng chế này là chưa được bộc lộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

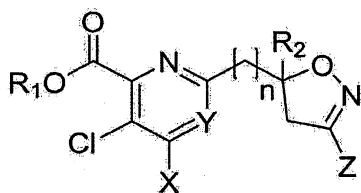
Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế này đã được tạo ra từ các yêu cầu nêu trên, và sáng chế được hoàn thành với việc khẳng định rằng một hợp chất bất kỳ được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó có tính chọn lọc đối với một loại cây trồng và không gây hại đối với cây trồng hữu ích, như lúa mỳ, ngô, và lúa, và có tác dụng diệt cỏ tuyệt vời trước và sau khi phát sinh cỏ dại để loại bỏ cỏ dại lá rộng.

Giải pháp kỹ thuật

Các phương án của bản mô tả này đề xuất một hợp chất bất kỳ được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa một vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó:

【Công thức 1】



trong đó, trong Công thức 1,

R_1 là H, nhóm C_1 - C_4 alkyl, hoặc nhóm benzyl;

R_2 là H hoặc nhóm C_1 - C_2 alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là halogen hoặc $-NR_3R_4$, trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là H, nhóm C_1-C_2 alkyl, hoặc nhóm $C(O)methyl$;

Y là CH, C-halogen, hoặc N; và

Z là H, halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 halo alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R_5 , trong đó R_5 là halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, hoặc nhóm C_1-C_4 halo alkyl, hoặc nhóm dị vòng trong đó nhóm dị vòng là vòng no hoặc chưa no, 5 cạnh hoặc 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O, và S.

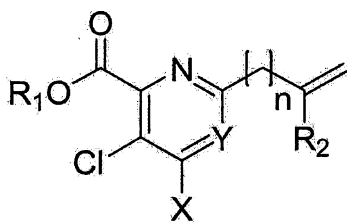
Ngoài ra, sáng chế đề xuất thuốc diệt cỏ chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được biểu thị bởi Công thức I, muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất được biểu thị bởi Công thức I và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó.

Sáng chế đề xuất chế phẩm diệt cỏ chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng; và

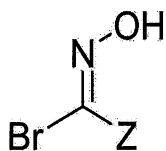
ít nhất một chất phụ gia được chọn từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn, và chất pha loãng dạng lỏng, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 bằng cách cho hợp chất Được biểu thị bởi Công thức 2 phản ứng với hợp chất được biểu thị bởi Công thức 3:

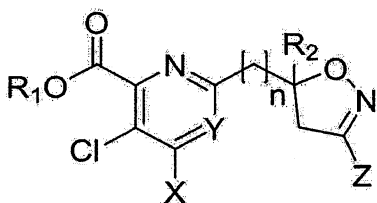
【Công thức 2】



【Công thức 3】



[Công thức 1]



R_1 , R_2 , n , X , Y , và Z trong các Công thức 1, 2, và 3 có nghĩa giống như được mô tả trong Công thức 1 ở trên.

Hiệu quả của sáng chế

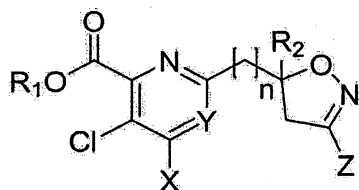
Theo hợp chất bất kỳ được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, thuốc diệt cỏ chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được biểu thị bởi Công thức I, muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất được biểu thị bởi Công thức I và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, và phương pháp điều chế hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 bằng cách cho hợp chất được biểu thị bởi Công thức 2 phản ứng với hợp chất được biểu thị bởi Công thức 3, do tính chọn lọc đối với các cây trồng, có thể thu được tác dụng diệt cỏ tuyệt vời trước và sau khi phát sinh cỏ dại để loại bỏ cỏ dại lá rộng, mà không gây hại cho các cây trồng hữu ích, như lúa mỳ, ngô, và lúa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa

nông của nó.

[Công thức 1]



trong đó, trong Công thức 1,

R₁ là H, nhóm C₁-C₄ alkyl, hoặc nhóm benzyl;

R₂ là H hoặc nhóm C₁-C₂ alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là halogen hoặc -NR₃R₄, trong đó mỗi R₃ và R₄ độc lập là H, nhóm C₁-C₂ alkyl, hoặc nhóm C(O)metyl;

Y là CH, C-halogen, hoặc N; và

Z là H, halogen, nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm C₁-C₄ halo alkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, nhóm C₁-C₄ alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R₅, trong đó R₅ là halogen, nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, hoặc nhóm C₁-C₄ halo alkyl, hoặc nhóm dị vòng trong đó nhóm dị vòng là vòng no hoặc chưa no, 5 cạnh hoặc 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O, và S.

Theo một phương án,

R₁ là H, nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm benzyl;

R₂ là H hoặc nhóm metyl;

n là số nguyên từ 0 đến 1;

X là Cl hoặc -NR₃R₄ trong đó mỗi R₃ và R₄ độc lập là H, nhóm C₁-C₂ alkyl, hoặc nhóm C(O)metyl;

Y là CH, CCl, CF, hoặc N; và

Z là H, Br, Cl, nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm C₁-C₄ halo alkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, nhóm C₁-C₄ alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R₅ trong đó R₅ là F, Cl, hoặc nhóm metoxy hoặc

nhóm dị vòng được chọn từ



Theo một phương án,

R_1 là H, nhóm methyl, nhóm ethyl, hoặc nhóm benzyl;

R_2 là H hoặc nhóm methyl;

n là số nguyên từ 0 đến 1;

X là $-NR_3R_4$ trong đó R_3 và R_4 độc lập là H, nhóm methyl, hoặc nhóm $C(O)methyl$;

Y là CH, CCl, CF, hoặc N; và

Z là H, Br, Cl, nhóm methyl, nhóm tert-butyl, hoặc nhóm triflometyl.

Các ví dụ về hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 là như được nêu dưới đây:

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-tert-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-tert-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

metyl 4-amino-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)metyl)-3-clopicolinat;
 axit 4-amino-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)metyl)-3-clopicolinic;
 etyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 isopropyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 isobutyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 benzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-metylbenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-triflometylbenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) picolinat;
 4-metoxybenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-bromobenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-flobenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 lithi 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 natri 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 etyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 isopropyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 isobutyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 benzyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-metylbenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 4-triflometylbenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-
 clopicolinat;
 4-metoxybenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 4-bromobenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 4-flobenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 metyl 6-amino-5-clo-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-

carboxylat;

axit 6-amino-5-clo-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylic;

metyl 6-amino-5-clo-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat;

axit 6-amino-5-clo-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylic;

metyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(metylamino)picolinat;

metyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)picolinat;

axit 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)picolinic;

metyl 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinic; và

các muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của chúng.

Các ví dụ về các muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 là muối kim loại, muối với bazơ hữu cơ, muối với axit vô cơ, muối với axit hữu cơ, và muối với axit amin có tính bazơ hoặc axit.

Các ví dụ về muối kim loại là các muối kim loại kiềm như muối natri hoặc kali; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie, hoặc muối bari; và các muối nhôm. Các ví dụ về muối với bazơ hữu cơ là muối với trimetylamín, muối với trietylamín, muối với pyridin, muối với picolin, muối với 2,6-lutidin, muối với etanolamin, muối với dietanolamin, muối với trietanolamin, muối với xyclohexylamin, muối với dixyclohexylamin, và muối với N,N-dibenzyletylendiamin. Các ví dụ về muối với axit vô cơ là muối với axit clohydric, muối với axit bromhydric, muối với axit nitric, muối với axit sulfuric, và muối với axit phosphoric. Các ví dụ về muối với axit hữu cơ là muối với axit formic, muối với axit axetic, muối với axit trifloaxetic, muối với axit phtalic, muối với axit fumaric, muối với axit oxalic, muối với axit tartaric, muối với axit maleic, muối với axit xitric, muối với axit suxinic, muối với axit metansulfonic, muối với axit benzensulfonic, và muối với axit p-toluensulfonic. Các ví dụ về muối với axit amin có

tính bazơ là muối với arginin, muối với lysin, và muối với ornithin. Các ví dụ về muối với axit amin có tính axit là muối với axit aspartic và muối với axit glutamic.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất thuốc diệt cỏ chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được biểu thị bởi Công thức I, muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất được biểu thị bởi Công thức I và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó.

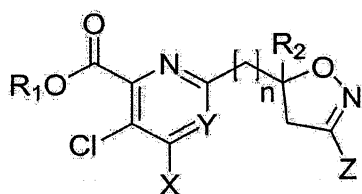
Thuốc diệt cỏ có tính chọn lọc đối với các cây trồng, và có thể được sử dụng cho giai đoạn tiền nảy mầm của cỏ dại để loại bỏ cỏ lá rộng.

Thuốc diệt cỏ có tính chọn lọc đối với các cây trồng, và có thể được sử dụng cho giai đoạn sau nảy mầm của cỏ dại để loại bỏ cỏ lá rộng.

Cây trồng có thể là cây ngô, lúa mỳ, hoặc lúa, nhưng không chỉ giới hạn ở đó, và cỏ dại có lá rộng có thể là *Quamoclit pennata*, *Abutilon theophrasti* Medicus, *Aeschynomene indica*, *Xanthium strumarium*, hoặc *Catchweed bedstraw*, nhưng không giới hạn ở đó.

Sáng chế đề xuất chế phẩm diệt cỏ bao gồm, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng; và ít nhất một chất phụ gia được chọn từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn, và chất pha loãng dạng lỏng, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng.

[Công thức 1]



trong đó, trong Công thức 1,

R_1 là H, nhóm C_1 - C_4 alkyl, hoặc nhóm benzyl;

R_2 là H hoặc nhóm C_1 - C_2 alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là halogen hoặc $-NR_3R_4$ trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là H, nhóm $C_1 - C_2$ alkyl, hoặc nhóm $C(O)metyl$;

Y là CH, C-halogen, hoặc N; và

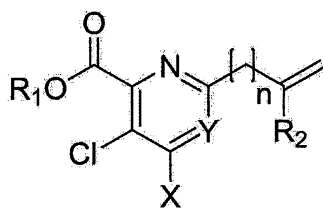
Z là H, halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 halo alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R_5 trong đó R_5 là halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, hoặc nhóm C_1-C_4 halo alkyl, hoặc nhóm dị vòng trong đó nhóm dị vòng là vòng no hoặc chưa no, 5 cạnh hoặc 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O, và S.

Chế phẩm diệt cỏ có thể được bào chế ở dạng bất kỳ trong số bột thấm ướt, huyền phù, nhũ tương, huyền phù mịn, chất lỏng, chất lỏng phân tán, bột thấm ướt dạng hạt, hạt, bột, bột thấm ướt dạng lỏng, hạt nổi, và viên nén, nhưng không chỉ giới hạn ở các dạng này.

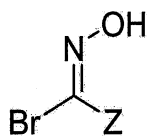
Chế phẩm diệt cỏ có thể còn bao gồm, ngoài thành phần hoạt tính, ít nhất một thành phần được chọn từ chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACCaza); chất ức chế axetolactat synthaza (ALS); thuốc diệt cỏ auxin; chất ức chế vận chuyển auxin; chất ức chế sinh tổng hợp carotenoid; chất ức chế 5-enolpyruvylshikimat 3-phosphat synthaza (ESPS); chất ức chế glutamin synthetaza; chất ức chế sinh tổng hợp lipid; chất ức chế sự nguyên phân; chất ức chế protoporphyrinogen IX oxidaza; chất ức chế quá trình quang hợp; chất có tác dụng hiệp đồng; chất sinh trưởng; chất ức chế sinh tổng hợp thành tế bào; và thuốc diệt cỏ đã biết bất kỳ.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 bằng cách cho hợp chất được biểu thị bởi Công thức 2 phản ứng với hợp chất được biểu thị bởi Công thức 3.

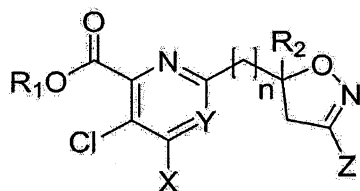
[Công thức 2]



[Công thức 3]



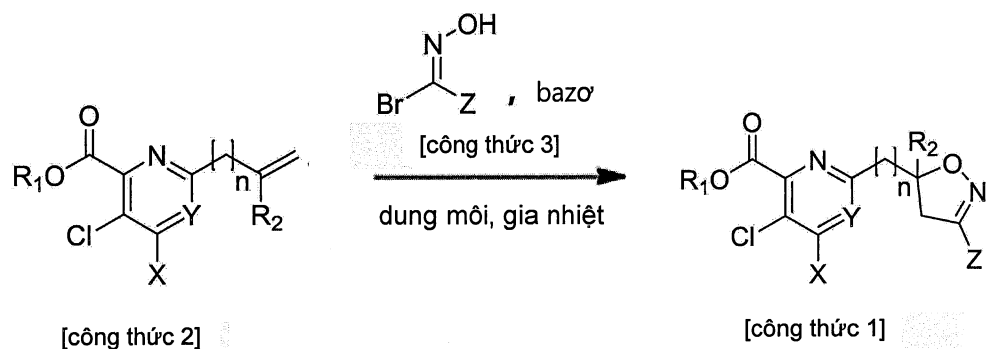
[Công thức 1]



R_1 , R_2 , n , X , Y , và Z trong các Công thức 1, 2, và 3 có nghĩa giống như được mô tả trong Công thức 1 ở trên.

Theo phương pháp này, như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 1 được minh họa dưới đây, hợp chất được biểu thị bởi Công thức 2 trong đó vị trí thứ 6 được thế bằng nhóm vinyl hoặc nhóm aryl được cho phản ứng với hợp chất bromo oxim được biểu thị bởi Công thức 3 trong điều kiện bazơ để thu được hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1.

[Sơ đồ phản ứng 1]



R_1 , R_2 , n , X , Y , và Z là như được xác định theo Công thức 1.

Trong Sơ đồ phản ứng 1, bazơ có thể là kali hydro cacbonat (KHCO_3), natri hydro cacbonat (NaHCO_3), kali cacbonat (K_2CO_3), natri cacbonat (Na_2CO_3), hoặc triethylamin (Et_3N), và dung môi có thể là hỗn hợp gồm nước và dung môi hữu cơ hoặc chỉ có dung môi hữu cơ. Về khía cạnh này, dung môi hữu cơ sẵn có trong bản mô tả này có thể là etyl axetat (EtOAc), dimetylformamit (DMF), metylen clorua (CH_2Cl_2), etyl ete (Et_2O), tetrahydrofuran (THF), rượu etylic (EtOH), dicloetan ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), hoặc

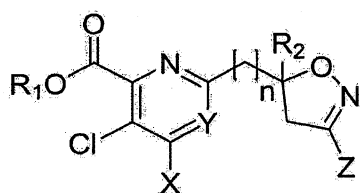
dung môi tương tự. Nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 40°C đến 80°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, pha loãng chất phản ứng bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ, tiếp đó rửa bằng nước, làm khô, và cô, và tinh chế bằng sắc ký cột.

Sau đây, các phương án của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn tham chiếu đến các ví dụ thực hiện sáng chế. Các ví dụ đề xuất trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

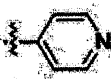
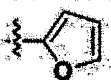
Các hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 được tổng hợp theo các Ví dụ thực hiện sáng chế được thể hiện trong Bảng 1, và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng tổng hợp được hợp chất được thể hiện trong Bảng 2 bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết hoặc các phương pháp cải biến của chúng.

Bảng 1. Các ví dụ về hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 theo sáng chế



Số	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
1	Me	H	NHAc	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 5,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,61 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H)
2	Me	H	NHAc	CH	Me	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 5,63 (dd, J = 10,1, 6,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 17,3, 10,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 17,3, 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (s, 3H)
3	Me	H	NHAc	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,74 (s, 1H), 7,96 (brs, 1H), 5,72 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,63 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H)
4	Me	H	NHAc	CH	CF ₃	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 5,89 (dd, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)
5	Me	H	NHAc	CH	<i>trans</i> -B u	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,92 (brs, 1H), 5,61 (dd, J = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 16,9, 6,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)
6	Me	H	NHAc	CH	H	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 11,1, 7,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,42 (ddd, J = 17,3, 11,1, 1,7 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 17,3, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H)

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
7	Me	H	NHAc	CH	Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 3H), 5,81 (dd, J = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 16,9, 7,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H)
8	Me	H	NHAc	CH	2-F-Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1 H), 7,93 (brs, 1H), 7,83-7,92 (m, 1 H), 7,32-7,46 (m, 1 H), 7,04 - 7,23 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 11,1, 7,3 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (ddd, J = 17,5, 11,1, 2,8 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 17,5, 7,3, 2,8 Hz, 1 H)
9	Me	H	NHAc	CH	2-F, 3-OMe, 4-Cl-P h	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 11,3, 7,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (ddd, J = 17,8, 11,3, 2,4 Hz, 1H), 3,74 (ddd, J = 17,8, 7,5, 2,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3 H)
10	Me	Me	NHAc	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,78 (s, 3H)
11	Me	Me	NHAc	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,98 (brs, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (s, 3H)
12	Me	H	NHAc	CH	Br	1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 5,10-5,19 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
13	Me	H	NHAc	CH	Cl	1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 5,13-5,28 (m, 1H), 3,17-3,36 (m, 2H), 2,99-3,17 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
14	Me	H	NHAc	CH		0	

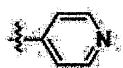
S6	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
15	Me	H	NHAc	CH		0	
16	Me	H	NHAc	CH	OMe	0	
17	Me	H	NHAc	CH	SCN	0	
18	Me	H	NHAc	CH		0	
19	Me	H	NHAc	CCl	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.58 (brs, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 17.3, 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)
20	Me	H	NHAc	CCl	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.62 (s, 1H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 17.3, 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)
21	Me	H	NHAc	CH		0	
22	Me	H	NHAc	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 10.7, 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (qd, <i>J</i> = 16.7, 9.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)
23	Et	H	NHAc	CH	OEt	0	
24	Me	H	NHAc	CH		0	
25	Me	H	NHAc	CH		0	
26	Me	H	NHAc	CH		0	
27	Me	H	NHAc	CH	C(O)OMe	0	

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
28	Et	H	NHAc	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,04 (brs, 1H), 5,71 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,47 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
29	Bn	H	NHAc	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (s, 1H), 7,91 (brs, 1H), 7,30-7,52 (m, 5H), 5,64-5,79 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,53-3,73 (m, 2H), 2,29 (s, 3H)
30	Me	H	NHAc	CF	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (s, 1H), 6,00 (ddd, <i>J</i> = 11,1, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 3,95-4,06 (m, 4H), 3,53 (dd, <i>J</i> = 17,2, 11,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H)
31	Me	H	NHAc	CF	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,43 (s, 1H), 6,05 (ddd, <i>J</i> = 11,1, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 3,92-4,02 (m, 4H), 3,41-3,53 (m, 1H), 2,28-2,30 (s, 3H)
32	Bn	H	NHAc	CF	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,33-7,46 (m, 6H), 5,97 (ddd, <i>J</i> = 11,1, 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 17,2, 7,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 17,2, 11,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H)
33	Me	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,97 (s, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 11,1, 7,0 Hz, 1H), 4,90 (brs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,65 (dd, <i>J</i> = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> = 17,5, 7,0 Hz, 1H)
34	H	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 6,94 (s, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 10,1, 7,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 17,4, 10,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> = 17,4, 7,6 Hz, 1H)
35	Me	H	NH ₂	CH	Me	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,00 (s, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 5,32 (brs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,43 (dd, <i>J</i> = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, <i>J</i> = 17,4, 5,6 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H)

S6	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
36	H	H	NH ₂	CH	Me	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.95 (s, 1H), 5.60 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 17.6, 6.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)
37	Me	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.98 (s, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 17.5, 7.0 Hz, 1H)
38	H	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.08 (s, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 17.4, 10.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 17.4, 7.6 Hz, 1H)
39	Me	H	NH ₂	CH	CF ₃	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.92 (s, 1H), 5.87 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 4.92 (brs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.52–3.63 (m, 2H), 2.01 (s, 3H)
40	H	H	NH ₂	CH	CF ₃	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.92 (s, 1H), 5.84 (dd, <i>J</i> = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 17.8, 11.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 17.8, 7.7 Hz, 1H)
41	Me	H	NH ₂	CH	<i>t</i> -Bu	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.98 (s, 1H), 5.54 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 4.85 (brs, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 17.0, 5.9 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H)
42	H	H	NH ₂	CH	<i>t</i> -Bu	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.90 (s, 1H), 5.57 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 17.4, 11.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 17.4, 6.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H)
43	Me	H	NH ₂	CH	H	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (ddd, <i>J</i> = 17.4, 11.4, 1.6 Hz, 1H), 3.19 (ddd, <i>J</i> = 17.4, 6.8, 1.6 Hz, 1H)

S6	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
44	H	H	NH ₂	CH	H	0	
45	Me	H	NH ₂	CH	Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.68-7.71 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 4.84 (brs, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 17.0, 11.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.0, 5.9 Hz, 1H)
46	H	H	NH ₂	CH	Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.43 (brs, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.43-7.73 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (brs, 2H), 5.59 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.37 (m, 1H)
47	Me	H	NH ₂	CH	2-F-Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.79-7.85 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.07-7.22 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (ddd, J = 17.3, 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 17.3, 6.0, 2.6 Hz, 1H)
48	H	H	NH ₂	CH	2-F-Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.74-7.79 (m, 1H), 7.45-7.59 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (brs, 2H), 5.62 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 17.1, 11.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 17.1, 6.0 Hz, 1H)
49	Me	H	NH ₂	CH	2-F, 3-OMe, 4-Cl-Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 4.87 (brs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (ddd, J = 17.7, 11.3, 2.3 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 17.7, 6.0, 2.3 Hz, 1H)
50	H	H	NH ₂	CH	2-F, 3-OMe, 4-Cl-Ph	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (dd, J = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 17.6, 11.3, 2.1 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 17.6, 6.8, 2.1 Hz, 1H)

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
51	Me	Me	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,09 (s, 1H), 4,09 (brs, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H)
52	H	Me	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,05 (s, 1H), 3,64 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H)
53	Me	Me	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,10 (s, 1H), 5,05 (brs, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H)
54	H	Me	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,05 (s, 1H), 3,67 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H)
55	Me	H	NH ₂	CH	Cl	1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,69 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,77 (brs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,20-3,32 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 3H)
56	H	H	NH ₂	CH	Cl	1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,89 (s, 1H), 5,00-5,18 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,98-3,19 (m, 3H)
57	Me	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,92 (dd, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,21-4,09 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 4H)
58	H	H	NH ₂	CH		0	
59	Me	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,21-4,12 (m, 2H), 3,99 (s, 3H)

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
60	H	H	NH ₂	CH		0	
61	Me	H	NH ₂	CH	OMe	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,99 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (dd, <i>J</i> = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 17,6, 6,4 Hz, 1H)
62	H	H	NH ₂	CH	OMe	0	
63	Me	H	NH ₂	CH	SCN	0	
64	H	H	NH ₂	CH	SCN	0	
65	Me	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,10 (s, 1H), 5,54 (dd, <i>J</i> = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74–3,66 (m, 4H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 15,8, 10,2 Hz, 1H), 3,31–3,23 (m, 1H), 3,23–3,15 (m, 4H)
66	H	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6,90 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,32 (dd, <i>J</i> = 10,2, 6,5 Hz, 1H), 3,66–3,53 (m, 4H), 3,45 (dd, <i>J</i> = 16,1, 10,3 Hz, 2H), 3,14–3,07 (m, 4H)
67	Me	H	NH ₂	CCl	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,02 (dd, <i>J</i> = 8,5, 11,0 Hz, 1H), 5,37 (brs, 2H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 8,5, 17,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (dd, <i>J</i> = 11,00, 17,3 Hz, 1H)
68	H	H	NH ₂	CCl	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,08 (dd, <i>J</i> = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 17,3, 8,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, <i>J</i> = 17,3, 11,0 Hz, 1H)
69	Me	H	NH ₂	CH		0	

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
70	H	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 17,2, 11,3 Hz, 1H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 17,3, 7,7 Hz, 1H)
71	Me	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 3,6, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 5,5, 3,2 Hz, 2H), 5,78 (dd, <i>J</i> = 11,1, 5,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (dd, <i>J</i> = 16,8, 11,1 Hz, 1H), 3,62 (dd, <i>J</i> = 16,3, 5,8 Hz, 1H)
72	H	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,76-7,68 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 17,1, 11,1 Hz, 2H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 17,0, 6,9 Hz, 2H)
73	Et	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,00 (brs, 2H), 4,42 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (dd, <i>J</i> = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, <i>J</i> = 17,4, 6,5 Hz, 1H), 1,42 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)
74	Et	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 5,71-5,57 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,46 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (ddd, <i>J</i> = 24,1, 17,6, 8,8 Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
75	Et	H	NH ₂	CH	OEt	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,10-7,04 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (qd, J = 7,1, 3,8 Hz, 2H), 3,34 (ddd, J = 22,5, 16,6, 8,2 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
76	Me	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,19 (s, 1H), 5,51 (dd, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,56-3,41 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 15,7, 5,1 Hz, 1H), 3,16 (s, 4H), 1,56 (s, 6H)
77	H	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,02 (s, 1H), 5,52 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 16,2, 10,2 Hz, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,13 (s, 4H), 1,51 (s, 6H)
78	Me	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,81 (dd, J = 16,9, 11,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 16,9, 5,6 Hz, 1H)
79	H	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 11,1, 6,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 17,0, 11,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 17,0, 6,7 Hz, 1H)
80	Me	H	NH ₂	CH		0	
81	H	H	NH ₂	CH		0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,80 (dd, J = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 4,14-3,74 (m, 2H)

No	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
82	Me	H	NH ₂	CH	C(O)OMe	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.96-6.92 (m, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 11.6, 6.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (ddd, <i>J</i> = 25.0, 18.1, 9.3 Hz, 2H)
83	<i>iso</i> -Pr	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.94 (s, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.00 (brs, 2H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 17.4, 6.5 Hz, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H)
84	<i>iso</i> -Bu	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 6.95 (s, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 17.4, 6.4 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
85	Ph	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 5.00 (brs, 2H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 17.6, 6.4 Hz, 1H)
86	Bn	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.4-7.46 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.93 (brs, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 17.5, 6.5 Hz, 1H)
87	(4-Me-P h)CH ₂	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.88 (brs, 2H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 17.5, 6.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)

S6	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
88	(4-CF ₃ -Ph)CH ₂	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,66 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,88 (brs, 2H), 3,69 (dd, <i>J</i> = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 17,5, 6,5 Hz, 1H)
89	(4-OMe-Ph)CH ₂	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,90 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (dd, <i>J</i> = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,48 (dd, <i>J</i> = 17,5, 6,5 Hz, 1H)
90	(4-F-Ph)CH ₂	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,90 (brs, 2H), 3,66 (dd, <i>J</i> = 17,4, 11,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 17,4, 6,4 Hz, 1H)
91	(4-Br-Ph)CH ₂	H	NH ₂	CH	Br	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,91 (brs, 2H), 3,67 (dd, <i>J</i> = 17,4, 11,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 17,4, 6,4 Hz, 1H)
92	<i>iso</i> -Pr	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,93 (s, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,97 (brs, 2H), 3,63 (dd, <i>J</i> = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 17,4, 6,5 Hz, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H)
93	<i>iso</i> -Bu	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,96 (s, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 5,02 (brs, 2H), 4,18 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,62 (dd, <i>J</i> = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,48 (dd, <i>J</i> = 17,4, 6,4 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,02 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)

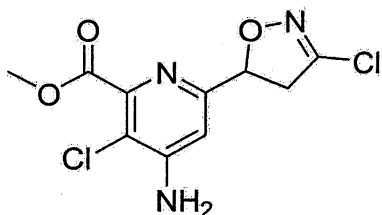
Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
94	Ph	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 5,00 (brs, 2H), 3,66 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 17,6, 6,4 Hz, 1H)
95	Bn	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,42-7,51 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,72 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,98 (brs, 2H), 3,63 (dd, J = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 17,5, 6,5 Hz, 1H)
96	(4-Me-Ph) CH ₂	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (dd, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,96 (brs, 2H), 3,59 (dd, J = 17,5, 11,0 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 17,5, 6,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H)
97	(4-CF ₃ -Ph) CH ₂	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,72 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,90 (brs, 2H), 3,64 (dd, J = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 17,5, 6,5 Hz, 1H)
98	(4-OMe-Ph) CH ₂	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,71 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,86 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 17,5, 6,5 Hz, 1H)
99	(4-F-Ph) CH ₂	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,90 (brs, 2H), 3,62 (dd, J = 17,4, 11,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 17,4, 6,4 Hz, 1H)

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
100	(4-Br-P h)CH ₂	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.03 (brs, 2H), 3.61 (dd, J = 17.3, 11.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 17.3, 6.4 Hz, 1 H)
101	Me	H	NH ₂	CF	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.97 (ddd, J = 11.1, 8.7, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (brs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (dd, J = 17.0, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 17.0, 11.3 Hz, 1H)
102	H	H	NH ₂	CF	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6.00 (ddd, J = 11.3, 8.5, 1.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 17.0, 11.3 Hz, 1H)
103	Bn	H	NH ₂	CF	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.89 (ddd, J = 11.1, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.92 (brs, 2H), 4.00 (dd, J = 8.1, 17.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 17.3 Hz, 1H)
104	Me	H	NH ₂	N	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 6.28 (brs, 2H), 5.69 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 17.4, 11.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 17.4, 7.8 Hz, 1H)
105	H	H	NH ₂	N	Cl	0	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 5.61 (dd, J = 11.1, 7.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 17.4, 11.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 17.4, 7.8 Hz, 1H)
106	Me	H	NH ₂	N	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.38 (brs, 2H), 5.62 (dd, J = 11.1, 7.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 17.4, 11.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 17.4, 7.8 Hz, 1H)

Só	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
107	H	H	NH ₂	N	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 5,53 (dd, J = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 17,4, 7,7 Hz, 1H)
108	Na	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,78 (s, 1H), 5,55 (dd, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 17,4, 7,5 Hz, 1H)
109	Li	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,77 (s, 1H), 5,53 (dd, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 17,4, 7,5 Hz, 1H)
110	K	H	NH ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 6,76 (s, 1H), 5,53 (dd, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 17,4, 7,5 Hz, 1H)
111	Me	H	Cl	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (s, 1H), 5,74 (dd, J = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 17,6, 11,1 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 17,6, 6,3 Hz, 1H)
112	H	H	Cl	CH	Br	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,81 (s, 1H), 5,76 (dd, J = 11,0, 7,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 17,5, 7,1 Hz, 1H)
113	Me	H	Cl	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 17,6, 11,3 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 17,5, 6,3 Hz, 1H)
114	H	H	Cl	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,82 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 11,0, 7,4 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 17,5, 11,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 17,5, 7,3 Hz, 1H)

Số	R ₁	R ₂	X	Y	Z	n	¹ H NMR
115	Me	H	NHMe	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,84 (s, 1H), 5,76 (dd, J = 11,1, 7,0 Hz, 1H), 5,22 (brs, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 17,5, 7,0 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 4,9 Hz, 3H)
116	Me	H	NMe ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,06 (s, 1H), 5,76 (dd, J = 11,0, 8,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 17,6, 8,9 Hz, 1H), 3,03 (s, 6H)
117	H	H	NMe ₂	CH	Cl	0	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,08 (s, 1H), 5,76 (dd, J = 10,9, 7,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 17,3, 10,9 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 17,3, 7,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H)

Ví dụ 1. Điều chế methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) methyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat

Thêm kali vinyltrifloborat (5,70g, 41,8mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (621mg, 0,76mmol), và triethylamin (5,83ml, 41,8mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-axetamido-3,6-diclopicolinat (10g, 38,0mmol) trong EtOH (200ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khử khí hỗn hợp này bằng nitơ trong 1 giờ và gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ trong môi trường nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc, cô dưới áp suất thấp, và phân lớp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,6g, 99%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8,65(s, 1H), 7,93(brs, 1H), 6,81(dd, J=17,5, 10,8Hz, 1H), 6,27(d, J=17,4Hz, 1H), 5,59(d, J=10,8Hz, 1H), 5,32(s, 1H), 4,02(s, 3H), 2,33(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm N-closuxinimit (320mg, 2,4mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(hydroxyimino)axetic (107mg, 1,2mmol) trong DME (dimetoxietan) (5ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Thêm vào dịch lọc này metyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat (254mg, 1,0mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO₃) (210mg, 2,5mmol) trong nước (0,5ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (232mg, 70%).

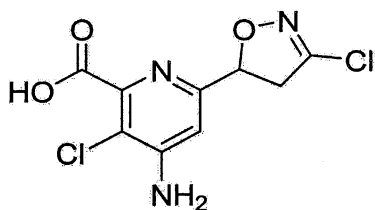
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8,77(s, 1H), 7,95(brs, 1H), 5,81(t, *J*=9,3Hz, 1H), 4,02(s, 3H), 3,61(d, *J*=9,3Hz, 2 H), 2,33(s, 3 H)

Quy trình 3) metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ axetyl clorua (1,3ml, 17,58mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (730mg, 2,20mmol) trong MeOH (10ml) ở 0°C và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (430mg, 67%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ6,99(s, 1H), 5,74(dd, *J*=11,1, 7,0Hz, 1H), 4,99(brs, 2H), 3,99(s, 3H), 3,66(dd, *J*=17,5, 11,1Hz, 1H), 3,45(dd, *J*=17,5, 7,0Hz, 1H)

Ví dụ 2. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic

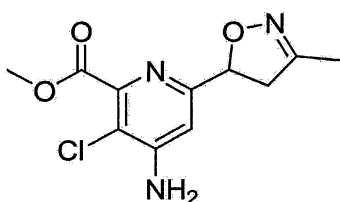


Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (40mg, 0,95mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

(230mg, 0,79 mmol) trong THF (tetrahydrofuran)(3ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (215mg, 98%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ7,09(s, 1H), 5,75(dd, *J*=10,1, 7,7Hz, 1H), 3,75(dd, *J*=17,4, 10,1Hz, 1H), 3,63(dd, *J*=17,4, 7,7Hz, 1H)

Ví dụ 3. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm phenyl isoxyanat (0,28ml, 2,60mmol), nitroetan (93μl, 1,3mmol) và triethylamin (8μl, 0,06mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat (300mg, 1,18mmol) trong benzen (5ml), và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (256mg, 70%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8,73(s, 1H), 7,93(brs, 1H), 5,63(dd, *J*=10,1, 6,9Hz, 1H), 4,01(s, 3H), 3,42(dd, *J*=17,3, 10,1Hz, 1H), 3,27(dd, *J*=17,3, 6,9Hz, 1H), 2,31(s, 3H), 2,03(s, 3H)

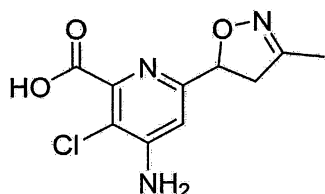
Quy trình 2) metyl 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ axetyl clorua (0,42ml, 5,65mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (220mg, 0,71mmol) trong MeOH (4ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng 10% MeOH/ diclometan (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột

silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72mg, 38%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,00(s, 1H), 5,58(dd, $J=11,1, 5,6\text{Hz}$, 1H), 5,32(brs, 2H), 3,99(s, 3H), 3,43(dd, $J=17,4, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,17(dd, $J=17,4, 5,6\text{Hz}$, 1H), 2,01(s, 3H)

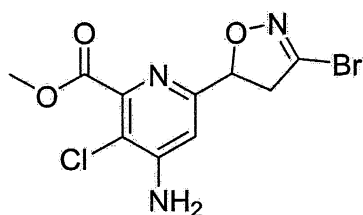
Ví dụ 4. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (8,4mg, 0,20mmol) trong nước (0,25ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (45mg, 0,17mmol) trong THF (0,5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32mg, 75%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 6,95(s, 1H), 5,60(dd, $J=11,1, 6,1\text{Hz}$, 1H), 3,56(dd, $J=17,6, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,14(dd, $J=17,6, 6,1\text{Hz}$, 1H), 2,02(s, 3H)

Ví dụ 5. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm dibromoformaldoxim (4,18g, 2,89mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO_3) (2,89g, 34,36mmol) trong nước (5ml) vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat (3,5g, 13,74mmol) trong EtOAc (50ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại

bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,2g, 81%).

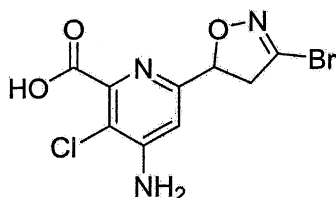
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,74(s, 1H), 7,96(bris, 1H), 5,72(t, $J=9,3\text{Hz}$, 1 H), 4,00(s, 3H), 3,63(d, $J=9,3\text{Hz}$, 2H), 2,31(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (5,16ml, 41,82mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (3,54g, 9,29mmol) trong MeOH (40ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (NaHCO_3), làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,86g, 92%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6,97(s, 1H), 5,64(dd, $J=11,1, 7,0\text{Hz}$, 1H), 4,90 (bris, 2H), 3,99(s, 3H), 3,65(dd, $J=17,5, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,43(dd, $J=17,5, 7,0\text{Hz}$, 1H)

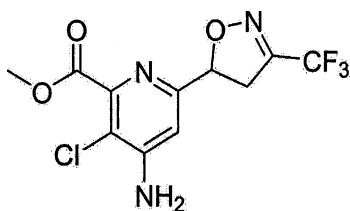
Ví dụ 6. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (376mg, 8,97mmol) trong nước (10ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (2,5g, 7,47mmol) trong THF (30ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,2g, 92%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 6,94(s, 1H), 5,66(dd, $J=10,1, 7,6\text{Hz}$, 1H), 3,75(dd, $J=17,4, 10,1\text{Hz}$, 1H), 3,43(dd, $J=17,4, 7,6\text{Hz}$, 1H)

Ví dụ 7. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) methyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm 2,2,2-triflo-N-hydroxyaxetimidobromua (406mg, 1,42mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO_3) (248mg, 2,95mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa methyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat (300mg, 1,18mmol) trong EtOAc (5ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phân còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (228mg, 53%).

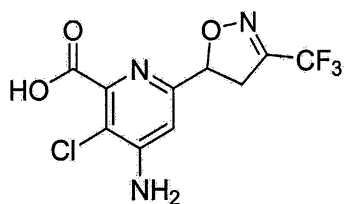
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,73(s, 1H), 7,95(brs, 1H), 5,89(dd, $J=11,6, 7,7\text{Hz}$, 1H), 4,00(s, 3H), 3,60-3,67(m, 2H), 2,32(s, 3H)

Quy trình 2) methyl 4-amino-3-clo-6-(3-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ axetyl clorua (0,28ml, 3,78mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa methyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (173mg, 0,47mmol) trong MeOH (4ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng 10% MeOH/diclometan (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phân còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (132mg, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6,92(s, 1H), 5,87(dd, $J=11,1, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,92(brs, 2H), 4,00(s, 3H), 3,52-3,63(m, 2H)

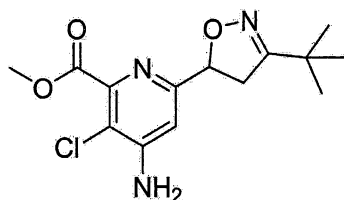
Ví dụ 8. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (14,6mg, 0,35mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (94mg, 0,29mmol) trong THF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (77mg, 86%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 6,92(s, 1H), 5,84(dd, *J*=11,6, 7,7Hz, 1H), 3,76(dd, *J*=17,8, 11,6Hz, 1H), 3,48(dd, *J*=17,8, 7,7Hz, 1H)

Ví dụ 9. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(3-tert-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-tert-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm N-closuxinimit (273mg, 2,04mmol) và DMF (12μl, 0,16mmol) vào dung dịch chứa pivalaldehyt oxim (191mg, 1,88mmol) trong diclometan (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 35°C. Sau khi đã tiêu thụ hết pivalaldehyt oxim, làm lạnh dung dịch phản ứng đến 0°C. Và tiếp đó, thêm metyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat (400mg, 1,57mmol) và natri hydro cacbonat (NaHCO₃) (330mg, 3,93mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 30°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành diclometan và nước. Tách lớp nước và chiết bằng diclometan (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (380mg, 68%).

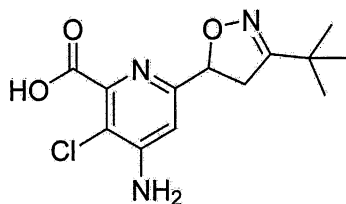
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8,69(s, 1H), 7,92(brs, 1H), 5,61(dd, $J=10,1, 6,6\text{Hz}$, 1H), 4,01(s, 3H), 3,43(dd, $J=16,9, 10,1\text{Hz}$, 1H), 3,27(dd, $J=16,9, 6,6\text{Hz}$, 1H), 2,31(s, 3H), 1,24(s, 9H)

Quy trình 2) metyl 4-amino-3-clo-6-(3-*tert*-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm axetyl clorua (0,54ml, 7,24mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-*tert*-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (320mg, 0,90mmol) trong MeOH (6ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (262mg, 93%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,98(s, 1H), 5,54(dd, $J=10,1, 5,9\text{Hz}$, 1H), 4,85(brs, 2H), 3,98(s, 3H), 3,45(dd, $J=17,0, 10,1\text{Hz}$, 1H), 3,17(dd, $J=17,0, 5,9\text{Hz}$, 1H), 1,18(s, 9H)

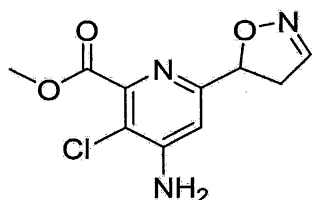
Ví dụ 10. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-*tert*-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (32mg, 0,76mmol) trong nước (1ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-*tert*-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (198mg, 0,64mmol) trong THF (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (163mg, 86%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 6,90(s, 1H), 5,57(dd, $J=11,1, 6,2\text{Hz}$, 1H), 3,58(dd, $J=17,4, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,18(dd, $J=17,4, 6,2\text{Hz}$, 1H), 1,20(s, 9H)

Ví dụ 11. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) metyl 4-axetamido-3-clo-6-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm nitrometan (0,17ml, 3,14mmol), trietylamin (0,66ml, 4,71mmol) và trimetylsilyl clorua (0,6ml, 4,71mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-vinylpicolinat (400mg, 1,57mmol) trong benzen (6ml) và diclometan (6ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dưới áp suất thấp. Hoà tan phần còn lại trong dietyl ete, và thêm axit *p*-toluensulfonic (65,6mg, 0,35mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat (NaHCO₃). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (x 3), làm khô (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (610mg, 77%).

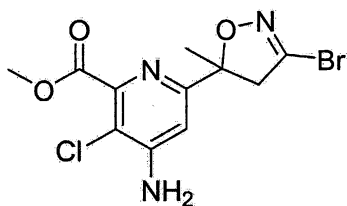
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8,67(s, 1H), 7,98(brs, 1H), 7,20(s, 1H), 5,60(dd, *J*=11,1, 7,1Hz, 1H), 3,99(s, 3H), 3,42(ddd, *J*=17,3, 11,1, 1,7Hz, 1H), 3,37(ddd, *J*=17,3, 7,1, 1,7Hz, 1H), 2,30(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 4-amino-3-clo-6-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm axetyl clorua (0,1ml, 1,15mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (43mg, 0,14mmol) trong MeOH (1ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 92%).

¹H NMR(300MHz CD₃OD) δ 7,31(s, 1H), 6,91(s, 1H), 5,40(dd, *J*=11,3, 6,8Hz, 1H), 3,94(s, 3H), 3,44(ddd, *J*=17,4, 11,4, 1,6Hz, 1H), 3,19(ddd, *J*=17,4, 6,8, 1,6Hz, 1H)

Ví dụ 12. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) methyl 4-axetamido-3-clo-6-(prop-1-en-2-yl)picolinat

Thêm kali triflo(prop-1-en-2-yl)borat (8,44g, 57,02mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (556mg, 0,76mmol), và trietylamin (7,9ml, 57,02mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa methyl 4-axetamido-3,6-diclopicolinat (10g, 38,01mmol) trong EtOH (130ml). Khử khí hỗn hợp này bằng nito trong 1 giờ và gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ trong môi trường nito. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc, cô dưới áp suất thấp, và phân lớp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,42g, 92%).

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8,83(s, 1H), 7,93(brs, 1H), 3,99(s, 3 H), 3,87(d, J=17,4Hz, 1H), 3,25(d, J=17,4Hz, 1H), 2,30(s, 3H), 1,78(s, 3H)

Quy trình 2) methyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm dibromoformaldoxim (5,66g, 27,91mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO₃) (3,91g, 46,52mmol) trong nước (6ml) vào dung dịch chứa methyl 4-axetamido-3-clo-6-(prop-1-en-2-yl)picolinat (5g, 18,61mmol) trong EtOAc (60ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,1g, 70%).

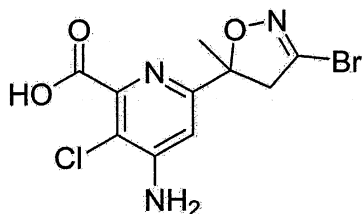
¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8,83(s, 1H), 7,93(brs, 1H), 3,99(s, 3H), 3,87(d, J=17,4Hz, 1H), 3,25(d, J=17,4Hz, 1H), 2,30(s, 3H), 1,78(s, 3H)

Quy trình 3) methyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0,43ml, 3,46mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (300mg, 0,77mmol) trong MeOH (15ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (NaHCO_3), làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (247mg, 92%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7,10(s, 1H), 5,05(brs, 2H), 3,98(s, 3H), 3,77(d, $J=17,4\text{Hz}$, 1H), 3,26(d, $J=17,4\text{Hz}$, 1H), 1,75(s, 3H)

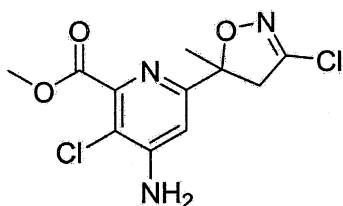
Ví dụ 13. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (22mg, 0,52mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (150mg, 0,43mmol) trong THF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này đến độ pH=3-4 bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (88mg, 92%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7,05(s, 1H), 3,67(d, $J=17,4\text{Hz}$, 1H), 3,43(d, $J=17,4\text{Hz}$, 1H), 1,75(s, 3H)

Ví dụ 14. Điều chế metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-clo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm N-closuxinimit (358mg, 2,68mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(hydroxyimino)axetic (119mg, 1,34mmol) trong DME (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Thêm metyl 4-axetamido-3-clo-6-(prop-1-en-2-yl)picolinat (300mg, 1,12mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO₃) (235mg, 2,79mmol) trong nước (0,5ml) vào dịch lọc này và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (271mg, 70%).

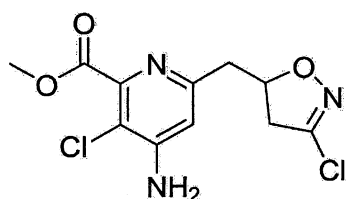
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8,82(s, 1H), 7,98(brs, 1H), 3,99(s, 3H), 3,83(d, J=17,3Hz, 1H), 3,20(d, J=17,3Hz, 1H), 2,31(s, 3H), 1,78(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm axetyl clorua (2,47ml, 34,67mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-clo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (1,5g, 4,33mmol) trong MeOH (15ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (997mg, 76%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7,08(s, 1H), 4,87(brs, 2H), 3,98(s, 3H), 3,70(d, J=17,3Hz, 1H), 3,20(d, J=17,4Hz, 1H), 1,75(s, 3H)

Ví dụ 15. Điều chế metyl 4-amino-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)metyl)-3-clopicolinat



Quy trình 1) methyl 4-axetamido-3-clo-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-6-yl)methyl)picolinat

Thêm N-closuxinimit (745mg, 5,58mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(hydroxyimino)axetic (249mg, 2,79mmol) trong DME (10ml), gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Thêm vào dịch lọc này methyl 4-axetamido-3-clo-6-allylpicolinat (500mg, 1,86mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO₃) (391mg, 4,6mmol) trong nước (1ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300mg, 47%).

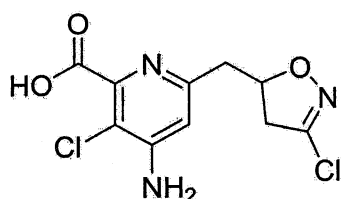
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8,48(s, 1H), 7,95(brs, 1H), 5,13-5,28(m, 1H), 4,00(s, 3H), 3,17-3,36(m, 2H), 2,99-3,17(m, 2H), 2,30(s, 3H)

Quy trình 2) methyl 4-amino-3-clo-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-6-yl)methyl)picolinat

Thêm từ từ axetyl clorua (0,4ml, 5,32mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa methyl 4-axetamido-3-clo-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-6-yl)methyl)picolinat (230mg, 0,66mmol) trong MeOH (3ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (141mg, 76%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6,68(s, 1H), 5,04-5,22(m, 1H), 4,85(brs, 2H), 3,97(s, 3H), 3,17-3,35(m, 1H), 2,89-3,16(m, 3H)

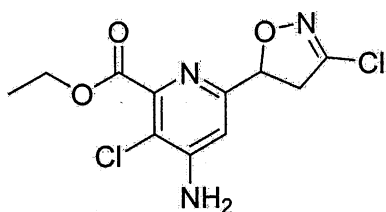
Ví dụ 16. Điều chế axit 4-amino-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-3-clopicolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (15mg, 0,45mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa methyl 4-amino-3-clo-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-6-yl)methyl)picolinat (90mg, 0,29mmol) trong THF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 94%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 6,87(s, 1H), 5,03-5,20(m, 1H), 3,47(m, 1H), 3,03-3,18(m, 3H)

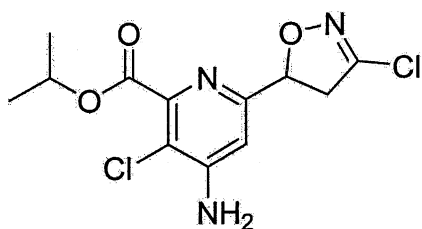
Ví dụ 17. Điều chế etyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K₂CO₃) (250mg, 1,81mmol) và iodoetan (109μl, 1,36mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (250mg, 0,91mmol) trong DMF (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (209mg, 76%).

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 6,96(s, 1H), 5,72(dd, J=11,0, 6,4Hz, 1H), 5,03(brs, 2H), 4,46(q, J=7,3Hz, 2H), 3,63(dd, J=17,4, 11,0Hz, 1H), 3,46(dd, J=17,4, 6,4Hz, 1H), 1,42(t, J=7,3Hz, 3H)

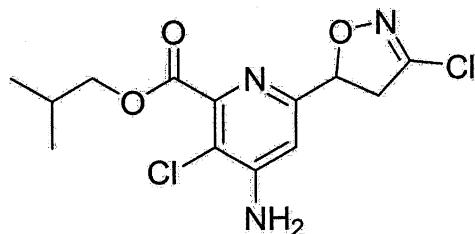
Ví dụ 18. Điều chế isopropyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm rượu isopropylic (0,14ml, 1,81mmol) và titan isopropoxit (54ml, 0,18mmol) vào axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (250mg, 0,75mmol). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (198 mg, 69%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,93(s, 1H), 5,71(dd, $J=11,1, 6,5\text{Hz}$, 1H), 5,32(m, 1H), 4,97(brs, 2H), 3,63(dd, $J=17,5, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,47(dd, $J=17,4, 6,5\text{Hz}$, 1H), 1,41(d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H)

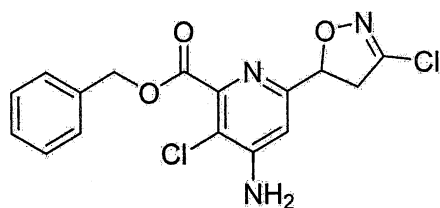
Ví dụ 19. Điều chế isobutyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (188mg, 1,36mmol) và 1-iodo-2-metylpropan (94 μl , 0,82mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (150mg, 0,54mmol) trong DMF (1,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (122mg, 60%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,96(s, 1H), 5,72(dd, $J=11,1, 6,4\text{Hz}$, 1H), 5,02(brs, 2H), 4,18(d, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,62(dd, $J=17,5, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,48(dd, $J=17,4, 6,4\text{Hz}$, 1H), 2,10(m, 1H), 1,02(d, $J=6,8\text{Hz}$, 6H)

Ví dụ 20. Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

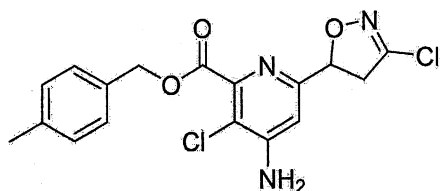


Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (302mg, 2,18mmol) và benzyl bromua (0,16ml,

1,31mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (350mg, 1,09mmol) trong DMF (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước muối. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (405mg, 90%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,51(m, 2H), 7,30-7,42(m, 3H), 6,96(s, 1H), 5,72(dd, $J=11,1$, 6,5Hz, 1H), 5,42(s, 2H), 4,98(brs, 2H), 3,63(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,45(dd, $J=17,5$, 6,5Hz, 1H)

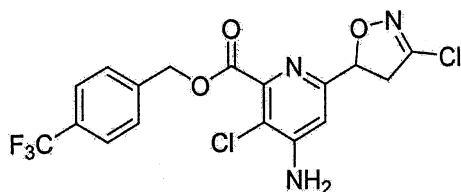
Ví dụ 21. Điều chế 4-metylbenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (350mg, 1,81mmol) và 4-metylbenzyl clorua (180 μl , 1,36mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (250mg, 0,91mmol) trong DMF (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước muối. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (229mg, 66%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,34(d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,17(d, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,91(s, 1H), 5,68(dd, $J=11,0$, 6,5Hz, 1H), 5,37(s, 2H), 4,96(brs, 2H), 3,59(dd, $J=17,5$, 11,0Hz, 1H), 3,44(dd, $J=17,5$, 6,5Hz, 1H), 2,34(s, 3H)

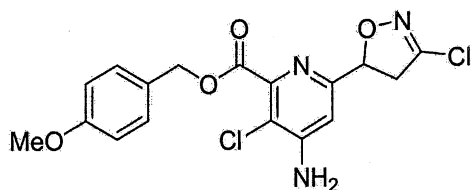
Ví dụ 22. Điều chế 4-triflometylbenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (50mg, 0,36mmol) và 4-triflometylbenzyl bromua (42 μ l, 0,27mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (50mg, 0,18mmol) trong DMF (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước muối. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, 71%).

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7,65(d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,58(d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,97(s, 1H), 5,72(dd, $J=11,1, 6,5$ Hz, 1H), 5,47(s, 2H), 4,90(brs, 2H), 3,64(dd, $J=17,5, 11,1$ Hz, 1H), 3,46(dd, $J=17,5, 6,5$ Hz, 1H)

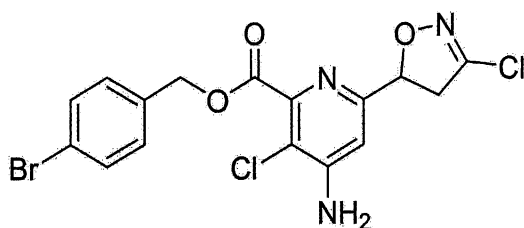
Ví dụ 23. Điều chế 4-metoxibenzy 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (50mg, 0,36mmol) và 4-metoxibenzy 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (50mg, 0,18mmol) trong DMF (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước muối. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32mg, 43%).

1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7,40(d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,93(s, 1H), 6,90(d, $J=8,7$ Hz, 2H), 5,71(dd, $J=11,1, 6,5$ Hz, 1H), 5,36(s, 2H), 4,86(brs, 2H), 3,81(s, 3H), 3,62(dd, $J=17,5, 11,1$ Hz, 1H), 3,44(dd, $J=17,5, 6,5$ Hz, 1H)

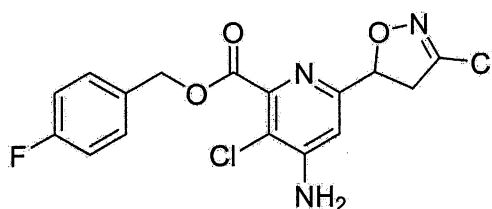
Ví dụ 24. Điều chế 4-bromobenzy 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (250mg, 1,81mmol) và 4-bromobenzyl bromua (339mg, 1,36mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (250mg, 0,91mmol) trong DMF (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước muối. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (253mg, 63%).

1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7,50(d, $J=8,3Hz$, 2H), 7,32(d, $J=8,3Hz$, 2H), 6,95(s, 1H), 5,69(dd, $J=11,1$, 6,4Hz, 1H), 5,35(s, 2H), 5,03(brs, 2H), 3,61(dd, $J=17,3$, 11,1Hz, 1H), 3,45(dd, $J=17,3$, 6,4Hz, 1H)

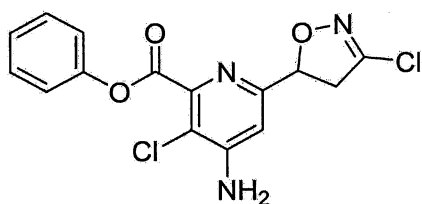
Ví dụ 25. Điều chế 4-flobenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (50mg, 0,36mmol) và 4-flobenzyl bromua (27 μ l, 0,22mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (50mg, 0,18mmol) trong DMF (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và phân lớp thành etyl axetat và nước muối. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, 60%).

1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7,44(m, 2H), 7,07(m, 2H), 6,95(s, 1H), 5,71(dd, $J=11,2$, 6,4Hz, 1H), 5,38(s, 2H), 4,90(brs, 2H), 3,62(dd, $J=17,4$, 11,2Hz, 1H), 3,45(dd, $J=17,4$, 6,4Hz, 1H)

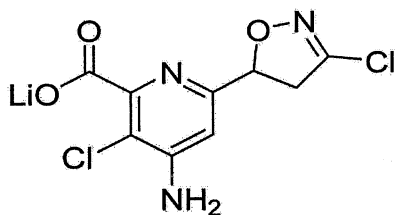
Ví dụ 26. Điều chế phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm phenol (0,13ml, 1,45mmol), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarboimit hydroclorua (278mg, 1,45mmol) và 4-(dimethylamino)pyridin (44mg, 0,36mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) picolinic (200mg, 0,72mmol) trong tetrahydrofuran (3ml). Và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (NaHCO₃), làm khô (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65mg, 26%).

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7,44(m, 2H), 7,29(m, 3H), 7,02(s, 1H), 5,77(dd, *J*=11,2, 6,4Hz, 1H), 5,00(bris, 2H), 3,66(dd, *J*=17,6, 11,2Hz, 1H), 3,53(dd, *J*=17,6, 6,4Hz, 1H)

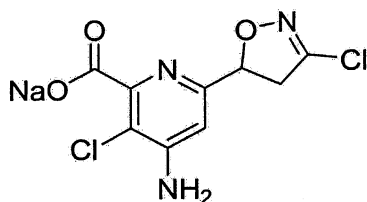
Ví dụ 27. Điều chế lithi 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (8mg, 0,19mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (50mg, 0,17mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, cô hỗn hợp này dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (47mg) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 6,78(s, 1H), 5,61(dd, *J*=11,1, 7,3Hz, 1H), 3,63(dd, *J*=17,4, 1,11Hz, 1H), 3,41(dd, *J*=17,4, 7,3Hz, 1H)

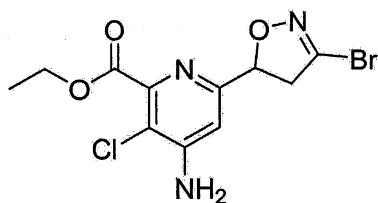
Ví dụ 28. Điều chế natri 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm dung dịch chứa natri hydroxit (7,6mg, 0,19mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (50mg, 0,17mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, cô hỗn hợp này dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51mg) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 6,90(s, 1H), 5,26(dd, $J=9,6, 7,3\text{Hz}$, 1H), 3,16(dd, $J=15,6, 9,6\text{Hz}$, 1H), 2,69(dd, $J=15,6, 7,3\text{Hz}$, 1H)

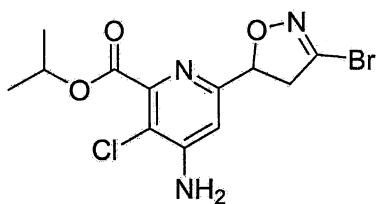
Ví dụ 29. Điều chế ethyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (65mg, 0,47mmol) và iodoetan (38 μl , 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (100mg, 0,31mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (105mg, 97%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,96(s, 1H), 5,62(dd, $J=11,1, 6,5\text{Hz}$, 1H), 5,00(brs, 2H), 4,42(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,63(dd, $J=17,5, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,45(dd, $J=17,4, 6,5\text{Hz}$, 1H), 1,42(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H)

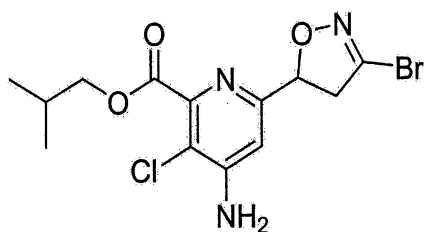
Ví dụ 30. Điều chế isopropyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (65mg, 0,47mmol) và 2-bromopropan (44 μ l, 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (100mg, 0,31mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (81mg, 72%).

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 6,94(s, 1H), 5,65(dd, $J=11,1$, 6,5Hz, 1H), 5,32(m, 1H), 5,00(brs, 2H), 3,67(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,51(dd, $J=17,4$, 6,5Hz, 1H), 1,41(d, $J=6,3$ Hz, 6H)

Ví dụ 31. Điều chế isobutyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat

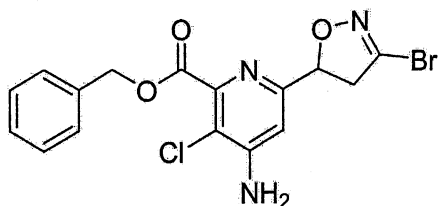


Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (65mg, 0,47mmol) và 1-iodo-2-metylpropan (32 μ l, 0,28mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (60mg, 0,19mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65mg, 92%).

1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 6,95(s, 1H), 5,65(dd, $J=11,1$, 6,4Hz, 1H), 4,95(brs, 2H), 4,18(d, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,67(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,52(dd, $J=17,4$, 6,4Hz, 1H),

2,09(m, 1H), 1,02(d, $J=6,4\text{Hz}$, 6H)

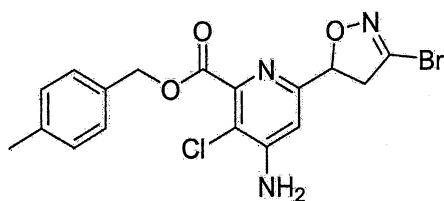
Ví dụ 32. Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (129mg, 0,94mmol) và benzyl bromua (0,11ml, 0,94mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (200mg, 0,62mmol) trong DMF (3ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (211mg, 82%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7,4-7,46(m, 2H), 7,32-7,39(m, 3H), 6,93(s, 1H), 5,61(dd, $J=11,1$, 6,5Hz, 1H), 5,42(s, 2H), 4,93(brs, 2H), 3,62(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,47(dd, $J=17,5$, 6,5Hz, 1H)

Ví dụ 33. Điều chế 4-metylbenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat

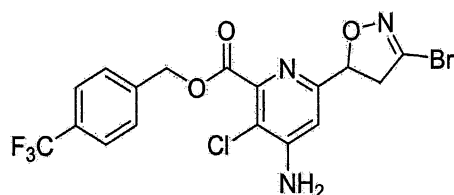


Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (65mg, 0,47mmol) và 4-metylbenzyl clorua (62 μl , 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (100mg, 0,31mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (123mg,

93%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7,35(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,18(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,92(s, 1H), 5,63(dd, $J=11,1$, 6,5Hz, 1H), 5,38(s, 2H), 4,88(brs, 2H), 3,65(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,48(dd, $J=17,5$, 6,5Hz, 1H), 2,35(s, 3H)

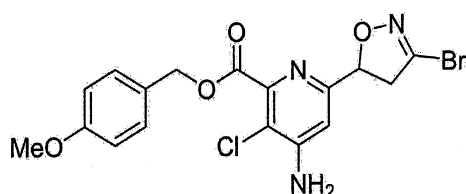
Ví dụ 34. Điều chế 4-triflometylbenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (65mg, 0,47mmol) và 4-triflometylbenzyl bromua (72 μl , 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (100mg, 0,31mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, 67%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7,66(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,59(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 6,97(s, 1H), 5,66(dd, $J=11,1$, 6,5Hz, 1H), 5,48(s, 2H), 4,88(brs, 2H), 3,69(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,50(dd, $J=17,5$, 6,5Hz, 1H)

Ví dụ 35. Điều chế 4-metoxybenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat

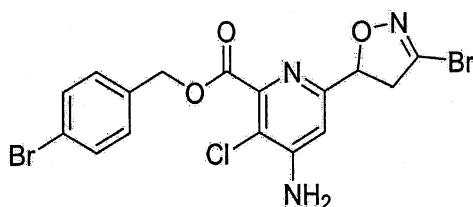


Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (65mg, 0,47mmol) và 4-metoxybenzyl clorua (63 μl , 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (100mg, 0,31mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp

phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 58%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7,39(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 6,91(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 6,89(s, 1H), 5,62(dd, $J=11,1$, 6,5Hz, 1H), 5,35(s, 2H), 4,90(brs, 2H), 3,81(s, 3H), 3,65(dd, $J=17,5$, 11,1Hz, 1H), 3,48(dd, $J=17,5$, 6,5Hz, 1H)

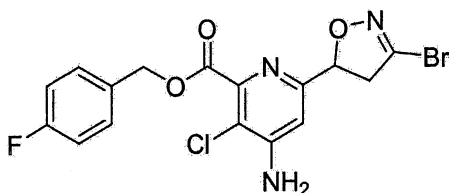
Ví dụ 36. Điều chế 4-bromobenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (39mg, 0,28mmol) và 4-bromobenzyl bromua (70mg, 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (60mg, 0,19mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, 76%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7,52(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,34(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 6,96(s, 1H), 5,65(dd, $J=11,2$, 6,4Hz, 1H), 5,37(s, 2H), 4,91(brs, 2H), 3,67(dd, $J=17,4$, 11,2Hz, 1H), 3,50(dd, $J=17,4$, 6,4Hz, 1H)

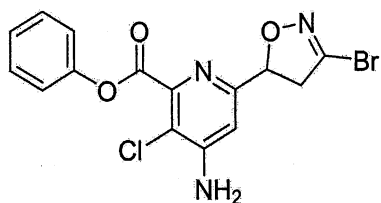
Ví dụ 37. Điều chế 4-flobenzyl 4-amino-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat



Thêm kali cacbonat (K_2CO_3) (39mg, 0,28mmol) và 4-flobenzyl bromua (35 μ l, 0,47mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic (60mg, 0,19mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, 77%).

1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7,44(m, 2H), 7,07(m, 2H), 6,94(s, 1H), 5,63(dd, $J=11,2$, 6,4Hz, 1H), 5,38(s, 2H), 4,90(brs, 2H), 3,66(dd, $J=17,4$, 11,2Hz, 1H), 3,49(dd, $J=17,4$, 6,4Hz, 1H)

Ví dụ 38. Điều chế phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) phenyl 4-axetamido-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat

Thêm phenol (0,19ml, 2,15mmol), *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarboimit hydroclorua (412mg, 2,15mmol), và 4-(dimetylaminopyridin (197mg, 1,61mmol) vào dung dịch chứa axit 4-axetamido-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinic (390mg, 1,08mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Và tiếp đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat ($NaHCO_3$), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (230 mg, 49%).

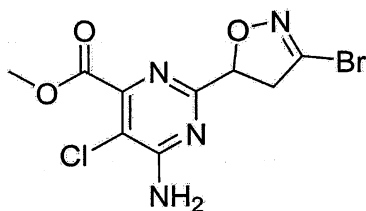
1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8,76(s,1H), 8,05(brs,1H), 7,45(m,2H), 7,28(m,3H), 5,75(dd, $J=11,2$, 6,4Hz, 1H), 3,70(dd, $J=17,6$, 11,2Hz, 1H), 3,67(dd, $J=17,6$, 6,4Hz, 1H), 2,31(s, 3H)

Quy trình 2) phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0,32ml, 2,62mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa phenyl 4-axetamido-3-clo-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (255mg, 0,58mmol) trong MeOH (3ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat (NaHCO_3), làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (204mg, 89%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,44(m,2H), 7,30(m,3H), 7,03(s,1H), 5,69(dd, $J=11,2$, 6,4Hz, 1H), 5,01(brs, 2H), 3,71(dd, $J=17,6$, 11,2Hz, 1H), 3,57(dd, $J=17,6$, 6,4Hz, 1H)

Ví dụ 39. Điều chế methyl 6-amino-5-clo-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat



Quy trình 1) methyl este của axit 2,5,6-triclo-pyrimidin-4-carboxylic

Thêm từ từ phosphoryl clorua (POCl_3) (55ml, 0,59mol) ở 10°C vào 5-clo-2,4-dihydroxy-6-metoxycarboxylpyrimidin (3g, 14,67mmol). Sau khi làm lạnh đến 0°C , thêm từ từ N,N'-diethyl anilin (3,5ml, 22mmol) vào hỗn hợp này, và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hồi lưu 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất thấp. Sau khi đổ lớp phần còn lại vào nước đá, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (x 3), làm khô (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,95g, 83%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 4,04(s, 3H)

Quy trình 2) methyl este của axit 6-amino-2,5-diclo-pyrimidin-4-carboxylic

Thêm dung dịch nước amoniac 30% (0,04ml, 2,07mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa methyl este của axit 2,5,6-triclo-pyrimidin-4-carboxylic (100mg, 0,41mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản

ứng, lọc hỗn hợp này và cô dưới áp suất thấp. Rửa phần còn lại bằng hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (91mg, 99%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56(brs, 1H), 7,93(brs, 1H), 3,88(s, 3H)

Quy trình 3) metyl este của axit 6-amino-5-clo-2-vinyl-pyrimidin-4-carboxylic

Thêm kali triflo(prop-1-en-2-yl)borat (905mg, 6,76mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (74mg, 0,09mmol), và trietylamin (0,94ml, 6,76mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl este của axit 6-amino-2,5-diclo-pyrimidin-4-carboxylic (1g, 4,05mmol) trong MeOH. Khử khí hỗn hợp này bằng nitơ trong 1 giờ và gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, cô dưới áp suất thấp, và phân lớp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (667mg, 69%).

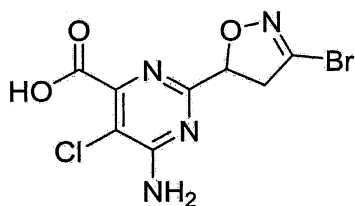
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 6,69(dd, $J=17,3$, 10,45Hz, 1H), 6,50(dd, $J=17,3$, 1,92Hz, 1H), 5,74(brs, 2H), 5,69(dd, $J=10,45$, 1,29Hz, 1H), 3,99(s, 3H)

Quy trình 4) metyl 6-amino-5-clo-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Thêm dibromoformaldoxim (758mg, 3,74mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO_3) (654mg, 7,78mmol) trong nước (4ml) vào dung dịch chứa metyl este của axit 6-amino-5-clo-2-vinyl-pyrimidin-4-carboxylic (665mg, 3,11mmol) trong etyl axetat (8ml), và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (672mg, 64%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6,38(brs, 2H), 5,62(dd, $J=11,1$, 7,8Hz, 1H), 3,99(s, 3H), 3,70(dd, $J=17,4$, 11,1Hz, 1H), 3,59(dd, $J=17,4$, 7,8Hz, 1H)

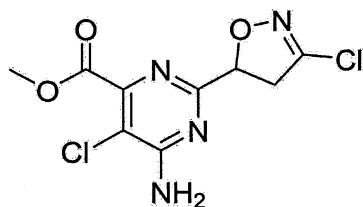
Ví dụ 40. Điều chế axit 6-amino-5-clo-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (19mg, 0,45mmol) trong nước (1ml) vào dung dịch chứa metyl este của axit 6-amino-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-chloro-pyrimidin-4-carboxylic (100mg, 0,30mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (93mg, 97%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 5,53(dd, *J*=11,1, 7,7Hz, 1H), 3,75(dd, *J*=17,4, 11,1Hz, 1H), 3,62(dd, *J*=17,4, 7,7Hz, 1H)

Ví dụ 41. Điều chế metyl 6-amino-5-chloro-2-(3-chloro-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat



Quy trình 1) metyl 6-axetamido-5-chloro-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Thêm anhydrit axetic (Ac₂O) (0,10ml, 1,07mmol) và lượng xúc tác của axit sulfuric (H₂SO₄) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl este của axit 6-amino-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-chloro-pyrimidin-4-carboxylic (300mg, 0,89mmol) trong toluen (3ml) và cloroform (1ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (NaHCO₃), làm khô (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (203mg, 60%).

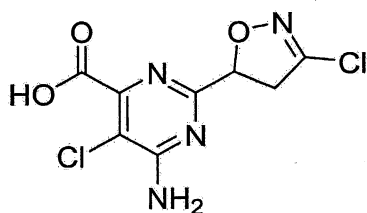
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,28(brs, 1H), 5,71(dd, $J=10,2, 7,5\text{Hz}$, 1H), 4,02(s, 3H), 3,65(m, 2H), 2,64(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 6-amino-5-clo-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat

Thêm dung dịch HCl 4M trong dioxan (2,4ml) vào metyl este của axit 6-axetyl-amino-2-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-clo-pyrimidin-4-carboxylic (120mg, 0,32mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (105mg, 99%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 6,28(brs, 2H), 5,69(dd, $J=11,5, 7,8\text{Hz}$, 1H), 3,99(s, 3H), 3,66(dd, $J=17,4, 11,5\text{Hz}$, 1H), 3,54(dd, $J=17,4, 7,8\text{Hz}$, 1H)

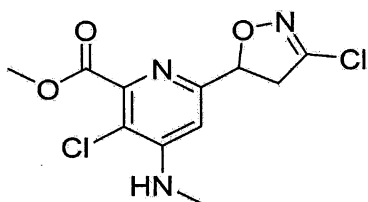
Ví dụ 42. Điều chế axit 6-amino-5-clo-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (8mg, 0,18mmol) trong nước (0,25ml) vào dung dịch chứa metyl este của axit 6-amino-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-clo-pyrimidin-4-carboxylic (35mg, 0,12mmol) trong tetrahydrofuran (0,5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 90%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 5,61(dd, $J=11,1, 7,8\text{Hz}$, 1H), 3,72(dd, $J=17,4, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,59(dd, $J=17,4, 7,8\text{Hz}$, 1H)

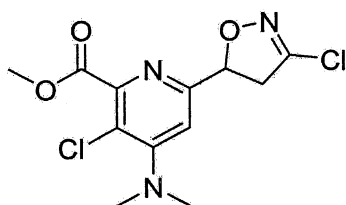
Ví dụ 43. Điều chế metyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(metyl-amino)picolinat



Thêm iodometan (0,14ml, 2,24mmol), và xesi cacbonat (Cs_2CO_3) (292mg, 0,90mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (150mg, 0,45mmol) trong axetonitril (5ml). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này đến 80°C trong 15 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (20% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (94mg, 69%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,84(s, 1H), 5,76(dd, $J=11,1, 7,0\text{Hz}$, 1H), 5,22(brs, 1H), 3,97(s, 3H), 3,66(dd, $J=17,5, 11,1\text{Hz}$, 1H), 3,48(dd, $J=17,5, 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,00(d, $J=4,9\text{Hz}$, 3H)

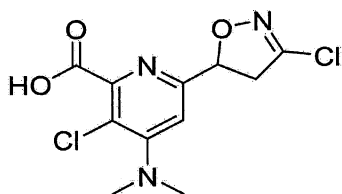
Ví dụ 44. Điều chế methyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimethylamino)picolinat



Thêm iodometan (11 μl), và xesi cacbonat (Cs_2CO_3) (112mg, 0,34mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa methyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(methylamino)picolinat (35mg, 0,12mmol) trong axetonitril (1ml). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này đến 80°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (20% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, 98%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,06(s, 1H), 5,76(dd, $J=11,0, 6,9\text{Hz}$, 1H), 3,98(s, 3H), 3,64(dd, $J=17,6, 11,0\text{Hz}$, 1H), 3,50(dd, $J=17,6, 6,9\text{Hz}$, 1H), 3,03(s, 6H)

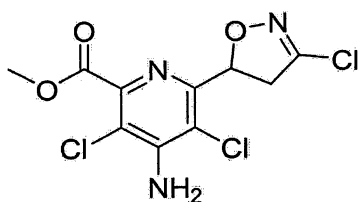
Ví dụ 45. Điều chế axit 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimethylamino)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (6mg, 0,15mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimethylamino)picolinat (40mg, 0,13mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38mg, 99%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7,08(s, 1H), 5,76(dd, *J*=10,9, 7,9Hz, 1H), 3,68(dd, *J*=17,3, 10,9Hz, 1H), 3,52(dd, *J*=17,3, 7,9Hz, 1H), 3,08(s, 6H)

Ví dụ 46. Điều chế metyl 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat



Quy trình 1) metyl 4-amino-3,5,6-triclopicolinat

Thêm anhydrit axetic (Ac₂O) (1,8ml, 19,26mmol) và lượng xúc tác của axit sulfuric (H₂SO₄) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3,5,6-triclopicolinat (4,1g, 16,05mmol) trong toluen (65ml) và cloroform (5ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (NaHCO₃), làm khô (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,15g, 87%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 4,02(s, 3H), 2,33(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 4-axetamido-3,5-diclo-6-vinylpicolinat

Thêm kali vinyltrifloborat (2,70g, 20,17mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (197mg, 0,27mmol), và triethylamin (2,81ml, 20,17mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3,5,6-triclopicolinat (4g, 13,44mmol) trong EtOH ở nhiệt độ trong phòng. Khử khí hỗn hợp này bằng nitơ trong 1 giờ và gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, cô dưới áp suất thấp, và phân lớp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,93g, 75%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7,53(brs, 1H), 7,15(dd, *J*=17,0Hz, 10,6Hz, 1H), 6,53(d, *J*=17,05Hz, 1H), 5,68(d, *J*=10,6Hz, 1H), 4,00(s, 3H), 2,25(s, 3H)

Quy trình 3) metyl 4-axetamido-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm N-closuxinimit (2,22g, 16,60mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(hydroxyimino)axetic (739mg, 8,30mmol) trong DME (5ml), và tiếp đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 1 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm metyl 4-axetamido-3,5-diclo-6-vinylpicolinat (2g, 6,92mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO₃) (1,45g, 2,5mmol) trong nước vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,78g, 70%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 7,62(s, 1H), 6,17(dd, *J*=11,0, 8,0Hz, 1H), 4,07(dd, *J*=17,3, 8,0Hz, 1H), 3,99(s, 3H), 3,43(dd, *J*=17,3, 11,0Hz, 1H), 2,28(s, 3H)

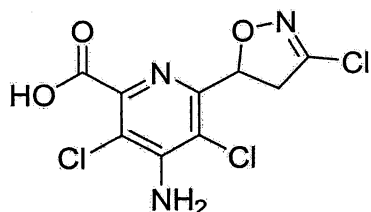
Quy trình 4) metyl 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat

Thêm từ từ axetyl clorua (1,6ml, 21,82mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (1g, 2,73mmol) trong MeOH (10ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO₄),

lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (773mg, 87%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,10(dd, $J=11,0$, 8,5Hz, 1H), 5,33(brs, 2H), 4,06(dd, $J=17,3$, 8,0Hz, 1H), 3,98(s, 3H), 3,43(dd, $J=17,3$, 11,0Hz, 1H)

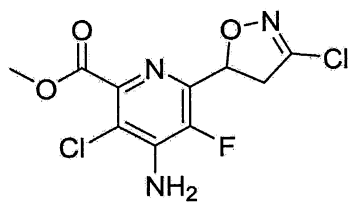
Ví dụ 47. Điều chế axit 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (21mg, 0,51mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa methyl 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat (150mg, 0,46mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (142mg, 98%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 6,16(dd, $J=11,0$, 8,2Hz, 1H), 3,98(dd, $J=17,3$, 8,2Hz, 1H), 3,50(dd, $J=17,3$, 11,0Hz, 1H)

Ví dụ 48. Điều chế methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinat



Quy trình 1) methyl 4-amino-3,6-diclo-5-flopicolinat

Thêm selectfluor (12,0g, 33,93mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-amino-3,6-diclopicolinat trong axetonitril (75ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 7 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (x 3) và làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30%

EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,74g, 69%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5,05(brs, 2H), 3,97(s, 3H)

Quy trình 2) metyl 4-axetamido-3,6-diclo-5-flopicolinat

Thêm anhydrit axetic (Ac_2O) (2,5ml, 26,5mmol) và lượng xúc tác của axit sulfuric (H_2SO_4) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3,6-diclo-5-flopicolinat (3,1g, 13,2mmol) trong toluen (40ml) và cloroform (5ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (NaHCO_3). Làm khô lớp hữu cơ (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,7g, 71%)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,31(brs, 1H), 4,01(s, 3H), 2,31(s, 3H)

Quy trình 3) metyl 4-axetamido-3-clo-5-flo-6-vinylpicolinat

Thêm kali vinyltrifloborat (1,89g, 14,09mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (137mg, 0,19mmol), và triethylamin (1,96ml, 14,09mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3,6-diclo-5-flopicolinat (2,63g, 9,39mmol) trong EtOH (40ml). Khử khí hỗn hợp này bằng nitơ trong 1 giờ và gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ trong môi trường nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, cô dưới áp suất thấp, và phân lớp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,44g, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,29(brs, 1H), 6,94(ddd, $J=17,3, 11,0, 1,6\text{Hz}$, 1H), 6,48(dd, $J=17,3, 1,6\text{Hz}$, 1H), 3,50(dd, $J=11,0, 1,6\text{Hz}$, 1H), 4,00(s, 3H), 2,28(s, 3H)

Quy trình 4) metyl 4-axetamido-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clo-5-flopicolinat

Thêm dibromoformaldoxim (558mg, 2,75mmol) và dung dịch chứa natri hydro cacbonat (NaHCO_3) (385mg, 4,58mmol) trong nước (2ml) vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-3-clo-5-flo-6-vinylpicolinat (500mg, 1,83mmol) trong etyl axetat (3ml), và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng,

phân lớp hỗn hợp thành etyl axetat và nước. Tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (325mg, 45%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,40(brs, 1H), 6,00(ddd, $J=11,1, 8,3, 1,2\text{Hz}$, 1H), 3,95-4,06(m, 4H), 3,53(dd, $J=17,1, 11,1\text{Hz}$, 1H), 2,31(s, 3H)

Quy trình 5) metyl 4-axetamido-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clo-5-flopicolinat

Thêm dung dịch HCl 4M trong dioxan (5,9ml) ở nhiệt độ trong phòng vào metyl 4-axetamido-6-(3-brom-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clo-5-flopicolinat (310mg, 0,79mmol), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, tách lớp nước và chiết bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (240mg, 87%).

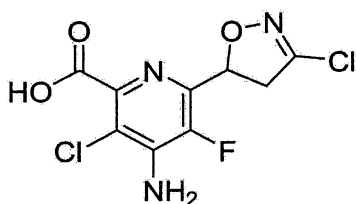
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,43(s, 1H), 6,05(ddd, $J=11,1, 8,4, 1,4\text{Hz}$, 1H), 3,92-4,02(m, 4H), 3,41-3,53(m, 1H), 2,28-2,30(s, 3H)

Quy trình 6) metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinat

Thêm từ từ axetyl clorua (0,24ml, 3,31mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-axetamido-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clo-5-flopicolinat (145mg, 0,41mmol) trong MeOH (2ml) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết dung dịch này bằng etyl axetat (x 3) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp (MgSO_4), lọc, và cô dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel (40% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (88mg, 69%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5,97(dd, $J=11,3, 9,3\text{Hz}$, 1H), 5,04(brs, 2H), 3,97(s, 3H), 3. 42(dd, $J=17,0, 9,3\text{Hz}$, 1H), 3,42(dd, $J=17,0, 11,3\text{Hz}$, 1H)

Ví dụ 49. Điều chế axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinic



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (6,7mg, 0,16mmol) trong nước (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinat (45mg, 0,15mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, axit hoá hỗn hợp này bằng HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô lớp hữu cơ (MgSO₄), lọc và cô dưới áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, 92%) mà không cần tinh chế bằng sắc ký cột silicagel.

¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 6,00(ddd, *J*=11,1, 8,7, 1,1Hz, 1H), 3,88(dd, *J*=17,2, 8,7Hz, 1H), 3,55(dd, *J*=17,2, 11,1Hz, 1H)

Chế phẩm

Hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi Công thức 1 theo sáng chế có thể hữu ích để dùng làm thuốc diệt cỏ. Do đó, thuốc diệt cỏ bao gồm, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được chọn từ hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuốc diệt cỏ theo sáng chế có thể được sử dụng cho toàn bộ cây hoặc phần của cây. Thuật ngữ 'cây' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ tất cả các cây và quần thể cây, như cây dại hoặc cây trồng (bao gồm cây trồng dại), mà được mong muốn hoặc không mong muốn. 'Cây trồng' bao gồm các giống cây và cây chuyển gen mà có thể được bảo vệ hoặc không được bảo vệ bằng các bảo đảm gây giống cây, và có thể là các cây mà có thể thu được bằng cách gây giống thông thường và các phương pháp tối ưu, các phương pháp công nghệ sinh học và các phương pháp tái tổ hợp, hoặc kết hợp các phương pháp này. Thuật ngữ 'phần của cây' chỉ phần hoặc cơ quan của cây nằm ở trên hoặc dưới mặt đất, ví dụ, chồi, lá, hoa và rễ. Ví dụ, thuật ngữ 'phần của cây' có thể bao gồm lá, gai, cành, thân, hoa, thể quả, quả, hạt, rễ, thân củ và thân rễ. Một vài loại cây còn bao gồm vật liệu dinh dưỡng và sinh sản, như cây con, thân củ, thân rễ, mầm ghép và hạt giống. Việc sử dụng thuốc diệt cỏ theo sáng chế cho toàn bộ cây hoặc phần của

cây có thể được thực hiện bằng cách cho tiếp xúc trực tiếp hoặc bằng phương pháp xử lý thông thường, như phun, kết hợp, ngâm tẩm, phủ hoặc xông khói.

Để bào chế chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 làm thành phần hoạt tính, chất mang, chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng, chất phân tán, chất hỗ trợ, và chất tương tự, mà thường được sử dụng để bào chế các thuốc diệt loài gây hại, được kết hợp để tạo ra chế phẩm lỏng hoặc rắn. Chế phẩm lỏng hoặc rắn có thể được sử dụng trực tiếp hoặc pha loãng trong môi trường thích hợp để xử lý. Lượng phun có thể từ vài trăm lít cho đến vài nghìn lít/hecta (ha).

Chế phẩm diệt cỏ theo một phương án của sáng chế có thể bao gồm: ít nhất một hoặc hai loại được chọn từ các hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 và các muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của chúng ở dạng thành phần hoạt tính, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng; và ít nhất một chất phụ gia được chọn từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn, và chất pha loãng dạng lỏng, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng. Chế phẩm diệt cỏ theo một phương án của sáng chế có thể được bào chế ở dạng bất kỳ được chọn từ bột thấm ướt, huyền phù, nhũ tương, huyền phù mịn, chất lỏng, chất lỏng phân tán, bột thấm ướt dạng hạt, hạt, bột, bột thấm ướt lỏng, hạt nổi, và viên nén.

Bảng 2 thể hiện các thành phần hoạt tính và các chất phụ gia bao gồm các chất hoạt động bề mặt và các chất pha loãng, mà cấu thành chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế, và lượng tương ứng của chúng. Tuy nhiên, tỷ lệ thành phần của chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế không chỉ giới hạn ở Bảng 2.

Bảng 2

Chế phẩm	Hàm lượng (đơn vị: % trọng lượng)		
	Thành phần hoạt tính	Chất pha loãng	Chất hoạt động bề mặt
Bột thấm ướt	10~90	0~80	1~10
Huyền phù	3~50	40~95	0~15
Nhũ tương/Chất lỏng	3~50	40~95	0~15
Hạt	0,1~95	4~98,9	1~15

Lượng của thành phần hoạt tính trong chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế có thể được kiểm soát theo việc sử dụng, và trong một vài trường hợp, chất hoạt động bề mặt cần được sử dụng với lượng lớn hơn so với thành phần hoạt tính.

Chất hoạt động bề mặt được bao gồm trong chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế là chất có hoạt tính bề mặt lớn và chất lưỡng tính có nhóm phân tử ưa nước và nhóm phân tử ưa dầu trong cấu trúc phân tử của nó. Chất hoạt động bề mặt có các tính chất tuyệt vời về khả năng tẩy rửa, khả năng phân tán, đặc tính nhũ hoá, đặc tính hoà tan, đặc tính thấm ướt, đặc tính diệt trùng, đặc tính tạo bọt và đặc tính thâm nhập, và do đó, chất hoạt động bề mặt có thể phân rã, phá vỡ, phân tán hoặc nhũ hoá thành phần hoạt tính để tạo ra hiệu lực thuốc một cách có hiệu quả. Chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt anion được chọn từ muối natri hoặc muối canxi của sulfonat, như (C₈-C₁₂ alkyl)benzensulfonat, (C₃-C₆ alkyl)naphtalen sulfonat, di(C₃-C₆ alkyl)naphtalen sulfonat, di(C₈-C₁₂ alkyl)sulfosuxinat, lignin sulfonat, chất ngưng naphtalen sulfosuxinat formalin, chất ngưng (C₈-C₁₂ alkyl)naphtalen sulfonat formalin, polyoxyetylen(C₈-C₁₂ alkyl)phenyl sulfonat; muối natri hoặc muối canxi của sulfat, như (C₈-C₁₂ alkyl)sulfat, polyoxyetylen(C₈-C₁₂ alkyl)sulfat, hoặc polyoxyetylen(C₈-C₁₂ alkyl)phenyl sulfat; và muối natri hoặc muối canxi của polyoxy alkylene suxinat. Chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, như polyoxyetylen(C₈-C₁₂ alkyl)ete, polyoxyetylen(C₈-C₁₂ alkyl)phenylete, hoặc polyoxyetylen(C₈-C₁₂ alkyl)phenylpolyme. Các chất hoạt động bề mặt nêu trên có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Các chất hoạt động bề mặt sẵn có cho sáng chế là không chỉ giới hạn ở các chất nêu ví dụ ở trên.

Chất pha loãng chứa trong chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế có thể được phân loại thành chất pha loãng dạng rắn và chất pha loãng dạng lỏng, tùy thuộc vào bản chất của chất pha loãng. Để làm chất pha loãng dạng rắn, chất pha loãng độ hấp thụ cao là thích hợp để điều chế chất thấm ướt. Chất pha loãng dạng lỏng và dung môi có thể giữ được độ ổn định của chúng thậm chí ở nhiệt độ 0°C mà không bị tách pha. Theo một phương án, chất pha loãng dạng lỏng có thể được chọn từ nước, toluen, xylen, ete dầu mỏ, dầu thực vật, axeton, metyletyl keton, xyclohexanon, anhydrit axit, axetonitril, axetophenon, amyl axetat, 2-butanon, butyrin cacbonat, clobenzen, xyclohexan, xyclohexanol, alkyl este của axit axetic, rượu diaxeton, 1,2-diclopropan, dietanolamin, *p*-dietyl benzen,

dietylen glycol, dietylen glycol butyl ete, dietylen glycol etyl ete, dietylen glycol metylete, *N,N*-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, 1,4-dioxan, dipropylen glycol, dipropylen glycol metylete, dipropylen glycol dibenzoat, diproxitol, alkyl pyrrolidon, etyl axetat, 2-etyl hexanol, etylen cacbonat, 1,1,1-tricloetan, 2-heptanon, alpha-pinen, d-limonen, etyl lactat, etylen glycol, etylen glycol butyl ete, etylen glycol metylete, gamma-butyrolacton, glyxerol, glyxerol axetat, glyxerol diaxetat, glyxerol triaxetat, hexadecan, hexylen glycol, isoamyl axetat, isobornyl axetat, isooctan, isophoron, isopropyl benzen, isopropyl myristat, axit lactic, lauryl amin, mesityl oxit, metoxypropanol, metylisoamyl keton, metylisobutyl keton, metyllaurat, metyloctanoat, metylolat, metylen clorua, *m*-xylen, *n*-hexan, *n*-octylamin, axit octadecanoic, octylamin axetat, axit oleic, oleylamin, *o*-xylen, phenol, polyetylen glycol(PEG 400), axit propionic, propyl lactat, propylen cacbonat, propylen glycol, propylen glycol metylete, *p*-xylen, toluen, trietyl phosphat, trietylen glycol, axit xylen sulfonic, parafin, dầu khoáng, tricloetylen, percloetylen, etyl axetat, amyl axetat, butyl axetat, propylen glycol metylete, dietylen glycol metylete, metanol, etanol, isopropanol, và rượu phân tử lượng cao như, rượu amylic, rượu tetrahydrofurfurylic, hexanol, octanol, etylen glycol, propylen glycol, glyxerol, và *N*-metyl-2-pyrrolidon. Theo một phương án, chất pha loãng dạng rắn có thể được chọn từ bột talc, titan dioxit, tro bụi núi lửa, silic dioxit, đất đá peclit, diatomit, đá vôi, canxi cacbonat, bentonit, canxi montmorilonit, vỏ hạt bông, bột lúa mỳ, bột đậu, lạc, bột gỗ, vỏ hạt óc chó, và lignin.

Chế phẩm diệt cỏ có thể còn bao gồm lượng nhỏ các chất phụ gia khác để ngăn ngừa sự tạo bột, vón cục, xói mòn và sản sinh vi khuẩn, mà thường xảy ra trong quá trình bào chế chế phẩm diệt cỏ. Phương pháp bào chế được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng, chỉ trộn các thành phần là đủ, và thành phần pha rắn mịn có thể được trộn và nghiền bột trong máy nghiền búa hoặc máy xay theo dòng. Huyền phù có thể được điều chế bằng cách trộn trong máy xay ướt, và dạng hạt có thể được điều chế bằng cách phun thành phần hoạt tính lên chất mang dạng hạt.

Các ví dụ bào chế đối với các chế phẩm đại diện bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Chế phẩm 1: Bột thấm ướt

Các thành phần dưới đây được trộn kỹ và hỗn hợp này được trộn với chất hoạt động bề mặt lỏng đồng thời chất hoạt động bề mặt lỏng được phun lên các thành phần rắn. Hỗn hợp thu được được nghiền trong máy nghiền búa để thu được cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 100 μ m.

- 20% trọng lượng là thành phần hoạt tính
- 2% trọng lượng là dodexyl polyetylen glycol ete
- 4% trọng lượng là natri lignin sulfonat
- 6% trọng lượng là natri silic aluminat
- 68% trọng lượng là montmorilonit

Chế phẩm 2: Bột thấm ướt

Các thành phần dưới đây được trộn và nghiền trong máy nghiền búa cho đến khi cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 25 μ m, và được đóng gói.

- 80% trọng lượng là thành phần hoạt tính
- 2% trọng lượng là natri alkyl naphtalen sulfonat
- 2 % trọng lượng là natri lignin sulfonat
- 3% trọng lượng là silic dioxid vô định hình tổng hợp
- 13% trọng lượng là kaolinit

Chế phẩm 3: Nhũ tương

Các thành phần dưới đây được trộn và hoà tan đồng đều để tạo ra nhũ tương.

- 30% trọng lượng là thành phần hoạt tính
- 20% trọng lượng là xyclohexanon
- 11% trọng lượng là polyoxyetylen alkylarylete
- 4% trọng lượng là canxi alkylbenzen sulfonat
- 35% trọng lượng là metynaphtalen

Chế phẩm 4: Hạt

Các thành phần dưới đây được nghiền đồng đều, và sau đó, 20 phần trọng lượng

nước được thêm vào 100 phần trọng lượng hỗn hợp thu được, tiếp đó trộn đều. Sau đó, chất phản ứng được xử lý thành hạt bằng cách sử dụng lưới sàng cỡ từ 14 đến 32 bằng cách sử dụng máy ép đùn, và tiếp đó làm khô để tạo ra hạt.

- 5% trọng lượng là thành phần hoạt tính
- 2% trọng lượng là muối sulfat este của rượu natri laurylic
- 5% trọng lượng là natri lignin sulfonat
- 2% trọng lượng là carboxy metyl xenluloza
- 16% trọng lượng là kali sulfat
- 70% trọng lượng là chất dẻo

Các chế phẩm theo sáng chế được pha loãng đến nồng độ thích hợp để sử dụng trên thực tế.

Sử dụng

Hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin theo sáng chế có tính chọn lọc cao đối với cây lúa, lúa mỳ, và ngô khi xử lý đất và xử lý lá, và kiểm soát chọn lọc cỏ dại bao gồm *Quamoclit pennata*, *Abutilon theophrasti* Medicus, *Aeschynomene indica*, *Xanthium strumarium*, và *Catchweed bedstraw*. Do đó, hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin là hữu ích cho việc trồng trọt lúa mỳ, ngô, và lúa.

Chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10g đến 1kg/hecta tính theo thành phần hoạt tính, ví dụ từ khoảng 50g đến khoảng 200g, nhưng lượng chế phẩm diệt cỏ không chỉ giới hạn ở lượng này. Lượng chế phẩm diệt cỏ có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như lượng cỏ dại, mức độ sinh trưởng, và chế phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế có thể bao gồm, ở dạng thành phần hoạt tính, hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 một mình hoặc kết hợp với các thành phần hoạt tính đã biết là có hoạt tính làm các chất diệt loài gây hại. Theo một phương án, chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế có thể bao gồm, ngoài hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1, ít nhất một thành phần có hoạt tính diệt cỏ được chọn từ chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACCaza), chất ức chế axetolactat synthaza (ALS), thuốc diệt cỏ auxin, chất ức chế vận chuyển auxin, chất ức chế sinh tổng hợp carotenoit,

chất ức chế 5-enolpyruvylshikimat 3-phosphat synthaza (ESPS), chất ức chế glutamin synthetaza, chất ức chế sinh tổng hợp lipid, chất ức chế sự nguyên phân, chất ức chế protoporphyrinogen IX oxidaza, chất ức chế quá trình quang hợp, chất có tác dụng hiệp đồng, chất sinh trưởng, chất ức chế sinh tổng hợp thành tế bào, và thuốc diệt cỏ đã biết bất kỳ, là các ví dụ về các thành phần hoạt tính đã biết có hoạt tính làm chất diệt loài gây hại.

Chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACCa) có thể là xyclohexenon oxim, như ete, aloxydim, clethodim, cloproximid, cycloxydim, cetoxydim, tralcoxydim, butroxydim, cleopoxidum, hoặc tepaloxym; hoặc este của axit phenoxyphenoxypropionic, như metamifop, cyhalofop-butyl, diclofop-metyl, fenoxaprop-etyl, fenoxaprop-P-etyl, pentiapro-etyl, fluazifop-butyl, fluazifop-P-butyl, haloxyfop-etoxyetyl, haloxyfop-metyl, haloxyfop-P-metyl, isoxapirifop, proppaquizafop, quizalofop-etyl, quizalofop-P-etyl, hoặc quizalofop-tefuryl.

Chất ức chế axetolactat synthaza (ALS) có thể là imidazolinon, như imazapyr, imazaquin, imazamethabenz-metyl, imazamox, imazapic, imazethapyr, hoặc imazamethapyr; pyrimidylete, như axit pyriothiobac, pyriothiobac-natri, bispyribac natri hoặc pyribenzoxim; sulfonamid, như florasulam, flumetsulam, hoặc methosulam; hoặc sulfonylure, như amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron-metyl, clorimuron-etyl, clorsulfuro, cinosulfuron, xyclosulfamuron, ethametsulfuron-metyl, etoxysulfuron, flazasulfuron, halosulfuron-metyl, imazosulfuron, methsulfuron-metyl, nicosulfuron, primisulfuron-metyl, prosulfuron, pyrazosulfuron-etyl, rimsulfuron, sulfometuron-metyl, thiophensulfuron-metyl, triasulfuron, tribenuron-metyl, triflusulfuron-metyl, sulfosulfuron, flucetosulfuron, hoặc iodosulfuron.

Đối với thuốc diệt cỏ oxin, như axit pyridin carboxylic, clofuralide, picloram, 2,4-D hoặc benazolin có thể được sử dụng.

Chất ức chế vận chuyển auxin có thể là naptalam hoặc diflufenzopyr, và chất ức chế sinh tổng hợp carotenoid có thể là benzoefenap, clomazon, diflufenican, flocloridon, fluridon, pyrazolinat, pyrazoxyfen, isoxaflutol, isoxaclortol, mesotrion, sulcotrion(clormesulon), ketospyradox, flurtamon, norflurazon, hoặc amitrol.

Chất ức chế 5-enolpyruvylshikimat 3-phosphat synthaza (ESPS) có thể là glyphosat hoặc sulfocat, và glutamin synthetaza có thể là bilanafos(bialafos) hoặc

glufosinat-amoni.

Chất ức chế sinh tổng hợp lipid có thể là anilid, như anilofos hoặc mefenacet; cloaxetanilit, như dimethenamit, S-dimethenamit, axetoclor, alaclor, butaclor, buthenaclor, diethatyl-etyl, dimethaclor, methazaclor, metholaclor, S-metholaclor, pretilaclor, propaclor, prinaclor, therbuclor, thenylclor hoặc xylaclor; hoặc thioure, như butylat, xycloat, di-alat, dimepiperat, EPTC, esprocarb, molinat, febulat, prosulfocarb, thiobencarb(benthiocarb), tri-alat hoặc bernolat, benfulecat, hoặc perfluidon.

Chất ức chế phân bào có thể là cacbamat, như asulam, carbetamid, clopropam, orbencarb, pronamit(propizamit), propam, hoặc thiocarbzyl; dinitroanilin, như benefin, butralin, dinitramin, ethalfluralin, flucloralin, orizalin, pendimethalin, prodiamin, hoặc trifluralin; hoặc pyridin, như dithiopyr, hoặc thiazopyr, butamifos, chlortal-dimetyl(DCPA), hoặc maletic hydrazid.

Chất ức chế protoporphyrinogen IX oxidaza có thể là diphenyl ete, như acifluorfen, acifluorfen-natri, aclonifen, bifenox, clornitropen (CNP), etoxyphen, flodifen, flo glycophen-etyl, fomesafen, furyloxyphen, lactophen, nitrofen, nitrofluorpen, hoặc oxyfluorpen; oxadiazol, như oxadiargyl hoặc oxadiazon; imit dạng vòng, như azaphenidin, butaphenaxyl, carpentrazon-etyl, cinidon-etyl, flumicholac-pentyl, flumioxazin, flumipropin, flupropacyl, fluthiacet-metyl, sulpentrazon, hoặc thidiazimin; hoặc pyrazol, như pyraflufen-etyl.

Chất ức chế quá trình quang hợp có thể là propanil, pyridat pyridapol; benzothiadiazinon, như bentazon; dinitrophenol, như bromofenoxim, dinoseb, dinoseb-axetat, dinoterb, hoặc DNOC; dipyridylen, như ciferquart-clorua, difenzoquat-metylsufat, diquat, hoặc paraquat-diclorua; ure, như clorbromuron, clotoluron, diphenoxuron, dimefuron, diuron, ethidimuron, fenuron, fluometuron, isoproturon, isouron, linuron, methabenzthiazuron, metazol, methobenzuron, methoxuron, monolinuron, neburon, ciduron, hoặc tebuthiuron; phenol, như bromoxynil hoặc ioxynil, cloridazon; triazin, như ametrin, atrazin, xyanazin, desmethrin, dimethamethrin, hexazinon, prometon, promethrin, propazin, ximazin, ximetrin, terbumeton, terbutrin, terbutylazin, hoặc trietazin; triazinon, như metamitron hoặc metribuzin; uraxil, như bromaxil, lenaxil, hoặc terbaxil; hoặc biscacbamat, như desmedipham hoặc phenmedipham.

Chất có tác dụng hiệp đồng có thể là oxyran, như tridipan, chất sinh trưởng có thể là axit aryloxyalkansanic, như 2,4-DB, chlomeprop, diclorprop, diclorprop-P(2,4-DP-P), floxypyr, MCPA, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, hoặc trichlopyr; axit benzoic, như chloramben, hoặc dicamba; hoặc axit quinolincarboxylic, như quinclorac hoặc quinmerac, và chất ức chế sinh tổng hợp thành tế bào có thể là isoxaben hoặc diclorbenil.

Thuốc diệt cỏ đã biết có thể là axit diclopropionic, như dalapon; dihydrobenzofuran, như ethofumesat; axit phenylaxetic, như clorfenac (fenac); hoặc aziprotrin, barban, vensulit, benzthiazuron, benzoflo, buminafos, buthidazol, buturon, cafenstrol, clorbufam, clorfenprop-metyl, cloxuron, cinmetylin, cumyluron, xycluron, xyprazin, cyprazol, dibenzyluron, dipropetryn, dymron, eglinazin-etyl, endothal, ethiozin, flucarbazon, fluorbentrail, flupoxam, isocarbamid, isopropalin, carbutylat, mefluidit, monuron, napropamid, naproanilit, nitratin, oxacyclomefon, phenisopham, piperofos, proxyazin, profluralin, pyributicarb, sebumeton, sulpharat (CDEC), terbucarb, triaziflam, triaphenamit hoặc trimeturon, hoặc muối thân thiện môi trường của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính diệt cỏ đáng kể đối với cây gây hại của cây hai lá mầm. Có một vài ví dụ đại diện về cỏ dại có thể bị kiểm soát bởi các hợp chất này. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các loại cỏ dại này.

Sau đây là các ví dụ cụ thể về các loài cỏ dại có thể bị diệt bằng các thuốc diệt cỏ theo sáng chế.

Các ví dụ về cỏ dại hai lá mầm bao gồm cỏ dại *Cyperaceae*, như *Cyperus amuricus*, *Cyperus microiria*, *Cyperus rotundus* L., *Cyperus serotinus* Rottb., *Eleocharis acicularis* for. *longiseta*, *Scirpus juncooides* Roxb., *Eleocharis Kuroguwai* Ohwi, hoặc *Scirpus fluviatilis*; cỏ dại *Compositae*, như *Eclipta prostrata* (L.) L., *Siegesbeckia pubescens*, *Centipeda minima*, *Senecio vulgaris*, *Artemisia princeps* Pampanini, *Bidens frondosa* L., *Taraxacum officinale*, *Erigeron annuus* (L.) Pers., *Erigeron canadensis* L., *Galinsoga ciliata* (Raf.) Blake, *Hemistepta lyrata* (Bunge) Fisch.&C.A.Mey., *Lapsana humilis*, *Artemisia capillaris* Thunb., *Bidens bipinnata* L., *Siegesbeckia glabrescens* MAKINO., *Ambrosia trifida* L., *Ixeris dentata* NAKAI, *Crepidiastrum sonchifolium* (Bunge) Pak & Kawano, *Lactuca indica* var. *laciniata* (O. Kuntze) Hara, *Aster pilosus*, *Breca segeta*, *Taraxacum platycarpum*, *Ambrosia*

artemisiifolia var. elatior, hoặc *Helianthus tuberosus*, *Erechtites hieracifolia* Raf.; cỏ dại Labiatae, như *Elscholtzia patrinii* GARCK., *Stachys japonica* Miq., *Mosla punctulata* (J. F. Gmel.) Nakai, hoặc *Leonurus sibiricus* L.; cỏ dại Euphorbiaceae, như *Acalypha australis* L., *Euphorbia maculata* L., hoặc *Chamaesyce supina* MOLD.; cỏ dại Scrophulariaceae, như *Mazus pumilus* (Burm. fil.) van Steenis, hoặc *Lindernia procumbens* (Krock.) Borbas; cỏ dại Solanaceae, như *Solanum nigrum* L., hoặc *Solanum americanum* Mill.; cỏ dại Amaranthaceae, như *Amaranthus lividus*, hoặc *Amaranthus patulus* Bertol.; cỏ dại Oxalidaceae, như *Oxalis corniculata* hoặc *Oxalis stricta*; cỏ dại Geraniaceae, như *Geranium sibiricum*, hoặc *Geranium thunbergii* Siebold & Zucc.; cỏ dại Malvaceae, như *Hibiscus trionum*, hoặc *Abutilon theophrasti* Medicus; cỏ dại Cannabaceae, như *Humulus japonicus* Siebold & Zucc., hoặc *Cannabis sativa*; cỏ dại Onagraceae, như *Ludwigia prostrata* Roxb. hoặc *Oenothera biennis* L.; cỏ dại Portulacaceae, như *Portulaca oleracea* L.; cỏ dại Equisetaceae, như *Equisetum arvense* L.; cỏ dại Araceae, như *Pinellia ternata*; cỏ dại Umbelliferae/Apiaceae, như *Torilis japonica* (Houttuyn) DC.; cỏ dại Aizoaceae, như *Mollugo pentaphylla*; cỏ dại Commelinaceae, như *Commelina communis*; cỏ dại Crassulaceae, như *Sedum sarmentosum*; cỏ dại Papaveraceae, như *Chelidonium majus* var. *asiat*; cỏ dại Asclepiadaceae, như *Metaplexis japonica*; cỏ dại Violaceae, như *Viola mandshurica*; cỏ dại Caryophyllaceae, như *Stellaria aquatica*; cỏ dại Urticaceae, như *Pilea mongolica*; cỏ dại Boraginaceae, như *Trigonotis peduncularis*; cỏ dại Plantaginaceae, như *Plantago asiatica* L.; cỏ dại Rosaceae, như *Potentilla supina*; và cỏ dại Pontederiaceae, như *Monochoria vaginalis* var. *plantaginea* (Roxb.) Solms.

Ví dụ thử nghiệm 1. Thử nghiệm hoạt tính diệt cỏ khi xử lý trước khi phát sinh cỏ dại

Chậu nhựa hình chữ nhật có diện tích bề mặt 300cm² được đổ đầy đất mùn cát và đất hỗn hợp ở tỷ lệ 1:1, và bốn loại cỏ dại bao gồm *Quamoclit pennata*, *Abutilon theophrasti* Medicus, và *Aeschynomene indica*, *Xanthium strumarium* được trồng vào chậu. Trong một chậu khác tiến hành theo cách tương tự, gieo ba loại hạt giống cây trồng bao gồm ngô, lúa mỳ, và lúa. Các chậu này được tưới nước, và một ngày sau đó thì phun thuốc. Tiến hành phun bằng cách sử dụng xe phun (R&D Sprayer, USA) có trang bị vòi phun Teejet 8002EVS (Spraying Systems Co., USA), và lượng phun được kiểm soát là 1000L/ha. Pha dung dịch phun bằng cách hoà tan hợp chất của mỗi ví dụ

hoặc chất đối chứng trong axeton, và tiếp đó, thêm vào đó cùng một lượng dung dịch nước tween 20 0,1% (thể tích/thể tích). Lượng phun là 200g/ha. Các chậu được đặt trong nhà kính, trong đó duy trì nhiệt độ ở trong khoảng từ 25°C đến 30°C ban ngày và từ 15°C đến 25°C ban đêm, và tưới nước đều đặn. Sau từ 2 đến 3 tuần từ khi phun các hợp chất hoặc chất đối chứng, hiệu lực và mức độ hư hại của mỗi loại cỏ dại và cây trồng được đánh giá theo thang điểm 0-10 (0: không có tác dụng, 10: chết hoàn toàn) và kết quả được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây. Các hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 theo sáng chế thể hiện độ chọn lọc cao đối với lúa, lúa mỳ và ngô và thể hiện hoạt tính diệt cỏ dại mạnh.

Bảng 3

Hợp chất	Xử lý trước						
	ZEAMX	TRZAW	ORYSA	IPOAN	ABUTH	AESIN	XANST
1	0	1	0	9	8	10	9
3	0	0	0	8	10	10	8
4	0	0	0	7	6	8	6
7	0	0	0	9	6	9	9
37	0	0	0	10	10	10	10
38	0	2	7	10	10	10	10
39	0	0	1	6	4	8	6
Fluroxypyr	3	3	8	9	7	9	9

ZEAMX: ngô, TRZAW: lúa mỳ, ORYSA: lúa, IPOAN: *Quamoclit pennata*, ABUTH: *Abutilon theophrasti* Medicus, AESIN: *Aeschynomene indica*, XANST: *Xanthium strumarium*

Các chậu cây trồng và cỏ dại được chuẩn bị theo cách tương tự như phương pháp thử nghiệm được minh họa trong Bảng 3, và sử dụng ba loại cỏ dại được chọn từ *Quamoclit pennata*, *Abutilon theophrasti* Medicus, và *Aeschynomene indica*, *Xanthium strumarium*. Xử lý tiếp theo và các phương pháp đánh giá là như được mô tả ở trên và kết quả được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây. Các hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 theo sáng chế thể hiện độ chọn lọc cao đối với lúa, lúa mỳ và ngô và thể hiện hoạt tính diệt cỏ dại mạnh.

Bảng 4

Hợp chất	Xử lý trước						
	ZEAMX	TRZAW	ORYSA	IPOAN	ABUTH	AESIN	XANST
33	2	0	0	6	6	10	10
34	0	0	0	10	9	10	10
37	0	0	1	7	10	10	10
53	0	0	0	6	10	10	9
54	0	0	0	5	10	10	8
73	0	0	0	6	10	10	9
83	0	0	0	5	0	5	2
84	0	0	1	5	4	10	10
85	0	0	0	6	8	10	10
86	0	0	0	3	3	6	2
87	0	0	0	7	6	9	5
88	0	0	0	3	5	10	9
89	0	0	0	8	8	10	10
90	0	0	0	3	3	10	7
91	0	0	0	2	10	6	6
94	2	0	7	10	10	10	10
95	0	0	6	0	10	10	10
Fluroxypyr	4	3	8	9	7	10	9

ZEAMX: ngô, TRZAW: lúa mỳ, ORYSA: lúa, IPOAN: *Quamoclit pennata*, ABUTH: *Abutilon theophrasti* Medicus, AESIN: *Aeschynomene indica*, XANST: *Xanthium strumarium*

Ví dụ thử nghiệm 2. Thử nghiệm hoạt tính diệt cỏ khi xử lý sau khi cỏ dại mọc

Các chậu cây trồng và cỏ dại được chuẩn bị theo cách tương tự như trong Ví dụ thí nghiệm 1, và tiếp đó, khi cây trồng và cỏ dại đã mọc được khoảng 2 tuần ở giai đoạn lá thứ ba, phun các hợp chất và chất đối chứng lên chúng theo cách tương tự như mô tả ở trên. Lượng phun là 200g/ha. Sau từ 2 đến 3 tuần kể từ khi phun chất thử nghiệm hoặc chất đối chứng, đánh giá hiệu lực và mức độ hư hại đối với từng loại cỏ dại và cây trồng theo thang điểm 0-10 (0: không có tác dụng, 10: chết hoàn toàn). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây.

Các hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 theo sáng chế thể hiện độ chọn lọc cao đối với lúa, lúa mỳ và ngô và thể hiện hoạt tính diệt cỏ dại mạnh.

Bảng 5

Hợp chất	Xử lý sau						
	ZEAMX	TRZAW	ORYSA	IPOAN	ABUTH	AESIN	XANST
1	0	1	1	8	8	10	10
3	0	0	0	6	3	10	10

4	0	0	0	3	3	10	8
7	0	0	0	4	2	5	6
37	0	1	1	8	10	10	10
38	1	0	3	9	10	10	10
39	0	0	0	4	3	10	10
Fluroxypyr	0	3	4	8	10	10	10

ZEAMX: ngô, TRZAW: lúa mỳ, ORYSA: lúa, IPOAN: *Quamoclit pennata*, ABUTH: *Abutilon theophrasti* Medicus, AESIN: *Aeschynomene indica*, XANST: *Xanthium strumarium*

Các chậu cây trồng và cỏ dại được chuẩn bị theo cách tương tự như phương pháp thử nghiệm được minh họa trong Bảng 5, và sử dụng ba loại cỏ dại được chọn từ *Quamoclit pennata*, *Abutilon theophrasti* Medicus, và *Aeschynomene indica*, *Xanthium strumarium*. Lượng phun là 200g/ha đối với cây trồng và 50g/ha đối với cỏ dại. Xử lý tiếp theo và các phương pháp đánh giá là như mô tả ở trên và kết quả được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây. Các hợp chất được biểu thị bởi Công thức 1 theo sáng chế thể hiện độ chọn lọc cao đối với lúa, lúa mỳ và ngô và thể hiện hoạt tính diệt cỏ dại mạnh.

Bảng 6

Hợp chất	Xử lý sau						
	ZEAMX	TRZAW	ORYSA	IPOAN	ABUTH	AESIN	XANST
33	0	0	0	5	7	9	10
34	0	0	2	5	6	10	10
37	0	0	0	8	10	10	10
53	0	1	0	4	6	9	9
54	0	0	0	5	4	6	8
73	0	1	0	4	6	9	9
83	0	0	0	5	4	5	7
84	0	0	0	6	6	9	10
85	0	0	0	5	5	9	10
86	0	0	3	5	4	2	8
87	1	0	0	4	6	9	10
88	0	0	0	6	5	8	10
89	0	0	0	5	6	8	9
90	0	0	0	4	5	7	10
91	0	0	0	5	5	6	10
94	0	0	3	8	10	10	10
95	1	1	1	8	10	10	10
Fluroxypyr	3	0	3	6	7	3	10

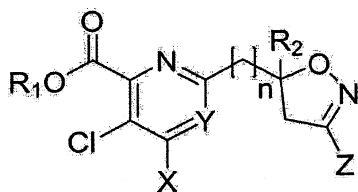
ZEAMX: ngô, TRZAW: lúa mỳ, ORYSA: lúa, IPOAN: *Quamoclit pennata*,

ABUTH: *Abutilon theophrasti* Medicus, AESIN: *Aeschynomene indica*, XANST:
Xanthium strumarium

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó:

[Công thức 1]



trong đó, trong công thức 1, R_1 là H, nhóm C_1 - C_4 alkyl, hoặc nhóm benzyl;

R_2 là H hoặc nhóm C_1 - C_2 alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là halogen hoặc $-NR_3R_4$ trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là H, nhóm C_1 - C_2 alkyl, hoặc nhóm $C(O)$ metyl;

Y là CH, C-halogen, hoặc N; và

Z là H, halogen, nhóm C_1 - C_4 alkyl, nhóm C_1 - C_4 halo alkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R_5 trong đó R_5 là halogen, nhóm C_1 - C_4 alkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, hoặc nhóm C_1 - C_4 halo alkyl, hoặc nhóm dị vòng trong đó nhóm dị vòng là vòng no hoặc chưa no, 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O, và S.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là H, nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm benzyl;

R_2 là H hoặc nhóm metyl;

n là số nguyên từ 0 đến 1;

X là Cl hoặc $-NR_3R_4$ trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là H, nhóm C_1 - C_2 alkyl, hoặc nhóm $C(O)$ metyl);

Y là CH, CCl, CF, hoặc N; và

Z là H, Br, Cl, nhóm C_1 - C_4 alkyl, nhóm C_1 - C_4 halo alkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R_5 trong đó R_5 là

F, Cl, hoặc nhóm metoxy, hoặc nhóm dị vòng được chọn từ



3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_1 là H, nhóm methyl, nhóm ethyl, hoặc nhóm benzyl;

R_2 là H hoặc nhóm methyl;

n là số nguyên từ 0 đến 1;

X là $-NR_3R_4$ trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là H, nhóm methyl, hoặc nhóm $C(O)methyl$;

Y là CH, CCl, CF, hoặc N; và

Z là H, Br, Cl, nhóm methyl, nhóm tert-butyl, hoặc nhóm triflometyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ được chọn từ:

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-tert-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-tert-butyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-bromo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-bromo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

methyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-5-metyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

metyl 4-amino-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)metyl)-3-clopicolinat;
 axit 4-amino-6-((3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)metyl)-3-chloropicolinic;
 etyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 isopropyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 isobutyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 benzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-metylbenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-triflometylbenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-metoxybenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-bromobenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-flobenzyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) picolinat;
 lithi 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 natri 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 etyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 isopropyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 isobutyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 benzyl 4-amino-3-clo-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 4-metylbenzyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 4-triflometylbenzyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-
 clopicolinat;
 4-metoxybenzyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 4-bromobenzyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 4-flobenzyl 4-amino-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-3-clopicolinat;
 phenyl 4-amino-3-clo-6-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;
 metyl 6-amino-5-clo-2-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-

carboxylat;

axit 6-amino-5-clo-2-(3-bromo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylic;

metyl 6-amino-5-clo-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylat;

axit 6-amino-5-clo-2-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrimidin-4-carboxylic;

metyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(metylamino)picolinat;

metyl 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)picolinat;

axit 3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)picolinic;

metyl 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinat;

axit 4-amino-3,5-diclo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)picolinic;

metyl 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinat;

axit 4-amino-3-clo-6-(3-clo-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-5-flopicolinic; và

các muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của chúng.

5. Thuốc diệt cỏ chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó.

6. Thuốc diệt cỏ theo điểm 5, trong đó thuốc diệt cỏ có tính chọn lọc đối với cây trồng, và được sử dụng để loại bỏ cỏ dại có lá rộng trước khi mọc hoặc sau khi mọc.

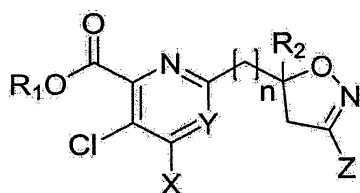
7. Thuốc diệt cỏ theo điểm 6, trong đó cây trồng này được chọn từ cây ngô, lúa mì, và lúa, và cỏ dại có lá rộng được chọn từ *Quamoclit pennata*, *Abutilon theophrasti* Medicus, *Aeschynomene indica*, *Xanthium strumarium*, và *Catchweed bedstraw*.

8. Chế phẩm thuốc diệt cỏ chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được chọn từ hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, hoặc kết hợp của hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin có công thức 1 và muối được chấp nhận trong lĩnh vực hóa nông của nó, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng; và

ít nhất một chất phụ gia được chọn từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn, và chất pha loãng dạng lỏng, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng

đến 99,9% trọng lượng.

[Công thức 1]



trong đó, trong Công thức 1, R₁ là H, nhóm C₁-C₄ alkyl, hoặc nhóm benzyl;

R₂ là H hoặc nhóm C₁-C₂ alkyl;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

X là halogen hoặc -NR₃R₄ trong đó mỗi R₃ và R₄ độc lập là H, nhóm C₁-C₂ alkyl, hoặc nhóm C(O)metyl;

Y là CH, C-halogen, hoặc N; và

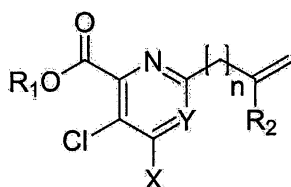
Z là H, halogen, nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm C₁-C₄ halo alkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, nhóm C₁-C₄ alkoxy cacbonyl, nhóm phenyl được thế bằng ít nhất một R₅ trong đó R₅ là halogen, nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, hoặc nhóm C₁-C₄ halo alkyl, hoặc nhóm dị vòng trong đó nhóm dị vòng là vòng no hoặc chưa no, 5 cạnh hoặc 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O, và S.

9. Chế phẩm thuốc diệt cỏ theo điểm 8, trong đó chế phẩm diệt cỏ được bào chế thành chế phẩm bất kỳ được chọn từ bột thấm ướt, huyền phù, nhũ tương, huyền phù mịn, chất lỏng, chất lỏng phân tán, bột thấm ướt dạng hạt, hạt, bột, bột thấm ướt lỏng, hạt nổi, và viên nén.

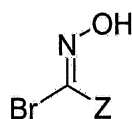
10. Chế phẩm thuốc diệt cỏ theo điểm 8, trong đó chế phẩm này còn chứa, ngoài thành phần hoạt tính, ít nhất một thành phần được chọn từ chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACCaza), chất ức chế axetolactat synthaza (ALS), thuốc diệt cỏ auxin, chất ức chế vận chuyển auxin, chất ức chế sinh tổng hợp carotenoit, chất ức chế 5-enolpyruvylshikimat 3-phosphat synthaza (ESPS), chất ức chế glutamin synthetaza, chất ức chế sinh tổng hợp lipid, chất ức chế sự nguyên phân, chất ức chế protoporphyrinogen IX oxidaza, chất ức chế quá trình quang hợp, chất có tác dụng hiệp đồng, vật liệu sinh trưởng, chất ức chế sinh tổng hợp thành tế bào, và thuốc diệt cỏ đã biết bất kỳ.

11. Phương pháp điều chế hợp chất gốc pyridin chứa vòng isoxazolin được biểu thị bởi công thức 1 bằng cách cho hợp chất được biểu thị bởi công thức 2 phản ứng với hợp chất được biểu thị bởi công thức 3,

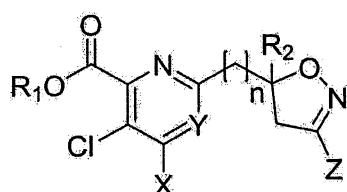
[Công thức 2]



[Công thức 3]



[Công thức 1]



R_1 , R_2 , n , X , Y , và Z trong các Công thức 1, 2, và 3 là giống như được định nghĩa theo điểm 1.

12. Phương pháp theo điểm 11, phương pháp này bao gồm sơ đồ phản ứng 1 trong đó, trong điều kiện bazơ, hợp chất được biểu thị bởi công thức 2 trong đó vị trí thứ 6 được thế bằng nhóm vinyl hoặc nhóm allyl được cho phản ứng với hợp chất bromo oxim được biểu thị bởi công thức 3:

[Sơ đồ phản ứng 1]

