



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

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

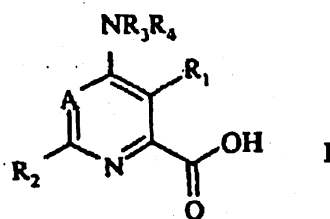
(11) 
1-0020076

(51)⁷ **A01N 43/40, 43/54, C07D 239/42, 213/79** (13) **B**

-
- (21) 1-2013-03013 (22) 01.10.2008
(62) 1-2010-00804
(86) PCT/US2008/078423 01.10.2008 (87) WO2009/046090 09.04.2009
(30) 60/997,210 02.10.2007 US
61/049,536 01.05.2008 US
(45) 26.11.2018 368 (43) 25.11.2013 308
(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268-1054, United States of America
(72) EPP, Jeffrey (US), SCHMITZER, Paul (US), BALKO, Terry (US), RUIZ, James (US), YERKES, Carla (US), SIDDALL, Thomas (US), LO, William (US)
(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) **AXIT 4-AMINO-PICOLINIC ĐƯỢC THỂ, CHẾ PHẨM DIỆT CỎ VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÒNG TRỪ THỰC VẬT KHÔNG MONG MUỐN**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I axit 6-amino-4-pyrimidincacboxylic có các phân tử thế alkyl, alkenyl hoặc alkynyl ở vị trí số 5 và axit 4-aminopicolinic có các phân tử thế alkyl, alkenyl hoặc alkynyl ở vị trí số 3, và các dẫn xuất amin và axit chúng, có khả năng diệt cỏ với phổ rộng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất này và phương pháp phòng trừ thực vật không mong muốn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidin-cacboxylat được thế ở vị trí số 2 và 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinat được thế ở vị trí số 6 và các dẫn xuất của chúng và ứng dụng các hợp chất này làm thuốc diệt cỏ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

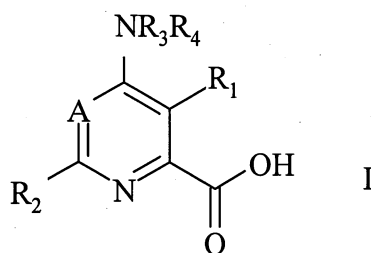
Nhiều axit pyrimidin cacboxylic và đặc tính trừ sâu của chúng đã được biết đến trong lĩnh vực. WO 2005/063721 A1, WO 2007/092184 A2 và patent Mỹ số 7,300,907 B2 bộc lộ các axit 6-amino-4-pyrimidincacboxylic được thế ở vị trí số 2 và dẫn xuất của chúng với các phần tử thế halogen, xyano, thioxyanato, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, thioalkyl và amino ở vị trí số 5 và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ.

Nhiều axit picolinic và đặc tính trừ sâu của chúng đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các patent Mỹ số 6,297,197 B1; 6,784,137 B2; và 7,314,849 B2 và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004/0198608 A1 bộc lộ các axit-4-aminopicolinic được thế ở vị trí số 6 và dẫn xuất của chúng với các phần tử thế halogen, xyano, thioxyanato, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, thioalkyl và aryloxy ở vị trí số 3 và sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ.

Hiện nay đã phát hiện ra rằng axit 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidincacboxylic được thế ở vị trí số 2 và axit 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinic được thế ở vị trí số 6 và các dẫn xuất của chúng là thuốc diệt cỏ mạnh với phổ rộng có thể phòng trừ cỏ dại là cây thân gỗ, cỏ dại và cỏ lác cũng như cỏ lá rộng và có khả năng chọn lọc cao đối với các loài thực vật có ích. Hợp chất này còn có tính chất môi trường và độc tính tuyệt vời.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

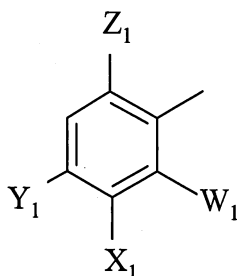


trong đó:

A là N hoặc CR₅;

R₁ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkoxyalkyl, C₂-C₄ alkythioalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₂-C₄ alkoxyalkenyl, C₂-C₄ thioalkylalkenyl, C₂-C₄ alkynyl hoặc C₂-C₄ haloalkynyl, formyl, C₂-C₄ alkylcacbonyl, C₂-C₄ haloalkylcacbonyl;

R₂ là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ haloalkenyl hoặc



trong đó:

W₁ là H hoặc halogen;

X₁ là H, halogen, nitro, xyano, formyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₄ alkoxyalkyl, C₂-C₆ alkylcacbonyl, C₁-C₆ alkythio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₂-C₄ alkenyloxy, C₂-C₄ alkynloxy, C₂-C₄ alkenylthio, C₂-C₄ alkynylthio, C₁-C₆ haloalkyl, C₂-C₆ halo-alkenyl, C₂-C₆ haloalkynyl, C₁-C₆ haloalkoxy, C₂-C₄ haloalkoxyalkyl, C₂-C₆ haloalkylcacbonyl,

C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 halo-alkylsulfonyl, C_3 - C_6 trialkylsilyl, C_2 - C_4 haloalkenyloxy, C_2 - C_4 haloalkynyloxy, C_2 - C_4 haloalkenylthio, C_2 - C_4 haloalkynylthio, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-CR_6NOR_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, $-NR_6SO_2R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)OR_7$, $-NR_6C(O)NR_6R_7$ hoặc $-NCR_6NR_6R_7$;

Y_1 là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_2 - C_6 alkenyl hoặc C_2 - C_6 haloalkenyl, hoặc X_1 và Y_1 cùng nhau tạo ra $-O(CH_2)_nCH_2-$, hoặc $-O(CH_2)_nO-$ trong đó n bằng 1 hoặc 2; và

Z_1 là H hoặc halogen;

R_3 và R_4 độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, amino, C_1 - C_6 axyl, C_1 - C_6 cacboalkoxy, C_1 - C_6 alkylcacbamyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 trialkylsilyl hoặc C_1 - C_6 dialkyl phosphonyl, hoặc R_3 và R_4 cùng với N tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh; và

R_5 là H hoặc halogen;

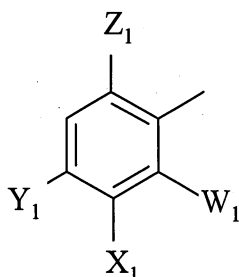
R_6 là H, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl; và

R_7 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

và các dẫn xuất nông dụng của nhóm axit cacboxylic.

Hợp chất có công thức (I) được ưu tiên là hợp chất thuộc các nhóm sau:

- (1) Hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 haloalkyl, C_2 - C_3 alkenyl hoặc C_2 - C_3 haloalkenyl, ưu tiên nhất nếu R_1 là vinyl.
- (2) Hợp chất có công thức (I), trong đó R_2 là xyclopropyl.
- (3) Hợp chất có công thức (I), trong đó R_2 có công thức



(4) Hợp chất thuộc nhóm (3), trong đó W_1 là H hoặc F, X_1 là H, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy hoặc $-NR_6R_7$, Y_1 là Cl hoặc halometyl, và Z_1 là H hoặc F.

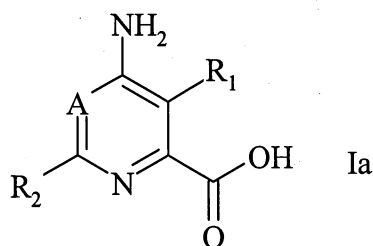
(5) Hợp chất có công thức (I) trong đó R_3 và R_4 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hợp chất được ưu tiên nhất thường là dạng kết hợp của các nhóm được ưu tiên trên.

Sáng chế đề xuất chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất của công thức I và các dẫn xuất nông dụng của nhóm axit cacboxylic với lượng có tác dụng diệt cỏ trong hỗn hợp với chất phụ gia hoặc chất mang nông dụng. Sáng chế cũng mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế để tiêu diệt hoặc phòng trừ thực vật không mong muốn bằng cách đưa hợp chất này với lượng có tác dụng diệt cỏ vào thực vật hoặc nơi thực vật này mọc cũng như vào đất trước khi thực vật này nảy mầm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất diệt cỏ theo sáng chế là các dẫn xuất của axit 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidinacboxylic hoặc axit 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinic có công thức:

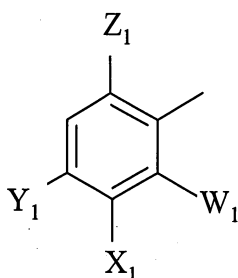


trong đó:

A là N hoặc CR_5 ;

R_1 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_2 - C_4 alkoxyalkyl, C_2 - C_4 alkythioalkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 haloalkenyl, C_2 - C_4 alkoxyalkenyl, C_2 - C_4 thioalkylalkenyl, C_2 - C_4 alkynyl hoặc C_2 - C_4 haloalkynyl, formyl, C_2 - C_4 alkylcacbonyl, C_2 - C_4 haloalkylcacbonyl;

R_2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 haloalkenyl hoặc



trong đó:

W_1 là H hoặc halogen;

X_1 là H, halogen, nitro, xyano, formyl, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_4 alkoxyalkyl, C_2 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkythio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_2 - C_4 alkenyloxy, C_2 - C_4 alkynloxy, C_2 - C_4 alkenylthio, C_2 - C_4 alkynylthio, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_2 - C_4 haloalkoxyalkyl, C_2 - C_6 haloalkylcarbonyl, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_3 - C_6 trialkylsilyl, C_2 - C_4 haloalkenyloxy, C_2 - C_4 haloalkynyloxy, C_2 - C_4 haloalkenylthio, C_2 - C_4 haloalkynylthio, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-CR_6NOR_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, $-NR_6SO_2R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)OR_7$, $-NR_6C(O)NR_6R_7$ hoặc $-NCR_6NR_6R_7$;

Y_1 là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_2 - C_6 alkenyl hoặc C_2 - C_6 haloalkenyl, hoặc X_1 và Y_1 cùng nhau tạo ra $-O(CH_2)_nCH_2-$, hoặc $-O(CH_2)_nO-$ trong đó n bằng 1 hoặc 2; và

Z_1 là H hoặc halogen;

R_5 là H hoặc halogen

R_6 là H, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl; và

R_7 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl;

Nhóm amino tại vị trí số 6 của vòng pyrimidin hoặc vị trí số 4 của vòng pyridin có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, hydroxy,

C₁-C₆ alkoxy hoặc amino. Nhóm amino này còn có thể được tạo dẫn xuất tiếp thành amit, cacbamat, ure, sulfonamit, silylamin hoặc phosphoramidat. Các dẫn xuất này có thể phân giải thành amin. Nhóm amino không được thế hoặc nhóm amino được thế bằng một hoặc hai phân tử thế alkyl được ưu tiên.

Axit cacboxylic có công thức Ia được xem là hợp chất có hiệu quả thực sự trong việc tiêu diệt hoặc phòng trừ thực vật không mong muốn và thường được ưu tiên. Các chất tương tự của các hợp chất này trong đó nhóm axit của axit pyrimidin cacboxylic hoặc axit picolinic được tạo dẫn xuất để tạo ra phân tử thế tương ứng có thể được biến đổi trong cơ thể thực vật hoặc trong môi trường thành nhóm axit có tác dụng diệt cỏ gần như tương tự và cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Vì thế, thuật ngữ “dẫn xuất nông dụng”, khi được dùng để mô tả chức axit cacboxylic tại vị trí số 4 của vòng pyrimidin hoặc vị trí số 2 của vòng pyridin, được xác định là muối, este, axylhydrazit, imidat, thioimidat, amidin, amit, orthoeste, axylxyanit, axyl halogenua, thioeste, thionoeste, dithioleste, nitril bất kỳ hoặc các dẫn xuất axit khác bất kỳ đã biết trong lĩnh vực mà (a) hầu như không ảnh hưởng đến hoạt tính diệt cỏ của hoạt chất, tức là axit 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidincacboxylic được thế ở vị trí số 2 hoặc axit 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinic được thế ở vị trí số 6, và (b) được hoặc có thể được thủy phân, oxy hóa hoặc chuyển hóa trong cơ thể thực vật hoặc trong đất thành axit 4-pyrimidincacboxylic hoặc axit picolinic có công thức Ia dưới dạng phân ly hoặc không phân ly tùy thuộc vào độ pH. Các dẫn xuất nông dụng được ưu tiên của axit cacboxylic là các muối, este và amit nông dụng. Tương tự, “dẫn xuất nông dụng”, khi được dùng để mô tả chức amin tại vị trí số 4 hoặc 6, được xác định là muối, silylamin, phosphorylamin, phosphinimin, phosphoramidat, sulfonamit, sulfilimin, sulfoximin, aminal, hemiaminal, amit, thioamit, cacbamat, thiocacbamat, amidin, ure, imin, nitro, nitroso, azit bất kỳ, hoặc các dẫn xuất chứa nito khác bất kỳ được biết trong lĩnh vực mà (a) hầu như không gây ảnh hưởng đến hoạt tính diệt cỏ của hoạt chất, tức là axit 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidincacboxylic được thế ở vị trí số 2 hoặc axit 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinic được thế ở vị trí số 6, và

(b) được hoặc có thể được thủy phân trong cơ thể thực vật hoặc trong đất thành amin tự do. Các *N*-oxit cũng có thể phân giải thành pyrimidin hoặc pyridin ban đầu cũng là các chất thuộc phạm vi của sáng chế.

Các muối thích hợp bao gồm các muối được điều chế từ kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ và các muối được điều chế từ amoniac và amin. Các cation được ưu tiên bao gồm các cation natri, kali, magie, và amini có công thức:



trong đó mỗi R_8 , R_9 và R_{10} độc lập là hydro hoặc C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl hoặc C_3 - C_{12} alkynyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio hoặc phenyl, miễn sao R_8 , R_9 và R_{10} là tương hợp về không gian. Ngoài ra, hai trong số các gốc R_8 , R_9 và R_{10} có thể cùng nhau tạo ra gốc hai chức béo chứa 1 đến 12 nguyên tử cacbon và chứa tới hai nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh. Các muối của hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức I bằng hydroxit kim loại, như natri hydroxit, hoặc amin, như amoniac, trimetylamin, dietanolamin, 2-metylthiopropylamin, bisalylamin, 2-butoxyetylamin, morpholin, xyclođodexylamin, hoặc benzylamin. Muối amin thường là dạng được ưu tiên của hợp chất có công thức I do chúng có thể tan trong nước và do vậy, là thích hợp cho việc bào chế chế phẩm diệt cỏ trên cơ sở nước mong muốn.

Các este thích hợp bao gồm các este được điều chế từ các rượu C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl hoặc C_3 - C_{12} alkynyl, như rượu metanol, *iso*-propanol, butanol, 2-ethylhexanol, butoxyetanol, metoxypropanol, allyl, rượu propargyl hoặc xyclohexanol. Các este có thể được điều chế bằng cách cho axit 4-pyrimidin cacboxylic hoặc axit picolinic ngẫu hợp với rượu bằng cách sử dụng một số lượng bất kỳ các chất hoạt hóa thích hợp, chẳng hạn như các chất được dùng để ngẫu hợp peptit như đixyclohexylcacbođiimit (DCC) hoặc cacbonyl điiimidazol (CDI), bằng cách cho clorua axit tương ứng của axit 4-pyrimidin cacboxylic hoặc axit picolinic có công thức I phản ứng với rượu thích hợp, bằng cách cho axit 4-pyrimidin cacboxylic hoặc axit picolinic có công thức I tương ứng phản ứng với

rượu thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác axit hoặc bằng cách chuyển hóa este. Các amit thích hợp bao gồm các amit được điều chế từ amoniac hoặc các amin được thế một hoặc hai lần bằng C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl hoặc C_3 - C_{12} alkynyl, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, đimetylamin, dietanolamin, 2-metylthiopropylamin, bisalylamin, 2-butoxyetylamin, xyclododexylamin, benzylamin hoặc amin vòng hoặc thơm có hoặc không có nguyên tử khác loại bổ sung, nhưng không chỉ giới hạn ở, aziridin, azetidin, pyrrolidin, pyrol, imidazol, tetrazol hoặc morpholin. Các amit có thể được điều chế bằng cách cho clorua axit 4-pyrimidinacboxylic hoặc axit picolinic tương ứng, anhydrit đã được trộn, hoặc cacboxylic este có công thức I phản ứng với amoniac hoặc amin thích hợp.

Các thuật ngữ “alkyl”, “alkenyl” và “alkynyl”, cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “alkoxy”, “axyl”, “alkylthio” và “alkylsulfonyl”, được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các gốc mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng. Các thuật ngữ “alkenyl” và “alkynyl” được dùng để chỉ gốc có một hoặc nhiều liên kết chưa bão hòa.

Thuật ngữ “aryl”, cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “aryloxy”, được dùng để chỉ phenyl.

Trừ khi có các chỉ dẫn cụ thể khác, thuật ngữ “halogen” bao gồm các thuật ngữ dẫn xuất như “halo”, được dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

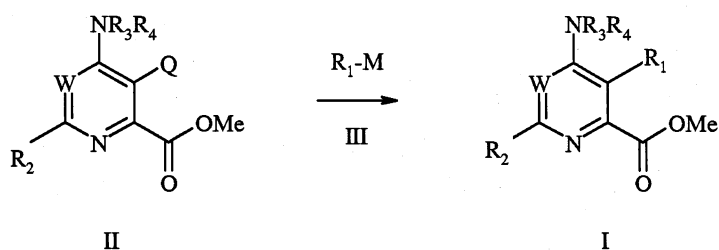
Các thuật ngữ “haloalkyl”, “haloalkoxy” và “haloalkylthio” được dùng để chỉ các nhóm alkyl và alkoxy được thế bằng từ 1 đến số lượng tối đa có thể các nguyên tử halogen.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng quy trình hóa học đã biết. Một số quy trình chi tiết để điều chế hợp chất có công thức I có thể được tìm thấy trong các tài liệu sáng chế sau: WO 2007/082076 A1; WO 2005/063721 A1; các patent Mỹ số 7,300,907 B2; 6,297,197 B1; 6,784,137 B2; 7,314,849 B2; và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004/0198608 A1. Các hợp chất trung gian không được đề cập cụ thể trong tài liệu sáng chế trên hoặc là loại có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng quy trình đã mô tả trong tài liệu hóa học,

hoặc được tổng hợp từ các nguyên liệu có bán trên thị trường theo các quy trình chuẩn.

Như được thể hiện trong sơ đồ 1, este của axit 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidinacboxylic được thế ở vị trí số 2 hoặc este của axit 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinic được thế ở vị trí số 6 có công thức I có thể được điều chế bằng cách cho 5-halopyrimidin hoặc 3-halopyridin được thế thích hợp có công thức II phản ứng với hợp chất hữu cơ kim loại thuộc nhóm III trong dung môi trơ với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

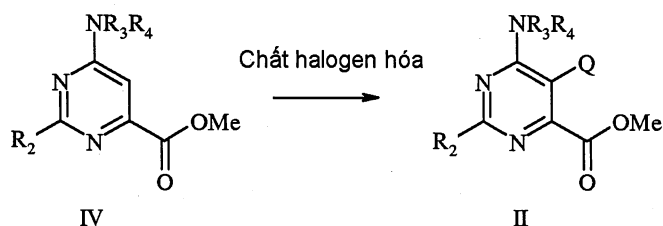
Sơ đồ 1



Trong trường hợp này, W có thể là N hoặc CR₅; Q có thể là clo, brom hoặc iot; R₁ có thể là nhóm alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, hoặc alkynyl; và M có thể là tri-(C₁-C₄ alkyl)thiếc hoặc B(OR₁₁)(OR₁₂), trong đó R₁₁ và R₁₂ độc lập với nhau, là hydro, C₁-C₆ alkyl, hoặc cùng tạo ra nhóm etylen hoặc propylen; và “chất xúc tác” có thể là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, đặc biệt là chất xúc tác paladi như bis(triphenylphosphin) paladi(II) điclorua. Phương pháp theo sơ đồ 1 được minh họa trong các ví dụ 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 28, và 30.

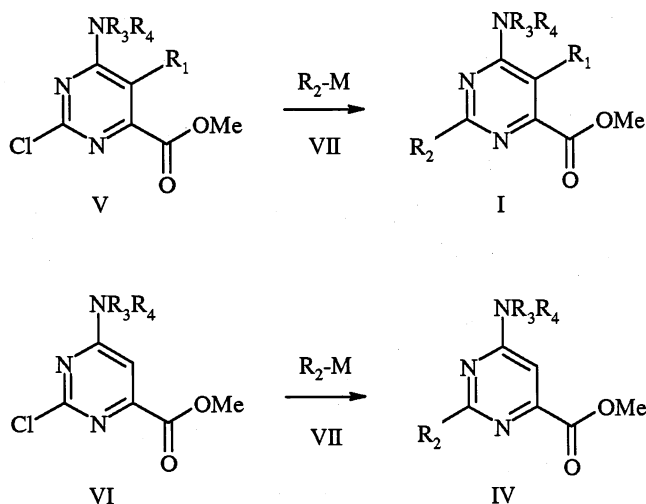
Như được thể hiện trong sơ đồ 2, các este của axit 6-amino-5-halo-4-pyrimidinacboxylic được thế ở vị trí số 2 có công thức II có thể được điều chế từ hợp chất có công thức IV bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng halogen hóa như N-bromosuxinimit trong dung môi như cloroform hoặc axetonitril. Trong trường hợp này, Q có thể là clo, brom hoặc iot. Phương pháp theo sơ đồ 2 được minh họa trong ví dụ 16.

Sơ đồ 2



Như được thể hiện trong sơ đồ 3, các este của axit 6-amino-4-pyrimidinacboxylic được thế ở vị trí số 2 có công thức I và IV có thể được điều chế bằng cách cho 2-clopyrimidin được thế thích hợp có các công thức V và VI phản ứng với hợp chất hữu cơ kim loại thuộc nhóm VII trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Sơ đồ 3

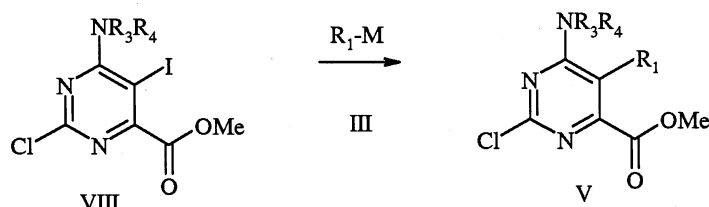


Trong trường hợp này, R_1 có thể là nhóm alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, hoặc alkynyl; R_2 có thể là nhóm alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl hoặc aryl; M có thể là tri-(C_1 - C_4 alkyl)thiếc hoặc $B(OR_{11})(OR_{12})$, trong đó R_{11} và R_{12} độc lập với nhau, là hydro, C_1 - C_6 alkyl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm etylen hoặc propylen; và chất xúc tác có thể là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, cụ thể là chất xúc tác paladi như bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua. Các phương pháp theo sơ đồ 3 được minh họa trong ví dụ 15 và 19.

Như được thể hiện trong sơ đồ 4, các este của axit 2-clo-6-amino-5-alkyl, alkenyl hoặc alkynyl-4-pyrimidinacboxylic có công thức V có thể được điều chế

bằng cách cho pyrimidin được thế thích hợp có công thức VIII phản ứng với hợp chất hữu cơ kim loại thuộc nhóm III trong dung môi trơ với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

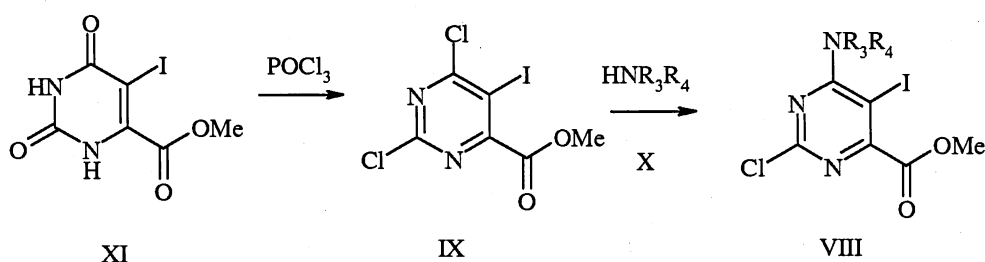
Sơ đồ 4



Trong trường hợp này R_1 có thể là alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl hoặc alkynyl nhóm; M có thể là tri-(C_1 - C_4 alkyl)thiếc hoặc $B(OR_{11})(OR_{12})$, trong đó R_{11} và R_{12} độc lập với nhau, hydro, C_1 - C_6 alkyl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm etylen hoặc propylen; và chất xúc tác có thể là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, đặc biệt là chất xúc tác paladi như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua. Phương pháp theo sơ đồ 4 được minh họa trong ví dụ 13.

Như được thể hiện trong sơ đồ 5, các pyrimidin este của axit 2-clo-6-amino-5-iodo-4-pyrimidincacboxylic có công thức VIII có thể được điều chế bằng cách cho pyrimidin có công thức IX phản ứng với amin thuộc nhóm X. Pyrimidin có công thức IX có thể được điều chế từ hợp chất có công thức XI bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng như phospho oxyclorua nguyên chất hoặc có mặt của một lượng xúc tác dimetylformamit. Các phương pháp theo sơ đồ 5 được minh họa trong các ví dụ 11 và 12.

Sơ đồ 5



Nhận thấy rằng, một số chất phản ứng và điều kiện phản ứng được mô tả trong bản mô tả này hoặc trong tài liệu hóa học để điều chế hợp chất có công thức I có thể không phù hợp với các nhóm chức có mặt trong hợp chất trung gian. Trong các trường hợp này, việc kết hợp thứ tự bảo vệ/loại bảo vệ hoặc việc hoán chuyển các nhóm chức trong quá trình tổng hợp sẽ hỗ trợ cho việc thu được sản phẩm mong muốn. Việc sử dụng và chọn lựa các nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hóa học.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng, trong một số trường hợp, sau khi đưa chất phản ứng định sẵn như được mô tả trong bản mô tả này hoặc trong tài liệu hóa học, có thể cần phải thực hiện thêm các bước tổng hợp không được mô tả chi tiết để hoàn thành việc tổng hợp hợp chất có công thức I. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng nhận ra rằng có thể cần phải kết hợp các bước như được mô tả trong bản mô tả này hoặc tài liệu hóa học theo một trình tự khác với trình tự cụ thể nêu trên để điều chế hợp chất có công thức I.

Cuối cùng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ nhận ra rằng hợp chất có công thức I và các hợp chất trung gian được mô tả trong bản mô tả này hoặc trong tài liệu hóa học có thể được đưa vào phản ứng ái điện tử, ái nhân, gốc, hữu cơ kim loại, oxy hóa và khử khác nhau để bổ sung phân tử thế hoặc biến đổi phân tử thế hiện có.

Đã phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức I có thể được dùng làm thuốc diệt cỏ trước khi nảy mầm và sau khi nảy mầm. Chúng có thể được dùng ở các tỉ lệ không chọn lọc (cao hơn) để phòng trừ phổ rộng các thực vật trong vùng hoặc với tỉ lệ thấp để phòng trừ chọn lọc thực vật không mong muốn. Các khu vực áp dụng bao gồm đồng cỏ và các vùng đất rộng, lề đường và đất lưu không, đường điện và các vùng công nghiệp, cũng như lớp đất mặt và khu vực trang trí nơi mong muốn phòng trừ thực vật không mong muốn. Một ứng dụng khác là phòng trừ thực vật không mong muốn xen lẫn trong cây trồng như ngô, lúa gạo và ngũ cốc. Chúng có thể được dùng để phòng trừ thực vật không mong muốn xen lẫn trong cây trồng như cam quýt, táo, cao su, cọ dầu, cây rừng và các loại cây khác.

Nó thường là hợp chất được ưu tiên dùng sau khi nảy mầm. Cũng ưu tiên sử dụng hợp chất này để phòng trừ phổ rộng cây dại thân gỗ, cỏ lá rộng, cỏ dại và cỏ lác. Sử dụng hợp chất này để phòng trừ thực vật không mong muốn xen lẫn trong cây trồng là đặc biệt thích hợp. Trong khi mỗi một hợp chất 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidinacboxylat được thế ở vị trí số 2 và 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinic được thế ở vị trí số 6 được thể hiện bằng công thức I đều thuộc phạm vi của sáng chế, mức độ hoạt tính diệt cỏ, tính chọn lọc thực vật và phổ phòng trừ cỏ dại thu được là khác nhau phụ thuộc vào các phần tử thế có mặt. Hợp chất thích hợp với tác dụng diệt cỏ cụ thể có thể được nhận biết bằng cách sử dụng thông tin thể hiện trong bản mô tả này và các thử nghiệm thông thường.

Thuật ngữ thuốc diệt cỏ trong bản mô tả này được dùng để chỉ hoạt chất tiêu diệt, phòng trừ hoặc nếu không thì gây ra các biến đổi bất lợi trong quá trình sinh trưởng của thực vật. Lượng có hoạt tính diệt cỏ hoặc phòng trừ thực vật là lượng hoạt chất gây ra các biến đổi bất lợi và bao gồm tạo độ lệch so với sự phát triển tự nhiên, tiêu diệt, điều hòa, làm khô, trì hoãn và các cách tương tự. Các thuật ngữ thực vật và cây trồng bao gồm hạt nảy mầm, cây con mọc lên và thực vật đã cứng cáp.

Hoạt tính diệt cỏ được thể hiện khi hợp chất theo sáng chế được đưa trực tiếp lên thực vật hoặc nơi thực vật này mọc ở giai đoạn sinh trưởng bất kỳ hoặc trước khi trồng hoặc nảy mầm. Hiệu quả quan sát được sẽ phụ thuộc vào loài thực vật cần phòng trừ, giai đoạn sinh trưởng của thực vật, các thông số như độ pha loãng và cỡ giọt phun, cỡ hạt của các thành phần rắn, điều kiện môi trường ở thời gian sử dụng, các hợp chất cụ thể được sử dụng, chất phụ gia và chất mang cụ thể được sử dụng, loại đất và các điều kiện khác, cũng như lượng hóa chất được sử dụng. Các yếu tố trên và các yếu tố khác có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này điều chỉnh để tăng cường hoạt tính diệt cỏ không chọn lọc hoặc chọn lọc. Thông thường, ưu tiên sử dụng hợp chất có công thức I vào thực vật chưa trưởng thành không mong muốn sau khi nảy mầm để đạt được sự phòng trừ tối đa đối với cỏ dại.

Các liều lượng từ 1 đến 1.000g/ha thường được dùng trong trường hợp sau khi nảy mầm; với trường hợp trước khi nảy mầm, các liều lượng 10 đến 2.000g/ha thường được sử dụng. Các các liều lượng cao hơn được thiết kế để phòng trừ không chọn lọc nhiều loài thực vật không mong muốn khác nhau. Các liều lượng thấp hơn thường tạo sự phòng trừ chọn lọc và có thể được dùng trong ở vùng có cây trồng mọc.

Hợp chất diệt cỏ theo sáng chế thường được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc diệt cỏ khác để phòng trừ nhiều loài thực vật không mong muốn hơn. Khi được dùng kết hợp với các thuốc diệt cỏ khác, thuốc diệt cỏ theo sáng chế có thể được pha chế với một hoặc nhiều thuốc diệt cỏ khác, trộn trong thùng với một hoặc nhiều thuốc diệt cỏ khác hoặc được dùng lần lượt với một hoặc nhiều thuốc diệt cỏ khác. Một số thuốc diệt cỏ có thể được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: thuốc diệt cỏ amit như allidochlor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutide, cafenstrole, CDEA, chlorthiamid, cyprazole, dimethenamid, dimethenamid-P, diphenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamit, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamit, naptalam, pethoxamid, propyzamit, quinonamid và tebutam; thuốc diệt cỏ anilit như chloranocryl, cisanilit, clomeprop, cypromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidide, metamifop, monalide, naproanilit, pentanochlor, picolinafen và propanil; thuốc diệt cỏ arylalanin như benzoilprop, flamprop và lamprop-M; thuốc diệt cỏ cloaxetanilit như acetochlor, alachlor, butachlor, butenachlor, delachlor, diethatyl, dimethachlor, metazachlor, metolachlor, S-metolachlor, pretilachlor, propachlor, propisochlor, prynachlor, terbuchlor, thenylchlor và xylachlor; thuốc diệt cỏ sulfonanilit như benzo-fluor, perfluidone, pyrimisulfan và profluazol; thuốc diệt cỏ sulfonamid như asulam, carbasulam, fenasulam và oryzalin; thuốc diệt cỏ kháng sinh như bilanafos; thuốc diệt cỏ axit benzoic như chloramben, đicamba, 2,3,6-TBA và tricamba; thuốc diệt cỏ axit pyrimidinylloxybenzoic như bispyribac và pyriminobac; thuốc diệt cỏ axit pyrimidinylthiobenzoic như pyriothiobac; thuốc diệt cỏ axit phthalic như chlorthal; thuốc diệt cỏ axit picolinic như aminopyralid,

clopyralid và picloram; thuốc diệt cỏ axit quinolincacboxylic như quinclorac và quinmerac; thuốc diệt cỏ chứa arsen như axit cacodylic, CMA, DSMA, hexaflurate, MAA, MAMA, MSMA, kali arsenit và natri arsenit; thuốc diệt cỏ benzoylxyclohexandion như mesotrione, sulcotrione, tefuryltrione và tembotrione; thuốc diệt cỏ benzofuranyl alkylsulfonat như benfuresate và ethofumesate; thuốc diệt cỏ cacbamat như asulam, cacboxazole chlorprocarb, dichlormate, fenasulam, karbutilate và terbucarb; thuốc diệt cỏ carbanilat như barban, BCPC, carbasulam, carbetamit, CEPC, chlorbufam, chlorpropham, CPPC, desmedipham, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etyl, propham và swep; thuốc diệt cỏ xyclohexen oxim như alloxydim, butroxydim, clethodim, cloproxydim, xycloxydim, profoxydim, setoxydim, tepraloxydim và tralkoxydim; thuốc diệt cỏ xyclopropylisoxazol như isoxachlortole và isoxaflutole; thuốc diệt cỏ đicacboximit như benzfendizone, cinidon-etyl, flumezin, flumiclorac, flumioxazin và flumipropyn; thuốc diệt cỏ đinitroanilin như benfluralin, butralin, đinitramin, ethalfluralin, fluchloralin, isopropalin, methalpropalin, nitratin, oryzalin, pendimethalin, prođiamin, profluralin và trifluralin; thuốc diệt cỏ đinitrophenol như dinofenate, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen và medinoterb; thuốc diệt cỏ điphenyl ete như etoxyfen; thuốc diệt cỏ nitrophenyl ete như acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlometoxyfen, chlornitrofen, etnipromid, flodifen, floglycofen, flonitrofen, fomesafen, furyloxyfen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen và oxyfluorfen; thuốc diệt cỏ đithiocacbamat như dazomet và metam; thuốc diệt cỏ béo được halogen hóa như alorac, clopon, dalapon, flupropanate, hexacloaxeton, Iodometan, metyl bromua, axit monocloaxetic, SMA và TCA; thuốc diệt cỏ imidazolinon như imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin và imazethapyr; thuốc diệt cỏ vô cơ như amoni sulfamate, borax, canxi clorat, đồng sulfat, ferrous sulfat, kali azit, kali xyanat, natri azit, natri clorat và axit sunlfuric; thuốc diệt cỏ nitril như bromobonil, bromoxynil, cloxynil, dichlobenil, Iodobonil, ioxynil và pyraclonil; thuốc diệt cỏ phospho hữu cơ như amiprofos-metyl, anilofos, bensulide, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamin,

glufosinat, glyphosat và piperophos; thuốc diệt cỏ phenoxy như bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etnipromid, fenteracol và trifopsime; thuốc diệt cỏ phenoxyaxetic như 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-thioethyl và 2,4,5-T; thuốc diệt cỏ phenoxybutyric như 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB và 2,4,5-TB; thuốc diệt cỏ phenoxypropionic như cloprop, 4-CPP, dichlorprop, dichlorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop và mecoprop-P; thuốc diệt cỏ aryloxyphenoxypropionic như chlorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenthiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxyfop, haloxyfop-P, isoxapyrifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P và trifop; thuốc diệt cỏ phenylendiamin như đinitramin và prođiamin; thuốc diệt cỏ pyrazolyl như benzođenap, pyrazolynat, pyrasulfotole, pyrazoxyfen, pyroxasulfone và topramezone; thuốc diệt cỏ pyrazolylphenyl như fluazolate và pyraflufen; thuốc diệt cỏ pyridazin như credazine, pyridafol và pyridate; thuốc diệt cỏ pyridazinon như brompyrazon, chloridazon, dimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon và pydanon; thuốc diệt cỏ pyridin như aminopyralid, clodinate, clopyralid, đithiopyr, fluroxypyr, haloxydine, picloram, picolinafen, pyriclor, thiazopyr và triclopyr; thuốc diệt cỏ pyrimidindiamin như iprymidam và tioclorim; thuốc diệt cỏ amoni bậc bốn như cyperquat, diethamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat và paraquat; thuốc diệt cỏ thiocacbammat như butylat, xycloate, đĩ-alat, EPTC, esprocarb, ethiolate, isopolinate, methiobencarb, molinate, orbencarb, pebulate, prosulfocarb, pyributicarb, sulfalat, thiobencarb, tiocarbazil, tri-alat và vernolate; thuốc diệt cỏ thiocacbonat như dimexano, EXD và proxan; thuốc diệt cỏ thioure như methiuron; thuốc diệt cỏ triazin như dipropetryn, triaziflam và trihydroxytriazin; thuốc diệt cỏ clotriazin như atrazine, chlorazine, cyanazine, cyprazine, eglinazine, ipazine, mesoprazine, procyazine, proglinazine, propazine, sebuthylazine, simazine, terbuthylazine và trietazine; thuốc diệt cỏ metoxytriazin như atraton, methometon, prometon, sebumeton, simeton và terbumeton; thuốc diệt cỏ methylthiotriazin như ametryn, aziprotryne, cyanatryn, desmetryn, dimethametryn, methoprotryne, prometryn, simetryn và terbutryn; thuốc diệt cỏ triazinon như

ametrifon, amibuzin, hexazinone, isomethiozin, metamitron và metribuzin; thuốc diệt cỏ triazol như amitrole, cafenstrole, epronaz và flupoxam; thuốc diệt cỏ triazolon như amicarbazone, bencarbazone, carfentrazone, flucarbazone, propoxycarbazone, sulfentrazone và thiencarbazone-metyl; thuốc diệt cỏ triazolopyrimidin như cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam và pyroxsulam; thuốc diệt cỏ uraxil như butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil và terbacil; 3-phenyluraxil; thuốc diệt cỏ ure như benzthiazuron, cumyluron, cycluron, dichloralure, diflufenzopyr, isonoruron, isouron, methabenzthiazuron, monisouron và noruron; thuốc diệt cỏ phenylure như anisuron, buturon, chlorbromuron, chloreturon, clotoluron, cloxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluothiuron, isoproturon, linuron, methiuron, metyldymron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, phenobenzuron, siduron, tetrafluron và thidiazuron; thuốc diệt cỏ pyrimidinylsulfonyle như amidosunlfuaron, azimsunlfuaron, bensunlfuaron, chlorimuron, xyclosulfamuron, etoxysunlfuaron, flazasunlfuaron, flucetosulfuaron, flupyrsunlfuaron, foramsunlfuaron, halosunlfuaron, imazosunlfuaron, mesosunlfuaron, nicosunlfuaron, orthosulfamuron, oxasunlfuaron, primisunlfuaron, pyrazosunlfuaron, rimsunlfuaron, sulfometuron, sulfosunlfuaron và trifloxysunlfuaron; thuốc diệt cỏ triazinylsulfonyle như chlorsunlfuaron, cinosunlfuaron, ethametsunlfuaron, Iodosunlfuaron, metsunlfuaron, prosunlfuaron, thifensunlfuaron, triasunlfuaron, tribenuron, triflusunlfuaron và tritosunlfuaron; thuốc diệt cỏ thiadiazolyle như buthiuron, ethidimuron, tebuthiuron, thiazafuron và thidiazuron; và thuốc diệt cỏ chưa được phân loại như acrolein, rượu allyl, azafenidin, benazolin, bentazone, benzobixyclon, buthidazole, canxi xyanamid, cambendichlor, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazole, chlorflurenol, cinmetylin, clomazone, CPMF, cresol, ortho-điclobenzen, dimepiperate, endothal, flomidine, fluridone, flurochloridone, flurtamone, fluthiacet, indanofan, methazole, methyl isothioxyanat, nipyraclufen, OCH, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefone, pentaclophenol, pentoxazone,

phenylmercury axetat, pinoxaden, prosulfalin, pyribenzoxim, pyriftalid, quinoclamín, rhodethanil, sulglycapin, thidiazimin, tridiphane, trimeturon, tripropindan và tritac. Hợp chất diệt cỏ theo sáng chế còn có thể được dùng ở dạng kết hợp với glyphosat, glufosinat, đicamba, imidazolinon hoặc 2,4-D cho cây trồng kháng glyphosat, kháng glufosinat, kháng đicamba, kháng imidazolinon hoặc kháng 2,4-D. Ưu tiên sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với thuốc diệt cỏ có khả năng chọn lọc đối với cây trồng được xử lý và bổ sung phổ cỏ dại được phòng trừ bằng các hợp chất này ở nồng độ ứng dụng. Thường ưu tiên sử dụng hợp chất theo sáng chế và các thuốc diệt cỏ bổ trợ khác cùng một thời điểm, hoặc ở dạng chế phẩm kết hợp hoặc ở dạng hỗn hợp trộn.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất an toàn diệt cỏ đã biết, như benoxacor, benthocarb, brassinolide, cloquintocet (mexyl), cyometrinil, daimuron, dichlormid, đixyclonon, dimepiperate, disulfoton, fenchlorazole-etyl, fenclozim, flurazole, fluxofenim, furilazole, isoxadifen-etyl, mefenpyr-dietyl, MG 191, MON 4660, naphthalic anhydrit (NA), oxabetrinil, R29148 và amit của axit *N*-phenyl-sulfonylbenzoic, để tăng tính chọn lọc của chúng. Ngoài ra chúng có thể được dùng để phòng trừ thực vật không mong muốn xen lẫn trong một số cây trồng có khả năng kháng hoặc chịu được các thuốc trên hoặc với thuốc diệt cỏ khác bằng cách tác động lên gen hoặc tạo đột biến và chọn lọc. Ví dụ, có thể xử lý ngô, lúa mì, lúa gạo, đậu nành, củ cải đường, bông, canola và các cây trồng khác kháng hoặc chịu được hợp chất là chất ức chế synthaza axetolactat trong thực vật mẫn cảm. Một số cây trồng kháng với glyphosat và glufosinat có thể cũng được xử lý, riêng lẻ hoặc kết hợp với các thuốc diệt cỏ này. Một số cây trồng (ví dụ bông) đã được tạo tính kháng thuốc diệt cỏ chứa auxin như axit 2,4-điclophenoxyaxetic. Các thuốc diệt cỏ này có thể được dùng để xử lý các cây trồng chịu được hoặc cây trồng kháng auxin khác.

Tuy có thể dùng các hợp chất 6-amino-5-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl)-4-pyrimidinacboxylat được thế ở vị trí số 2 và 4-amino-3-(alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) picolinat được thế ở vị trí số 6 có công thức I trực tiếp làm thuốc diệt cỏ, nhưng tốt hơn nếu sử dụng chúng trong hỗn hợp chứa hợp chất với lượng có tác

dùng diệt cỏ cùng với ít nhất một chất phụ gia hoặc chất mang nông dụng. Các chất phụ gia hoặc chất mang thích hợp phải không gây độc thực vật cho cây trồng cần bảo vệ, đặc biệt là ở các nồng độ được dùng trong các chế phẩm phòng trừ cỏ dại có chọn lọc mọc xen với cây trồng, và không gây ra phản ứng hóa học với hợp chất có công thức I hoặc các thành phần khác. Các hỗn hợp như vậy có thể được thiết kế để phun trực tiếp lên cỏ dại hoặc nơi mọc của chúng, hoặc có thể có dạng đậm đặc hoặc dạng bào chế mà thường được pha loãng với chất mang và chất phụ gia bổ sung vào trước khi sử dụng. Chúng có thể ở dạng rắn, ví dụ, bụi, hạt nhỏ, hạt nhỏ dễ phân tán trong nước, hoặc bột dễ thấm ướt, hoặc lỏng, ví dụ, sản phẩm đậm đặc dễ nhũ hóa, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù.

Chất phụ gia và chất mang thích hợp để dùng trong nông nghiệp có thể dùng để điều chế hỗn hợp diệt cỏ theo sáng chế là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Chất mang lỏng có thể được sử dụng bao gồm nước, toluen, xylen, naphta dầu mỏ, dầu thực vật, axeton, metyl etyl xeton, xyclohexanon, tricloetylen, percloetylen, etyl axetat, amyl axetat, butyl axetat, propylen glycol monometyl ete và dietylen glycol monometyl ete, metanol, etanol, isopropanol, rượu amyl, etylen glycol, propylen glycol, glyxerine, *N*-metyl-2-pyrrolidinon, *N,N*-đimetyl alkylamit, đimetyl sulfoxit, phân bón lỏng và các chất tương tự. Nước thường là chất mang được chọn để pha loãng sản phẩm đậm đặc.

Chất mang rắn thích hợp bao gồm đá talc, đất sét pyrophyllit, silic đioxit, đất sét attapulgius, đất sét caolin, đất tảo cát, đá phấn, diatomit, đá vôi, canxi cacbonat, đất sét bentonit, đất sét, vỏ hạt bông, bột lúa mì, bột đậu nành, đá bột, bột gỗ, bột quả óc chó, linhin, và các chất tương tự.

Thường muốn kết hợp một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt vào chế phẩm theo sáng chế. Các chất hoạt động bề mặt có ưu điểm là có thể được dùng ở cả dạng rắn và lỏng, đặc biệt là chúng có thể được pha loãng bằng chất mang trước khi dùng. Chất hoạt động bề mặt có thể là loại anion, cation hoặc không ion đặc trưng và có thể được dùng làm chất nhũ hóa, chất thấm ướt, chất tạo huyền phù,

hoặc nhằm mục đích khác. Các chất hoạt động bề mặt thông thường bao gồm muối của alkyl sulfat, như dietanolamoni lauryl sulfat; muối alkylarylsulfonat, như canxi đodexylbenzensulfonat; các sản phẩm cộng alkylphenol-alkylen oxit, như nonylphenol- C_{18} etoxylat; các sản phẩm cộng rượu-alkylen oxit, như tridexyl rượu- C_{16} etoxylat; xà phòng, như natri stearat; muối alkylnaphtalen-sulfonat, như natri đibutylnaphtalensulfonat; dialkyl este của muối sulfosuxinat, như natri di(2-ethylhexyl) sulfosuxinat; este sorbitol, như sorbitol oleat; amin bậc bốn, như lauryl trimetylamoni clorua; polyetylen glycol este của axit béo, như polyetylen glycol stearat; copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit; và muối của mono và dialkyl phosphat este.

Các chất phụ gia khác thường được dùng trong nông nghiệp bao gồm các tác nhân tương hợp, chất chống tạo bọt, chất càn hóa, chất trung hòa và các dung dịch đệm, chất ức chế ăn mòn, chất màu, chất thơm, chất phát tán, chất trợ thấm, chất bám dính, chất phân tán, chất làm đặc, chất ức chế điểm đông, chất kháng khuẩn và các chất tương tự. Các chế phẩm này cũng có thể chứa các thành phần thích hợp khác, ví dụ, thuốc diệt cỏ khác, chất điều hòa sự sinh trưởng của thực vật, thuốc diệt nấm, thuốc diệt côn trùng và các chất tương tự và có thể được điều chế với phân bón dạng lỏng hoặc rắn, chất mang là phân bón dạng hạt như amoni nitrat, ure và các chất tương tự.

Nồng độ của các hoạt chất trong chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,001% đến 98% khối lượng. Các nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 90% khối lượng thường được sử dụng. Trong các chế phẩm được dự định dùng ở dạng đậm đặc, hoạt chất thường có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 98% khối lượng, tốt hơn là từ 10% đến 90% khối lượng. Các chế phẩm này thường được pha loãng với chất mang trợ, như nước, trước khi dùng. Các chế phẩm được pha loãng để phun lên cỏ dại hoặc nơi mọc của cỏ dại thường chứa từ 0,0001% đến 1% khối lượng hoạt chất và tốt hơn là chứa từ 0,001% đến 0,05% khối lượng hoạt chất.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho cỏ dại hoặc nơi mọc của chúng bằng cách sử dụng các thiết bị phun bụi, bình phun và các thiết bị rắc hạt

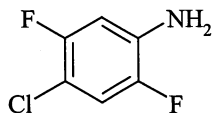
trên không hoặc trên mặt đất thông thường, khuếch tán trong nước chứa, bằng cách bổ sung vào nước tưới, và bằng các cách thông thường khác được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau để minh họa các khía cạnh khác nhau của sáng chế và cần được hiểu là không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

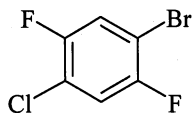
Ví dụ:

1. Điều chế 4-clo-2,5-điflophenylamin



Hòa tan thiếc (II) clorua đihydrat (15,5g, 68,7mmol) trong etyl axetat (50ml) và 1-clo-2,5-điflo-4-nitrobenzen (2,65g, 13,7mmol) được bổ sung vào theo từng giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được bổ sung cẩn thận vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa vài lần bằng nước, sấy khô, lọc, cô cạn và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (hexan/đietyl ete) để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,65g, hiệu suất 73,9%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,02 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,81 (br s, 2H).

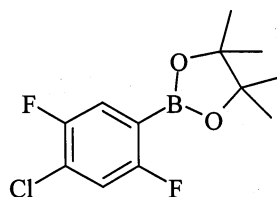
2. Điều chế 1-bromo-4-clo-2,5-điflobenzen



Đồng (II) bromua khan (2,7g, 12,1mmol) và *t*-butyl nitrit (1,56g, 15,1mmol) được kết hợp với nhau trong axetonitril khan (25ml). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C và dung dịch chứa 4-clo-2,5-điflo-phenylamin (1,65g, 10,1mmol) trong axetonitril khan (2ml) được bổ sung vào theo từng giọt (lưu ý là có sự thoát khí mạnh). Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến

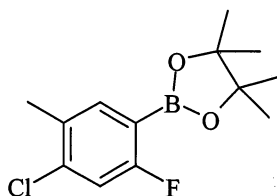
nhiệt độ môi trường, bổ sung thêm dung dịch HCl 2N và được chiết hai lần bằng diethyl ete. Sau đó, các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch HCl 2N, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sấy khô, cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (hexan) để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,11g, hiệu suất 48,4%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,38 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H).

3. Điều chế 2-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



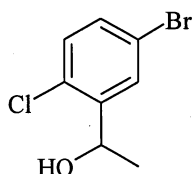
Hòa tan 1-bromo-4-clo-2,5-điflobenzen (1,11g, 4,9mmol) trong tetrahydrofuran (THF; 15ml) và được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C . Dung dịch isopropyl-magie clorua 2,0M (2,7ml, 5,4mmol) trong THF được bổ sung vào theo từng giọt bằng ống tiêm. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1giờ, được làm ấm lên 0°C trong 1giờ, sau đó lại làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C . Sau đó dung dịch chứa 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,0g, 5,4mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường. Sau đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào diethyl ete và được chiết hai lần bằng dung dịch natri hydroxit 1N. Các pha nước được kết hợp, được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch HCl đậm đặc, và được chiết hai lần bằng điclorometan. Các pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô, lọc và cô cạn để thu được hợp chất mong muốn (0,97g, hiệu suất 72,3%) được dùng mà không cần tinh chế thêm: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,45 (dd, 1H), 7,09 dd, 1H), 1,36 (s, 12H).

Một hợp chất khác cũng được điều chế bằng quy trình của ví dụ 3 là:



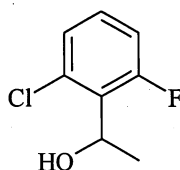
2-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

4. Điều chế 1-(5-bromo-2-clophenyl)-etanol



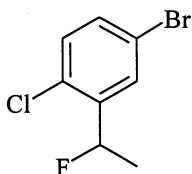
Natri bohýđrua (1,182g, 51,4mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa 1-(5-bromo-2-clophenyl)etanon (10g, 42,8mmol) trong metanol ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp màu trắng sủi bọt tạo ra được làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng axeton (50ml) và được cô cạn bằng máy cô quay. Phần còn lại được phân bố vào etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn đến khi đạt hiệu suất hợp chất mong muốn (10g, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,75 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (q, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,48 (d, 3H).

Một hợp chất khác cũng được điều chế bằng quy trình theo ví dụ 4 là



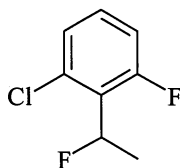
1-(2-clo-6-flophenyl)etanol: ^1H NMR (300mHz, CDCl_3) δ 7,14-7,22 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,63 (dd, 3H, $J=1, 7$ Hz).

5. Điều chế 4-bromo-1-clo-2-(1-floetyl)-benzen



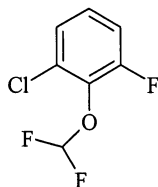
Bổ sung bis(2-metoxyletyl)aminosulfur triflorua (4,5g, 20,34mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-(5-bromo-2-clophenyl)etanol (3,99g, 16,95mmol) trong điclorometan (50ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch nước natri bicacbonat 5% (100ml) và hỗn hợp phản ứng sủi bọt hai pha tạo ra được khuấy mạnh ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và được chiết hai lần bằng điclorometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, sấy khô và được cô cạn bằng máy cô quay. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (hexan) để thu được hợp chất mong muốn (2,65g, 11,16mmol, hiệu suất 65,8%) ở dạng dầu trong: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (dq, 1H), 1,61 (dd, 3H).

Một hợp chất khác cũng được điều chế bằng quy trình theo ví dụ 5 là:



1-clo-3-flo-2-(1-floetyl)benzen: ^1H NMR (300mHz, CDCl_3) δ 7,15-7,26 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,12 (dq, 1H, $J=6, 46$ Hz), 1,76 (ddd, 3H, $J=1, 7, 23$ Hz).

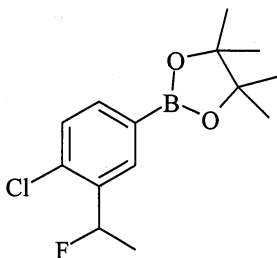
6. Điều chế 1-clo-2-điflometoxy-3-flobenzen



2-clo-6-flophenol (1,8g, 12,33mmol) được hòa tan trong đimetylformamit (DMF; 22ml) và nước (2,2ml). Sau đó, kali cacbonat (2,55g, 18,5mmol) và natri clodifloaxetat (4,7g, 30,8mmol) được bổ sung thêm và dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã làm nguội này được pha loãng bằng dung dịch HCl đậm đặc (10ml) và dung dịch tạo ra được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete, được rửa

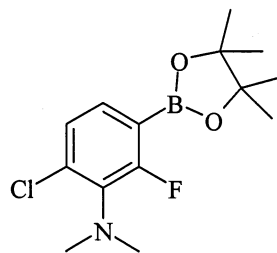
bằng nước, được rửa 2 lần bằng dung dịch NaOH 1M, được rửa một lần bằng nước muối, sấy khô, lọc và được cô cạn dưới chân không để thu được hợp chất mong muốn (1g, hiệu suất 41%) được dùng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

7. Điều chế 2-[4-clo-3-(1-floetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



4-bromo-1-clo-2-(1-floetyl)benzen (2,55g, 10,74mmol) được hòa tan trong dietyl ete khan (50ml) và được làm lạnh xuống nhiệt độ -75°C . *n*-Butyllithi (4,72ml, 11,81mmol) được bổ sung vào theo từng giọt để giữ nhiệt độ dưới -70°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút, sau đó 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,197g, 11,81mmol) được bổ sung thêm và hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dietyl ete. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 12N và sau đó sản phẩm này được chiết bằng dietyl ete. Pha hữu cơ được sấy khô và được cô cạn dưới chân không để thu được hợp chất mong muốn (1,55g, 5,45mmol, hiệu suất 50,7%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,94 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,96 (dq, 1H), 1,64 (dd, 3H), 1,34 (s, 12H).

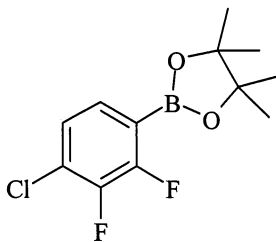
Một hợp chất khác cũng được điều chế bằng quy trình theo ví dụ 7 là:



[6-clo-2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-đimetyl amin:

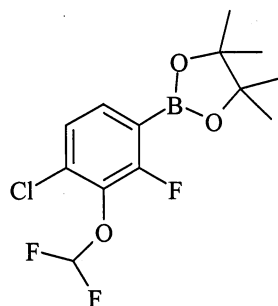
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 2,85 (d, 6H), 1,36 (s, 12H).

8. Điều chế 2-(4-clo-2,3-điflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



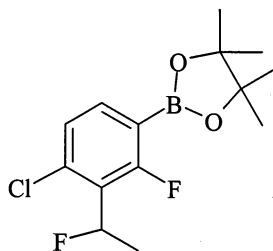
Dung dịch *n*-butyllithi 2,5M (2,69ml, 6,73mmol) trong hexan được bổ sung vào theo từng giọt vào dung dịch chứa 1-clo-2,3-điflobenzen (1g, 6,73mmol) trong THF (25ml) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Sau 45 phút ở nhiệt độ -78°C , 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,253g, 6,73mmol) được bổ sung vào theo từng giọt sau khi hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và etyl axetat, và pha hữu cơ được chiết hai lần bằng nước. Các phần chiết trong nước được kết hợp, sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 12N đến độ pH=3, và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ này được sấy khô và được cô cạn dưới chân không để thu được hợp chất mong muốn ở dạng sản phẩm dầu (0,93g, hiệu suất 50%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

Một hợp chất khác cũng được điều chế bằng quy trình theo ví dụ 8 là:



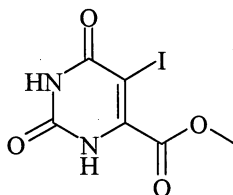
2-(4-clo-3-điflometoxy-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,1 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 1,23 (s, 12H).

9. Điều chế 2-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan



Dung dịch *n*-butyllithi 2,5M (13ml, 33mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa diisopropylamin (5,0ml, 35mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch không màu tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 phút, được làm ấm đến nhiệt độ 0°C trong 20 phút, sau đó lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C trong 20 phút. Dung dịch chứa 1-clo-3-flo-2-(1-floetyl)benzen (4,8g, 27mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (20ml) ở nhiệt độ -78°C được chuyển vào dung dịch bazơ bằng ống thông. Dung dịch màu nâu đậm tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (8,3ml, 41mmol, 1,5 đương lượng) và dung dịch màu nâu này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 23°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch axit clohydric 0,1M (300ml) và được chiết ba lần bằng điclometan. Phần chiết hữu cơ được kết hợp được sấy khô, lọc và cô cạn bằng máy cô quay để thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu được hóa cứng thành dạng bán rắn khi để nguyên (7,7g, hiệu suất 94%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,13 (dq, 1H, $J=6, 46$ Hz), 1,75 (ddd, 3H, $J=1, 7, 23$ Hz), 1,36 (s, 12 H).

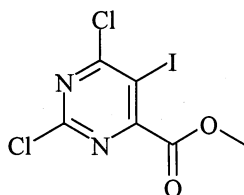
10. Điều chế metyl este của axit 5-iodo-2,6-đioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-cacboxylic



Metyl orotat (20,0g, 118mmol) được kết hợp với iot (12,8g, 50mmol) và axit periodic (4,8g, 21mmol) trong metanol (250ml) và được gia nhiệt trong thiết bị hồi lưu trong 20 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ môi trường, chất dễ bay

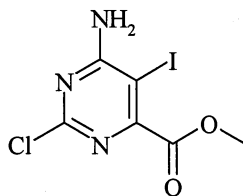
hơi được loại bỏ bằng máy cô quay. Phần rắn được tạo huyền phù đặc trong nước, gom lại bằng cách lọc, được rửa sạch bằng nước và được sấy khô dưới chân không ở nhiệt độ 70°C để thu được hợp chất mong muốn (34g, hiệu suất 97%) ở dạng rắn. Sản phẩm tạo ra được dùng mà không cần tinh chế thêm. MS: $m/z=296$.

11. Điều chế methyl este của axit 2,6-điclo-5-iodopyrimidin-4-cacboxylic



Methyl este của axit 5-iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-cacboxylic (5,0g, 17mmol) được bổ sung vào POCl₃ (30ml), được xử lý bằng DMF 0,5ml và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. POCl₃ dư được loại bỏ dưới chân không và phần còn lại được khuấy với nước đá và được chiết bằng điclorometan. Phần chiết điclorometan được rửa bằng nước, sấy khô và được cho bay hơi. Phần còn lại được sắc ký trên silic oxit (5-15% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (2,7g, hiệu suất 48%). MS: $m/z=332$.

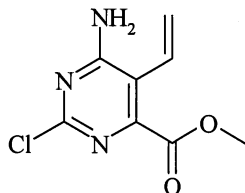
12. Điều chế methyl este của axit 6-amino-2-clo-5-iodopyrimidin-4-cacboxylic



Methyl este của axit 2,6-điclo-5-iodopyrimidin-4-cacboxylic (12g, 36mmol) được hòa tan trong đimetyl sulfoxit khan (DMSO; 100ml) và được xử lý bằng một dòng amoniac với tỉ lệ sao cho khi được cho vào bồn nước lạnh bên ngoài để giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C. Sau 90 phút, việc bổ sung amoniac hoàn tất và phần amoniac dư được loại bỏ khỏi hỗn hợp bằng cách sục dòng khí nitơ trong 20 phút. Hỗn hợp này được rót vào trong nước (200ml) kết hợp khuấy và sản phẩm kết tủa được chiết hai lần bằng etyl axetat (75ml). Phần chiết etyl axetat đã kết hợp được rửa 2 lần bằng nước (50ml), rửa một lần bằng

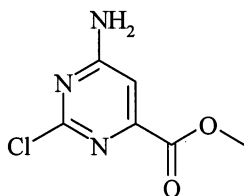
dung dịch NaCl bão hòa, sấy khô và được cho bay hơi để thu được hợp chất mong muốn (10g, hiệu suất 89%) được dùng mà không cần tinh chế thêm. MS: $M/Z=313$.

13. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-clo-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic



Hòa tan metyl este của axit 6-amino-2-clo-5-iodopyrimidin-4-cacboxylic (10g, 32mmol) trong 1,2-đicloetan (100ml), được xử lý bằng vinyltributylstanan (11,6ml, 12,6g, 40mmol) và được sục dòng khí nitơ trong 10 phút. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (1,1g, 1,6mmol, 5% mol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong thiết bị hồi lưu dưới khí nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, khuấy trộn với dung dịch nước KHF_2 10% trong 30 phút, và được lọc qua điatomit để loại bỏ chất rắn. Bã lọc được rửa bằng 1,2-đicloetan và etyl axetat. Các phần dịch lọc đã kết hợp được rửa bằng nước, được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được rửa bằng nước muối, sấy khô, và được cho bay hơi. Nguyên liệu thô được sắc ký trên silic oxit (etyl axetat 5-20%/điclometan chứa axit axetic 2%) để thu được hợp chất mong muốn (4,5g, hiệu suất 70%). Nguyên liệu này chứa khoảng 5% PPh_3 , nhưng vẫn được dùng mà không cần tinh chế thêm. MS: $m/z=213$. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6,77(dd, 1H), 6,4(br, 2H), 5,70(d, 1H), 5,61(d, 1H).

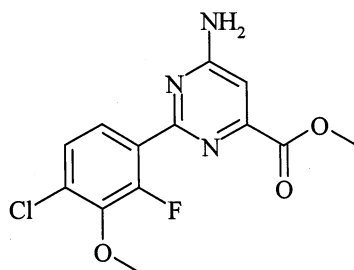
14. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-clopyrimidin-4-cacboxylic



Amoniac được tạo bọt từ từ trong dung dịch chứa metyl este của axit 2,6-điclo-pyrimidin-4-cacboxylic (20,0g, 97mmol, xem trong H. Gershon, J. Org. Chem. 1962, 27, 3507-3510 để điều chế) trong DMSO (100ml) đã được làm lạnh

bằng chậu nước đá để giữ nhiệt độ dưới 70°C. Khi nhiệt độ của phản ứng dung dịch bắt đầu giảm, thì không bổ sung thêm amoniac. Khi nhiệt độ của phản ứng dung dịch đạt 44°C, bỏ chậu nước đá đi. Khi nhiệt độ của dung dịch phản ứng đạt 32°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 200ml nước và lọc. Sản phẩm đã lọc được rửa bằng nước, etyl axetat và sấy khô dưới chân không để thu được hợp chất mong muốn (14,4g, hiệu suất 79%) được dùng mà không cần tinh chế thêm. Sắc ký cột nhanh trên silicagel thu được hợp chất mong muốn là mẫu tinh khiết khi phân tích: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,7 (br s, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

15. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)pyrimidin-4-cacboxylic



Metyl este của axit 6-amino-2-clopyrimidin-4-cacboxylic (2,25g, 12mmol), axit 4-clo-2-flo-3-metoxyphenylboronic (3,27g, 16mmol), và bis(triphenylphosphin) paladi(II) điclorua (842mg, 1,2mmol) được kết hợp trong 12ml 1,2-đimetoxyetan và 12ml nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 2 giờ và hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được phân bố vào etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô và cô cạn dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất mong muốn (2,0g, hiệu suất 53,5%): nhiệt độ nóng chảy 188-190°C: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 15 bao gồm:

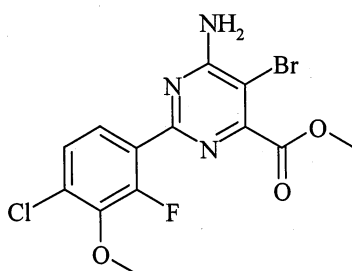
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flophenyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy từ 192 đến 194°C.

Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clophenyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy phân hủy trên 195°C.

Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-3-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy từ 210 đến 213°C.

Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-5-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy từ 218 đến 220°C.

16. Điều chế metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-pyrimidin-4-cacboxylic



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic (778mg, 2,5mmol) và *N*-bromosuxinimit (489mg, 2,75mmol) được kết hợp trong cloroform (10ml) và được gia nhiệt trong thiết bị hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được cô cạn và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất mong muốn (752mg, hiệu suất 77%): nhiệt độ nóng chảy 173-175°C: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,66 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 16 bao gồm:

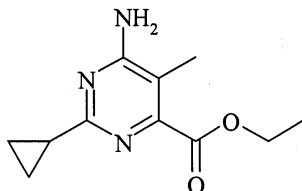
Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-2-flophenyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy từ 186 đến 188°C.

Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clophenyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy: phân hủy ở nhiệt độ trên 154°C.

Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-3-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy từ 146 đến 151°C.

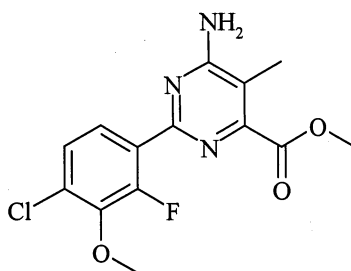
Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-2-flo-5-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic: nhiệt độ nóng chảy từ 197 đến 200°C.

17. Điều chế etyl este của axit 6-amino-2-xyclopropyl-5-metylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 1)



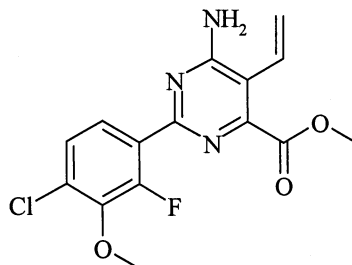
Etyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-xyclopropylpyrimidin-4-cacboxylic (300mg, 1,05mmol; xem WO 2005/063721 A1 để điều chế), thiếc tetrametyl (937mg, 5,24mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclora (74mg, 0,105mmol) được kết hợp trong 5ml 1,2-đicloetan và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi ba CEM ở nhiệt độ 150°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được lọc và cô cạn. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) sau đó tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được hợp chất mong muốn (116mg, hiệu suất 50%): nhiệt độ nóng chảy 130-132°C: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,85 (br s, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (d, 4H).

Một hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 17 là:



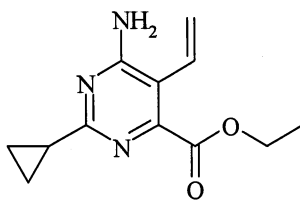
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-metylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 2): nhiệt độ nóng chảy 168-170°C: ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 7,60 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,21 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

18. Điều chế methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 3)

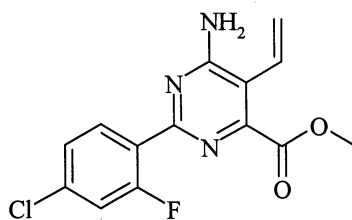


Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-pyrimidin-4-cacboxylic (1,5g, 3,84mmol), tributyl(vinyl)thiêc (2,436g, 7,68mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,270g, 0,384mmol) được kết hợp trong 1,2-đicloetan (4ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi ba CEM. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được cô cạn trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (1,06g, hiệu suất 82%): nhiệt độ nóng chảy 145-147°C: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,64 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,43 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).

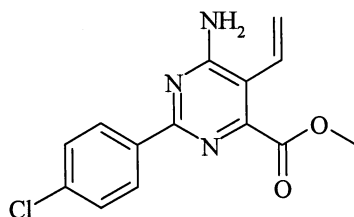
Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 18 bao gồm:



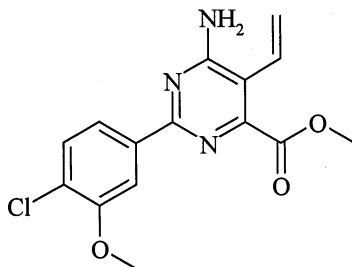
Etyl este của axit 6-amino-2-xyclopropyl-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 4): nhiệt độ nóng chảy 155-157°C: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,69 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,39 (t, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,96 (m, 1H).



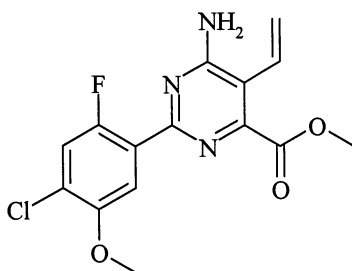
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 5): nhiệt độ nóng chảy 137-139°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,96 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).



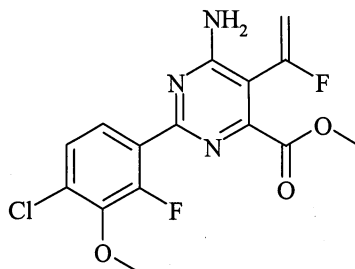
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 6): nhiệt độ nóng chảy 164-167°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,3 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,37 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).



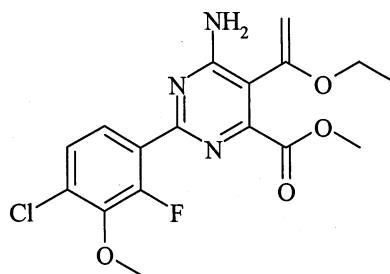
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 7): nhiệt độ nóng chảy 144-148°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,92 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,39 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).



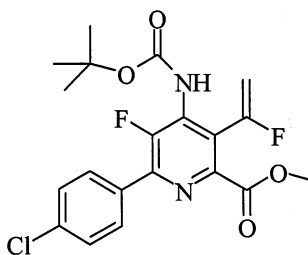
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-5-metoxyphenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 8): nhiệt độ nóng chảy 161-164°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-(1-flovinyl)pyrimidin-4-cacboxylic (dùng tributyl-(1-flovinyl)stanan điều chế được theo các quy trình được đề cập đến trong Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502) (Hợp chất 9): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,52 (br s, 2H), 5,23 (dd, 1H), 4,9 (dd, 1H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).



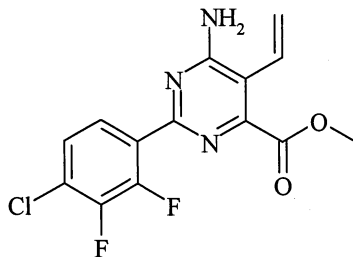
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-(1-etoxyvinyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 10): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,92 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).



Metyl este của axit 4-tert-butoxycarbonylamino-6-(4-clophenyl)-5-flo-3-(1-flovinyl)-pyridin-2-cacboxylic (dùng tributyl-(1-flovinyl)-stanan điều chế

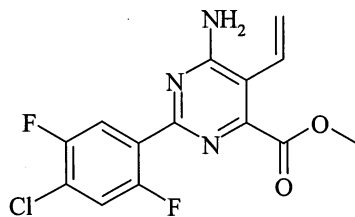
được bằng quy trình được đề cập đến trong Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,96 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H). Hợp chất này là nguyên liệu cho hợp chất 30 trong ví dụ 29.

19. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2,3-điflophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 11)

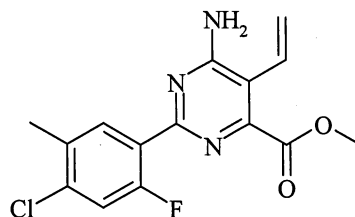


Metyl este của axit 6-amino-2-clo-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (0,6g, 2,81mmol), 2-(4-clo-2,3-điflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2] đioxaborolan (1,0g, 3,65mmol), bis(triphenylphosphin)-paladi(II) điclorua (197mg, 0,28mmol), và xesi florua (0,85g, 5,6mmol) được kết hợp trong 10ml 1,2-đimetoxyetan (DME) và 10ml nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi ba CEM ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút (các cặp nhiệt độ/thời gian khác được dùng trong các ví dụ tiếp theo là nhiệt độ 110°C trong 15 phút; nhiệt độ 150°C trong 5 phút). Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước, sấy khô và cô cạn. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (0,336g, hiệu suất 36,7%) ở dạng chất rắn màu vàng (nhiệt độ nóng chảy 130-132°C); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 5,62-5,7 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

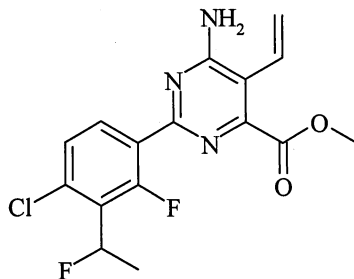
Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 19 bao gồm:



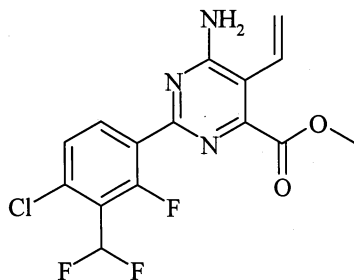
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2,5-điflophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 12): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,84 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H).



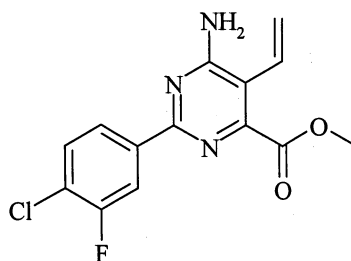
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 13): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,6-5,71 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).



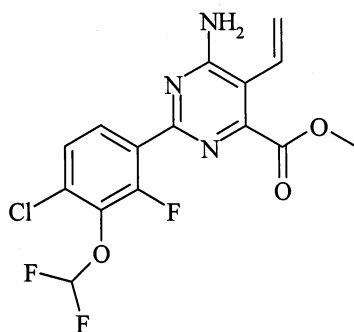
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 14): nhiệt độ nóng chảy 144-147°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,88 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H, $J=12, 18$ Hz), 6,17 (dq, 1H, $J=6, 46$ Hz), 5,62-5,72 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,79 (ddd, 3H, $J=1, 7, 23$ Hz).



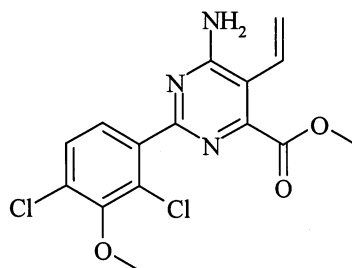
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-3-điflometyl-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 15): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,07 (m, 1H), 7,31 (br d, 1H, $J=8$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J=1, 53$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J=12,5, 18$ Hz), 5,63-5,73 (m, 2H), 5,44 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).



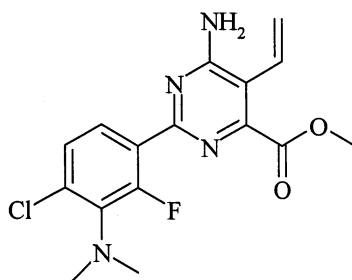
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-3-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 16): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,19-8,11(m, 2H,) 7,44 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, s, 1H), 6,79 (dd, $J = 11, 6\text{Hz}$ 1H), 5,68-5,60 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).



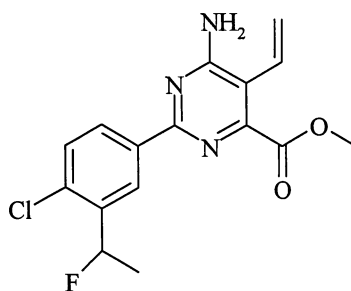
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-3-điflometoxy-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 17): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,87 (t, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H,) 7,30 (dd, $J = 6,92, 1,65\text{Hz}$, 1H), 6,82 (dd, $J = 11, 6\text{Hz}$, 1H), 6,63 (t, $J = 73\text{Hz}$, 1H), 5,8 (dd, $J = 7,26, 1,3\text{Hz}$, 2H), 5,46(s, 2H), 3,94(s, 3H).



Metyl este của axit 6-amino-2-(2,4-điclo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 18): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,38 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,63-5,7 (m, 2H), 5,53 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 s, 3H).

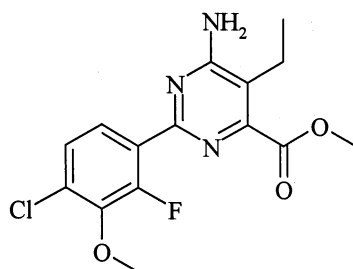


Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-3-đimetylamin-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 19): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,57 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,9 (d, 6H).



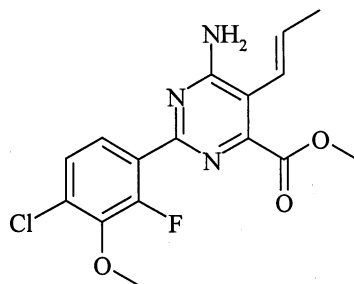
Metyl este của axit 6-amino-2-[4-clo-3-(1-floetyl)pheyl]-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 20): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,53 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,99 (dt, 1H), 5,6-5,66 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,69 (dd, 3H).

20. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-etyl-pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 21)



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinyl-pyrimidin-4-cacboxylic (200mg, 0,7mmol) được hòa tan trong etanol (10ml), bổ sung thêm paladi hydroxit (20% trên cacbon, 50mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí hydro trong 4 giờ. Sau đó chất xúc tác được lọc hết, phần dịch lọc được cô cạn, và sản phẩm tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn (148mg, hiệu suất 62%): nhiệt độ nóng chảy 144-146°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,61 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

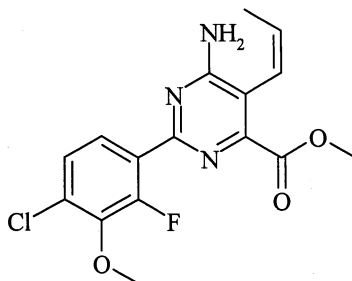
21. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-((E)-propenyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 22)



Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-pyrimidin-4-cacboxylic (400mg, 1,02mmol), axit *trans*-propenyl boronic (2132mg, 1,54mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (72mg, 0,1mmol), và xesi florua (311mg, 2,05mmol) được kết hợp trong 1,2-dimetoxyetan (2ml) và nước (2ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi ba CEM. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được phân bố vào etyl axetat và nước; pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat) sau đó được tinh chế một lần nữa bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn:

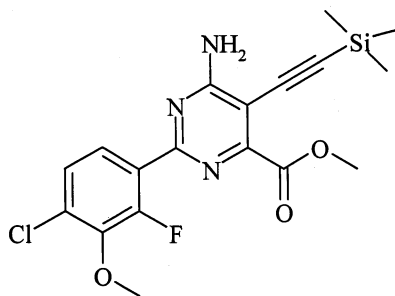
nhiệt độ nóng chảy 133-135°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,63 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,94 (dd, 3H).

Một hợp chất khác cũng được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 21 là:



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-((Z)-propenyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 23): nhiệt độ nóng chảy 91-93°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,32 (br s, 2H), 4,0 (d, 3H), 3,93 (s, 3H).

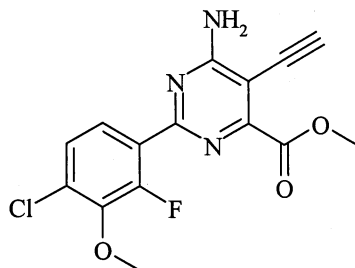
22. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-trimetylsilanyl etynylpyrimidin-4-cacboxylic



Metyl este của axit 6-amino-5-bromo-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-pyrimidin-4-cacboxylic (1,0g, 2,56mmol), trimetyl((tributylstannyl) etynyl)silan (1,98g, 5,12mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,18g, 0,256mmol) được kết hợp trong 1,2-đicloetan (10ml) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi ba CEM ở nhiệt độ 110°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được cô cạn dưới chân không sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (điclometan/etyl axetat gradien). Tinh chế lần hai bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradien hexan/etyl axetat) thu được hợp chất mong muốn

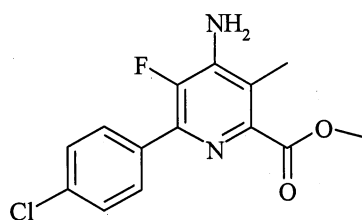
(0,829g, hiệu suất 79%): nhiệt độ nóng chảy 126-128°C.

23. Điều chế methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)-5-etynyl-pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 24)



Hòa tan methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)-5-trimetyl-silanyletynylpyrimidin-4-cacboxylic (1,2g, 2,94mmol) trong metanol (20ml) và bổ sung kali cacbonat (0,203g, 1,471mmol). Sau 1 giờ khuấy ở nhiệt độ môi trường, kết tủa tạo ra được lọc sạch, được rửa bằng metanol, hòa tan trong điclometan và được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn để thu được hợp chất mong muốn (0,410g, hiệu suất 41,5%): nhiệt độ nóng chảy 174-176°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,7 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,82 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (dd, 3H), 3,85 (s, 1H).

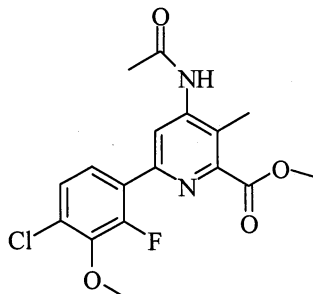
24. Điều chế methyl este của axit 4-amino-6-(4-clophenyl)-5-flo-3-metylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 25)



Methyl este của axit 4-amino-3-clo-6-(4-clophenyl)-5-flopyridin-2-cacboxylic (0,400g, 1,269mmol), tetrametylstanan (3,41g, 19,04mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,089g, 0,127mmol) được kết hợp và được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong 25 phút trong lò phản ứng vi ba CEM. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được cô cạn trên silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong

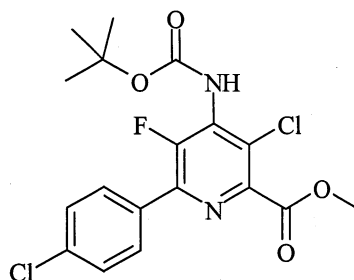
muôn (0,143g, hiệu suất 38,2%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

25. Điều chế metyl este của axit 4-axetyl-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)-3-metylpyridin-2-cacboxylic



Metyl este của axit 4-axetyl-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)-pyridin-2-cacboxylic (500mg, 1,29mmol), thiếc tetrametyl (924mg, 5,17mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclơua (91mg, 0,129mmol), và tetrabutylamoni triphenyldiflosilicat (1,395g, 2,58mmol) được kết hợp trong 2ml axetonitril và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi ba CEM ở nhiệt độ 110°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được lọc và cô cạn. Hợp chất trung gian này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (419mg, hiệu suất 88%). nhiệt độ nóng chảy $182-184^\circ\text{C}$.

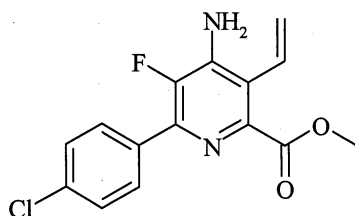
26. Điều chế metyl este của axit 4-tert-butoxycarbonylamino-3-clo-6-(4-clophenyl)-5-flopyridin-2-cacboxylic



Metyl este của axit 4-amino-3-clo-6-(4-clophenyl)-5-flopyridin-2-cacboxylic (3g, 9,5mmol) được hòa tan trong điclometan (50ml) và bổ sung đi-*tert*-butyl dicacbonat (4,6g, 21mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau 1giờ, hỗn hợp phản ứng được cô cạn và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên

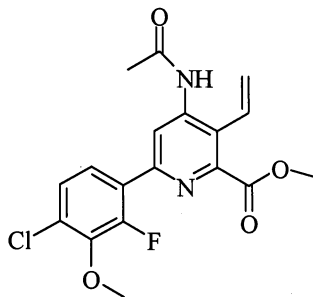
silicagel (gradient etyl axetat/hexan). Sau đó, hợp chất trung gian được bảo vệ lần hai này (3,2g, 6,2mmol) được hòa tan trong điclorometan (25ml) và bổ sung axit trifloaxetic (1,42g, 12,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường sau đó cô cạn dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất mong muốn (2g, 4,82mmol, hiệu suất 50,7% trong hai bước) ở dạng chất rắn màu trắng: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,91 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,48 (br s, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

27. Điều chế methyl este của axit 4-amino-6-(4-clophenyl)-5-flo-3-vinylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 26)



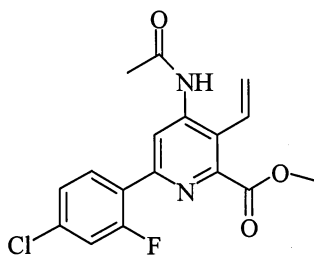
Methyl este của axit 4-amino-3-clo-6-(4-clophenyl)-5-flopyridin-2-cacboxylic (0,5g, 1,59mmol), thiếu tributyl(vinyl) (1,01g, 3,17mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,111g, 0,159mmol), và tetrabutylamoni triphenyldiflosilicat(1,71g, 3,17mmol) được kết hợp trong axetonitril (3ml) và được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi ba CEM. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được cô cạn trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat) hai lần để thu được hợp chất mong muốn (46mg, hiệu suất 5%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò, nhiệt độ nóng chảy 81-83°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,7 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H).

28. Điều chế methyl este của axit 4-axetyl-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)-3-vinylpyridin-2-cacboxylic



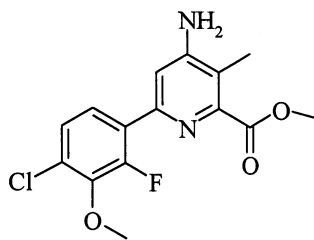
Metyl este của axit 4-axetylamino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxi phenyl)pyridin-2-cacboxylic (0,5g, 1,29mmol), tributyl(vinyl) thiếc (0,821g, 2,58mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,091g, 0,129mmol), và tetrabutylamoni triphenylđiflosilicat(1,4g, 2,58mmol) được kết hợp trong axetonitril (3ml) và được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi ba CEM. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được cô cạn trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (0,293g, hiệu suất 60%) ở dạng chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 143-145°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,61 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (d, 3H).

Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 28 bao gồm:



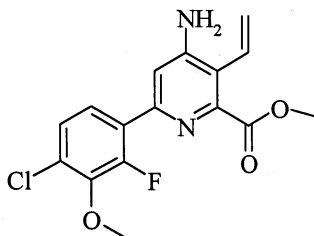
Metyl este của axit 4-axetylamino-6-(4-clo-2-flophenyl)-3-vinylpyridin-2-cacboxylic.

29. Điều chế metyl este của axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-3-metyl-pyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 27)

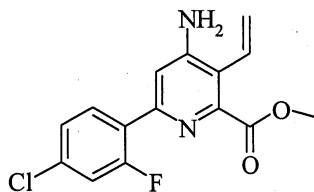


Hòa tan methyl este của axit 4-axetylamino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-metylpyridin-2-cacboxylic (369mg, 1,0mmol) trong metanol (10ml) và bổ sung axetyl clorua (1,07ml, 15mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường và cô cạn dưới chân không. Phần còn lại được phân bố vào etyl axetat và natri bicacbonat trong nước; và pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient điclotetan/etyl axetat) sau đó tinh chế lần hai bằng sắc ký cột nhanh (gradient hexan/etyl axetat) thu được hợp chất mong muốn (292mg, hiệu suất 88%) ở dạng chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 122-125°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,65 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (d, 3H), 2,31 (s, 3H).

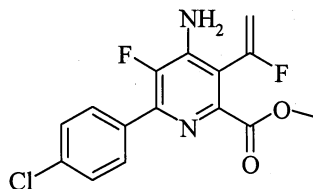
Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 29 bao gồm:



Methyl este của axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-vinylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 28): nhiệt độ nóng chảy 118-121°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,55-5,71 (m, 2H), 4,63 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

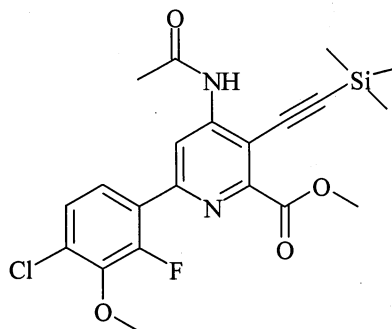


Metyl este của axit 4-amino-6-(4-clo-2-flophenyl)-3-vinylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 29). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,0 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 5,6 (m, 2 H), 4,6 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).



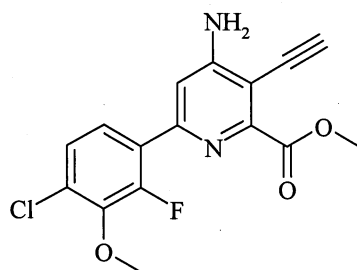
Metyl este của axit 4-amino-6-(4-clophenyl)-5-flo-3-(1-flovinyl)pyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 30): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,9 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,27 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,87 (br s, 2H).

30. Điều chế metyl este của axit 4-axetyl-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxi phenyl)-3-trimetylsilanyletynylpyridin-2-cacboxylic



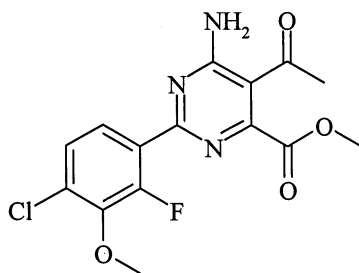
Metyl este của axit 4-axetyl-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxi phenyl)-pyridin-2-cacboxylic (0,8g, 2,061mmol), trimetyl ((tributylstannyl) etynyl)silan (1,596g, 4,12mmol), và bis(triphenylphosphin) paladi(II) điclôrua (0,145g, 0,206mmol) được kết hợp trong 1,2-đicloetan (2ml) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi ba CEM ở nhiệt độ 130°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn (0,196g, hiệu suất 21,1%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,03 (s, 1H), 8,4 (br s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,36 (s, 9H).

31. Điều chế metyl este của axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxi phenyl)-3-etynyl-pyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 31)



Metyl este của axit 4-axetyl-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-trimetylsilanyl etynylpyridin-2-cacboxylic (0,196g, 0,437mmol) được huyền phù trong metanol (4,36ml) và bổ sung axetyl clorua (0,310ml, 4,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường sau đó cô cạn đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong metanol (4,36ml) bổ sung kali cacbonat (0,121g, 0,873mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N, nhưng cô cạn không khô. Phần còn lại được phân bố vào etyl axetat và natri bicacbonat; pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn. Sản phẩm tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (0,109g, hiệu suất 74,6%) ở dạng chất rắn màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 167-169°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,7 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (d, 3H), 3,84 (s, 1H).

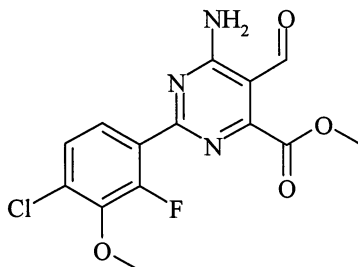
32. Điều chế metyl este của axit 5-axetyl-6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 32)



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-(1-etoxy-vinyl)pyrimidin-4-cacboxylic (0,235g, 0,616mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và HCl 2N (0,616ml, 1,231mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn, được nghiền nhỏ với nước và lọc. Sản phẩm được rửa bằng metanol và sấy khô dưới chân không để thu được hợp

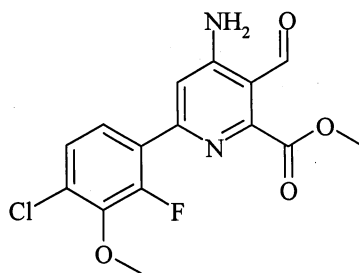
chất mong muốn (0,205g, hiệu suất 94%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,7 (br s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

33. Điều chế methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-formylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 33)



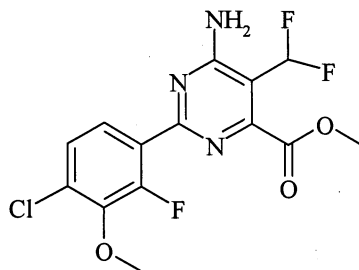
Methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (0,500g, 1,5mmol) được hòa tan trong THF (3ml) và nước (3ml). Bổ sung thêm osimi tetroxit (4mg, 0,015mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 phút. Sau đó bổ sung natri periodat (0,63g, 3mmol) trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường sau đó được rót vào nước (150ml) và được chiết ba lần bằng điclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được sấy khô, lọc và cô cạn để thu được hợp chất mong muốn (490mg, hiệu suất 98%) ở dạng đủ tinh khiết cho các phản ứng tiếp theo. Mẫu phân tích thu được bằng sắc ký pha đảo: ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 33 là:



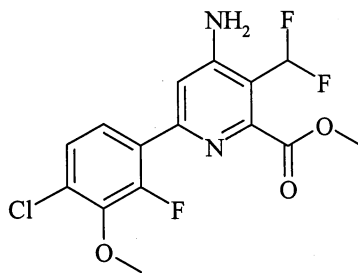
Methyl este của axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-formylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 34): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 7,75 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=8,6$ 1,9Hz, 1H) 7,25 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 4,03 (s, 3H) 3,98 (d, $J=1,0$ Hz, 3H).

34. Điều chế methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxi-phenyl)-5-điflometylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 35)



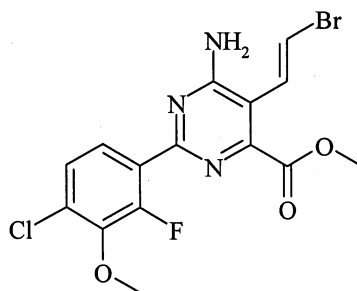
Methyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxi-phenyl)-5-formylpyrimidin-4-cacboxylic (0,120, 0,35mmol) được hòa tan trong điclorometan (5ml) và diethyl ete (3ml) kết hợp gia nhiệt nhẹ. Sau khi làm lạnh dung dịch đến nhiệt độ môi trường, bổ sung diethylaminosulfur triflorua (0,5g, 3,15mmol) hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt nhẹ để thu được dung dịch trong. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường sau đó được làm mát bằng metanol và cô cạn dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất mong muốn (62mg, hiệu suất 48%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,69 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,83 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,0 (d, 3H).

Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 34 là:



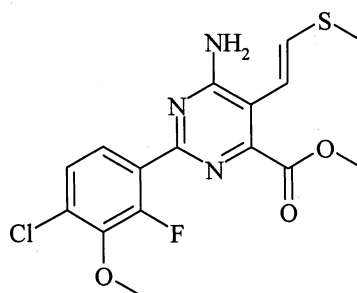
Methyl este của axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxi-phenyl)-3-điflo methylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 36): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,76 (t, $J=8,2$ giòz, 1H,) 7,40 (t, $J=53,4\text{Hz}$, s, 1H) 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

35. Điều chế methyl este của axit 6-amino-5-((E)-2-bromovinyl)-2-(4-clo-2-flo-3-metoxi-phenyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 37)



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinyl pyrimidin-4-cacboxylic (0,720g, 2,13mmol) được hòa tan trong cloroform (20ml) bổ sung brom (0,511g, 3,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ sau khi cô cạn dưới chân không. Sản phẩm được hòa tan trong điclometan (20ml), được xử lý bằng trietylamin (0,430g, 4,26mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, sau đó cô cạn dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient điclometan/etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn (0,5g, hiệu suất 56% trong hai bước) ở dạng chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 171-173°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,37 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

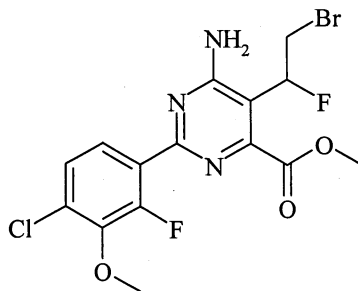
36. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-((E)-2-metylsulfanylvinyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 38)



Metyl este của axit 6-amino-5-((E)-2-bromovinyl)-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic (0,915g, 2,196mmol) được hòa tan trong DMSO (10ml) và bổ sung natri thiometoxit (0,169g, 2,416mmol). Sau 30 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được pha loãng bằng ete dầu mỏ để giảm khả năng hòa tan của DMSO còn lại, được rửa bằng nước ba lần, lọc và cô cạn. Sản phẩm

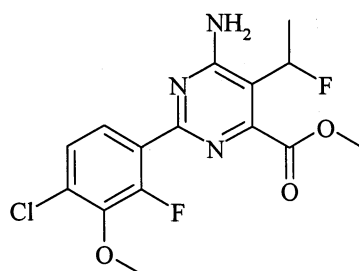
được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (gradient hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn (0,510g, 60,5% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,63 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,34 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

37. Điều chế metyl este của axit 6-amino-5-(2-bromo-1-floetyl)-2-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)pyrimidin-4-cacboxylic



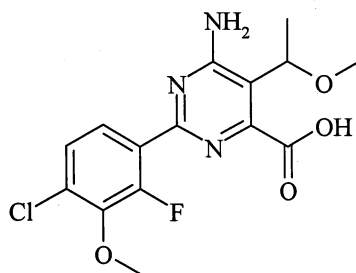
Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (0,611g, 1,809mmol) và N-bromosuxinimit (0,386g, 2,171mmol) được hòa tan trong điclorometan (10ml) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C . Sau đó triethylamin trihydroflorua (0,884ml, 5,43mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ môi trường và được khuấy qua đêm. Bổ sung nước và điclorometan. Natri bicacbonat (0,760g, 9,05mmol) được bổ sung thành nhiều phần cho đến khi không còn thấy khí bay lên. Pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn dưới chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel hai lần (đầu tiên bằng gradient điclorometan/etyl axetat sau đó là gradient hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn (352mg, 0,806mmol, hiệu suất 44,6%) ở dạng chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy $144-146^\circ\text{C}$: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,32 (ddd, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,0 (d, 3H), 3,77-3,94 (m, 2H).

38. Điều chế metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxiphenyl)-5-(1-floetyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 39)



Metyl este của axit 6-amino-5-(2-bromo-1-floetyl)-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)pyrimidin-4-cacboxylic (324mg, 0,742mmol), thiếc tri-n-butyl hyđrua (0,396ml, 1,484mmol), và 2,2'-azobisisobutyronitril (3,05mg, 0,019mmol) đưọc kết hợp trong 1,2-đimetoxyetan (2,5ml) và đưọc gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi ba CEM. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đưọc cô cạn dưới chân không sau đó đưọc tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient điclometan/etyl axetat). Tinh chế lần hai bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient hexan/etyl axetat) thu đưọc hợp chất mong muốn (162mg, hiệu suất 61,0%) ở dạng chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 150-152°C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,64 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,26 (dq, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,00 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,80 (dd, 3H).

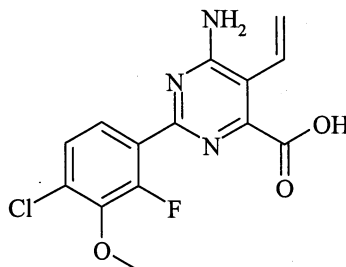
39. Điều chế axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-(1-metoxyletyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 40)



Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-(1-floetyl)pyrimidin-4-cacboxylic (0,100g, 0,280mmol) đưọc hòa tan/tạo huyền phù trong metanol (10ml) và bổ sung dung dịch natri hyđroxit 2N (0,561ml, 1,121mmol). Hỗn hợp phản ứng này đưọc khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, đưọc axit hóa bằng dung dịch HCl 2N và cô cạn. Kết tủa tạo ra đưọc lọc, đưọc rửa bằng nước và sấy khô để thu đưọc hợp chất mong muốn (0,085g, hiệu suất 85%) ở dạng chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 165-167°C: ^1H NMR

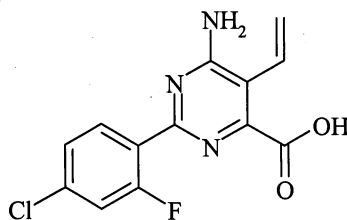
(DMSO- d_6 và một giọt D_2O) δ 7,60 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,55 (q, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (dd, 3H).

40. Điều chế axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 41)

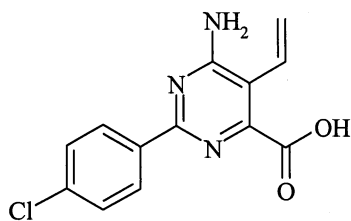


Metyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (200mg, 0,59mmol) được hòa tan trong metanol (15ml) và bổ sung dung dịch natri hydroxit 2N (1ml, 2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, được axit hóa bằng một lượng dư nhỏ dung dịch HCl 2N và cô cạn. Dạng tinh thể tạo ra được lọc sạch, được rửa bằng nước, được rửa bằng diethyl ete và sấy khô dưới chân không để thu được hợp chất mong muốn (136mg, hiệu suất 71%): nhiệt độ nóng chảy 167-168°C: 1H NMR (DMSO- d_6 và một giọt D_2O) δ 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

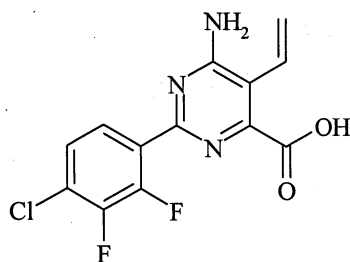
Các hợp chất khác được điều chế bằng phương pháp theo ví dụ 40 bao gồm:



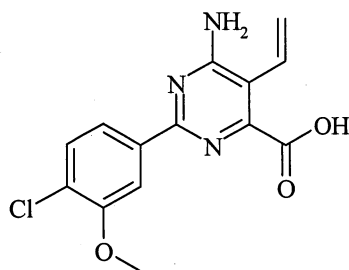
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 42): nhiệt độ nóng chảy 167-169°C: 1H NMR (DMSO- d_6 và một giọt D_2O) δ 7,91 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,58 (m, 2H).



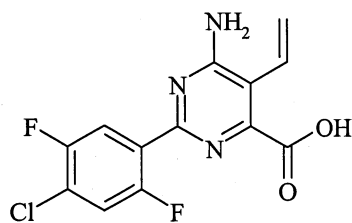
Axit 6-amino-2-(4-clophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 43): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,6 (bs, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,19 (bs, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H).



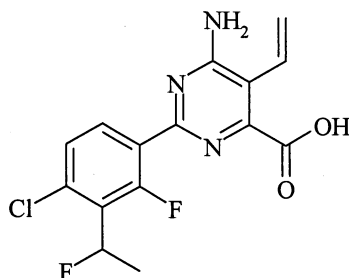
Axit 6-amino-2-(4-clo-2,3-điflophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 44): nhiệt độ nóng chảy $170-172^\circ\text{C}$: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,76 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,52-5,61 (m, 2H).



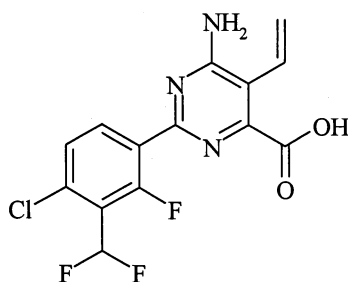
Axit 6-amino-2-(4-clo-3-metoxyphephenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 45): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 5,48-5,61 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).



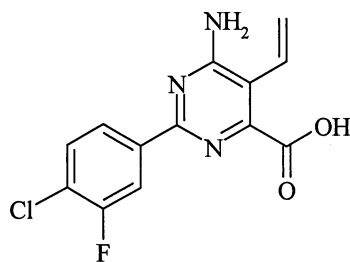
Axit 6-amino-2-(4-clo-2,5-điflophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 46): ^1H NMR (CDCl_3 và một giọt $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02 (br s, 2H), 5,55 – 5,57 (m, 2H).



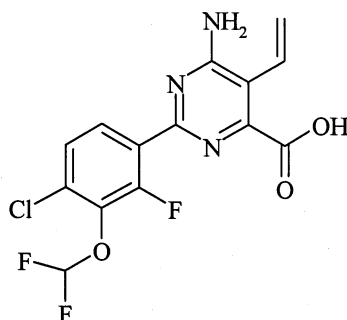
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 47): nhiệt độ nóng chảy 150-153°C. ^1H NMR (300mHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,86 (br t, 1H, $J=8$ Hz), 7,46 (br d, 1H, $J=8$ Hz), 7,27 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H, $J=12, 18$ Hz), 6,16 (dq, 1H, $J=6, 46$ Hz), 5,49-5,65 (m, 2H), 1,73 (dd, 3H, $J=7, 23$ Hz).



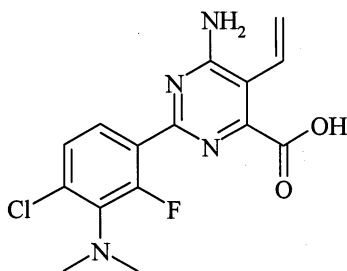
Axit 6-amino-2-(4-clo-3-điflometyl-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 48): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,13-7,43 (m, 4H), 6,66 (dd, 1H, $J=11, 17$ Hz), 5,51-5,67 (m, 2H).



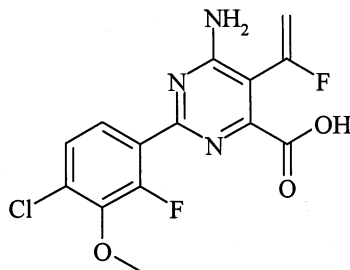
Axit 6-amino-2-(4-clo-3-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 49): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,17 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,76 (dd, $J = 11$, 6Hz, 1H), 5,64-5,58 (m, 2H).



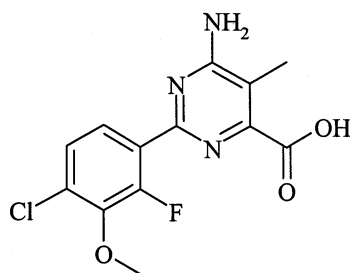
Axit 6-amino-2-(4-clo-3-điflometoxy-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 50): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 13,61 (s, 1H), 7,85 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J = 7$, 1,7Hz, 1H), 7,29 (bs, 2H), 7,23 (t, $J = 72\text{Hz}$, 1H), 6,62 (dd, $J = 11$, 6Hz, 1H), 5,61-5,49 (m, 2H).



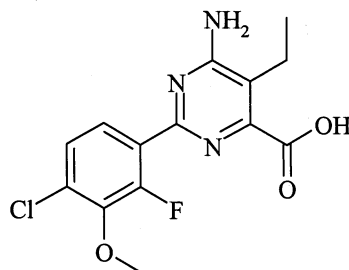
Axit 6-amino-2-(4-clo-3-đimetylamino-2-flophenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 51): $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,55 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,51-5,62 (m, 2H), 2,81 (d, 6H).



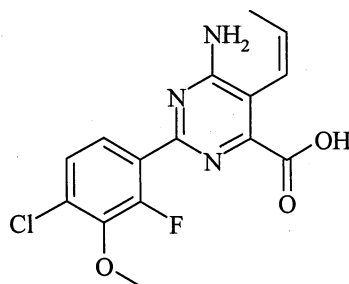
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-(1-flovinyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 52): $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).



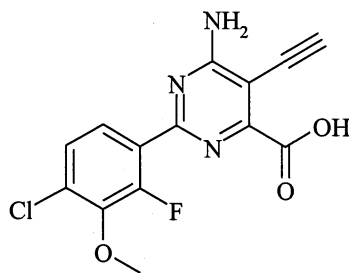
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-metylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 53): nhiệt độ nóng chảy 201-203°C: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).



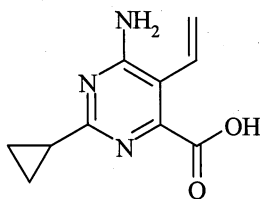
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-etylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 54): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,18 (br s, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 1,08 (t, 3H).



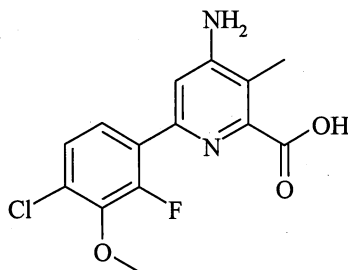
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-((Z)-propenyl)pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 55): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,94 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H).



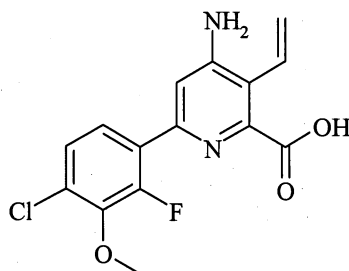
Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-etynylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 56): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).



Axit 6-amino-2-xyclopropyl-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 57): nhiệt độ nóng chảy $187-189^\circ\text{C}$: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,7 (br s, 2H), 7,1 (dd, 1H), 5,92-6,07 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,47 (m, 4H).

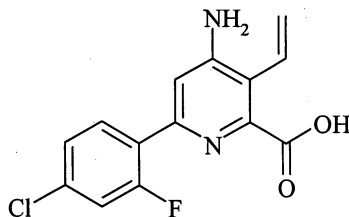


Axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-metylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 58): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ và một giọt D_2O) δ 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

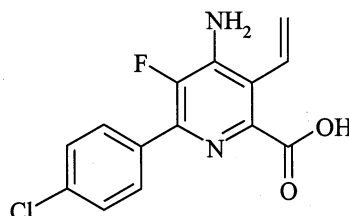


Axit 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-vinylpyridin-2-cacboxylic

(Hợp chất 59): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (br s, 2H), 5,45-5,57 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

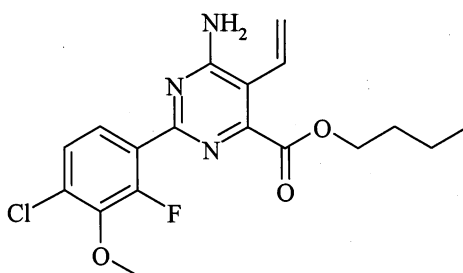


Axit 4-amino-6-(4-clo-2-flophenyl)-3-vinylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 60), nhiệt độ nóng chảy 209-211°C. ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) δ 7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H).



Axit 4-amino-6-(4-clophenyl)-5-flo-3-vinylpyridin-2-cacboxylic (Hợp chất 61): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 5,52-5,56 (m, 2H).

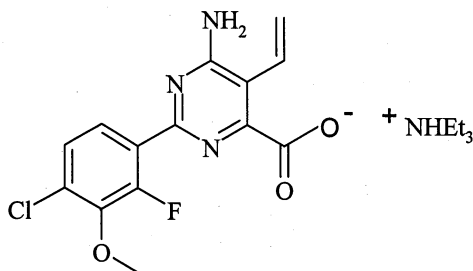
41. Điều chế butyl este của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinyl-pyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 62)



Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinyl-pyrimidin-4-cacboxylic (0,150g, 0,46mmol), iđobutan (0,111g, 0,60mmol), và lithi cacbonat (0,044g, 0,6mmol) được kết hợp trong DMF (1,5ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được cô cạn và phân bố vào etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được sấy khô và cô cạn. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (gradient etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất

mong muốn (0,092g, hiệu suất 52,3%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,65 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5,62-5,67 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 4,34 (t, 3H), 3,99 (dd, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

42. Điều chế muối trietylamin của axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxi phenyl)-5-vinylpyrimidin-4-cacboxylic (Hợp chất 63)



Hòa tan axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxi phenyl)-5-vinyl-pyrimidin-4-cacboxylic (36mg) trong 10ml điclometan bằng cách bổ sung thêm 1ml trietylamin. Dung môi và lượng trietylamin dư được loại bỏ dưới chân không để thu được hợp chất mong muốn với hiệu suất định lượng.

43. Bào chế chế phẩm diệt cỏ

Trong các chế phẩm minh họa dưới đây, các phần và các tỉ lệ phần trăm được tính theo khối lượng.

Chế phẩm đậm đặc dễ nhũ hóa

Chế phẩm A

	% khối lượng
Hợp chất 1	26,2
Polyglycol 26-3	5,2
Polyme khối của chất nhũ hóa không ion -(đi-sec-butyl)-phenyl-poly(oxypropylen) với (oxyetylen)	
Hàm lượng polyoxyetylen là 12 mol.	
Witconat P12-20 (chất nhũ hóa anion -	5,2

canxi đodexylbenzen sulfonat- 60% khối lượng hoạt chất)

Chất thơm 100 (dung môi thơm loại xylen)	63,4
--	------

Chế phẩm B

% khối lượng

Hợp chất 3	3,5
Sunspray 11N (dầu parafin)	40,0
Polyglycol 26-3	19,0
Axit oleic	1,0
Dung môi thơm loại xylen	36,5

Chế phẩm C

% khối lượng

Hợp chất 9	13,2
Stepon C-65	25,7
Ethomeen T/25	7,7
Ethomeen T/15	18,0
Dung môi thơm loại xylen	35,4

Chế phẩm D

% khối lượng

Hợp chất 2	30,0
Agrimer Al-10LC (chất nhũ hóa)	3,0
N-metyl-2-pyrolidon	67,0

Chế phẩm E

	% khối lượng
Hợp chất 18	10,0
Agrimul 70-A (chất phân tán)	2,0
Amsul DMAP 60 (chất làm đặc)	2,0
Emulsogen M (chất nhũ hóa)	8,0
Attagel 50 (chất hỗ trợ tạo huyền phù)	2,0
Dầu thực vật	76,0

Các chế phẩm đậm đặc này có thể được pha loãng bằng nước để tạo ra dạng nhũ tương có nồng độ thích hợp để phòng trừ cỏ dại.

Bột dễ thấm ướt

Chế phẩm F

	% khối lượng
Hợp chất 44	26,0
Polyglycol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO_2 được hydrat hóa kết tủa)	17,0
Đất sét barden + các chất trợ	51,0

Chế phẩm G

	% khối lượng
Hợp chất 58	62,4
Polyfon H (muối natri của linhin sulfonat)	6,0
Sellogen HR (natri naphtalen sulfonat)	4,0
Zeosyl 100	27,6

Chế phẩm H

	% khối lượng
Hợp chất 59	1,4
Kunigel V1 (chất mang)	30,0
Stepanol ME khô (chất thấm ướt)	2,0
Đất sét caolin NK-300 (chất độn)	64,6

Hoạt chất được đưa lên các chất mang tương ứng và sau đó chúng được trộn và nghiền để thu được bột dễ thấm ướt có khả năng thấm ướt tuyệt vời và bột có khả năng tạo huyền phù. Bằng cách pha loãng các bột dễ thấm ướt này bằng nước, có thể thu được huyền phù có nồng độ thích hợp để phòng trừ cỏ dại.

Hạt dễ phân tán trong nước

Chế phẩm I

	% khối lượng
Hợp chất 57	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Đất sét caolinit	48,0

Hoạt chất này được bổ sung vào silic oxit được hydrat hóa, sau đó chúng được trộn với các thành phần khác rồi được nghiền thành bột. Bột này được kết tụ bằng nước và được sàng để thu được hạt nhỏ có kích thước nằm trong khoảng từ -10 đến +60 mesh kích thước lỗ sàng. Bằng cách phân tán các hạt nhỏ này trong nước, có thể thu được huyền phù có các nồng độ thích hợp để phòng trừ cỏ dại.

Dạng hạt

Chế phẩm J

% khối lượng

Hợp chất 50	5,0
Celetom MP-88	95,0

Hoạt chất được cho vào dung môi phân cực như *N*-methylpyrrolidinon, xyclohexanon, *gama*-butyrolacton, v.v. để đưa lên chất mang Celetom MP 88 hoặc các chất mang thích hợp. Các hạt nhỏ tạo ra có thể được dùng bằng tay, thiết bị tạo hạt, máy bay, v.v để phòng trừ cỏ dại.

Chế phẩm K

% khối lượng

Hợp chất 41	1,0
Polyfon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Kẽm stearat	2,0
Đất sét Barden	87,0

Tất cả các nguyên liệu này được phối trộn và được nghiền thành bột, sau đó bổ sung nước và hỗn hợp đất sét tạo ra này được khuấy cho đến khi tạo ra bột nhão. Hỗn hợp này được đùn qua khuôn kéo sợi để thu được hạt nhỏ có cỡ thích hợp.

Chất lỏng dễ tan trong nước

Chế phẩm L

	% khối lượng
Hợp chất 62	3,67
Dung dịch đệm pH Monoetanolamin	0,5
Nước	95,83

Hoạt chất này được hòa tan với lượng nước thích hợp và bổ sung thêm monoetanolamin làm dung dịch đệm. Có thể bổ sung chất hoạt động bề mặt dễ tan trong nước. Các chất hỗ trợ khác có thể được kết hợp để có được các đặc tính vật lý, hóa học và/hoặc công thức thích hợp.

44. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau khi nảy mầm

Hạt hoặc quả hạch của loài thực vật thử nghiệm mong muốn được trồng trong hỗn hợp đất trồng Sun Gro MetroMix® 306, thường có độ pH từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ bằng 30%, trong các bình nhựa có diện tích bề mặt bằng 103cm². Để đảm bảo việc nảy mầm tốt và các cây khỏe mạnh, tiến hành xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc xử lý bằng hóa học hoặc vật lý. Các cây này được trồng trong 7 đến 21 ngày trong nhà kính với chu kỳ sáng khoảng 15 giờ được duy trì ở nhiệt độ từ 23 đến 29°C vào ban ngày và từ 22 đến 28°C vào ban đêm. Các chất dinh dưỡng và nước được bổ sung ở mức phù hợp và nguồn sáng bổ sung được cung cấp bằng đèn halogenua kim loại 1000-Watt chiếu bên trên khi cần. Các cây này được đem thử nghiệm khi chúng đạt tới giai đoạn lá thật thứ nhất hoặc thứ hai.

Một lượng đã được cân, được xác định bằng liều lượng thử nghiệm cao nhất, của mỗi hợp chất thử nghiệm được cho vào lọ thủy tinh 25ml và được hòa tan trong 4ml hỗn hợp gồm axeton và dimetyl sulfoxit (DMSO) với tỉ lệ 97:3 v/v (thể tích/thể tích) để thu được dung dịch gốc đậm đặc. Nếu hợp chất thử nghiệm không dễ hòa tan, thì hỗn hợp này được làm ấm lên và/hoặc được xử lý bằng siêu

âm. Dung dịch gốc đậm đặc thu được pha loãng bằng 20ml hỗn hợp nước chứa axeton, nước, rượu isopropyl, DMSO, dầu thực vật Atplus 411F đậm đặc, và chất hoạt động bề mặt Triton[®] X-155 với tỉ lệ 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v để thu được dung dịch phun có liều lượng cao nhất. Các liều lượng bổ sung thu được bằng cách pha loãng theo chuỗi từ 12ml dung dịch liều lượng cao này thành dung dịch chứa 2ml hỗn hợp gồm axeton và dimetyl sulfoxit với tỉ lệ 97:3 v/v (thể tích/thể tích) (DMSO) và 10ml hỗn hợp nước chứa axeton, nước, rượu isopropyl, DMSO, dầu thực vật Atplus 411F đậm đặc, và chất hoạt động bề mặt Triton X-155 với tỉ lệ 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v để thu được các tỉ lệ 1/2X, 1/4X, 1/8X và 1/16X của dung dịch liều lượng cao. Lượng hợp chất cần thiết được tính trên thể tích sử dụng là 12ml với tỉ lệ 187l/ha. Hợp chất đã pha chế này được phun vào thực vật bằng bình phun phía trên mặt đất hiệu Mandel có lắp vòi phun 8002E được định cỡ để phân phối 187l/ha cho vùng áp dụng có diện tích 0,503m² với chiều cao phun bằng 18 inch (43 cm) trên chiều cao trung bình của vòm cây. Thực vật đối chứng được phun theo cách tương tự bằng dung môi không chứa hoạt chất.

Các cây đã được xử lý và các cây đối chứng được đưa vào nhà kính như đã mô tả ở trên và nước được cung cấp bằng cách tưới thấm để ngăn ngừa việc rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 14 ngày, so sánh tình trạng của các cây được xử lý với của các cây không được xử lý bằng cách đánh giá cảm quan và đánh giá trong phạm vi từ 0% đến 100% trong đó 0% tương ứng với không bị ảnh hưởng và 100% tương ứng với bị tiêu diệt hoàn toàn.

Một số hợp chất được thử nghiệm, liều lượng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm và các kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1: Phòng trừ cỏ dại sau khi nảy mầm

Hợp chất	Liều lượng g hoạt chất/ha	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
1	280	80	15	100	0	0
2	280	100	95	100	95	0
3	70	100	100	100	95	15
4	140	100	100	100	0	0
5	140	100	100	100	80	5
6	280	90	100	70	80	0
7	280	95	60	70	0	0
8	280	100	100	50	100	0
9	140	95	90	100	90	0
10	280	40	50	75	0	0
11	70	100	100	100	90	0
12	140	100	100	50	50	0
13	280	100	90	60	0	0
14	70	100	100	100	100	10
15	140	100	100	100	100	5
16	140	95	100	80	0	0
17	280	100	100	100	100	0
18	140	100	100	40	90	0
19	280	100	100	100	85	85
20	280	100	85	100	70	0
21	140	100	85	100	70	0
22	70	95	85	100	95	0
23	70	95	85	100	95	10
24	140	85	80	85	70	0

20076

25	280	100	70	100	0	0
26	140	100	100	90	70	0
27	280	30	80	100	0	0
28	280	75	85	90	75	0
29	280	85	85	75	0	10
30	140	100	100	90	0	0
31	140	95	95	100	80	0
32	280	70	70	100	0	0
33	229	50	80	100	0	0
34	280	90	100	95	95	0
35	280	85	75	90	0	0
36	280	95	100	95	95	0
37	280	90	80	90	0	10
38	280	100	90	100	60	0
39	140	60	80	85	30	0
40	280	100	85	100	90	35
41	70	100	100	100	100	65
43	280	100	90	100	90	35
44	70	100	100	100	100	15
45	280	95	0	60	60	0
46	140	100	90	95	90	40
47	70	100	90	100	100	50
49	140	100	65	100	NT	0
50	280	100	95	100	100	45
51	140	100	100	90	95	60
52	140	95	95	100	90	65
53	140	100	90	100	90	0
54	280	100	90	100	90	0
55	70	100	100	100	100	15
56	140	95	80	90	75	0

57	140	100	90	100	30	5
58	280	50	90	90	50	0
59	140	100	100	100	100	0
60	140	100	70	80	35	15
61	140	100	100	95	NT	50
62	140	100	100	100	NT	25
63	70	100	95	100	90	75

CHEAL = rau muối (*Chenopodium album*)

ABUTH = rau kèo nèo (*Abutilon theophrasti*)

EPHHL = trạng nguyên dại (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = cỏ lồng vực (*Echinochloa crus-galli*)

ORYSA = lúa gạo (*Oryza sativa*)

NT = không được thử nghiệm

45. Đánh giá hoạt tính diệt cỏ trước khi nảy mầm

Hạt của các loài thực vật mong muốn thử nghiệm được trồng trên nền đất được chuẩn bị bằng cách trộn đất nhiều mùn (43% đất phù sa, 19% đất sét và 38% đất cát, với độ pH bằng 8,1 và hàm lượng chất hữu cơ bằng 1,5%) và cát với tỉ lệ 70:30. Nền đất này được chứa trong bình nhựa với diện tích bề mặt bằng 127cm². Để đảm bảo hạt nảy mầm tốt và các cây khỏe mạnh, tiến hành xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc xử lý bằng hóa học hoặc vật lý khác.

Một lượng đã được cân, được xác định bằng liều lượng thử nghiệm cao nhất, của các hợp chất thử nghiệm được cho vào lọ thủy tinh 25ml và được hòa tan trong 6ml hỗn hợp gồm axeton và DMSO với tỉ lệ 97:3 v/v (thể tích/thể tích) để thu được dung dịch gốc đậm đặc. Nếu các hợp chất khó hòa tan, thì hỗn hợp này sẽ được làm ấm và/hoặc xử lý bằng siêu âm. Dung dịch gốc thu được được pha loãng bằng 18ml dung dịch nước 0,1% v/v gồm chất hoạt động bề mặt Tween® 20 để thu được dung dịch phun có liều lượng áp dụng cao nhất. Các liều lượng bổ sung thu được bằng cách pha loãng theo chuỗi từ 12ml dung dịch liều

lượng cao ban đầu thành các dung dịch chứa 3ml hỗn hợp gồm axeton và DMSO với tỉ lệ 97:3 v/v và 9ml dung dịch nước 0,1% v/v của chất hoạt động bề mặt Tween® 20 để thu được dung dịch có các tỉ lệ 1/2X, 1/4X, 1/8X và 1/16X của dung dịch tỉ lệ cao. Lượng hợp chất cần thiết được tính trên thể tích áp dụng là 12ml với tỉ lệ 187l/ha. Hợp chất được pha chế được đưa lên bề mặt đất bằng vòi phun phía trên mặt đất hiệu Mandel có lắp vòi phun 8002E được lấy chuẩn cho để phân phối được 187l/ha trên khu vực ứng dụng là 0,503m² với chiều cao phun là 18 inch (43cm) trên bề mặt đất. Các cây đối chứng được phun theo cách tương tự bằng dung môi không chứa hoạt chất.

Các bình đã được xử lý và các bình đối chứng được đặt trong nhà kính được giữ ở chu kỳ sáng khoảng 15 giờ và nhiệt độ từ 23 đến 29°C vào ban ngày và nhiệt độ từ 22 đến 28°C vào ban đêm. Chất dinh dưỡng và nước được bổ sung ở mức phù hợp và nguồn sáng bổ sung được cung cấp bằng đèn halogenua kim loại 1000-Watt chiếu bên trên khi cần. Nước bổ sung bằng tưới trên ngọn. Sau 20 đến 22 ngày, so sánh tình trạng của thực vật thử nghiệm đã nảy mầm và lớn lên với các cây không được xử lý đã nảy mầm và lớn lên bằng cảm quan và đánh giá trong phạm vi từ 0% đến 100% trong đó 0% tương ứng với không bị ảnh hưởng và 100% tương ứng với bị tiêu diệt hoàn toàn hoặc không mọc.

Một số hợp chất được thử nghiệm, các liều lượng ứng dụng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm và các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2: Phòng trừ cỏ dại trước khi nảy mầm

Hợp chất	Liều	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
	lượng g hoạt chất/ha					
1	140	100	80	100	80	30
2	140	80	40	95	0	15
3	140	100	80	100	80	30

20076

4	280	100	90	100	50	0
5	140	95	100	90	0	10
11	70	100	100	100	100	95
14	140	100	100	100	95	95
21	140	40	60	80	0	0
28	140	95	95	100	70	20
42	140	100	100	100	30	10
43	140	100	100	100	90	90
45	140	60	0	0	10	30
53	140	100	100	100	80	0
55	140	100	100	100	60	30
59	140	100	100	100	100	0

CHEAL = rau muối (*Chenopodium album*)

ABUTH = rau kèo nèo (*Abutilon theophrasti*)

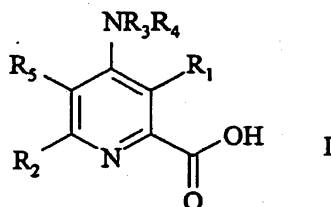
EPHHL = trạng nguyên dại (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = cỏ lông vịt (*Echinochloa crus-galli*)

ORYSA = lúa gạo (*Oryza sativa*)

YÊU CẦU BẢO HỘ

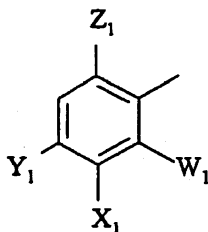
1. Hợp chất có công thức I



trong đó:

R_1 là C_2 - C_4 haloalkenyl;

R_2 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, hoặc



trong đó:

W_1 là H hoặc halogen;

X_1 là H, halogen, nitro, xyano, formyl, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_4 alkoxyalkyl, C_2 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkythio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_2 - C_4 alkenyloxy, C_2 - C_4 alkynyloxy, C_2 - C_4 alkenylthio, C_2 - C_4 alkynylthio, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_2 - C_4 haloalkoxyalkyl, C_2 - C_6 haloalkylcarbonyl, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_3 - C_6 trialkylsilyl, C_2 - C_4 haloalkenyloxy, C_2 - C_4 haloalkynyloxy, C_2 - C_4 haloalkenylthio, C_2 - C_4 haloalkynylthio, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-CR_6NOR_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, $-NR_6SO_2R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)OR_7$, $-NR_6C(O)NR_6R_7$, hoặc $-NCR_6NR_6R_7$;

Y_1 là H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 haloalkenyl, hoặc X_1 và Y_1 cùng nhau tạo ra $-O(CH_2)_nCH_2-$, hoặc $-O(CH_2)_nO-$ trong đó $n = 1$ hoặc 2 ; và

Z_1 là H hoặc halogen;

R_3 và R_4 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, amino, C_1-C_6 axyl, C_1-C_6 carboalkoxy, C_1-C_6 alkylcarbamyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 trialkylsilyl hoặc C_1-C_6 dialkyl phosphonyl hoặc R_3 và R_4 cùng với N tạo ra vòng no có 5 hoặc 6 cạnh; và

R_5 là H hoặc halogen;

R_6 là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl; và

R_7 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

và các dẫn xuất nông dụng của nhóm axit carboxylic,

trong đó các dẫn xuất nông dụng của nhóm axit carboxylic này là các muối, este và amit nông dụng, và

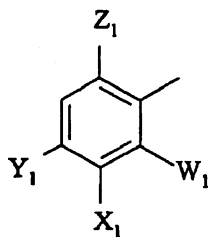
trong đó "alkyl", "alkenyl", "alkynyl" và "alkoxy" trong mỗi trường hợp chỉ gốc mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 và R_4 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 là C_2-C_3 haloalkenyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_2 là cyclopropyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_2 có công thức



trong đó:

W_1 là H hoặc halogen;

X_1 là H, halogen, nitro, xyano, formyl, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_4 alkoxyalkyl, C_2 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkythio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_2 - C_4 alkenyloxy, C_2 - C_4 alkynyloxy, C_2 - C_4 alkenylthio, C_2 - C_4 alkynylthio, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 haloalkenyl, C_2 - C_6 haloalkynyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_2 - C_4 haloalkoxyalkyl, C_2 - C_6 haloalkylcarbonyl, C_1 - C_6 haloalkythio, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_3 - C_6 trialkylsilyl, C_2 - C_4 haloalkenyloxy, C_2 - C_4 haloalkynyloxy, C_2 - C_4 haloalkenylthio, C_2 - C_4 haloalkynylthio, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-CR_6NOR_7$, $-NR_6R_7$, $-NR_6OR_7$, $-NR_6SO_2R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-NR_6C(O)OR_7$, $-NR_6C(O)NR_6R_7$ hoặc $NCR_6NR_6R_7$;

Y_1 là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_2 - C_6 alkenyl hoặc C_2 - C_6 haloalkenyl, hoặc X_1 và Y_1 cùng nhau tạo ra $-O(CH_2)_nCH_2-$, hoặc $-O(CH_2)_nO-$ trong đó $n = 1$ hoặc 2 ; và

Z_1 là H hoặc halogen;

R_5 là H hoặc halogen;

R_6 là H, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl; và

R_7 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 haloalkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó W_1 là H hoặc F, X_1 là H, halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy hoặc $-NR_6R_7$, Y_1 là Cl hoặc halometyl, và Z_1 là H hoặc F.

7. Chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên với lượng có tác dụng diệt cỏ, trong hỗn hợp với chất bổ trợ hoặc chất mang nông dụng.

8. Phương pháp phòng trừ thực vật không mong muốn bao gồm việc cho thực vật này hoặc nơi chúng mọc tiếp xúc với, hoặc đưa vào đất hoặc nước tưới để ngăn ngừa sự xuất hiện của thực vật này, hợp chất hoặc chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên với lượng có tác dụng diệt cỏ.