



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 231/20; C07D 403/10; A01N 43/56; A01P 13/00 (13) B

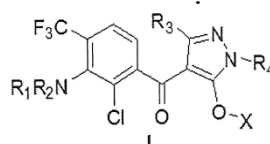


1-0033257

(21) 1-2018-01520 (22) 08/01/2016
(86) PCT/CN2016/070453 08/01/2016 (87) WO 2017/075910 A1 11/05/2017
(30) 201510750677.1 06/11/2015 CN
(45) 25/09/2022 414 (43) 27/08/2018 365A
(73) QINGDAO KINGAGROOT CHEMICAL COMPOUNDS CO., LTD (CN)
Room1403, Building1, No.100 Nanjing Road, Shinan District Qingdao, Shandong
266000, China
(72) LIAN, Lei (CN); ZHENG, Yurong (CN); HE, Bin (CN); PENG, Xuegang (CN); JIN,
Tao (CN); CUI, Qi (CN).
(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLON HOẶC CÁC MUỐI CỦA NÓ, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ, CHẾ PHẨM THUỐC DIỆT CỎ VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT CÂY TRỒNG GÂY HẠI

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc trừ sâu, cụ thể đề cập đến hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó, phương pháp điều chế nó, chế phẩm thuốc diệt cỏ và phương pháp kiểm soát cây trồng gây hại. Hợp chất pyrazolon như được mô tả trong công thức I:



Trong công thức này, R_1R_2N là nhóm dị vòng chứa nitơ có từ 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-3 nguyên tố khác loại; hoặc R_1 và R_2 mỗi nhóm là hydro hoặc C_{1-8} alkyl; R_3 là hydro, C_{1-4} alkyl, alkenyl, alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng C_{1-4} alkyl; R_4 là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl hoặc xyclopropyl; X là hydro, $-S(O)_nR^6$, $-R^7$, hoặc nhóm dị vòng có từ 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, trong đó, n bằng 1, 2 hoặc 3, R^6 là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, và R^7 là alkyl, aryl, alkyl axyl hoặc aroyl được thế hoặc không được thế. Hợp chất hoạt tính của sáng chế thể hiện tác dụng diệt cỏ tốt, và thuận tiện để sử dụng, chi phí thấp và có giá trị thương mại lớn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc trừ sâu, cụ thể đề cập đến hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó, phương pháp điều chế nó, chế phẩm thuốc diệt cỏ và việc sử dụng hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện có hơn 30.000 loại cỏ dại trên thế giới, trong đó khoảng 1.800 loại cỏ dại có thể gây ra thiệt hại kinh tế lớn. Theo số liệu thống kê, năng suất cây trồng tiềm năng sẽ mất đi 12% trung bình mỗi năm trên thế giới do sự phá hoại của cỏ dại (mặc dù cây trồng đã được xử lý làm cỏ bằng tay hoặc bằng máy). Việc làm cỏ bằng tay hoặc bằng máy làm tiêu hao lực lượng lao động và nguồn năng lượng lớn, nhưng vẫn dẫn đến các tác dụng không đạt yêu cầu; sự phá hoại của cỏ dại không thể được giải quyết hoàn toàn cho đến khi áp dụng các phương pháp hóa học để kiểm soát cỏ dại. Các phương pháp hóa học để kiểm soát cỏ dại rất thuận tiện, tiết kiệm và hiệu quả, vì vậy đã trở thành một phần không thể tách rời của công nghệ nông nghiệp hiện đại, đồng thời thúc đẩy sự đổi mới của công nghệ canh tác. Ngoài ra, chất diệt cỏ còn được sử dụng rộng rãi trong việc kiểm soát cỏ dại các vùng đất phi nông nghiệp như rừng, đồng cỏ, khu đô thị xanh, các khu công nghiệp, đường xá (đường sắt, đường cao tốc hoặc sân bay), ngân hàng, đập, ao v.v. Do đó, việc phát triển các chất diệt cỏ trừ sâu hiệu quả, an toàn và kinh tế là một trong những nhiệm vụ quan trọng nhất để bảo đảm sản xuất nông nghiệp.

Các hợp chất pyrazolon được đặc trưng bởi hiệu quả cao, độc tính thấp và các cấu trúc khác nhau, và chủ yếu được sử dụng làm thuốc diệt cỏ. Hầu hết các chất diệt cỏ pyrazolon được thương mại hóa là các chất ức chế hydroxyphenylpyruvat dioxygenaza (HPPD). Chúng được sử dụng rộng rãi do

sự dịch chuyển hệ thống và độc tính thấp đối với động vật có vú, v.v. Trong số các chất diệt cỏ pyrazolon, hợp chất 4-pyrazolon, chẳng hạn pyrazolynat, pyrazoxyfen, benzofenap và chất diệt cỏ cho lúa mì pyrasulfotol, v.v., là các hợp chất trong đó vòng pyrazole được thế ở vị trí 4 bởi các nhóm benzoyl được thế nhiều lần.

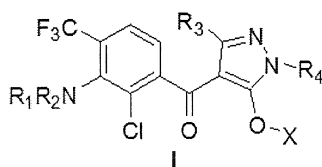
Các bằng độc quyền sáng chế chẳng hạn WO9741106, JP56061362, WO2002094792 và WO2008125214 đã bộc lộ một chuỗi chất diệt cỏ pyrazolon và các phương pháp điều chế chúng. Để tạo ra và tổng hợp được nhiều chất diệt cỏ hiệu quả với phổ hoạt động rộng hơn, trên cơ sở các nghiên cứu về chất diệt cỏ pyrazolon, sáng chế tổng hợp một nhóm các hợp chất pyrazolon mới với hoạt tính diệt cỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là cung cấp hợp chất pyrazolon và muối của nó, phương pháp điều chế hợp chất, chế phẩm thuốc diệt cỏ và việc sử dụng chất diệt cỏ trong lĩnh vực trừ sâu. Hợp chất được đề cập trong sáng chế có hiệu quả tốt, dễ sử dụng và giá thành thấp.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế cung cấp giải pháp kỹ thuật sau:

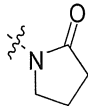
Hợp chất pyrazolon như được thể hiện trong công thức I, hoặc muối của nó:

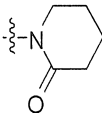
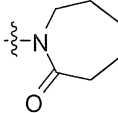
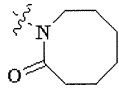


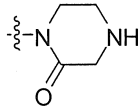
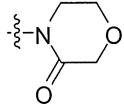
trong đó,

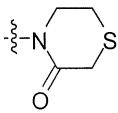
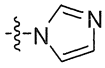
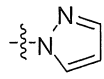
R_1R_2N là nhóm dị vòng chứa nitơ có 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-3 nguyên tử khác loại; tốt hơn là, R_1R_2N là pyrazolyl được thế bởi

halogen, alkyl hoặc alkoxyl, hoặc nhóm lactam có 4-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 0-2 nguyên tố được chọn từ O, S và N; tốt hơn nữa,

R_1R_2N là nhóm được chọn từ nhóm butyrolactam , nhóm valeroalctam

, nhóm caprolactam , nhóm oenantholactam , nhóm

piperazinon , nhóm morpholinon , nhóm thiomorpholinon

, nhóm imidazol  và pyrazolyl , mỗi nhóm trong số

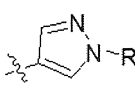
chúng không được thế hoặc được thế trên vòng bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, metyl, etyl, metoxyl và etoxyl; hoặc,

R_1 và R_2 mỗi nhóm là hydro, C_{1-8} alkyl, alkyl được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, alkenyl, alkynyl, C_{1-4} axyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi C_{1-4} alkyl; tốt hơn, một trong số các nhóm R_1 và R_2 là C_{1-4} axyl chứa O, S hoặc N, không được thế hoặc được thế bằng halogen, và nhóm còn lại là hydro, C_{1-8} alkyl, alkyl được thế (chẳng hạn C_{1-8} alkyl) chứa 1-4 nguyên tố khác loại, alkenyl, alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi C_{1-4} alkyl; tốt hơn nữa, R_1 là axetyl, floaxetyl, difloaxetyl, trifloaxetyl, metoxy axetyl, etoxy axetyl, metoxy propionyl hoặc etoxy propionyl, và R_2 là hydro hoặc một nhóm được chọn từ metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl và xyclopropyl, mỗi nhóm trong số đó không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, metoxyl, etoxyl, propoxy, butoxy và metoxyetoxyl;

R_3 là hydro, C_{1-4} alkyl, alkenyl, alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi C_{1-4} alkyl; tốt hơn, R_3 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

R_4 là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl hoặc xyclopropyl; tốt hơn, R_4 là metyl, etyl hoặc isopropyl;

X là hydro, $-S(0)_nR^6$, $-R^7$, hoặc nhóm dị vòng có từ 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, trong đó, n là 1, 2 hoặc 3, R^6 là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, R^7 là alkyl, aryl, alkyl axyl hoặc aroyl được thế hoặc không được thế; tốt hơn, X là hydro, $-SO_2R^6$ hoặc $-(C=O)R^8$, trong đó, R^6 là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, R^8 là alkoxy, aryloxy, alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm dị vòng có từ 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại

(ví dụ, nhóm N-alkylpyrazol , không được thế hoặc được thế trên vòng bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, etyl, metoxyl hoặc etoxyl.)

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “nhóm dị vòng” đề cập đến vòng dị vòng thơm hoặc không thơm có từ 3-10 chứa 1-4 nguyên tố khác loại được chọn từ O, N và S, hoặc hợp chất vòng có từ 4-10 cạnh có cấu trúc của lacton, ete vòng hoặc lactam. Các nhóm hai vòng cũng nằm trong thuật ngữ này. Vì vậy “nhóm dị vòng” chứa “nhóm dị vòng thơm” và các chất tương tự dihydro và các chất tương tự tetrahydro của nó. Các nhóm thế dị vòng có thể được liên kết nhờ các nguyên tử cacbon hoặc nguyên tố khác loại. Thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm” đề cập đến nhóm đơn vòng hoặc hai vòng, bền, có đến 7 nguyên tố trong mỗi vòng, trong đó nhóm dị vòng thơm có thể bao gồm một vòng thơm chứa 1-4 nguyên tố khác loại được chọn từ O, N và S. Nhóm dị vòng thơm nằm trong định nghĩa này bao gồm nhưng không giới hạn bởi: acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, pyrazolyl, indolyl, benzotriazolyl, thienyl, furyl, benzothienyl, benzofuryl, quinolyl, isoquinolyl, oxazolyl, isoxazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrol và tetrahydroquinolyl. Tương tự với định nghĩa về nhóm dị vòng, “nhóm dị vòng thơm” cũng nên được hiểu là bao gồm tất cả các dẫn xuất N-oxit của nhóm dị vòng thơm chứa nitơ bất kỳ.

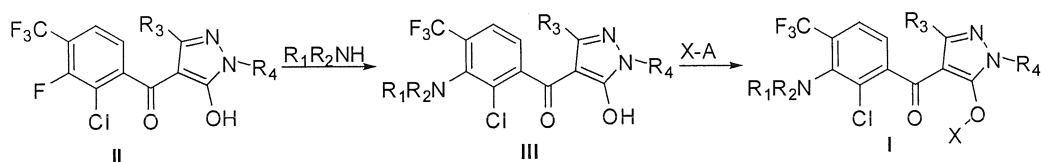
Muối đề cập một muối chấp nhận được về mặt nông nghiệp, tốt hơn là một muối cộng axit được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất của sáng chế với một axit chấp nhận được về mặt hóa học, hoặc muối được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất hydroxyl pyrazol có một nhóm có tính axit với một hợp chất kiềm. Trong đó, axit tốt hơn là được lựa chọn từ các axit vô cơ (chẳng hạn axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit bromhydric, v.v.) và các axit hữu cơ (chẳng hạn axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit xitric hoặc axit benzoic, v.v.); hợp chất kiềm tốt hơn là được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, natri carbonat, kali carbonat, natri bicarbonat và kali bicarbonat, v.v. Muối chấp nhận được về mặt nông nghiệp đã mô tả ở trên dễ dàng được tách ra và có thể được tinh chế bằng các phương pháp thông thường, chẳng hạn chiết dung môi, pha loãng, kết tinh lại, xử lý sắc ký cột và sắc ký lớp mỏng, v.v.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó, bao gồm các bước sau:

(1) hợp chất có công thức II được phản ứng với một lượng dư hợp chất R_1R_2NH để tạo ra hợp chất có công thức III;

(2) hợp chất có công thức III được phản ứng với hợp chất X-A để tạo ra hợp chất có công thức I;

trong đó A là halogen, metylsulfonyl hoặc p-tosyl, và con đường phản ứng như sau:



Bước (1) và (2) được thực hiện trong dung môi aprotic trong sự có mặt của một bazơ; ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng -30 °C đến 180 °C, tốt hơn là trong khoảng -5 °C đến 90 °C.

Dung môi là axetonitril, diethyl ete, tetrahydrofuran, DMF hoặc DMSO, tốt hơn là axetonitril, tetrahydrofuran hoặc DMF; bazơ là natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, natri carbonat, kali carbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, triethylamin, DIPEA hoặc DBU, tốt hơn là NaH, triethylamin hoặc kali carbonat.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm thuốc diệt cỏ chứa một lượng có hiệu quả diệt cỏ của ít nhất hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó.

Chế phẩm thuốc diệt cỏ cũng bao gồm một chất hỗ trợ điều chế.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp kiểm soát thực vật gây hại, bao gồm bước bón một lượng có hiệu quả diệt cỏ của ít nhất một hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó hoặc chế phẩm thuốc diệt cỏ vào cây trồng hoặc vùng có thực vật gây hại.

Việc sử dụng ít nhất một hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó hoặc chế phẩm thuốc diệt cỏ trong việc kiểm soát thực vật gây hại, tốt hơn là, hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó được sử dụng để kiểm soát thực vật cây hại ở loại cây trồng mong muốn, tốt hơn là, cây trồng mong muốn là cây trồng được biến đổi gen hoặc cây trồng được xử lý bằng kỹ thuật chỉnh sửa gen.

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế có hoạt tính diệt cỏ nổi bật chống lại một phổ rộng các thực vật gây hại một lá mầm và hai lá mầm quan trọng về mặt kinh tế. Các hợp chất hoạt động cũng hoạt động hiệu quả trên các loài cỏ dại lâu năm mà sản sinh ra chồi từ củ, thân rễ hoặc các cơ quan lâu năm khác mà rất khó kiểm soát. Trong ngữ cảnh này, nói chung là không quan trọng là các hợp chất được áp dụng trước khi gieo, trước khi trời lên hoặc sau khi trời

lên. Cụ thể, các ví dụ có thể được đề cập là một số đại diện về hệ thực vật cỏ dại một lá mầm và hai lá mầm mà có thể được kiểm soát bởi các hợp chất của sáng chế, mà không có sự giới hạn đối với một số loài nhất định. Các ví dụ về các loài cỏ dại mà trên đó hợp chất hoạt động có hiệu quả là, từ các thực vật một lá mầm, *Avena*, *Lolium*, *Alopecurus*, *Phalaris*, *Echinochloa*, *Digitaria*, *Setaria* và các loài *Cyperus* từ các vùng cây hàng năm và từ các loài lâu năm *Agropyron*, *Cynodon*, *Imperata* và *Sorghum*, và các loài *Cyperus* lâu năm.

Trong trường hợp các loài cỏ dại có hai lá mầm, phổ hoạt động mở rộng đến các loài chẳng hạn, ví dụ, *Galium*, *Viola*, *Veronica*, *Lamium*, *Stellaria*, *Amaranthus*, *Sinapis*, *Ipomoea*, *Sida*, *Matricaria* và *Abutilon* từ các cây hàng năm, và *Convolvulus*, *Cirsium*, *Rumex* và *Artemisia* trong trường hợp cỏ dại lâu năm. Các hợp chất hoạt động theo sáng chế cũng có hiệu quả kiểm soát tốt các loài thực vật gây hại mà xảy ra dưới các điều kiện của việc trồng lúa chẳng hạn, ví dụ, *Echinochloa*, *Sagittaria*, *Alisma*, *Eleocharis*, *Scirpus* và *Cyperus*. Nếu các hợp chất theo sáng chế được bón vào bề mặt đất trước khi nảy mầm, sau đó cây giống cỏ dại hoặc được ngăn ngừa hoàn toàn khỏi sự trỗi lên, hoặc cỏ dại phát triển cho đến khi chúng đạt được đến giai đoạn lá mầm nhưng sau đó chúng ngừng phát triển, và, cuối cùng, sau ba đến bốn tuần trôi qua, chúng chết hoàn toàn. Nếu các hợp chất theo sáng chế được bón vào bề mặt đất trước khi nảy mầm, sau đó cây giống cỏ dại hoặc được ngăn ngừa hoàn toàn khỏi sự trỗi lên, hoặc cỏ dại phát triển cho đến khi chúng đạt được đến giai đoạn lá mầm nhưng sau đó chúng ngừng phát triển, và, cuối cùng, sau ba đến bốn tuần trôi qua, chúng chết hoàn toàn. Đặc biệt, các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính xuất sắc chống lại các loài *Apera spica venti*, *Chenopodium album*, *Lamium purpureum*, *Polygonum convulvulus*, *Stellaria media*, *Veronica hederifolia*, *Veronica persica*, *Viola tricolor* và chống lại *Amaranthus*, *Galium* và *Kochia*.

Mặc dù các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính diệt cỏ tuyệt vời chống lại cỏ dại một lá mầm và hai lá mầm, các cây trồng trong các cây trồng quan trọng

về mặt kinh tế chẳng hạn, ví dụ, lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen, lúa, ngô, củ cải đường, bông và đậu nành, không bị hư hại chút nào, hoặc chỉ ở mức không đáng kể. Đặc biệt, chúng có khả năng tương thích tuyệt vời đối với ngũ cốc, chẳng hạn lúa mì, lúa mạch và ngô, đặc biệt là lúa mì. Vì những lý do này, các hợp chất hiện tại rất thích hợp để kiểm soát một cách có chọn lọc sự phát triển của cây trồng không mong muốn trong trồng trọt để sử dụng trong nông nghiệp hoặc trồng cây cảnh.

Do các tính chất diệt cỏ của chúng, những hợp chất hoạt tính này cũng có thể được sử dụng để kiểm soát các cây có hại trong các cây trồng được biết đến hoặc vẫn được phát triển cây trồng biến đổi gen. Các cây trồng biến đổi gen thường có các tính chất đặc biệt thuận lợi, ví dụ chống lại một số loại thuốc trừ sâu, đặc biệt là một số loại thuốc diệt cỏ, chống lại các bệnh thực vật hoặc các sinh vật gây bệnh thực vật, chẳng hạn như côn trùng hoặc vi sinh vật chẳng hạn như nấm, vi khuẩn hoặc vi rút. Các tính chất đặc biệt khác liên quan đến, ví dụ, số lượng, chất lượng, độ ổn định lưu trữ, hợp chất và các thành phần cụ thể của sản phẩm thu hoạch. Do đó, cây trồng biến đổi gen có hàm lượng tinh bột tăng hoặc chất lượng tinh bột biến đổi hoặc những chất có thành phần axit béo khác nhau của sản phẩm thu hoạch được biết đến.

Việc sử dụng các hợp chất có công thức I theo sáng chế hoặc các muối của chúng trong các cây trồng biến đổi gen quan trọng về mặt kinh tế và cây cảnh, ví dụ ngũ cốc, chẳng hạn lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen, yến mạch, kê, lúa, sắn và ngô, hoặc trong các cây trồng như củ cải đường, bông, đậu nành, cải dầu, khoai tây, cà chua, đậu Hà Lan và các loài thực vật khác là được ưu tiên. Các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng tốt hơn làm thuốc diệt cỏ trong các nhóm cây trồng hữu dụng mà có tính kháng bệnh hoặc đã được tạo ra tính kháng bệnh bởi kỹ thuật gen đối với các tác động gây độc hại của thuốc diệt cỏ.

Cách thức thông thường để tạo ra các cây trồng mới mà được biến đổi các tính chất so với các cây trồng đã biết bao gồm, ví dụ, phương pháp nhân giống truyền thống và tạo ra đột biến. Ngoài ra, các cây trồng mới có các tính chất được biến đổi có thể được tạo ra với sự hỗ trợ của các phương pháp kỹ thuật di truyền (xem, ví dụ, EP-A 0 221 044, EP-A 0 131 624). Ví dụ, có một số trường hợp đã được mô tả về biến đổi gen trong cây trồng để biến đổi lượng tinh bột được tổng hợp trong cây trồng (ví dụ WO 92/11376, WO 92/14827, WO 91/19806), cây trồng biến đổi gen có tính kháng một số loại thuốc diệt cỏ thuộc nhóm glufosinat- (tham khảo, ví dụ, EP-A 0 242 236, EP-A 0 242 246) hoặc loại glyphosat (WO 92/00377), hoặc loại sulfonylure- (EP-A 0 257 993, U.S. Pat. No. 5,013,659), các cây trồng biến đổi gen, ví dụ bông, có khả năng tạo ra độc tố *Bacillus thuringiensis* (độc tố Bt) tạo ra sức đề kháng đối với một số sâu bệnh nhất định đối với thực vật (EP-A 0 142 924, EP-A 0 193 259), các cây trồng biến đổi gen có thành phần axit béo bị biến đổi (WO 91/13972).

Nhiều kỹ thuật sinh học phân tử cho phép tạo ra các cây biến đổi gen mới có tính chất biến đổi đã được biết về nguyên tắc; xem, ví dụ, Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; hoặc Winnacker "Gene und Klone" [Genes and Clones], VCH Weinheim, 2nd edition 1996, hoặc Christou, "Trends in Plant Science" 1 (1996) 423-431). Để thực hiện các thao tác kỹ thuật di truyền như vậy, có thể đưa các phân tử axit nucleic vào các plasmid mà cho phép đột biến gen hoặc thay đổi chuỗi xảy ra bằng cách tái kết hợp chuỗi DNA. Việc sử dụng các quy trình tiêu chuẩn nêu trên có thể, ví dụ, để thay đổi nền, để loại bỏ các trình tự từng phần hoặc bổ sung các trình tự tự nhiên hoặc tổng hợp. Để liên kết các mảnh DNA với nhau, có thể gắn các bộ tiếp hợp hoặc bộ liên kết vào các mảnh.

Các tế bào thực vật có hoạt tính giảm của một sản phẩm gen có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách biểu hiện ít nhất một antisense-ARN thích hợp, một

sense-ARN để đạt được hiệu ứng đồng ức chế, hoặc bằng cách biểu hiện ít nhất một ribozyme đã được tạo dựng phù hợp, đặc biệt tách các bản sao của sản phẩm gen nói trên.

Cuối cùng có thể sử dụng cả hai phân tử AND mà bao gồm toàn bộ chuỗi mã hóa của một sản phẩm gen bao gồm bất kỳ trình tự mặt bên có thể có mặt, và các phân tử DNA mà chỉ bao gồm các phần của chuỗi mã hóa, điều cần thiết cho các phần này là đủ dài để gây ra hiệu ứng antisense trong các tế bào. Cũng có thể sử dụng các trình tự AND mà có mức độ đồng nhất cao đối với các trình tự mã hóa của một sản phẩm gen nhưng không hoàn toàn giống nhau.

Khi biểu hiện các phân tử axit nucleic trong cây trồng, protein tổng hợp có thể được định vị trong khoang mong muốn bất kỳ của các tế bào cây. Tuy nhiên, để đạt được sự định vị trong một khoang nhất định, có thể, ví dụ, liên kết vùng mã hóa với các trình tự DNA đảm bảo sự định vị trong một khoang nhất định. Các trình tự này đã được biết đến bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, Braun et al., EMBO J. 11 (1992), 3219-3227; Wolter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 846-850; Sonnewald et al., Plant J. 1 (1991), 95-106).

Các tế bào thực vật biến đổi gen có thể được tái sinh cho toàn bộ cây trồng bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết. Các cây trồng biến đổi gen trên nguyên tắc có thể là cây của bất kỳ loài thực vật mong muốn nào, tức là cả cây một lá mầm và cây hai lá mầm. Theo cách này, có thể thu được các cây trồng biến đổi gen có các tính chất biến đổi bởi sự biểu hiện quá mức, loại bỏ hoặc ức chế tương đồng (= tự nhiên) các gen hoặc các trình tự gen hoặc bởi sự biểu hiện khác loại (= bên ngoài) các gen hoặc các trình tự gen.

Khi sử dụng các hợp chất hoạt tính theo sáng chế trong các cây trồng biến đổi gen, ngoài các tác động chống lại các loài thực vật có hại có thể quan sát thấy ở các loại cây trồng khác, có những tác động thường xuyên đối với việc áp

dụng trong cây trồng biến đổi gen tương ứng, ví dụ một phổ các cây cỏ dại bị biến đổi hoặc đặc biệt có thể được kiểm soát, tỷ lệ ứng dụng được điều chỉnh có thể được sử dụng cho ứng dụng, tốt hơn là khả năng kết hợp tốt với các chất diệt cỏ mà cây trồng biến đổi gen kháng được, và ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và năng suất của cây trồng biến đổi gen. Do đó sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế làm thuốc diệt cỏ để kiểm soát các thực vật có hại trong các cây trồng biến đổi gen.

Ngoài ra, các chất theo sáng chế có tính chất điều chỉnh tăng trưởng nổi bật trong cây trồng. Chúng tham gia vào quá trình chuyển hóa thực vật theo cách điều tiết và có thể được sử dụng để kiểm soát nhắm đích các thành phần thực vật và để tạo thuận lợi cho việc thu hoạch, ví dụ bằng cách kích thích sự hút nước và sự phát triển bị kìm hãm. Hơn nữa, chúng cũng thích hợp để điều tiết thông thường và ức chế sự tăng trưởng thực vật không mong muốn mà không phá hủy cây trồng trong quá trình. Ức chế sự tăng trưởng thực vật đóng một vai trò quan trọng trong nhiều cây một lá mầm và cây hai lá mầm bởi vì sự trú ngụ có thể được giảm bớt, hoặc ngăn chặn hoàn toàn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng trong các công thức thông thường ở dạng bột có thể làm ướt, các chất cô đặc có thể nhũ tương hóa, dung dịch có khả năng phun, bụi hoặc hạt. Do đó sáng chế cũng đề xuất chế phẩm thuốc diệt cỏ chứa hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I có thể được tạo thành theo nhiều cách tùy thuộc vào các thông số sinh học và / hoặc hóa học-vật lý hiện hành. Ví dụ về các lựa chọn công thức thích hợp là: bột có thể làm ướt (WP), bột có thể tan trong nước (SP), chất cô đặc có thể tan trong nước, chất cô đặc có thể nhũ tương hóa (EC), nhũ tương (EW), chẳng hạn nhũ tương dầu trong nước và nhũ tương nước trong dầu, các dung dịch có thể phun được, chất cô đặc huyền phù (SC), chất phân tán trên cơ sở dầu hoặc nước, các dung dịch có thể trộn lẫn với dầu, bụi (DP), huyền phù bao nang (CS), chế phẩm bảo vệ hạt giống, hạt dùng để gieo rắc hoặc ứng dụng vào đất, hạt (GR) ở

dạng vi hạt, hạt để phun, hạt được bao phủ và hạt hấp phụ, hạt phân tán được trong nước (WG), hạt tan được trong nước (SG), công thức ULV, vi nang và sáp. Các loại công thức riêng biệt này đều được biết đến theo nguyên tắc và được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm Winnacker-Kuhler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag Munich, 4th. Edition 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying" Handbook, 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

Các chất phụ trợ cần thiết, chẳng hạn các nguyên liệu trợ, chất hoạt động bề mặt, dung môi và các chất phụ gia khác, cũng được biết đến và được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2nd Ed., Darland Books, Caldwell N.J., H. v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry"; 2nd Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide"; 2nd Ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schonfeldt, "Grenzflächenaktive Ethenoxydaddukte" [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Kuchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag Munich, 4th Edition 1986.

Bột có thể làm ướt là các chế phẩm có thể phân tán đồng nhất trong nước và chứa, ngoài hợp chất hoạt tính và cũng như là chất pha loãng hoặc chất trợ, các chất hoạt động bề mặt loại ion và/hoặc loại không ion (các chất làm ướt, chất làm phân tán), ví dụ các alkyl phenol được polyetoxyl hóa, các rượu béo được polyetoxyl hóa, các amin béo được polyetoxyl hóa, các polyglycol etesulfat của rượu béo, alkansulfonat, alkylbenzensulfonat, natri ligninsulfonat, natri 2,2'-dinaphtylmetan-6,6'-disulfonat, natri dibutyinaphthalensulfonat hoặc khác nữa là natri oleoylmetyltaurinat. Để điều chế bột có thể làm ướt, các hợp

chất có hoạt tính diệt cỏ được nghiền nhỏ, ví dụ bằng thiết bị thông thường chẳng hạn máy xay kiểu búa nghiền, máy xay kiểu quạt và máy xay bằng luồng không khí, và được trộn lẫn đồng thời hoặc sau đó trộn với các chất hỗ trợ điều chế.

Các chất cô đặc có thể nhũ tương hóa được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất hoạt tính trong một dung môi hữu cơ, ví dụ butanol, xyclohexanon, dimetylformamit, xylen hoặc khác nữa là các hợp chất thơm có điểm sôi tương đối cao hoặc các hydrocarbon hoặc hỗn hợp của các dung môi, với việc bổ sung một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt loại ion và/hoặc loại không ion (chất nhũ tương hóa). Ví dụ về các chất nhũ tương hóa có thể được sử dụng là canxi alkylarylsulfonat, chẳng hạn Ca dodexylbenzensulfonat, hoặc các chất nhũ tương hóa không ion, chẳng hạn polyglycol este của axit béo, alkylaryl polyglycol ete, polyglycol ete của rượu béo, các sản phẩm ngưng tụ của propylen oxit-etylen oxit, alkyl polyete, sorbitan este, ví dụ este axit béo của sorbitan hoặc polyoxyetylene sorbitan este, ví dụ este axit béo của polyoxyetylen sorbitan.

Bụi thu được bằng cách nghiền hợp chất hoạt tính với các chất rắn được chia nhỏ, ví dụ talc, đất sét tự nhiên, chẳng hạn cao lanh, bentonit và pyrophyllit, hoặc đất diatomit. Các chất cô đặc huyền phù có thể trên cơ sở nước hoặc dầu. Chúng có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp xay ướt sử dụng các máy nghiền hạt phổ biến có trên thị trường, có hoặc không có sự bổ sung các chất hoạt động bề mặt như đã đề cập ở trên, ví dụ, trong trường hợp các dạng chế phẩm khác.

Chất nhũ tương, ví dụ chất nhũ tương dầu trong nước (EW), có thể được điều chế, ví dụ bằng các máy khuấy, máy nghiền keo và/hoặc máy trộn tĩnh sử dụng các dung môi hữu cơ trong nước và, nếu muốn, các chất hoạt động bề mặt như đã đề cập ở trên, ví dụ, trong trường hợp các dạng chế phẩm khác.

Hạt có thể được điều chế bằng cách phun hợp chất hoạt tính lên trên vật liệu trợ hấp phụ, được tạo hạt hoặc bằng cách áp chất cô đặc của hợp chất hoạt tính vào bề mặt của chất mang chẳng hạn cát, cao lanh hoặc vật liệu trợ được tạo hạt, bằng các chất liên kết kết dính, ví dụ rượu polyvinyl, natri polyacrylat hoặc dầu khoáng. Các hợp chất hoạt tính thích hợp cũng có thể được hạt theo cách thông thường để tạo ra các hạt phân bón, nếu muốn làm một hỗn hợp với phân bón. Các hạt có thể phân tán trong nước thường được điều chế bằng các quy trình thông thường, chẳng hạn sấy phun, chế tạo hạt tầng sôi, chế tạo hạt đĩa, trộn bằng máy trộn tốc độ cao và ép đùn mà không có vật liệu trợ rắn.

Đối với việc điều chế các hạt bằng cách tạo hạt đĩa, tầng sôi, ép đùn và phun, xem các quy trình ví dụ trong ấn phẩm "Spray-Drying Handbook" 3rd ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J. E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, trang 147 ff.; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5th Ed., McGraw-Hill, New York 1973, pp. 8-57. Để biết thêm chi tiết về việc tạo ra các sản phẩm bảo vệ thực vật, xem ví dụ G. C. Klingman, "Weed Control as a Science", John Wiley and Sons Inc., New York, 1961, trang 81-96 và J. D. Freyer, S. A. Evans, "Weed Control Handbook", 5th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, trang 101-103.

Các công thức sản phẩm nông hóa học thường chứa từ 0,1 đến 99% theo khối lượng, đặc biệt trong khoảng từ 0,1 đến 95% theo khối lượng, hợp chất hoạt tính có công thức I. Ở dạng bột có thể làm ướt, nồng độ hợp chất hoạt tính, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10 đến 90% theo khối lượng, phần còn lại đến 100% theo khối lượng bao gồm các thành phần cấu thành như thường lệ. Ở dạng chất cô đặc có thể nhũ tương hóa, nồng độ hợp chất hoạt tính có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 90%, tốt hơn là từ 5 đến 80%, theo khối lượng. Các chế phẩm ở dạng bụi chứa từ 1 đến 30% theo khối lượng hợp chất hoạt tính, tốt nhất thường từ 5 đến 20% theo khối lượng hợp chất hoạt tính, trong khi các dung dịch phun được chứa từ 0,05 đến 80%, tốt hơn là trong khoảng từ 2 đến 50%, theo khối

lượng hợp chất hoạt tính. Trong trường hợp các hạt có thể phân tán trong nước, hàm lượng hợp chất hoạt tính phụ thuộc một phần là hợp chất hoạt tính ở dạng lỏng hoặc dạng rắn và phụ thuộc vào chất hỗ trợ tạo hạt, chất độn, v.v. được sử dụng. Trong các hạt có thể phân tán trong nước, hàm lượng hợp chất hoạt tính, ví dụ, nằm trong khoảng giữa 1 và 95% theo khối lượng, tốt hơn là giữa 10 và 80% theo khối lượng.

Ngoài ra, các công thức của hợp chất hoạt tính có thể bao gồm các chất dính, chất làm ướt, chất phân tán, chất nhũ hoá, chất thấm, chất bảo quản, chất chống đông, dung môi, chất độn, chất mang, chất màu, chất chống sỏi bột, chất ức chế bay hơi và các bộ điều chỉnh độ pH và độ nhớt mà thông thường trong mỗi trường hợp.

Dựa trên các công thức này cũng có thể tạo ra sự kết hợp với các chất có hoạt tính trừ sâu khác, ví dụ như thuốc trừ sâu, thuốc diệt ve, thuốc diệt cỏ và thuốc diệt nấm, cũng như với các chất an toàn, phân bón và/hoặc các chất điều chỉnh tăng trưởng, ví dụ ở dạng hỗn hợp sẵn có hoặc hỗn hợp trộn lẫn.

Các hợp chất hoạt tính thích hợp mà có thể được kết hợp với các hợp chất hoạt tính theo sáng chế trong chế phẩm hỗn hợp hoặc trong bể trộn là, ví dụ, các hợp chất hoạt tính đã biết được mô tả trong ví dụ *World Herbicide New Product Technology Handbook*, China Agricultural Science and Farming Techniques Press, 2010,9 và trong các tài liệu chuyên ngành được liệt kê trong đó. Ví dụ các hợp chất hoạt tính sau đây có thể được đề cập đến như thuốc diệt cỏ mà có thể được kết hợp với hợp chất có công thức I (lưu ý: các hợp chất được gọi bằng "tên thông dụng" theo Tổ chức Quốc tế về Tiêu chuẩn hoá (ISO) hoặc bằng tên gọi hóa học, nếu thích hợp cùng với mã số thông thường): acetoclo, butaclo, alaclo, propisoclo, metolaclo, s-metolaclo, pretilaclo, propaclo, ethaclo, napropamit, napropamit quay từ phải sang trái R, propanil, mefenacet, diphenamit, diflufenican, ethaproclo, beflubutamit, bromobutit, dimethenamit,

dimethenamit-P, etobenzanit, flufenacet, thenylclo, metazaclo, isoxaben, flamprop-M-metyl, flamprop-M-propyl, allidoclo, pethoxamit, cloanocryl, cyprazin, mefluidit, monalit, delaclo, prynaclo, terbuclo, xylaclo, dimethaclo, cisanilit, trimexaclo, clomeprop, propyzamit, pentanoclo, carbetamit, benzoylprop-etyl, cyprazole, butenaclo, tebutam, benzipram, 1379, dichlofluanit, naproanilit, diethatyl-etyl, naptalam, flufenacet, benzadox, clothiamit, clophthalimit, isocarbamit, picolinafen, atrazin, simazin, prometryn, cyanatryn, simetryn, ametryn, propazin, dipropetryn, SSH-108, terbutryn, terbuthylazin, triaziflam, cyprazin, proglinazin, trietazin, prometon, simeton, aziprotryn, desmetryn, dimethametryn, procyazin, mesoprazin, sebuthylazin, secbumeton, terbumeton, methoprotryn, cyanatryn, ipazin, cloazin, atraton, pendimethalin, eglinazin, axit cyanuric, indaziflam, closulfuron, metsulfuron-metyl, bensulfuron metyl, cloimuron-etyl, tribenuron-metyl, thifensulfuron-metyl, pyrazosulfuron-etyl, mesosulfuron, iodosulfuron-metyl natri, foramsulfuron, cinosulfuron, triasulfuron, sulfometuron metyl, nicosulfuron, ethametsulfuron-metyl, amidosulfuron, etoxysulfuron, xyclosulfamuron, rimsulfuron, azimsulfuron, flzasulfuron, monosulfuron, monosulfuron-este, flucarbazon-natri, flupyrsulfuron-metyl, halosulfuron-metyl, oxasulfuron, imazosulfuron, primisulfuron, propoxycarbazon, prosulfuron, sulfosulfuron, trifloxysulfuron, triflusulfuron-metyl, tritosulfuron, natri metsulfuron metyl, flucetosulfuron, HNPC-C, orthosulfamuron, propyrisulfuron, metazosulfuron, aciflofen, fomesafen, lactofen, floglycofen, oxyflofen, clonitrofen, aclonifen, etoxyfen-etyl, bifenox, nitroflofen, chlometoxyfen, flodifen, flonitrofen, furyloxyfen, nitrofen, TOPE, DMNP, PPG1013, AKH-7088, halosafen, clotoluron, isoproturon, linuron, diuron, dymron, fluometuron, benzthiazuron, metabenzthiazuron, cumyluron, etidimuron, isouron, tebuthiuron, buturon, clobromuron, metyldymron, phenobenzuron, SK-85, metobromuron, metoxuron, afesin, monuron, siduron, fenuron, fluothiuron, neburon, cloxuron, noruron, isonoruron, 3-xyclooctyl-1, thiazfluron, tebuthiuron, difenoxuron, parafluron,

metylamin tribunil, karbutilat, trimeturon, dimefuron, monisouron, anisuron, methiuron, cloeturon, tetrafluron, phenmedipham, phenmedipham-etyl, desmedipham, asulam, terbucarb, barban, propham, clopropham, rowmat, swep, clobufam, carboxazol, cloprocarb, fenasulam, BCPC, CPPC, carbasulam, butylat, benthicarb, vernolat, molinat, triallat, dimepiperat, esprocarb, pyributicarb, xycloat, avadex, EPTC, ethiolat, orbencarb, pebulat, prosulfocarb, tiocarbazil, CDEC, dimexano, isopolinat, methiobencarb, 2,4-D butyl este, MCPA-Na, 2,4-D isooctyl este, MCPA isooctyl este, muối natri 2,4-D, muối dimetylamin 2,4-D, MCPA-thioetyl, MCPA, axit 2,4-D propionic, muối axit propionic 2,4-D cao, axit butyric 2,4-D, axit propionic MCPA, muối axit propionic MCPA, axit butyric MCPA, axit propionic 2,4,5-D, 2,4,5-D, axit butyric 2,4,5-D, muối amin MCPA, dicamba, erbon, clofenac, saison, TBA, cloamben, metoxy-TBA, diclofop-metyl, fluazifop-butyl, fluazifop-p-butyl, haloxyfop-metyl, haloxyfop-P, quizalofop-etyl, quizalofop-p-etyl, fenoxaprop-ethy, fenoxaprop-p-etyl, propaquizafop, cyhalofop-butyl, metamifop, clodinafop-propargyl, fenthiafop-etyl, cloazifop-propynyl, poppenate-metyl, trifopsim, isoxapyrifop, paraquat, diquat, oryzalin, ethalfluralin, isopropalin, nitratin, profluralin, prodinamin, benfluralin, flucloalin, dinitramina, dipropalin, clonidin, methalpropalin, dinoprop, glyphosat, anilofos, amoni glufosinat, amiprofos-metyl, sulphosat, piperophos, bialaphos-natri, bensulit, butamifos, phocarb, 2,4-DEP, H-9201, zytron, imazapyr, imazethapyr, imazaquin, imazamox, muối amoni imazamox, imazapic, imazamethabenz-metyl, fluroxypyr, fluroxypyr isooctyl este, clopyralit, picloram, trichlopyr, dithiopyr, haloxydin, 3,5,6-triclo-2-pyridinol, thiazopyr, fluridon, aminopyralit, diflufenzopyr, triclopyr-butetyl, Clodinat, setoxydim, clethodim, xycloxydim, alloxydim, clefoxydim, butroxydim, tralkoxydim, tepraloxym, buthidazol, metribuzin, hexazinon, metamitron, ethiozin, ametrion, amibuzin, bromoxynil, bromoxynil octanoat, ioxynil octanoat, ioxynil, dichlobenil, diphenatril, pyraclonil, cloxynil, iodobonil,

flumetsulam, florasulam, penoxsulam, metosulam, cloransulam-metyl, diclosulam, pyroxsulam, benfuresat, bispyribac-natri, pyribenzoxim, pyriftalit, pyriminobac-metyl, pyriothiobac-natri, benzobicylon, mesotrion, sulcotrion, tembotrion, tefuryltrion, bixyclopyron, ketodpiradox, isoxaflutol, clomazon, fenoxasulfon, methiozolin, fluazolat, pyraflufen-etyl, pyrazolynat, difenzoquat, pyrazoxyfen, benzofenap, nipyraclufen, pyrasulfotol, topramezon, pyroxasulfon, cafenstrol, flupoxam, aminotriazol, amicarbazon, azafenidin, carfentrazon-etyl, sulfentrazon, bencarbazon, benzfendizon, butafenacil, bromacil, isocil, lenacil, terbacil, flupropacil, cinidon-etyl, flumiclorac-pentyl, flumioxazin, propyzamit, MK-129, flumezin, pentaclophenol, dinoseb, dinoterb, dinoterb axetat, dinosam, DNOC, clonitrophen, medinoterb axetat, dinofenat, oxadiargyl, oxadiazon, pentoxazon, Flufenacet, fluthiacet-metyl, fentrazamit, flufenpyr-etyl, pyrazon, brompyrazon, metflurazon, kusakira, dimidazon, oxapyrazon, norflurazon, pyridafol, quinclorac, quinmerac, bentazon, pyridat, oxaziclomefon, benazolin, clomazon, cinmetylin, ZJ0702, pyribambenz-propyl, indanofan, natri cloat, dalapon, axit tricloaxetic, axit monocloaxetic, hexacloaxeton, flupropanat, cyperquat, bromofenoxim, epronaz, methazol, flurtamon, benfuresat, ethofumesat, tioclorim, clothal, flocloidon, tavrion, acrolein, bentranil, tridiphan, clofenpropmetyl, thidiarizonamin, phenisopham, busoxinon, metoxyphenon, saflufenacil, clacyfos, clopon, alorac, diethamquat, etnipromit, iprymidam, ipfencarbazon, thiencarbazon-metyl, pyrimisulfan, cloflurazol, tripropindan, sulglycapin, prosulfalin, cambendiclo, aminoxyclopyraclo, rodethanil, benoxacor, fenclorim, flurazol, fencloazol-etyl, cloquintocet-mexyl, oxabetrinil, MG/91, cyometrinil, DKA-24, mefenpyr-dietyl, furilazol, fluxofenim, isoxadifen-etyl, diclomit, halauxifen-metyl, DOW848, UBH-509, D489, LS 82-556, KPP-300, NC-324, NC-330, KH-218, DPX-N8189, SC-0744, DOWCO535, DK-8910, V-53482, PP-600, MBH-001, KIH-9201, ET-751, KIH-6127 và KIH-2023.

Để sử dụng, các công thức được trình bày trong dạng có sẵn thương mại, nếu thích hợp, được pha loãng theo cách thông thường, ví dụ bằng cách sử dụng nước trong trường hợp bột có thể làm ướt, chất cô đặc có thể nhũ tương hóa, chất phân tán và hạt có thể phân tán trong nước. Các sản phẩm ở dạng bụi, hạt để bón cho đất hoặc để giao rắc và các dung dịch có thể phun được thường không được pha loãng thêm với các chất trợ khác trước khi sử dụng. Tỷ lệ ứng dụng các hợp chất có công thức I đòi hỏi khác nhau với các điều kiện bên ngoài, chẳng hạn nhiệt độ, độ ẩm, bản chất của thuốc diệt cỏ được sử dụng và các điều kiện tương tự. Nó có thể thay đổi trong giới hạn rộng, ví dụ giữa 0,001 và 1,0 kg/ha hoặc nhiều hơn hợp chất hoạt tính, nhưng tốt hơn là giữa 0,005 và 750 g/ha, đặc biệt nằm giữa 0,005 và 250 g/ha.

Mô tả chi tiết phương thức thực hiện sáng chế

Các phương án dưới đây được sử dụng để minh họa sáng chế này một cách chi tiết và không được coi là giới hạn với sáng chế theo cách bất kỳ. Phạm vi của sáng chế sẽ được giải thích thông qua các yêu cầu bảo hộ.

Phương pháp điều chế hợp chất của sáng chế sẽ được giải thích chi tiết trong quy trình và phương án sau đây. Nguyên liệu có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế nhờ phương pháp đã biết được báo cáo trong tài liệu chuyên ngành hoặc được chỉ ra trong quá trình. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cần hiểu rằng hợp chất của sáng chế cũng có thể được tổng hợp bằng con đường tổng hợp khác. Mặc dù các nguyên liệu và điều kiện phản ứng chi tiết trong quy trình tổng hợp được giải thích trong đoạn sau đây, vẫn sẽ dễ dàng được thay thế bởi các nguyên liệu và điều kiện tương tự khác. Chất đồng phân của hợp chất, ví dụ, được tạo ra với sự thay đổi của phương pháp chuẩn bị của sáng chế này được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, phương pháp điều chế sau đây có thể còn được biến đổi theo phân mô tả của sáng chế bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thông thường được biết đến bởi người

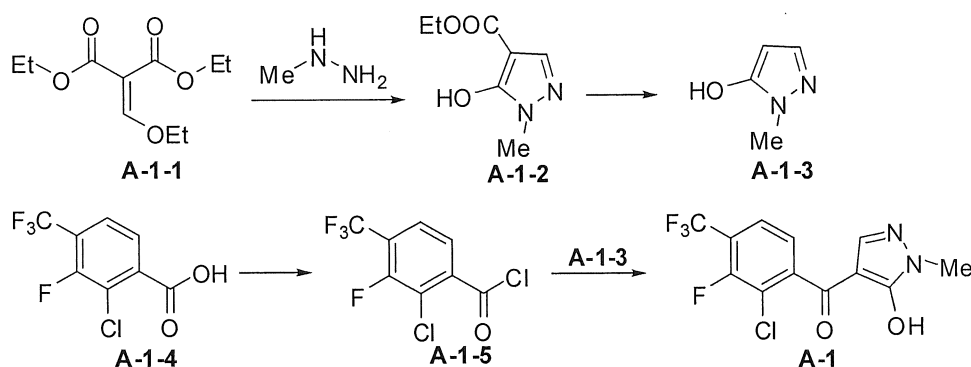
có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, bảo vệ nhóm thích hợp trong quá trình phản ứng, v.v.

Theo quan điểm kinh tế và đa dạng của hợp chất, phương pháp áp dụng sau đây có thể được sử dụng để cải thiện thêm kiến thức về phương pháp điều chế của sáng chế. Nguyên liệu cụ thể, phân loại và điều kiện đã được xác định để giải thích thêm về sáng chế này, không phải là bất kỳ giới hạn nào trong phạm vi hợp lý của nó. Các chất phản ứng của hợp chất tổng hợp sau đây được trình bày trong bảng có thể được mua trên thị trường hoặc được điều chế một cách dễ dàng bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong đó điều kiện $^1\text{H-NMR}$ như sau: $^1\text{H-NMR}$ được xác định bởi AVANCE AV-500 Nuclear Magnetic Resonance (NMR), TMS là tiêu chuẩn quốc tế. Phổ khối lượng được xác định bằng quang phổ kế khối lượng Shimadzu-2010A.

Phương án ví dụ để điều chế chất trung gian (A-1~4);

1. Tổng hợp

(2-clo-3-flo-4-triflometylphenyl)-(5-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metano
n (A-1);



115g dung dịch methylhydrazin 40% được trộn với 400ml nước, và được làm lạnh đến nhiệt độ $0\sim 5^{\circ}\text{C}$, sau đó được nhỏ giọt từ từ vào 216g diethyl etoxymetylenmalonat (A-1-1) cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 6 giwof sau khi bổ sung, và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng (RT).

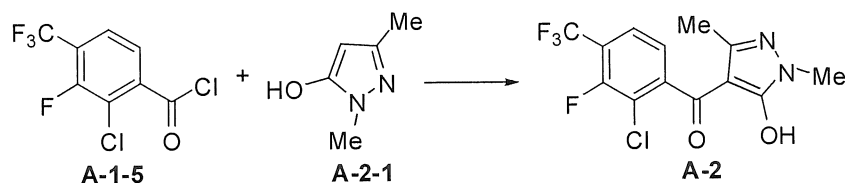
để kết tủa một lượng lớn chất rắn. Sản phẩm thô được thu hồi bằng cách lọc hút. Sản phẩm thô thu được được kết tinh lại bằng etanol để thu 75g chất rắn màu trắng (A-1-2) với hiệu suất 44,1% và độ tinh khiết HPLC 97,02%.

22g NaOH được hòa tan trong 300ml nước, và được bổ sung vào 42,5g chất trung gian (A-1-2) cùng với khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 40 °C, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được bổ sung 55ml axit clohydric đặc, và sau đó được đun nóng đến hồi lưu và phản ứng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách cho bay hơi. Phần cặn được bổ sung vào 200ml rượu etyl tuyệt đối và được khuấy kỹ lưỡng. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 24g chất rắn màu trắng nhạt (A-1-3) với hiệu suất 98,0% và độ tinh khiết HPLC 96,50%.

5,1g axit 2-clo-3-flo-4-triflometylbenzoic (A-1-4) được trộn với 10ml thionyl clorua, hỗn hợp được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 1 giờ, và sau đó được làm bay hơi để loại bỏ thionyl clorua còn dư để thu 5,5g 2-clo-3-flo-4-triflometylphenylformyl clorua (A-1-5) dưới dạng chất lỏng màu vàng sáng với hiệu suất 100%. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

9ml triethylamin và 2,5g 2-metyl-2H-pyrazol-3-ol (A-1-3) được hòa tan trong 30ml 1,2-dicloetan, và được làm lạnh đến nhiệt độ -5 °C. Dung dịch chứa 5,5g 2-clo-3-flo-4-triflometylbenzoyl clorua (A-1-5) được điều chế ở trên trong 20ml 1,2- dicloetan được bổ sung từng giọt, nhiệt độ được kiểm soát để không cao hơn 5 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào axit clohydric loãng để điều chỉnh độ pH đến khoảng 2~3. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa liên tục với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô đặc để thu được 6g chất rắn màu vàng (A-1) với hiệu suất 86,9% và độ tinh khiết HPLC 95,10%.

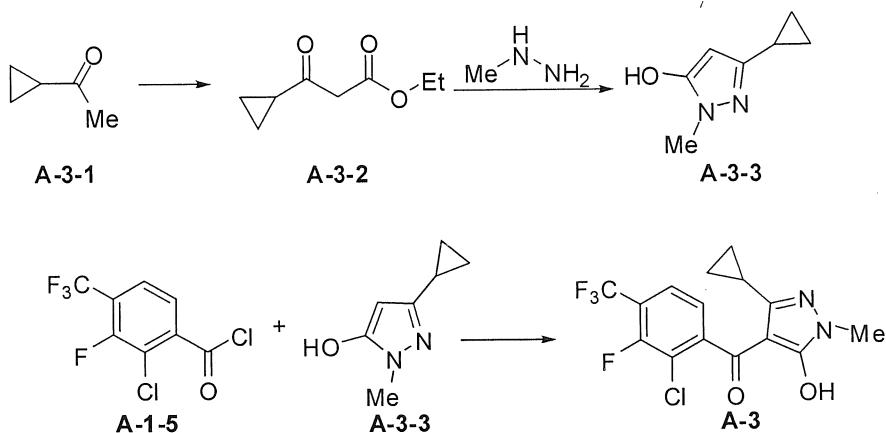
2. Tổng hợp (2-clo-3-flo-4-triflometylphenyl)-(5-hydroxy-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon (A-2):



9ml trietylamin và 2,4g 2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ol (A-2-1) được hòa tan trong 20ml 1,2-dicloetan, và được làm lạnh đến nhiệt độ -5°C . Dung dịch 5,2g 2-clo-3-flo-4-triflometylbenzoyl clorua (A-1-5) đã điều chế ở trên trong 5ml 1,2- dicloetan được bổ sung từng giọt. Nhiệt độ được kiểm soát để không cao hơn 5°C . Sau khi bổ sung, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 1ml axeton xyanohydrin được bổ sung vào dung dịch phản ứng, được đun nóng đến $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ và được khuấy qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, axit clohydric loãng được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 2~3, sau đó được tách ra. Pha hữu cơ được rửa liên tục với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô đặc để thu 4,3g chất rắn màu vàng (A-2) với hiệu suất 63,7% và độ tinh khiết HPLC 98,28%.

3. Tổng hợp

(2-clo-3-flo-4-triflometylphenyl)-(5-hydroxy-1-metyl-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon (A-3):

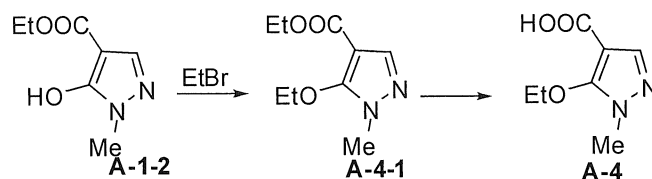


48g natri tert-butoxit được bổ sung vào 500ml toluen, làm lạnh đến 10 °C, và được bổ sung từng giọt bằng 225g dimetyl carbonat. 75,7g xyclopropyl etanon được bổ sung từng giọt sau khi khuấy trong 30 phút. Nhiệt độ phản ứng được kiểm soát để không cao hơn 15 °C. Dung dịch phản ứng được khuấy thêm 30 phút nữa sau khi bổ sung, sau đó được đun nóng đến nhiệt độ 75 °C và được phản ứng qua đêm. Dung dịch phản ứng được rót vào 500ml nước đá sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, axit clohydric được sử dụng để điều chỉnh độ pH đến khoảng 1~2. Hỗn hợp thu được được tách ra, pha hữu cơ được rửa liên tục với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô đặc để thu 83g mỡ màu da cam (A-3-2) với hiệu suất 60% và độ tinh khiết 93%.

115g dung dịch metylhydrazin 40% và 140g chất trung gian (A-3-2) được trộn với 500ml rượu etyl. Hỗn hợp được khuấy và hồi lưu trong 4 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi đã được bốc hơi bằng cách giải nén. Phần cặn được kết tinh lại trong rượu-axit axetic để thu 50g chất rắn màu vàng (A-3-3) với hiệu suất 40,2% và độ tinh khiết HPLC bằng 95%.

10g trietylamin và 9,3g 2-metyl-5-xyclopropyl pyrazol-2H-3-ol (A-3-3) được hòa tan trong 50ml 1,2-dicloetan và được làm lạnh đến nhiệt độ -5 °C. Dung dịch chứa 16,1g 2-clo-3-flo-4-triflometylbenzoyl clorua (A-1-5) đã điều chế ở trên trong 25ml 1,2-dicloetan được bổ sung vào từng giọt, nhiệt độ được kiểm soát để không cao hơn 5 °C. Sau khi bổ sung, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 9g trietylamin và 1ml axeton xyanohydrin được bổ sung vào, sau đó đun nóng đến nhiệt độ 50~60 °C và khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, axit clohydric được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến khoảng 2~3 và được tách ra. Pha hữu cơ được rửa liên tục với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô đặc để thu 20g chất rắn màu vàng (A-3) với hiệu suất 89,2% và độ tinh khiết HPLC 99,30%.

4. Tổng hợp axit 1-metyl-5-etyoxyl-pyrazol-4-formic (A-4).

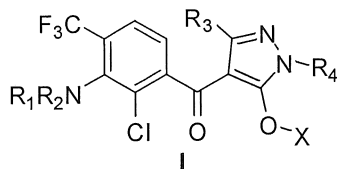


17g 1-metyl-5-hydroxyl-pyrazol-4-etyl format (A-1-2) được hòa tan trong 150ml DMF. 13,8g kali carbonat khan được bổ sung dưới điều kiện khuấy và sau đó 16,5g bromoetan được bổ sung vào từng giọt. Sau khi bổ sung, dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được rót vào 1,5L nước và được khuấy liên tục, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô đặc dưới áp suất giảm để thu 19,8g mỡ màu da cam (A-4-1) với hiệu suất 100%. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp ở bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

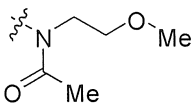
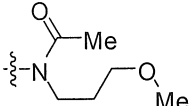
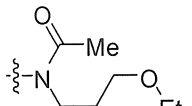
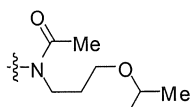
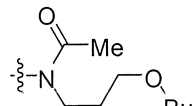
8g NaOH được hòa tan trong 50ml nước. 19g 1-metyl-5-etyoxyl-pyrazol-4-etyl format (A-4-1) được bổ sung chậm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, và sau đó axit clohydric 3N được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 2~3. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch và được chiết. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô đặc để thu 13g chất rắn màu trắng (A-4) với hiệu suất 79,7% và độ tinh khiết HPLC bằng 95,3%.

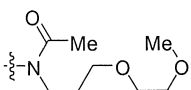
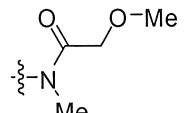
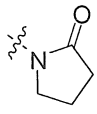
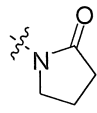
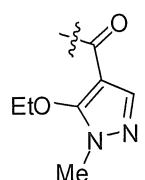
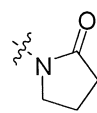
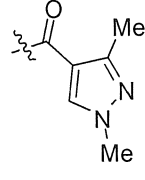
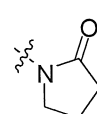
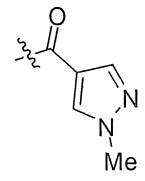
Điều chế các hợp chất nhắm đích của sáng chế:

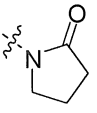
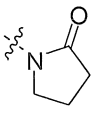
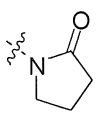
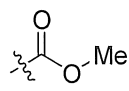
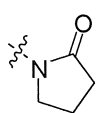
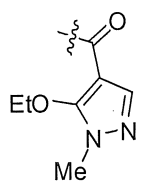
Bảng dưới đây chỉ ra một chuỗi các hợp chất với các công thức sau được điều chế theo các phương pháp của sáng chế, sử dụng các hợp chất đã điều chế thông qua các phương pháp mô tả ở trên làm nguyên liệu thô.

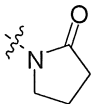
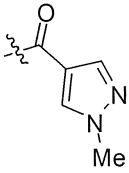
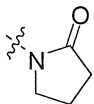
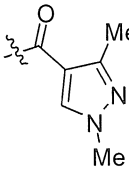
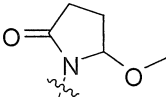
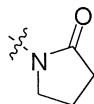
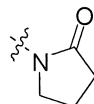
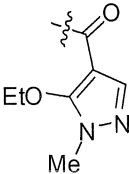


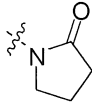
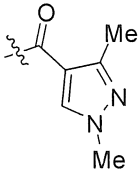
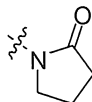
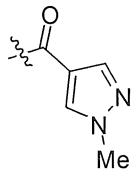
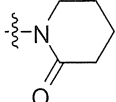
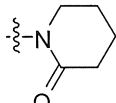
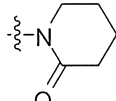
ID của hợp chất	R ₁ R ₂ N=	R ₃ =	R ₄ =	X=	HNMR
001		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,41 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,56 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
002		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 9,87 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,05 (s 6H).
003		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,79 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,18 (s 3H).
004		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,77 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,02 (s 6H).
005		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,74 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,39 (t, J=54,0Hz, 1H), 4,71-4,22 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
006		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,76 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (s, 3H),

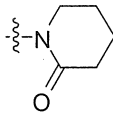
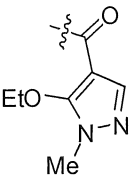
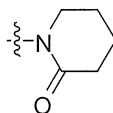
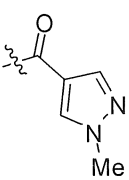
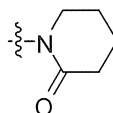
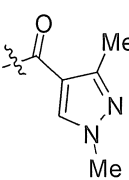
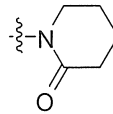
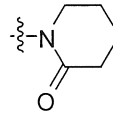
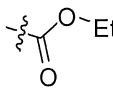
					1,45-0,91 (m, 7H).
007		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,77 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,80-3,60 (m, 7H), 3,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
008		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,75 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H).
009		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,75 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,54 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,66-1,33 (m, 5H).
010		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,75 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,45- 4,39 (m, 2H), 3,39-3,22 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,18 (d, J=7,0Hz, 6H).
011		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,75 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,68-1,51 (m, 6H), 1,02 (t, J=6,5Hz, 3H).

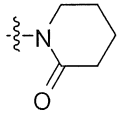
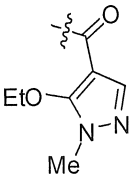
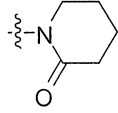
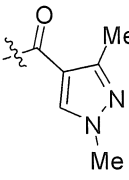
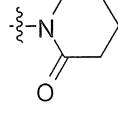
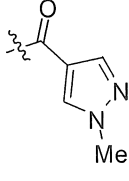
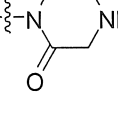
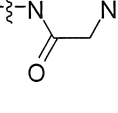
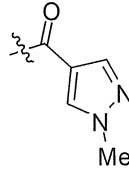
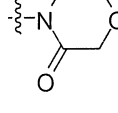
012		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,75 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 12H), 2,42 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H).
013		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,78 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).
014		H	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, $J=6,5\text{ Hz}$, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H).
015		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 4,42 (q, $J=7,0\text{ Hz}$, 2H), 3,70-3,60 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 1,35 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H).
016		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H).
017		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 3,85 (s, 3H),

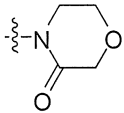
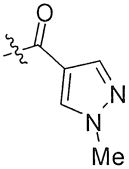
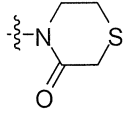
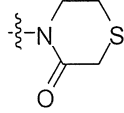
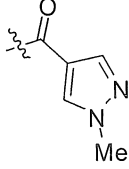
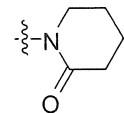
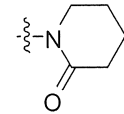
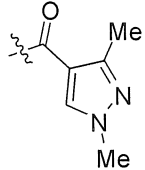
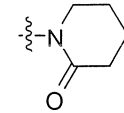
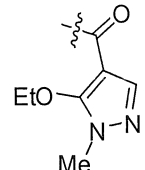
					3,70-3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, J=6,5Hz, 2H), 2,36-2,21 (m, 2H).
018		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, J=6,5Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 5H).
019		Me	Me	EtSO ₂ -	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,45 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, J=6,5Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 5H), 1,35 (t, J=7,0Hz, 3H).
020		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, J=6,5Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 5H).
021		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,40 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,54 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,44 (t, J=6,5Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 5H), 1,33 (t, J=7,0Hz, 3H).

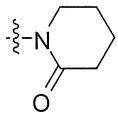
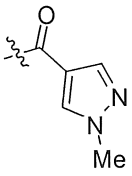
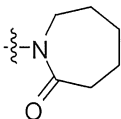
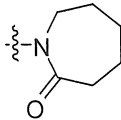
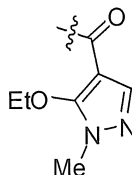
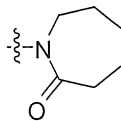
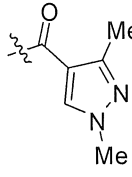
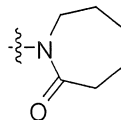
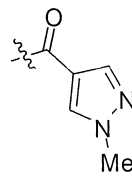
022		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,55 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,35-2,15 (m, 5H).
023		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,46-2,20 (m, 10H).
024		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,92 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 4,99-4,86 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,56-2,01 (m, 7H).
025			Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,83 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,61 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,60-2,44 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,41-0,61 (m, 4H).
026			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,88-7,80 (m, 2H), 7,61 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 4,42 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 3,70-3,54 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44-2,20 (m, 3H), 1,41-0,61 (m, 4H), 1,35 (t, $J=6,5\text{ Hz}$, 3H).

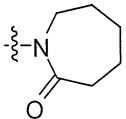
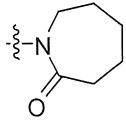
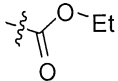
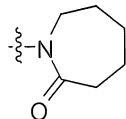
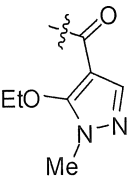
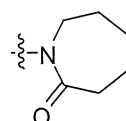
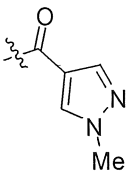
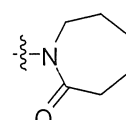
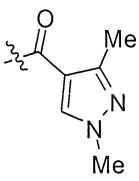
027			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 3H), 1,41-0,61 (m, 4H).
028			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,61 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,45-2,09 (m, 5H), 1,41-0,61 (m, 4H).
029		H	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 5H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H).
030		H	Me	Ac-	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 5H), 2,25-2,06 (m, 5H), 1,68-1,40 (m, 4H).
031		H	Me	EtSO ₂ -	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 7H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,33 (t, J=7,0Hz, 3H).

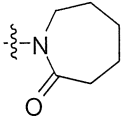
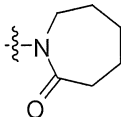
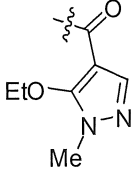
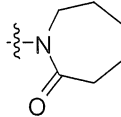
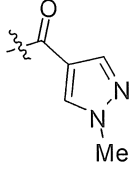
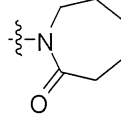
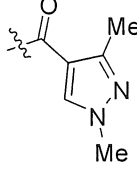
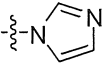
032		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,41 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 5H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H).
033		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 5H), 2,46-2,43 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H).
034		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 5H), 2,46-2,43 (m, 5H), 1,68-1,40 (m, 4H).
035		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,65 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,39-3,31 (m, 5H), 2,46- 2,43 (m, 5H), 1,68-1,40 (m, 4H).
036		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,65 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,35 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 5H), 2,46-2,43 (m, 5H), 1,68-1,30 (m, 7H).

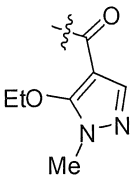
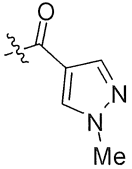
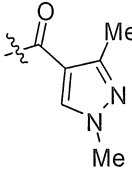
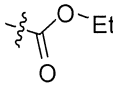
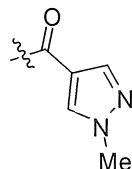
037		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,41 (q, <i>J</i> =7,0Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 8H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35 (t, <i>J</i> =7,0Hz, 3H).
038		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,46 (s, 1H) 3,76 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 8H), 2,46-2,43 (m, 5H), 1,68-1,40 (m, 4H).
039		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 5H), 2,46-2,35 (m, 5H), 1,68-1,40 (m, 4H).
040		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,66 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,51-3,32 (m, 7H), 2,86- 2,66 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).
041		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53-3,30 (m, 7H), 2,90-2,66 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).
042		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,65 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,66-3,32 (m, 9H), 2,55 (s, 3H).

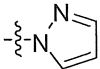
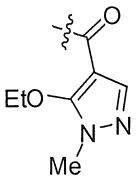
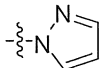
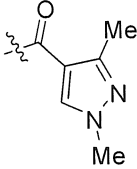
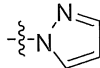
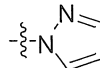
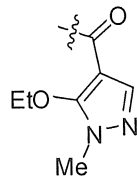
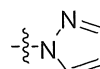
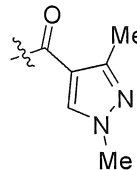
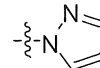
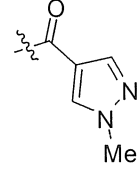
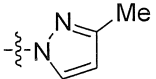
043		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72-3,30 (m, 9H), 2,53 (s, 3H).
044		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,64 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,75-3,37 (m, 9H), 2,52 (s, 3H).
045		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,38 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81-3,38 (m, 9H), 2,50 (s, 3H).
046			Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,68 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,68-0,61 (m, 8H).
047			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 5H), 1,68-0,61 (m, 8H).
048			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,40 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H),

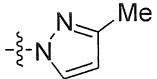
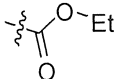
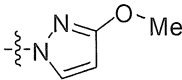
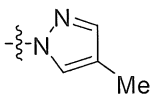
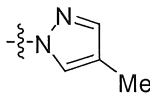
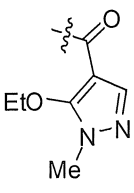
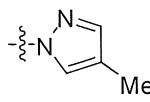
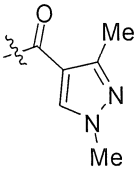
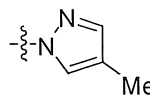
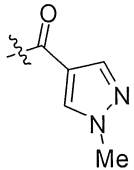
					1,68-0,61 (m, 11H).
049			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,33 (s, 1H), 7,85-7,68 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 1,68-0,61 (m, 8H).
050		H	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 5H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35-1,24 (m, 2H).
051		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,85 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J= 7,5Hz, 1H), 4,45 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 5H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 9H).
052		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,22 (m, 6H),
053		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 5H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 6H).

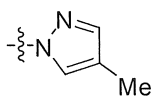
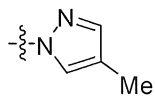
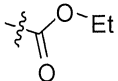
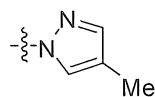
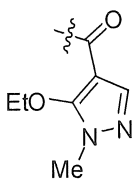
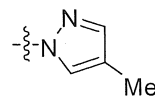
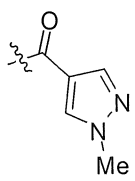
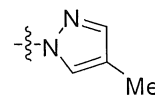
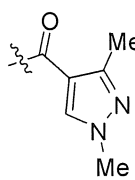
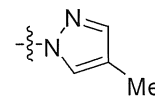
054		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,60-3,50 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 6H).
055		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,21 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,18 (m, 9H).
056		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,93-7,85 (m, 2H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,42 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35-1,24 (m, 5H).
057		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,55 (d, J= 7,5Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 6H).
058		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 6H).

059			Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,76 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35-0,61 (m, 6H).
060			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,39 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35-0,61 (m, 9H).
061			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35-0,61 (m, 6H).
062			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35-0,61 (m, 6H).
063		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,98-7,71 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

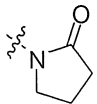
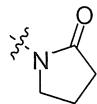
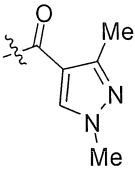
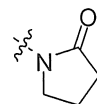
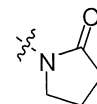
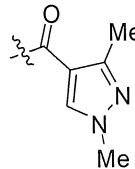
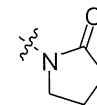
064		H	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,71 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 3,72(s, 3H).
065		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,03 (s, 1H), 7,95-7,70 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,40 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,0Hz, 3H).
066		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,03 (s, 1H), 7,95-7,70 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
067		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72(s, 3H), 2,46 (s, 3H).
068		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,71 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 3,66(s, 3H), 2,46 (s, 3H).
069		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,69 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 4,25 (q, J= 7,0Hz, 2H), 3,64(s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0Hz, 3H).
070		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

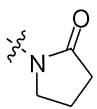
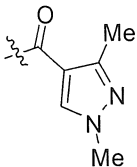
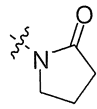
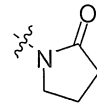
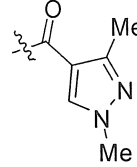
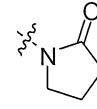
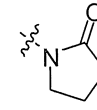
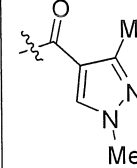
071		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,69 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,42 (q, J= 7,0Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H).
072		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).
073			Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,92-7,63 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,42-0,65 (m, 4H).
074			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,95-7,63 (m, 5H), 6,58 (m, 1H), 4,41 (q, J= 7,0Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,42-0,65 (m, 7H).
075			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,92-7,63 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,42-0,65 (m, 4H).
076			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 7,92-7,63 (m, 5H), 6,58 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,42-0,62 (m, 4H).
077		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,69-7,60 (m,

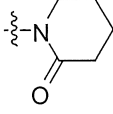
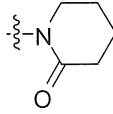
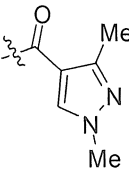
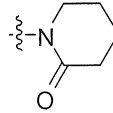
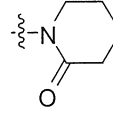
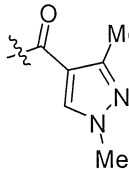
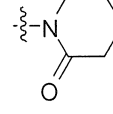
					1H), 6,58-6,22 (m, 1H), 3,51-3,31 (m, 3H), 2,41-2,23 (m, 6H).
078		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,88-7,80 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 1H), 6,55-6,21 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,51-3,31 (m, 3H), 2,41-2,23 (m, 6H), 1,39-1,29 (m, 3H).
079		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,89-7,81 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
080		H	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,03 (s, 1H), 7,95-7,55 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
081		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,03 (s, 1H), 7,95-7,55 (m, 5H), 4,44 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0Hz, 3H).
082		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,55 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
083		H	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98-7,51 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 3H),

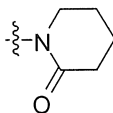
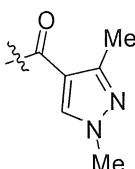
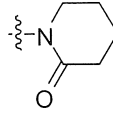
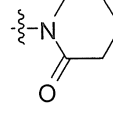
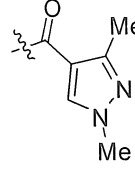
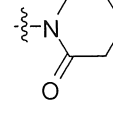
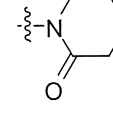
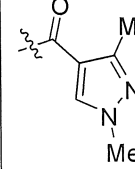
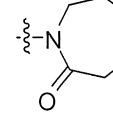
					2,10 (s, 3H).
084		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
085		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 3,82-3,56 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,0Hz, 3H).
086		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,95 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 4,41 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0Hz, 3H).
087		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,35 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,69-7,60 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).
088		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
089			Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,81-7,63 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,92-2,58 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,42-0,65 (m, 4H).

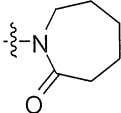
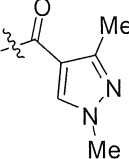
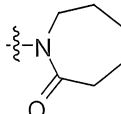
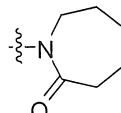
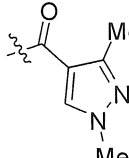
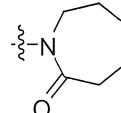
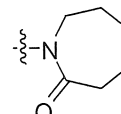
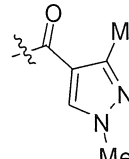
090			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,13 (s, 1H), 7,81-7,63 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,44-0,60 (m, 4H).
091			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,62 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,90-2,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,40-0,60 (m, 4H).
092			Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,95 (s, 1H), 7,81-7,63 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,40 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92-2,58 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,45-0,62 (m, 7H).
093		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).
094		Me	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,86 (s, 3H).
095		Me	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

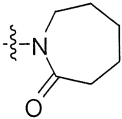
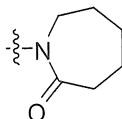
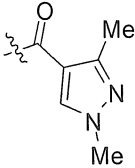
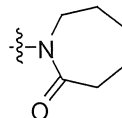
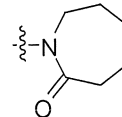
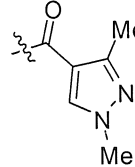
096		H	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,88 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,99 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,44-2,21 (m, 4H), 1,41 (t, J=6,5Hz, 3H).
097		H	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,03 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73-3,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (t, J=6,5Hz, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,39 (t, J=6,5Hz, 3H).
098		Me	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,99 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,71 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,44 (t, J= 6,5Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 5H), 1,40 (t, J=6,5Hz, 3H).
099		Me	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,12-3,94 (m, 5H), 3,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,48-2,18 (m, 10H), 1,36 (t, J=6,5Hz, 3H).
100		Et	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,90 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,5Hz, 1H), 3,78-3,42 (m, 5H), 3,21 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,38-2,10 (m, 4H), 1,31 (t, J=6,5Hz, 3H).

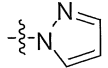
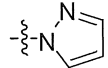
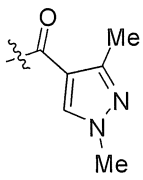
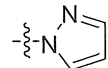
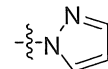
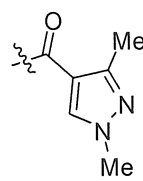
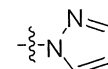
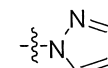
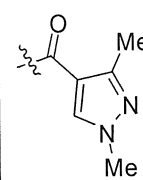
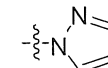
101		Et	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78-3,42 (m, 5H), 3,21 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,38-2,10 (m, 4H), 1,31 (t, <i>J</i> =6,5Hz, 3H).
102		Et	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,88 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 3,99 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 3,78-3,40 (m, 2H), 3,20 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 2,39-2,10 (m, 4H), 1,36-1,15 (m, 6H).
103		Et	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 4,02-3,90 (m, 5H), 3,81-3,41 (m, 2H), 3,21 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,39-2,05 (m, 4H), 1,36-1,18 (m, 6H).
104			Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,83 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 3,99 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 3,70-3,54 (m, 2H), 2,60-2,44 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,44-0,59 (m, 7H).
105			Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,00 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 2H), 2,60-2,50 (m,

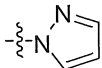
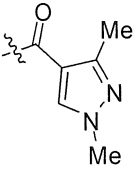
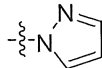
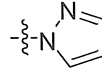
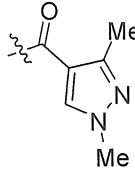
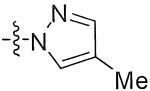
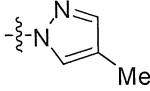
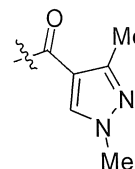
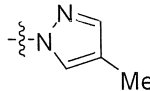
					2H), 2,44 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 3H), 1,41-0,61 (m, 7H).
106		H	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,01 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,25-2,07 (m, 2H), 1,68-1,31 (m, 7H).
107		H	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,99 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 5H), 1,68-1,30 (m, 7H).
108		Me	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,65 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,02 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 5H), 1,68-1,32 (m, 7H).
109		Me	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,05 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,41-3,30 (m, 5H), 2,46-2,43 (m, 5H), 1,68-1,30 (m, 7H).
110		Et	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,68 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,41-3,30 (m, 7H), 2,45- 2,33 (m, 2H), 1,68-1,30 (m, 7H).

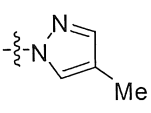
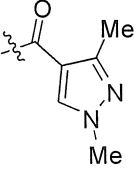
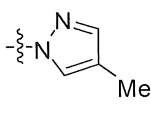
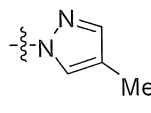
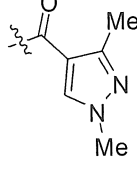
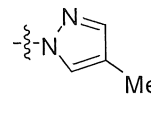
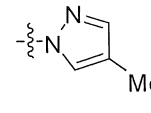
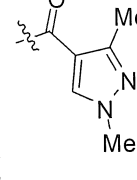
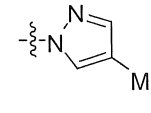
111		Et	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,19 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 7H), 2,48-2,38 (m, 5H), 1,68-1,28 (m, 7H).
112		Et	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,71 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 4H), 3,39-3,21 (m, 2H), 2,46-2,25 (m, 4H), 1,68-1,30 (m, 8H).
113		Et	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,19 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 7H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 7H), 1,68-1,30 (m, 8H).
114			Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,68 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,00 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 2H), 1,68-0,61 (m, 11H).
115			Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,12-3,95 (m, 5H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 5H), 1,68-0,61 (m, 11H).
116		H	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, <i>J</i> =7,5Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,02 (q, <i>J</i> =6,5Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H),

					2,25-2,01 (m, 4H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35 (t, J=6,5Hz, 3H).
117		H	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,10-4,01 (m, 5H), 3,60- 3,51 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,26-2,01 (m, 4H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,35 (t, J=6,5Hz, 3H).
118		Me	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,00 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 4H), 1,68-1,24 (m, 7H).
119		Me	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,08-3,96 (m, 5H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28-2,03 (m, 4H), 1,69-1,26 (m, 7H).
120		Et	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,69 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 9H).
121		Et	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 5H), 2,69 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,51 (s, 3H),

					2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 9H).
122		Et	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 4,01 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,69 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,27-2,01 (m, 2H), 1,69- 1,25 (m, 12H).
123		Et	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 4,06-3,95 (m, 5H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,69 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,45 (s, 3H); 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 12H).
124			Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,76 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 3,99 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,90- 2,75 (m, 1H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,37-0,61 (m, 9H).
125			Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J=7,5\text{ Hz}$, 1H), 3,99 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,01 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,38-0,61 (m, 9H).

126		H	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,71 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 3,97 (q, J=6,5Hz, 2H), 1,35 (t, J=6,5Hz, 3H).
127		H	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 4,01 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,33 (t, J=6,5Hz, 3H).
128		Me	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,96-7,71 (m, 4H), 6,56 (m, 1H), 4,00 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,33 (t, J=6,5Hz, 3H).
129		Me	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,96-7,71 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 3,99 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,5Hz, 3H).
130		Et	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,02-7,76 (m, 4H), 6,61 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,15 (q, J=6,5Hz, 2H), 1,34 (t, J=6,5Hz, 3H).
131		Et	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,21 (s, 1H), 8,02-7,76 (m, 4H), 6,61 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,15 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (t, J=6,5Hz, 3H).
132		Et	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,02-7,76 (m, 4H), 6,61 (m, 1H), 3,96 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,15 (q,

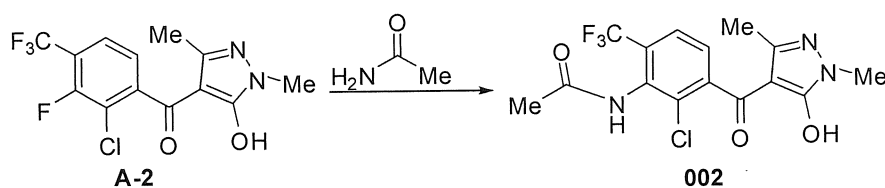
					J=6,5Hz, 2H), 1,36-1,30 (m, 6H).
133		Et	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,25 (s, 1H), 8,02-7,70 (m, 4H), 6,61 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 5H), 3,17 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,38-1,30 (m, 6H).
134			Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,92-7,63 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 3,98 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,42-0,65 (m, 7H).
135			Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,92-7,63 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 4,00 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,42-0,65 (m, 7H).
136		H	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,03 (s, 1H), 7,95-7,55 (m, 4H), 4,00 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,35 (t, J=6,5Hz, 3H).
137		H	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95-7,50 (m, 4H), 3,99 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,33 (t, J=6,5Hz, 3H).
138		Me	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 3,99 (q, J=6,5Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t, J=6,5Hz, 3H).

139		Me	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,15 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 3,98 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 3H).
140		Et	Me	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,88-7,81 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 3H).
141		Et	Me		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,21 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 3H).
142		Et	Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,88-7,81 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 4,00 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 3,18 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (m, 6H).
143		Et	Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,22 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 5H), 3,18 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (m, 6H).
144			Et	H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,81-7,63 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,05 (q, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,92-2,58

					(m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,42-0,65 (m, 7H).
145			Et		[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 8,13 (s, 1H), 7,81-7,63 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,05 (q, J=6,5Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,92-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,42-0,65 (m, 7H).
146				H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,70 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,02-3,83 (m, 5H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,70-0,65 (m, 12H).
147				H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,74 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,5Hz, 1H), 4,05-3,85 (m, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,68-0,65 (m, 14H).
148				H	[DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz] δ 7,70 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,01-,86 (m, 2H), 2,52-2,01 (m, 6H), 1,69-0,50 (m, 10H).

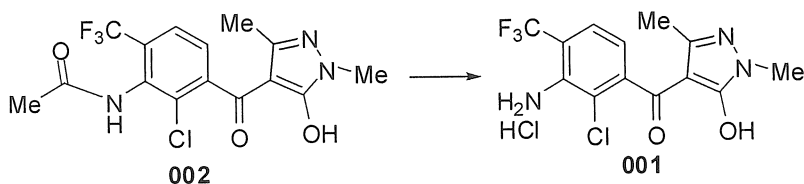
Các phương án về các hợp chất điển hình như sau:

1. Điều chế hợp chất 002



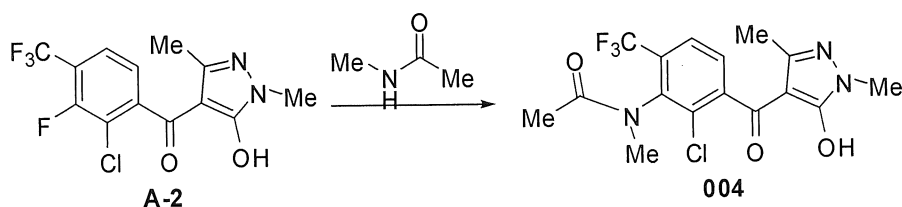
7g axetamit được hòa tan trong 100ml DMF và được làm lạnh đến 0°C. 5g 60% NaH được bổ sung vào và được khuấy trong 1 giờ, tiếp theo bổ sung 15g chất trung gian (A-2). Dung dịch phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ 55°C và được khuấy cho đến khi các nguyên liệu thô được tiêu thụ hoàn toàn. Sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Axit clohydric loãng được bổ sung vào phần còn lại để điều chỉnh độ pH đến khoảng 2~3 và kết tủa chất rắn. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc hút. Bánh lọc được sấy để thu 14g chất rắn màu trắng nhạt (002) với hiệu suất 82,8% và độ tinh khiết HPLC bằng 99,03%.

2. Điều chế hợp chất 001



3g chất trung gian (002), 40ml axit clohydric đặc và 30ml nước được trộn với 10ml etanol 95%, sau đó được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi để thu 2,9g chất rắn màu vàng nhạt (001) với hiệu suất 98,0% và độ tinh khiết HPLC 91,41%.

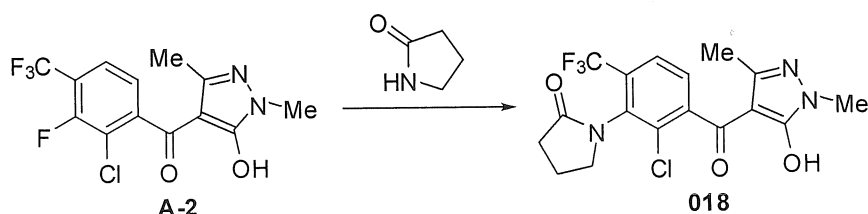
3. Điều chế hợp chất 004



0,8g N-metyl axetamit được hòa tan với 10ml DMF và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. 0,5g NaH 60% được bổ sung vào, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 1,5g chất trung gian (A-2) được bổ sung vào. Dung dịch phản ứng được đun nóng đến 55 °C và được khuấy cho đến khi các nguyên

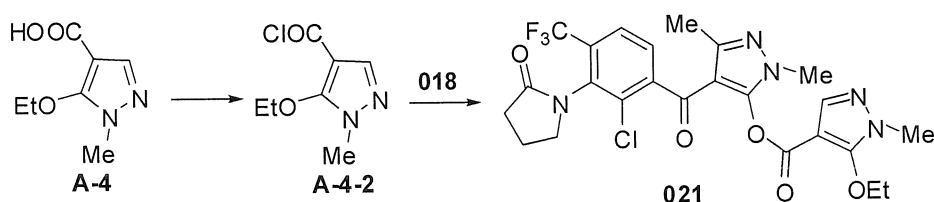
liệu thô được tiêu thụ hoàn toàn. Sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Axit clohydric loãng được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 2~3 và kết tủa chất rắn. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc hút. Bánh lọc được sấy khô để thu 1,1g chất rắn màu vàng nhạt (004) với hiệu suất 62,7% và độ tinh khiết HPLC bằng 72,19%.

4. Điều chế hợp chất 018



0,5g NaH 60% được bổ sung vào 10ml DMF và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. 1,1g 2- pyrrolidon được bổ sung vào. Dung dịch phản ứng được khuấy 1 giờ, tiếp theo là bổ sung 1,5g chất trung gian (A-2). Dung dịch phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ 55~60 °C và phản ứng trong 3 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Axit clohydric loãng được bổ sung vào dung dịch phản ứng để điều chỉnh độ pH đến 2~3. Dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô cạn để thu 1,3g chất rắn màu vàng nhạt (018) với hiệu suất 71,9% và độ tinh khiết HPLC bằng 96,02%.

5. Điều chế hợp chất 021.

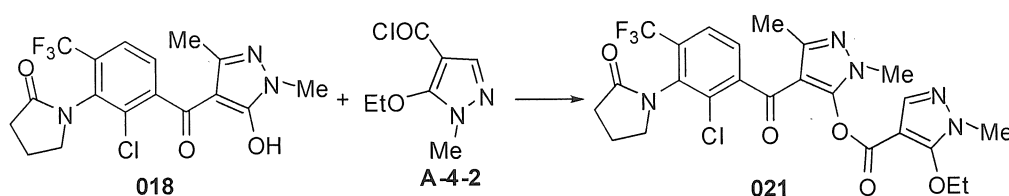


5g chất trung gian (A-4) được trộn với 15ml sulfoxit clorua và được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sulfoxit clorua còn dư được loại bỏ dưới

áp suất giảm để thu 5g chất lỏng màu vàng nhạt (A-4-2). Hiệu suất bằng 90,4%. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

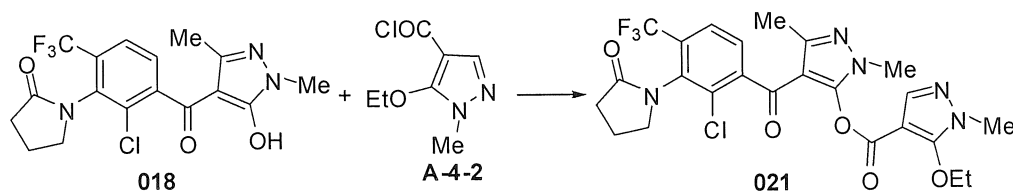
2g chất trung gian (018) được hòa tan trong 10ml DMF, và 1,4g kali carbonat khan được bổ sung vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 2ml dung dịch DMF hòa tan với 1g chất trung gian (A-4-2) được bổ sung vào từng giọt và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng sau khi bổ sung. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước, axit clohydric 5%, dung dịch kali carbonat 5%, nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô cạn để thu 2,2g chất rắn màu vàng (021) với hiệu suất 79,6% và độ tinh khiết HPLC bằng 85,38%.

6. Điều chế hợp chất 021



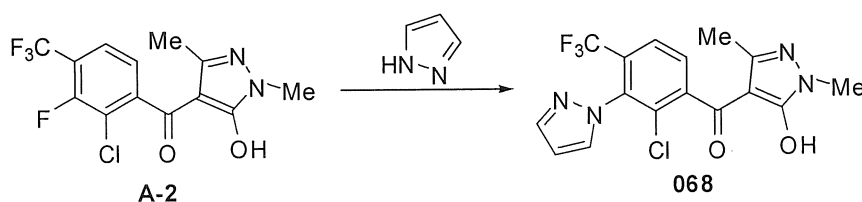
2g chất trung gian (018) được hòa tan trong 10ml axetonitril và 1,5g triethylamin được bổ sung vào. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và 2ml dung dịch axetonitril hòa tan với 1g chất trung gian (A-4-2) được bổ sung vào từng giọt, và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng sau khi bổ sung. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước, axit clohydric 5%, dung dịch kali carbonat 5%, nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô cạn để thu 2,1g chất rắn màu vàng (021) với hiệu suất 75,8% và độ tinh khiết HPLC bằng 83,10%.

7. Điều chế hợp chất 021.



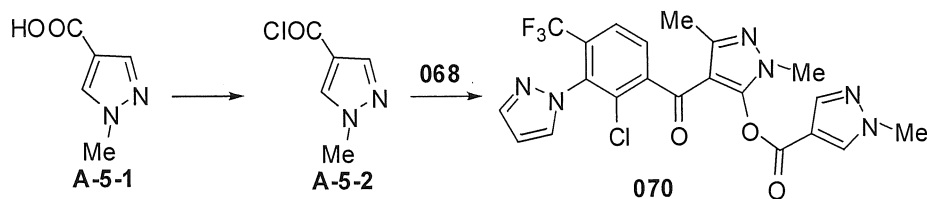
2g chất trung gian (018) được hòa tan trong 10ml axetonitril, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, tiếp theo bổ sung 0,5g NaH 60%. 2ml dung dịch axetonitril với 1g chất trung gian (A-4-2) được bổ sung vào từng giọt sau khi được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước, axit clohydric 5%, dung dịch kali carbonat 5%, nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô cạn để thu 2,1g chất rắn màu vàng (021) với hiệu suất 75,8% và độ tinh khiết HPLC bằng 80,15%.

8. Điều chế hợp chất 068.



0,8g pyrazol được hòa tan trong 10ml axetonitril. Sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0 °C tiếp theo là bổ sung 0,5g NaH 60%, và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung 1,5g chất trung gian (A-2) và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Axit clohydric được bổ sung vào dung dịch phản ứng để điều chỉnh độ pH đến 2~3 và kết tủa chất rắn. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc hút, sau đó được sấy khô để tạo ra 1,8g chất rắn màu trắng (068) với hiệu suất 99% và độ tinh khiết HPLC bằng 96,90%.

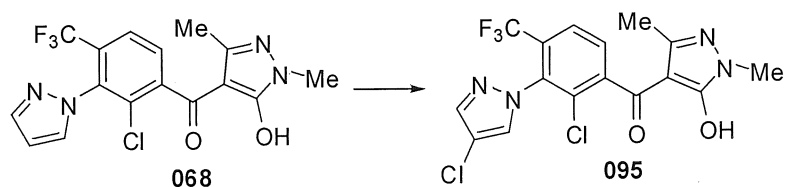
9. Điều chế hợp chất 070.



5g axit 1-metylpirazol-4-formic được trộn lẫn với 10ml sulfoxit clorua. Hỗn hợp được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sulfoxit clorua còn dư được loại bỏ bằng cách chưng cất ở áp suất giảm để thu 5g chất rắn màu nâu sẫm (A-5-2). Hiệu suất bằng 86,0%. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

1,9g chất trung gian (068) được hòa tan trong 10ml DMF tiếp theo là bổ sung 1,4g kali carbonat khan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó 2ml dung dịch DMF với 0,8g hợp chất (A-5-2) được bổ sung vào, và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước, axit clohydric 5%, dung dịch kali carbonat 5%, nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô cạn để thu 2,0g chất rắn màu vàng (070) với hiệu suất 81,1% và độ tinh khiết HPLC bằng 74,87%.

10. Điều chế hợp chất 095.



1,2g chất trung gian (068) được hòa tan trong 12ml nước. 5ml dung dịch natri hypoclorua được bổ sung chậm vào từng giọt cùng với khuấy. Sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Axit clohydric loãng được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 2~3, và được chiết bằng dicloetan. Pha hữu cơ được rửa

lần lượt với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô và cô cạn để thu 0,4g chất rắn màu vàng (095) với hiệu suất 30,7% và độ tinh khiết HPLC bằng 82,63%.

Đánh giá hoạt tính sinh học:

Tiêu chuẩn mức độ hoạt động của việc hủy diệt cây trồng gây hại (tức là tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng) như sau:

Mức 10: chết hoàn toàn;

Mức 9: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 95%;

Mức 8: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 90%;

Mức 7: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 80%;

Mức 6: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 70%;

Mức 5: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 60%;

Mức 4: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 50%;

Mức 3: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng trên 20%;

Mức 2: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng nằm trong khoảng 5%-20%;

Mức 1: tỉ lệ kiểm soát tăng trưởng dưới 5%;

Tỷ lệ kiểm soát tăng trưởng được mô tả ở trên là tỷ lệ kiểm soát trọng lượng tươi.

Hạt giống cỏ dại một lá mầm và hai lá mầm và hạt giống cây trồng chính (lúa mì, ngô, lúa, đậu nành, bông, hạt có dầu, kê và mùa miến) được đưa vào một chậu nhựa chứa đầy đất. Sau đó được phủ 0,5-2 cm đất, các hạt giống được phép phát triển trong môi trường nhà kính tốt. Các cây thử nghiệm được xử lý ở giai đoạn 4-5 lá vào lúc 2-3 tuần sau khi gieo. Các hợp chất thử nghiệm của

sáng chế được hòa tan lần lượt với axeton, sau đó được bổ sung 80 chất nhũ tương hóa và được pha loãng bằng một lượng nước nhất định đến một nồng độ nhất định. Dung dịch được phun vào các cây trồng bằng bình phun. Sau đó các cây trồng được thu hoạch sau 3 tuần trong nhà kính. Kết quả thí nghiệm về hiệu quả kiểm soát cỏ dại sau 3 tuần được nêu trong bảng 1.

Bảng 1: Thí nghiệm về hiệu quả kiểm soát cỏ dại trong giai đoạn sau khi đâm chồi

ID hợp chất	Cỏ lồng vực	Cỏ thân bò	Cỏ đuôi cáo xanh	Cây cải hoang	Cây cối xay	Cây đơn buốt	Ngô	Lúa mì	Lúa
1	6	1	6	9	9	8		0	4
2	8	4	7	9	10	8		5	7
4	4	4	1	9	9	9		0	5
5	10	2	5	10	10	10		0	7
6	10	2	3	5	0	5		0	1
8	10	3	10	0	3	10		0	0
9	10	1	9	0	2	5		0	5
10	6	1	5	0	0	5		0	0
11	1	1	1	0	0	5		0	0
12	9	1	2	0	10	10		0	0
14	5	10	10	10	7	8	8	3	3
15	5	9	10	9	8	8	9	2	2
16	10	10	10	10	10	5	3	3	4
17	6	10	10		10	5	4	1	7
18	8	10	10	10	9	10		3	
19	9	9	10	9	10	9		0	7
20	10	10	10	9	10	9		0	8
21	6	7	10		9		3	3	5
23	10	10	10	10	10	10	5	4	4
25	6	6	10	10	10	8	4	3	6

26	6	10	10		10	5	4	4	8
27	7	8	10	7	10	8	4	3	7
28	5	4	1	10	10	7	1	0	1
29	5	7	9	7	7	7	7	3	1
30	5	8	9	10	6	5	9	4	1
31	5	9	10	8	7	6	9	3	1
32	9	10	10	10	10	6	4	1	8
33	9	9	10	10	10	9	3	2	8
34	10	10	5	10	9	4	3	1	3
35	7	8	10	9	9	9		0	6
36	7	5	10	5	5	6	0	3	8
37	10	6	10	10	10	10	0	0	3
38	9	6	10	10	10	2	0	1	6
39	10	9	10	10	10	2	2		6
46	6	6	10	10	10	2	4	0	5
48	6	7	8	10	10	4	3	1	5
49	6	6	9	10	10	4	2	3	7
50	2	3	7	5	9	3	3	0	0
51	6	5	0	10	10	2	2	0	1
52	5	4	1	10	10	1	1	0	1
54	6	1	5	9	9	9		0	4
55	8	4	9	2	10	10	0	0	6
56	5	3	1	10	10	5	0	0	3
57	4	1	1	10	10	5	0	0	3
58	4	1	1	10	10	4	1	0	2
59	6	5	9	10	10		1	2	3
60	5	3	1	10	10	7	0	0	1
61	5	4	1	10	10	7	1	0	1
62	7	8	3	10	10		1	3	5
63	1	0	1	9	10	10		0	
64	5	7	10	9	10	7	7	3	2
65	7	8	10	9	9	7	9	3	3

66	6	6	10		10	6	3	0	3
67	7	7	10	10	10		3	0	3
68	10	5	10	9	10	10		3	5
69	6	3	10	0	10	10	0	0	5
70	6	4	9	5	10	5	3	0	3
71	6	4	8	10	10	7	1	0	1
72	6	4	10	10	10		3	0	4
73	5	5	10	7	10	2	3	1	8
74	6	4	9	10	10	4	3	1	9
75	6	4	10	10	10		3	2	7
76	7	5	10		10	4	4	2	9
77	10	4	7	10	10	9		0	6
78	7	4	7	0	10	10	0	0	4
80	5	6	10	7	7	8	3	2	1
81	10	7	8	10	10	10	2	0	3
82	10	6	10	10	9	4	3	0	3
83	6	6	8		10	5	4	0	2
84	10	8	10	9	10	10		0	7
85	9	8	10	2	10	10	0	0	6
86	5	4	2	10	10	6	0	0	2
87	6	9	10		10	5	4	0	6
88	10	9	10	10	10	4	0	0	
89	5	1	2	9	10	3	1	0	1
90	6	1	2	10	10		1	0	2
91	6	2	7		10	5	1	1	6
92	6	3	8	10	10	8	2	1	2
93	5	2	2	0	5	5		0	0
94	1	3	1	0	3	2	1	0	0
95	1	1	1	0	0			0	6
96	10	5	10	10	10	10	0	1	9
97	10	3	10	10	10	10	1	1	7
99	10	10	10	10	3	10	4	4	10

100	10	3	10	10	9	9	2	2	10
101	10	4	10	10	10	9	2	3	10
104	10	9	10	10	10	7	4	5	10
105	10	10	10	10	9	10	5	5	10
106	10	6	3	5	7	6	3	3	9
107	10	8	10	6	10	9	5	5	8
110	9	2	10	10	9	5	0	2	10
111	10	3	2	10	10	4	1	1	10
112	10	6	5	2	5	1	3	3	7
115	9	2	10	10	10	6	3	1	8
117	10	3	10	5	9	10	0	0	9
118	9	1	10	5	0	1	2	1	1
119	10	5	9	10	3	5	3	1	6
120	10	1	7	10	4	4	1	1	5
121	10	4	9	10	5	3	1	1	6
122	9	3	10	0	5	5	0	1	5
123	10	3	6	3	10	7	4	1	7
125	8	10	10	4	10	10	5	2	10
127	10	3	10	10	10	10	1	1	7
128	10	1	10	7	3	6	0	0	5
129	10	0	10	10	3	9	3	1	6
130	10	3	10	10	0	3	4	2	7
131	10	3	10	10	10	10	4	0	10
132	9	3	10	0	5	5	0	1	5
133	10	2	8	4	10	8	4	2	8
134	6	2	10	10	10	9	3	1	10
136	10	7	10	10	10	10	1	1	10
137	10	7	10	8	10	10	5	3	8
138	10	5	10	10	0	5	2	1	7
139	10	8	10	10	3	5	4	2	9
140	8	1	7	10	10	8	0	0	10
141	9	3	7	10	9	7	0	1	10

142	10	2	6	3	5	5	3	2	7
144	10	2	9	2	10	10	0	0	8
145	10	4	8	1	4	10	0	1	9

Lưu ý: 1) Khoảng trắng thể hiện dữ liệu không được thử nghiệm; 2) Tỷ lệ áp dụng là 250g/ha thành phần hoạt chất, với 450kg/ha nước bổ sung.

Từ thí nghiệm đã chỉ ra rằng hợp chất của sáng chế thường có hiệu quả kiểm soát cỏ dại tốt, đặc biệt đối với các loài cỏ dại dạng cỏ chủ yếu chẳng hạn cỏ lồng vực, cỏ có thân bò và cỏ đuôi cáo, v.v. và các loại cỏ dại có lá rộng chủ yếu chẳng hạn cây cối xay, cây cải hoang và cây đơn buốt, v.v., xuất hiện rộng rãi ở các cánh đồng ngô, lúa và lúa mì, và có giá trị thương mại tuyệt vời. Trên tất cả, lưu ý rằng hợp chất của sáng chế có hoạt tính rất cao đối với cỏ dại lá rộng, có khả năng đề kháng với chất ức chế ALS, như cây cải hoang, flixweed, cây rau tề, corn gromwell, cây cỏ ngỗng và cây tình thảo, v.v..

Với việc áp dụng thuốc diệt cỏ ức chế ALS (ví dụ, mesosulfuron, flucarbazon-natri, pyroxsulam và closulfuron, v.v.) và thuốc diệt cỏ ức chế ACCase, cỏ dại dạng cỏ kháng thuốc diệt cỏ ở cánh đồng lúa mì tăng lên và mang đến thách thức to lớn ở Trung Quốc, Úc và Châu Âu. Hiện nay, hầu hết các chất diệt cỏ thông thường thể hiện hoạt tính diệt cỏ bằng hai cơ chế này. Vì vậy việc tìm kiếm các chất diệt cỏ mới hoạt động thông qua một cơ chế khác sẽ mang lại những phương án thay thế mới và có giá trị thương mại và xã hội to lớn. Sau khi sàng lọc, rất ngạc nhiên khi thấy rằng nhiều hợp chất của sáng chế đã có tác dụng kiểm soát tuyệt vời đối với *alopecurus japonicas* từ quận Tianchang của tỉnh Anhui, Trung Quốc, mà đều kháng cả thuốc diệt cỏ ức chế ALS và thuốc diệt cỏ ức chế ACCase, và có độ chọn lọc tốt ở cùng thời điểm.

Các hạt giống của *alopecurus japonicas*, flixweed, cây rau tề, corn gromwell, cây tình thảo, *beckmannia syzigachne*, và rơm rạ hàng năm và các hạt giống lúa mì được đặt trong một chậu nhựa chứa đầy đất, và sau đó được phủ bằng 0,5-2cm đất, các hạt giống được phép phát triển trong môi trường nhà

kính. Các cây thử nghiệm được xử lý ở giai đoạn 4 lá vào lúc 2-3 tuần sau khi gieo. Các hợp chất thử nghiệm của sáng chế được hòa tan lần lượt với axeton, sau đó được bổ sung chất nhũ tương hóa metyl oleat và được pha loãng bằng một lượng nước nhất định đến một nồng độ nhất định. Dung dịch được phun vào các cây trồng bằng bình phun. Sau đó các cây trồng được thu hoạch sau 4 tuần trong nhà kính. Kết quả thí nghiệm về hiệu quả kiểm soát cỏ dại sau 4 tuần được nêu trong bảng 2 và bảng 3.

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm của alopecurus japonicas trong một phần cánh đồng lúa mì sau khi áp dụng 250g/ha hợp chất hoạt tính.

ID hợp chất	Alopecurus japonicas				Lúa mì				
	1g/ mu	2g/ mu	4g/ mu	8g/m u	2g/m u	4g/m u	8g/m u	16g/m u	32g/m u
19	1	4	6	6	0	0	2	3	4
20	1	6	6	8	1	3	3	4	4
21	2	6	10	10	0	1	4	4	4
23	1	6	8	10	1	2	3	4	4
26	8	10	10	10	1	3	8	8	8
27	6	10	10	10	1	4	4	4	5
35	0	2	6	6	0	0	0	0	0
46	6	9	10	10	0	0	0	0	1
48	8	10	10	10	0	0	0	1	4
49	8	9	10	10	0	1	1	3	3
115	4	6	10	10	0	1	3	4	4

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm của cỏ dại lá rộng trong một phần cánh đồng lúa mì sau khi áp dụng 250g/ha hợp chất hoạt tính.

ID hợp chất	Cây rau tề	flixweed	corn gromwell	Cây tình thảo	Lúa mì
5	10	10	10	10	0
28	10	10	10	10	0
37	10	10	10	10	0
46	10	10	10	10	0
51	10	10	10	10	0
52	10	10	10	10	0
56	10	10	10	10	0
48	10	10	10	10	0
58	10	10	10	10	0
60	10	10	10	10	0
61	10	10	10	10	0
67	10	10	10	10	0
71	10	10	10	10	0
72	10	10	10	10	0
81	10	10	10	10	0
82	10	10	10	10	0
86	10	10	10	10	0
88	10	10	10	10	0
90	10	10	10	10	0
92	10	10	10	10	1

96	10	10	10	10	1
111	10	10	10	10	1
119	10	10	10	10	1
120	10	10	10	10	1
121	10	10	10	10	1
129	10	10	10	10	1
131	10	10	10	10	0
134	10	10	10	10	1
138	10	10	10	10	1
140	10	10	10	10	0
141	10	10	10	10	1
146	10	10	10	9	0
147	10	10	10	9	0
148	10	10	10	10	1

Lưu ý: Cỏ dại *alopecurus japonicas* và *beckmannia syzigachne* được thu thập từ quận Tianchang của tỉnh Anhui, Trung Quốc. Chúng được thử nghiệm để kháng tỉ lệ áp dụng của các thuốc diệt cỏ được đánh dấu chẳng hạn mesosulfuron và clodinafop, v.v. Flixweed, cây rau tề, corn gromwell và cây tình thảo được thu thập từ Jining của tỉnh Shandong. . Chúng được thử nghiệm để kháng tỉ lệ áp dụng của các thuốc diệt cỏ ức chế ALS chẳng hạn tribenuron-metyl và florasulam, v.v.

Đánh giá an toàn lúa cấy và đánh giá hiệu quả kiểm soát cỏ dại trong ruộng lúa:

Đất ruộng lúa được nạp vào một chậu 1/1.000.000 ha. Các hạt giống cây cỏ lồng vực, cây cói dùi bắc, cây đơn kim ba lá và cây từ cô được gieo và nhẹ nhàng phủ đất, sau đó để đứng yên trong nhà kính trong trạng thái 0,5-1cm

nước lưu trữ. Củ của cây từ cô được trồng trong ngày tiếp theo hoặc 2 ngày sau đó. Sau đó giữ ở mức 3-4cm nước lưu trữ. Cỏ dại được xử lý bằng cách nhỏ các chất pha loãng WP hoặc nước SC được điều chế theo phương pháp điều chế thông thường các hợp chất của sáng chế bằng pipet một cách đồng nhất để đạt được một lượng hiệu quả cụ thể khi cỏ lồng vực, cây cói dùi bắc và cây đơn kim ba lá đạt đến giai đoạn 0,5 lá và cây từ cô đạt đến thời điểm giai đoạn lá chính.

Ngoài ra, đất ruộng lúa mà được nạp vào chậu 1/1.000.000 ha được san phẳng để giữ nước ở độ sâu 3-4cm. Lúa ở giai đoạn 3 lá (lúa japonica) được cấy ở độ sâu 3cm trong ngày tiếp theo. Hợp chất của sáng chế được xử lý theo cách tương tự sau 5 ngày cấy.

Điều kiện sinh sản của cây cỏ lồng vực, cây cói dùi bắc, cây đơn kim ba lá và cây từ cô sau 14 ngày xử lý với hợp chất của sáng chế và điều kiện sinh sản của lúa sau 21 ngày xử lý với hợp chất của sáng chế tương ứng bằng mắt thường. Việc đánh giá hiệu quả kiểm soát với mức tiêu chuẩn hoạt động 1-10, được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4: Kết quả thử nghiệm của đồng lúa cấy (125g/ha ai)

ID hợp chất	Cỏ lồng vực	Cây cói dùi bắc	Cây từ cô	Cây đơn kim ba lá	Lúa
1	10	10	9	8	0
23	10	10	10	10	0
25	9	10	10	8	0
35	8	10	9	9	0
37	10	10	10	10	2
54	8	9	9	9	2
65	9	9	9	8	3

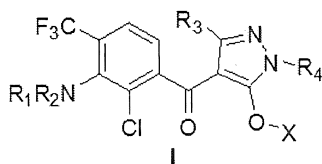
68	10	9	10	10	1
71	10	10	10	8	0
77	10	10	10	9	1
81	10	10	10	10	1
92	10	10	10	9	0
128	10	10	8	6	1
129	10	10	10	10	2

Lưu ý: hạt giống cây cỏ lồng vực, cây cói dùi bắc, cây từ cô và cây đơn kim ba lá tất cả được thu thập từ tỉnh Heilongjiang, Trung Quốc. Các loại cỏ dại được thử nghiệm để kháng tỉ lệ áp dụng thông thường của pyrazosulfuron-etyl.

Ở cùng thời điểm, sau một số thử nghiệm đã tìm thấy rằng hợp chất của sáng chế có độ chọn lọc tốt đối với nhiều loại cỏ họ hòa thảo chẳng hạn cỏ nhung, cỏ bermuda, cỏ roi, cỏ xanh, rơm rạ và cỏ seashore paspalum v.v, và có khả năng kiểm soát nhiều loại cỏ dại dạng cỏ và cỏ dại lá rộng quan trọng. Hợp chất của sáng chế cũng thể hiện độ chọn lọc tuyệt vời và có giá trị thương mại trong các thử nghiệm trên đậu nành, bông, hướng dương có dầu, khoai tây, cây ăn quả và rau trong các phương pháp áp dụng thuốc diệt cỏ khác nhau.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất pyrazolon có công thức I hoặc muối của nó:



trong đó, R_1R_2N là nhóm dị vòng chứa nitơ có 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1-3 nguyên tố khác loại; hoặc,

R_1 và R_2 mỗi nhóm là hydro, C_{1-8} alkyl, alkyl được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, alkenyl, alkynyl, C_{1-4} axyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi C_{1-4} alkyl;

R_3 là hydro, C_{1-4} alkyl, alkenyl, alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc C_{3-6} xycloalkyl được thế bởi C_{1-4} alkyl;

R_4 là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl hoặc xyclopropyl;

X là hydro, $-S(O)_nR^6$, $-R^7$ hoặc nhóm dị vòng có 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, trong đó, n là 1, 2 hoặc 3, R^6 là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, và R^7 là alkyl, aryl, alkyl axyl hoặc aroyl được thế hoặc không được thế.

2. Hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ,

R_1R_2N là pyrazolyl được thế bởi halogen, alkyl hoặc alkoxy, hoặc nhóm lactam có 4-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 0-2 nguyên tố khác loại được chọn từ O, S và N; hoặc,

một trong hai nhóm R_1 và R_2 là C_{1-4} axyl chứa O, S hoặc N, được thế hoặc không được thế bởi halogen, và nhóm kia là hydro, C_{1-8} alkyl và alkyl được thế

chứa 1-4 nguyên tố khác loại, alkenyl, alkynyl, C₃₋₆ xycloalkyl không được thế hoặc C₃₋₆ xycloalkyl được thế bởi C₁₋₄ alkyl;

R₃ là hydro, C₁₋₄ alkyl, alkenyl, alkynyl, C₃₋₆ xycloalkyl không được thế hoặc C₃₋₆ xycloalkyl được thế bởi C₁₋₄ alkyl;

R₄ là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl hoặc xyclopropyl;

X là hydro, -S(O)_nR⁶, -R⁷ hoặc heteroaryl có 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, trong đó n là 1, 2 hoặc 3, R⁶ là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, và R⁷ là alkyl, aryl, alkyl axyl hoặc aroyl được thế hoặc không được thế.

3. Hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc điểm 2, được đặc trưng ở chỗ,

R₁R₂N là pyrazolyl được thế bởi halogen, alkyl hoặc alkoxy, nhóm lactam có 4-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 0-2 nguyên tố khác loại được chọn từ O, S và N; hoặc

một trong hai nhóm R₁ và R₂ là C₁₋₄ axyl chứa O, S hoặc N, không được thế hoặc được thế bởi halogen, và nhóm kia là hydro, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkyl được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại, C₃₋₆ xycloalkyl không được thế hoặc C₃₋₆ xycloalkyl được thế bởi C₁₋₄ alkyl;

R₃ là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

R₄ là metyl, etyl hoặc isopropyl;

X là hydro, -SO₂R⁶, hoặc -(C=O)R⁸, trong đó R⁶ là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, R⁸ là alkoxy, aryloxy, alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm dị vòng có 3-8 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1-4 nguyên tố khác loại.

4. Hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc điểm 2, được đặc trưng ở chỗ,

R_1R_2N là nhóm được chọn từ nhóm butyrolactam, nhóm valeroalctam, nhóm caprolactam, nhóm oenantholactam, nhóm piperazinon, nhóm morpholinon, nhóm thiomorpholinon, imidazolyl và pyrazolyl, mỗi nhóm trong số đó không được thế hoặc được thế trên vòng bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, metyl, etyl, metoxyl và etoxyl; hoặc

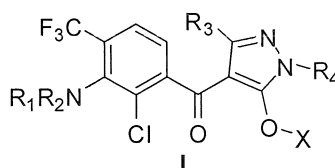
R_1 là axetyl, floaxetyl, difloaxetyl, trifloaxetyl, metoxy axetyl, etoxy axetyl, metoxy propionyl hoặc etoxy propionyl, R_2 là hydro hoặc một nhóm được chọn từ metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl và xyclopropyl, mỗi nhóm trong số đó không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, metoxyl, etoxyl, propoxy, butoxy và metoxyetoxy;

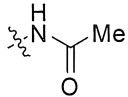
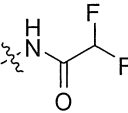
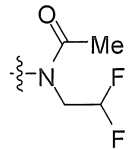
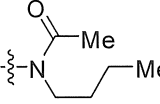
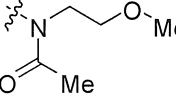
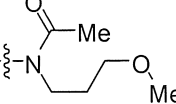
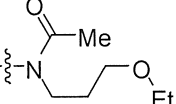
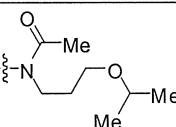
R_3 là hydro, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

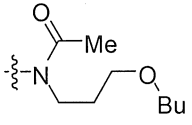
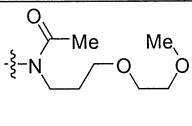
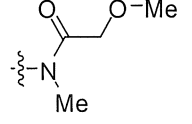
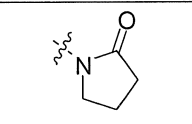
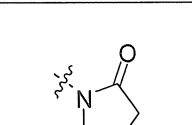
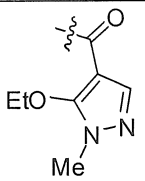
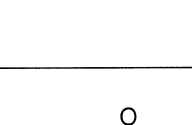
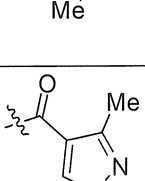
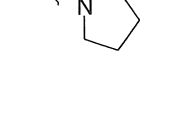
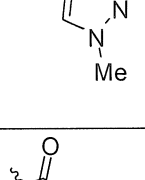
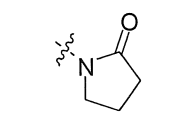
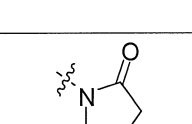
R_4 là metyl, etyl hoặc isopropyl;

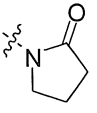
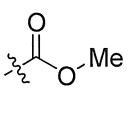
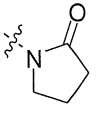
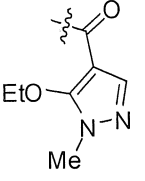
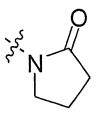
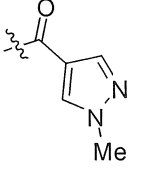
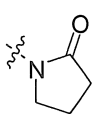
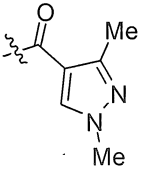
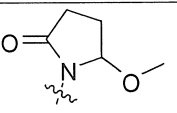
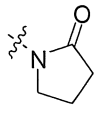
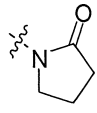
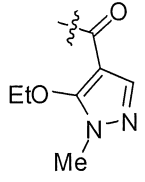
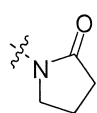
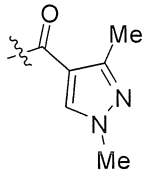
X là hydro, $-SO_2R^6$, $-(C=O)R^8$, trong đó R^6 là alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, R^8 là alkoxy, aryloxy, alkyl hoặc aryl được thế hoặc không được thế, N-alkylpyrazolyl không được thế hoặc N-alkylpyrazolyl được thế trên vòng bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, etyl, metoxyl và etoxyl.

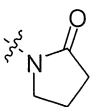
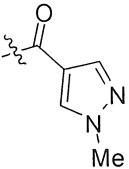
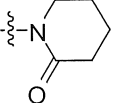
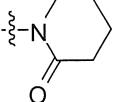
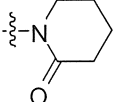
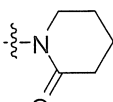
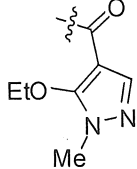
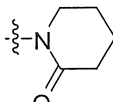
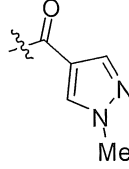
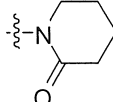
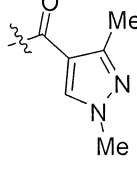
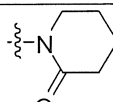
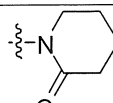
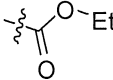
5. Hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được lựa chọn từ

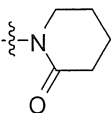
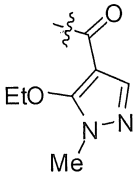
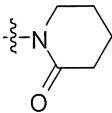
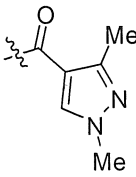
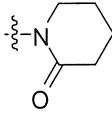
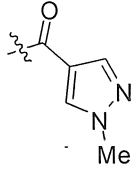
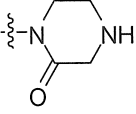
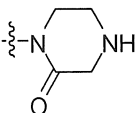
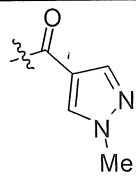
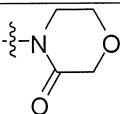
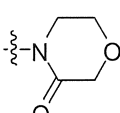
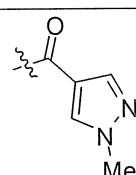
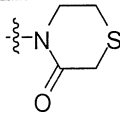


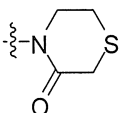
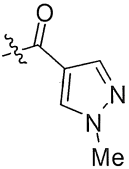
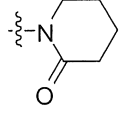
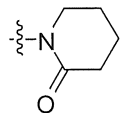
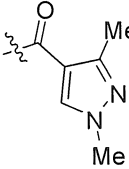
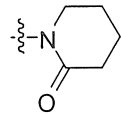
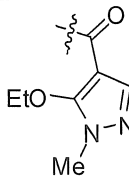
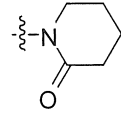
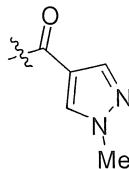
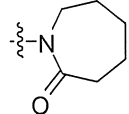
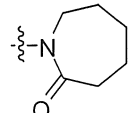
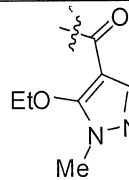
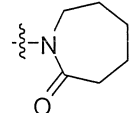
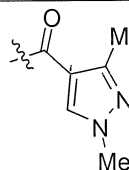
ID hợp chất	R_1R_2N-	R_3	R_4	X
001		Me	Me	H
002		Me	Me	H
003		Me	Me	H
004		Me	Me	H
005		Me	Me	H
006		Me	Me	H
007		Me	Me	H
008		Me	Me	H
009		Me	Me	H
010		Me	Me	H

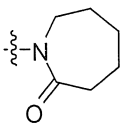
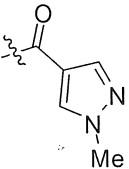
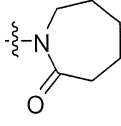
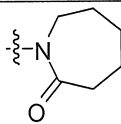
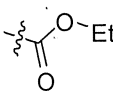
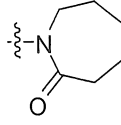
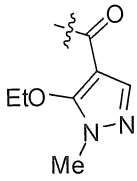
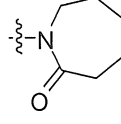
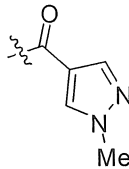
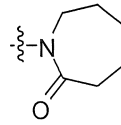
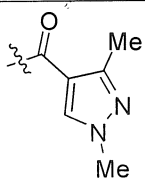
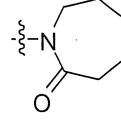
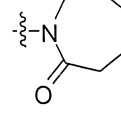
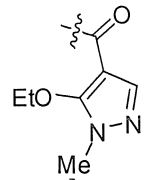
011		Me	Me	H
012		Me	Me	H
013		Me	Me	H
014		H	Me	H
015		H	Me	
016		H	Me	
017		H	Me	
018		Me	Me	H
019		Me	Me	EtSO ₂ -

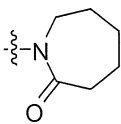
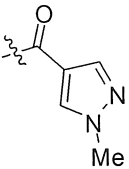
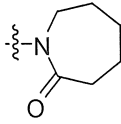
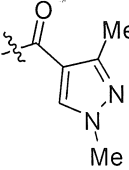
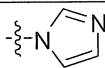
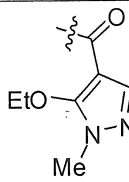
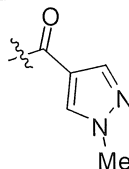
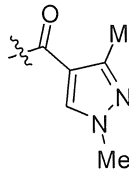
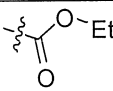
020		Me	Me	
021		Me	Me	
022		Me	Me	
023		Me	Me	
024		Me	Me	H
025			Me	H
026			Me	
027			Me	

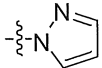
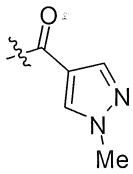
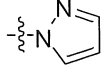
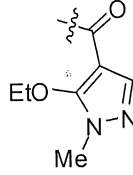
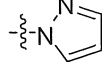
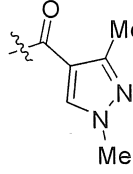
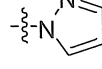
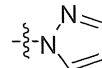
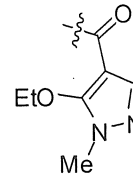
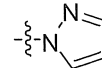
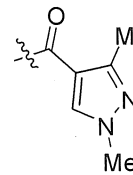
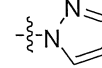
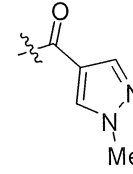
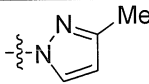
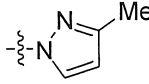
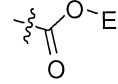
028			Me	
029		H	Me	H
030		H	Me	Ac-
031		H	Me	EtSO ₂ -
032		H	Me	
033		H	Me	
034		H	Me	
035		Me	Me	H
036		Me	Me	

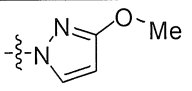
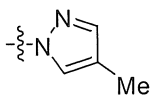
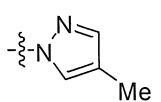
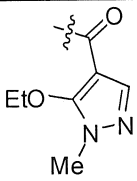
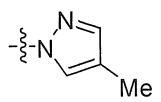
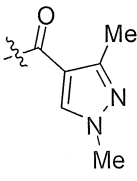
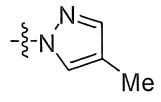
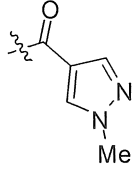
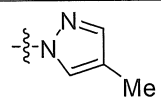
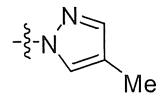
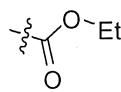
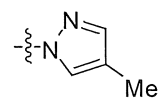
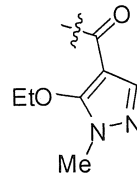
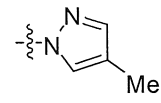
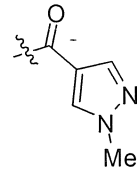
037		Me	Me	
038		Me	Me	
039		Me	Me	
040		Me	Me	H
041		Me	Me	
042		Me	Me	H
043		Me	Me	
044		Me	Me	H

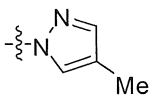
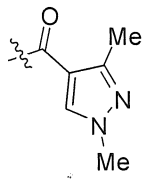
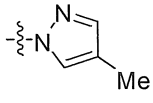
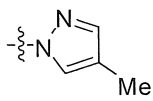
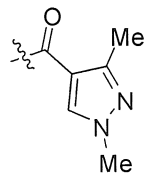
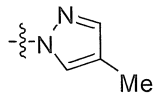
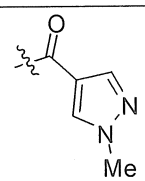
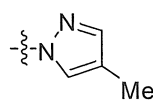
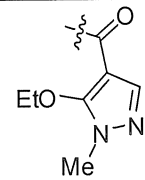
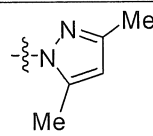
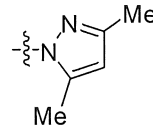
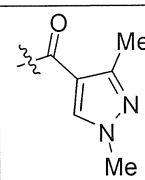
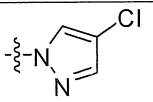
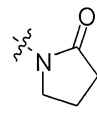
045		Me	Me	
046			Me	H
047			Me	
048			Me	
049			Me	
050		H	Me	H
051		H	Me	
052		H	Me	

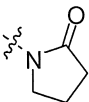
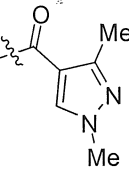
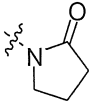
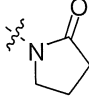
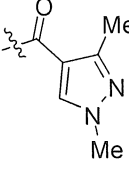
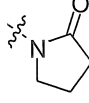
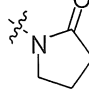
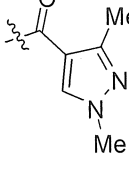
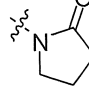
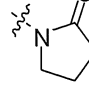
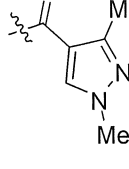
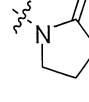
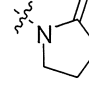
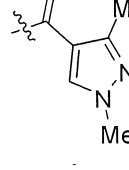
053		H	Me	
054		Me	Me	H
055		Me	Me	
056		Me	Me	
057		Me	Me	
058		Me	Me	
059			Me	H
060			Me	

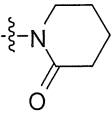
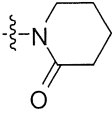
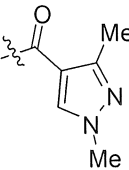
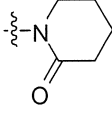
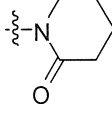
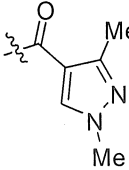
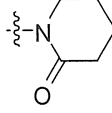
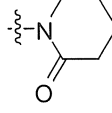
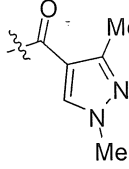
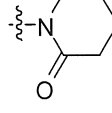
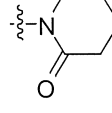
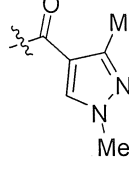
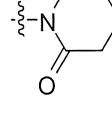
061			Me	
062			Me	
063		Me	Me	H
064		H	Me	H
065		H	Me	
066		H	Me	
067		H	Me	
068		Me	Me	H
069		Me	Me	

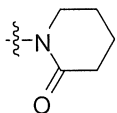
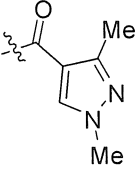
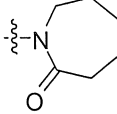
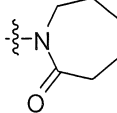
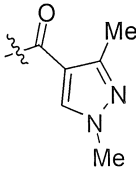
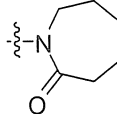
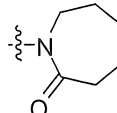
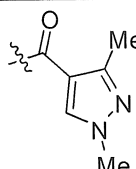
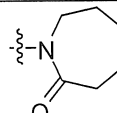
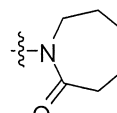
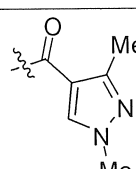
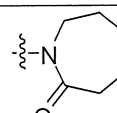
070		Me	Me	
071		Me	Me	
072		Me	Me	
073			Me	H
074			Me	
075			Me	
076			Me	
077		Me	Me	H
078		Me	Me	

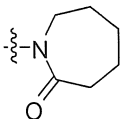
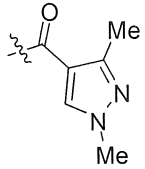
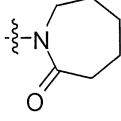
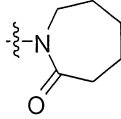
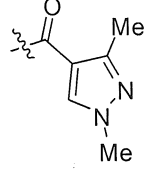
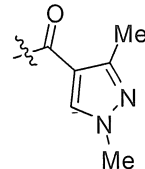
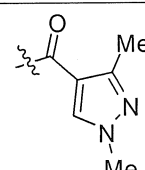
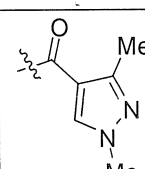
079		Me	Me	H
080		H	Me	H
081		H	Me	
082		H	Me	
083		H	Me	
084		Me	Me	H
085		Me	Me	
086		Me	Me	
087		Me	Me	

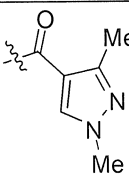
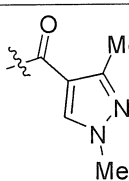
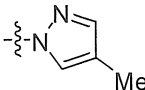
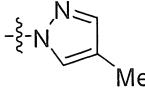
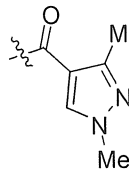
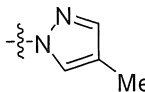
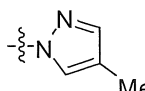
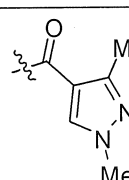
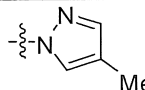
088		Me	Me	
089			Me	H
090			Me	
091			Me	
092			Me	
093		Me	Me	H
094		Me	Me	
095		Me	Me	H
096		H	Et	H

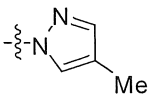
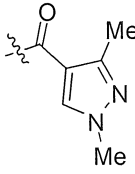
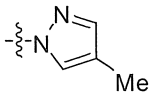
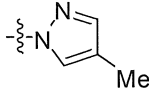
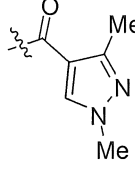
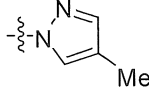
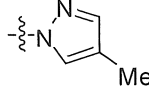
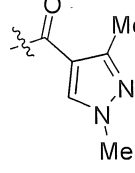
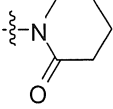
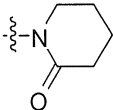
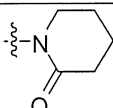
097		H	Et	
098		Me	Et	H
099		Me	Et	
100		Et	Me	H
101		Et	Me	
102		Et	Et	H
103		Et	Et	
104			Et	H
105			Et	

106		H	Et	H
107		H	Et	
108		Me	Et	H
109		Me	Et	
110		Et	Me	H
111		Et	Me	
112		Et	Et	H
113		Et	Et	
114			Et	H

115			Et	
116		H	Et	H
117		H	Et	
118		Me	Et	H
119		Me	Et	
120		Et	Me	H
121		Et	Me	
122		Et	Et	H

123		Et	Et	
124			Et	H
125			Et	
126		H	Et	H
127		H	Et	
128		Me	Et	H
129		Me	Et	
130		Et	Me	H
131		Et	Me	

132		Et	Et	H
133		Et	Et	
134			Et	H
135			Et	
136		H	Et	H
137		H	Et	
138		Me	Et	H
139		Me	Et	
140		Et	Me	H

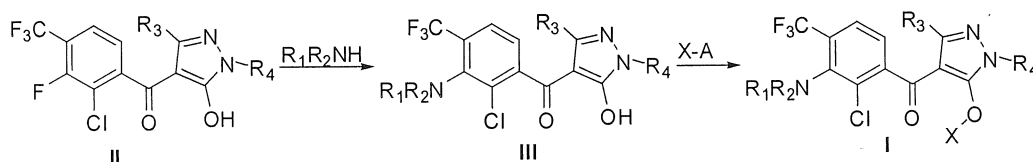
141		Et	Me	
142		Et	Et	H
143		Et	Et	
144			Et	H
145			Et	
146				H
147				H
148				H

6. Phương pháp điều chế hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, bao gồm các bước sau:

(1) hợp chất có công thức II được phản ứng với một lượng dư hợp chất R_1R_2NH để điều chế hợp chất có công thức III;

(2) hợp chất có công thức III được phản ứng với hợp chất X-A để thu được hợp chất có công thức I;

trong đó A là halogen, metylsulfonyl hoặc p-tosyl, và quá trình phản ứng như sau:



7. Phương pháp theo điểm 6, được đặc trưng ở chỗ, bước (1) và bước (2) nêu trên được thực hiện trong dung môi aprotic trong sự có mặt của một bazơ; ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -30°C đến 180°C, tốt hơn là từ -5°C đến 90°C.

8. Phương pháp theo điểm 7, được đặc trưng ở chỗ, dung môi nêu trên là axetonitril, dietyl ete, tetrahydrofuran, DMF hoặc DMSO, tốt hơn là axetonitril, tetrahydrofuran hoặc DMF; bazơ nêu trên là natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, natri carbonat, kali carbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, trietylamin, DIPEA hoặc DBU, tốt hơn là NaH, trietylamin hoặc kali carbonat.

9. Chế phẩm thuốc diệt cỏ, được đặc trưng ở chỗ, chế phẩm bao gồm một lượng có hiệu quả diệt cỏ của ít nhất một hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-5.

10. Chế phẩm thuốc diệt cỏ theo điểm 9, được đặc trưng ở chỗ, chế phẩm cũng bao gồm một chất hỗ trợ điều chế.

11. Phương pháp để kiểm soát cây trồng gây hại, bao gồm bước áp dụng một lượng có hiệu quả diệt cỏ của ít nhất một hợp chất pyrazolon hoặc muối của nó

được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-5 hoặc chế phẩm thuốc diệt cỏ được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9-10 đối với cây trồng hoặc vùng có cây trồng gây hại.