



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

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

(11)



1-0024662

(51)⁷ A01N 43/90; A61K 31/519

(13) B

(21) 1-2013-02375

(22) 24/01/2012

(86) PCT/US2012/022286 24/01/2012

(87) WO2012/103042 02/08/2012

(30) 61/435,925 25/01/2011 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 27/01/2014 310A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America

(72) YERKES, Carla N. (US); LOWE, Christian T. (US); ECKELBARGER, Joseph D.

(US); EPP, Jeffrey B. (US); GUENTHENSPERGER, Katherine A. (US);

SIDDALL, Thomas L. (US); SCHMITZER, Paul R. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT ARYLALKYL ESTE CỦA 4-AMINO-6-(PHENYL ĐƯỢC THỂ)

PICOLINAT VÀ 6-AMINO-2-(PHENYL ĐƯỢC THỂ)-4-

PYRIMIDINCARBOXYLAT, CHẾ PHẨM DIỆT CỎ CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ

PHƯƠNG PHÁP PHÒNG TRỪ THỰC VẬT KHÔNG MONG MUỐN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất arylalkyl este của axit 4-aminopicolinic và 6-amino-4-pyrimidin carboxylat dùng làm thuốc diệt cỏ phòng trừ cỏ dại đặc biệt là các loài phổ biến trong hệ thống canh tác lúa và lúa mỳ và trong chương trình phòng trừ cỏ dại.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các este của axit 4-amino-6-(phenyl được thế)-picolinic và axit 6-amino-2-(phenyl được thế)-4-pyrimidin carboxylic và mô tả các hợp chất này dùng làm thuốc diệt cỏ để phòng trừ cỏ dại, đặc biệt là các loài cỏ dại phổ biến đối với các hệ thống canh tác lúa và lúa mỳ và trong các chương trình phòng trừ cỏ dại.

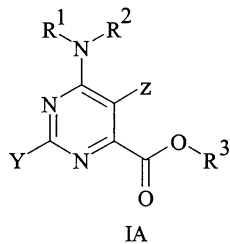
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số axit picolinic và các đặc tính trừ dịch hại của chúng đã được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành. Patent Mỹ số 6,784,137 B2 và patent Mỹ số 7,314,849 B2 đã bộc lộ nhóm bao gồm các axit 4-amino-6-arylpicolinic và các dẫn xuất của chúng và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ chọn lọc, đặc biệt là đối với lúa và ngũ cốc như lúa mỳ và lúa mạch. WO 2005/063721 A1, WO 2007/082076 A1, patent Mỹ số 7,863,220 B2, patent Mỹ số 7,300,907 B2, patent Mỹ số 7,642,220 B2, và patent Mỹ số 7,786,044 B2 đã bộc lộ một số axit 6-amino-2-thế-4-pyrimidin carboxylic nhất định và dẫn xuất của chúng và việc sử dụng chúng làm thuốc diệt cỏ. Đã phát hiện ra rằng một số este của các axit 4-amino-6-(phenyl được thế)picolinic và axit 6-amino-2-(phenyl được thế)-4-pyrimidin carboxylic có thể tạo ra tác dụng phòng trừ cỏ dại vượt trội đặc biệt ở các hệ thống canh tác lúa và lúa mỳ và trong các chương trình phòng trừ cỏ dại.

Một số arylalkyl este của các axit 4-amino-6-(phenyl được thế)picolinic và axit 6-amino-2-(phenyl được thế)-4-pyrimidin carboxylic là các thuốc diệt cỏ ưu việt có phổ phòng trừ cỏ dại rộng đối với cây lá rộng, cỏ, và cỏ lách, đặc biệt là ở các hệ thống canh tác lúa và lúa mỳ và trong các chương trình phòng trừ cỏ dại. Các hợp chất này còn có các chỉ số về độc tính hoặc môi trường rất tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IA:



trong đó:

Y là C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl hoặc phenyl được thế bằng 1 – 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ haloalkoxy, xyano, nitro, NR¹R², hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề cùng nhau tạo thành –O(CH₂)_nO– hoặc –O(CH₂)_n– trong đó n=1 hoặc 2;

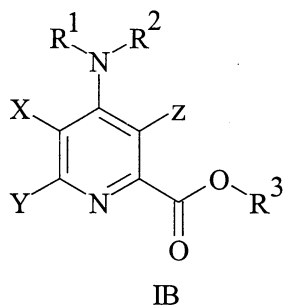
Z là halogen, C₁-C₃ alkoxy hoặc C₂-C₄ alkenyl;

R¹ và R² độc lập là H, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ axyl;

R³ là C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế.

Các hợp chất được ưu tiên bao gồm các hợp chất trong đó Y là phenyl được thế, Z là Cl, –CH=CH₂ hoặc OCH₃, R¹ và R² là H, R³ là không được thế hoặc benzyl được thế một lần ở vị trí *ortho*, *meta* hoặc *para*.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất có công thức IB:



trong đó:

X = H hoặc F;

Y là halogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl hoặc phenyl được thế bằng 1 – 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ haloalkoxy, xyano, nitro, NR¹R², hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề cùng nhau tạo thành –O(CH₂)_nO– hoặc –O(CH₂)_n– trong đó n=1 hoặc 2;

Z là halogen hoặc C₂-C₄ alkenyl;

R¹ và R² độc lập là H, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ axyl;

R³ là không được thế hoặc được thế C₇-C₁₁ arylalkyl.

Các hợp chất được ưu tiên bao gồm các hợp chất trong đó X là H hoặc F, Y là phenyl được thế, Z là Cl, R¹ và R² là H, R³ là benzyl không được thế hoặc được thế một lần ở vị trí *ortho*, *meta* hoặc *para*.

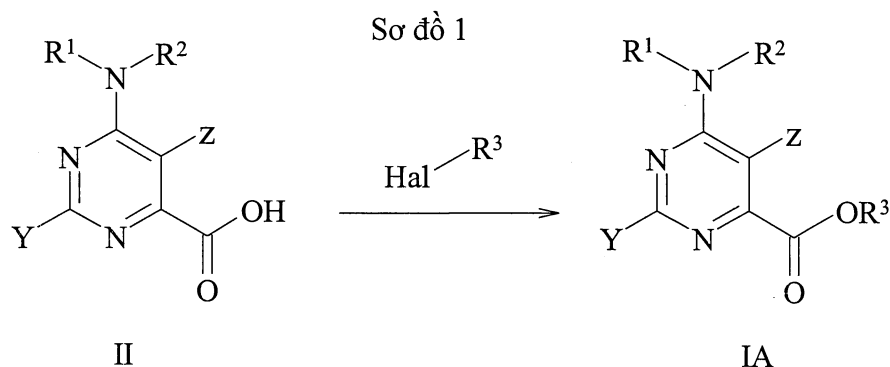
Sáng chế đề xuất chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất có công thức IA hoặc IB với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ kết hợp với chất hỗ trợ hoặc chất mang nông dụng. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sử dụng các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế để tiêu diệt hoặc phòng trừ thực vật không mong muốn bằng cách đưa hợp chất này với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ vào thực vật hoặc vào vị trí của thực vật cũng như vào đất trước khi thực vật nảy mầm hoặc vào nước tưới hoặc nước làm ải, trước hoặc sau khi nảy mầm. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng trừ chọn lọc sau nảy mầm đối với thực vật không mong muốn khi có mặt lúa, lúa mì hoặc cỏ dùng làm thức ăn cho gia súc, bao gồm bước đưa hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ vào thực vật không mong muốn. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

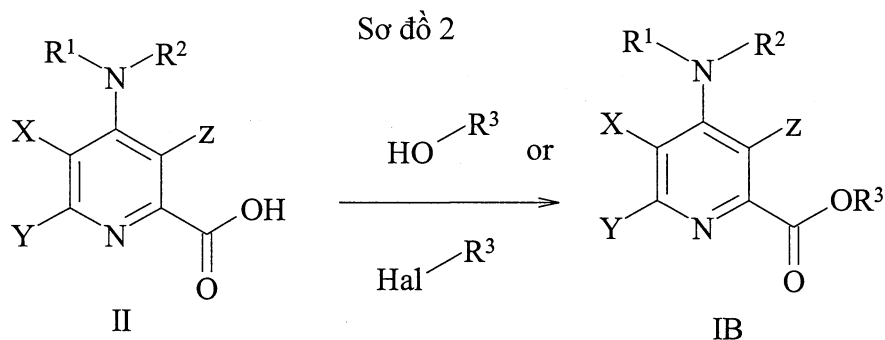
Các hợp chất diệt cỏ theo sáng chế là arylalkyl este của axit 4-amino-6-(phenyl được thế)picolinic và axit 6-amino-2-(phenyl được thế)-4-pyrimidin-carboxylic và dẫn xuất của chúng. Các axit picolinic mà từ đó thu được este có công thức IB thuộc nhóm các hợp chất có hoạt tính diệt cỏ. Một số hợp chất axit picolinic được mô tả trong patent Mỹ 6,784,137 B2 và patent Mỹ 7,314,849 B2, bao gồm, không kể những cái khác, axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)picolinic, axit 4-amino-3-clo-5-flo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)picolinic và axit 4-amino-3-clo-6-(2,4-điclo-3-metoxyphe-nyl)picolinic. Các axit pyrimidin carboxylic mà từ đó thu được este có công thức IA cũng thuộc nhóm các hợp chất có hoạt tính diệt cỏ. Một số hợp chất axit pyrimidin carboxylic được mô tả trong WO 2005/063721 A1, WO 2007/082076 A1, patent Mỹ 7,863,220 B2, patent Mỹ 7,300,907 B2, patent Mỹ 7,642,220 B2, và patent Mỹ 7,786,044 B2. Các axit picolinic và axit pyrimidin carboxylic này phòng trừ cỏ dại hằng năm, cỏ dại lá rộng, và cỏ lác cho lúa và lúa mì, tuy nhiên arylalkyl este theo sáng chế thể hiện hiệu quả cao hơn các este đã biết, đặc biệt đối với cỏ dại mọc trong hệ thống canh tác lúa và lúa mì và trong chương trình phòng trừ cỏ dại.

Các nhóm este được ưu tiên là những nhóm tạo ra mức độ phòng trừ cỏ dại lớn hơn so với metyl este ở cùng tỷ lệ axit. Các nhóm este được ưu tiên bao gồm benzyl este không được thế và benzyl este được thế một lần ở vị trí *ortho*, *meta*, và *para*.

Arylalkyl este của axit 6-amino-2-(phenyl được thế)-4-pyrimidin carboxylic có thể được điều chế bằng cách cho axit pyrimidin carboxylic phản ứng với arylhalogenua alkyl với sự có mặt của bazơ.



Arylalkyl este của axit picolinic có thể được điều chế bằng cách cho axit picolinic kết hợp với rượu có sử dụng số lượng bất kỳ chất hoạt hóa thích hợp như các chất hoạt hóa được sử dụng để ngẫu hợp peptit như đixyclohexylcarbodiimit (DCC) hoặc carbonyl diimidazol (CDI) hoặc bằng cách cho axit tương ứng phản ứng với rượu arylalkyl thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác axit. Theo cách khác, arylalkyl este có thể được điều chế bằng cách cho axit picolinic phản ứng với arylhalogenua alkyl với sự có mặt của bazơ.



Đã nhận ra rằng một số chất phản ứng và điều kiện phản ứng được nêu trong bản mô tả hoặc trong tài liệu hóa học để điều chế các hợp chất có công thức IA hoặc IB có thể không tương thích với một số nhóm chức có mặt trong hợp chất trung gian. Trong các trường hợp này, sự kết hợp của các trình tự bảo vệ/loại bảo vệ hoặc sự chuyển đổi nhóm chức trong quá trình tổng hợp sẽ trợ giúp cho việc có được sản phẩm mong muốn. Việc sử dụng và lựa chọn các nhóm bảo vệ sẽ được người có hiểu biết trong lĩnh vực tổng hợp hóa học biết rõ.

Thuật ngữ “alkyl”, “alkenyl” và “alkynyl” cũng như các thuật ngữ dẫn xuất như “alkoxy,” “axyl” và “alkylthio” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm trong phạm vi của chúng các gốc mạch thẳng và mạch nhánh. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, mỗi nhóm có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, alkoxy, alkylthio hoặc aminoalkyl, với điều kiện là phần tử thế này tương thích về mặt không gian và thỏa mãn quy tắc liên kết hóa học và năng lượng sức căng. Thuật ngữ “alkenyl” và “alkynyl” được dự định bao gồm một hoặc nhiều liên kết chưa bão hòa.

Thuật ngữ “arylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl được thế bằng phenyl có tổng số từ 7 đến 11 nguyên tử cacbon, như benzyl ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2-metylnaphtyl ($-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$) và 1- hoặc 2-phenethyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$). Bản thân nhóm phenyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa, C_1 - C_6 alkoxy được halogen hóa, C_1 - C_6 alkylthio, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 alkyl hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề cùng nhau tạo thành $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ trong đó $n=1$ hoặc 2, với điều kiện là các phần tử thế này tương thích về mặt không gian và thỏa mãn quy tắc liên kết hóa học và năng lượng sức căng.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ halogen bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Đã thấy rằng các hợp chất có công thức IA hoặc IB có thể được sử dụng làm thuốc diệt cỏ trước nảy mầm và sau nảy mầm cho hệ thống canh tác lúa và ngũ cốc và cho chương trình phòng trừ cỏ dại. Thuật ngữ thuốc diệt cỏ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hoạt chất tiêu diệt, phòng trừ hoặc theo cách khác tác động bất lợi đến sự phát triển của thực vật. Lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ hoặc phòng trừ thảm thực vật là lượng hoạt chất gây ra tác động biến đổi bất lợi và bao gồm việc làm chệch hướng phát triển tự nhiên, tiêu diệt, điều tiết, làm khô héo, làm chậm phát triển, và các tác động tương tự. Các thuật ngữ thực vật và thảm thực vật bao gồm hạt nảy mầm, mạ mới nhú, các phần thực vật được trồng ở trên và dưới mặt đất như chồi, rễ, củ, thân rễ và các phần tương tự, và thực vật đã trưởng thành.

Hoạt tính diệt cỏ được thể hiện bởi các hợp chất theo sáng chế khi chúng được dùng trực tiếp cho thực vật hoặc dùng cho nơi có thực vật ở giai đoạn sinh trưởng bất kỳ hoặc trước khi gieo trồng hoặc nảy mầm. Hiệu quả quan sát được phụ thuộc vào các loài thực vật cần được phòng trừ, giai đoạn sinh trưởng của thực vật, các thông số về độ pha loãng và cỡ giọt phun mù sử dụng, cỡ hạt của hợp phần rắn, các điều kiện môi trường ở thời điểm sử dụng, hợp chất cụ thể được sử dụng, chất hỗ trợ và chất

mang cụ thể được sử dụng, loại đất, chất lượng nước, và các thông số tương tự, cũng như lượng hóa chất được dùng. Các yếu tố này và các yếu tố khác có thể được điều chỉnh như đã biết trong lĩnh vực để thúc đẩy hoạt tính diệt cỏ chọn lọc. Nói chung, tốt hơn là sử dụng các hợp chất có công thức IA hoặc IB sau này mầm bằng cách phun hoặc tưới cho các thực vật không mong muốn còn tương đối non để đạt được tác dụng phòng trừ tối đa đối với cỏ dại.

Tỷ lệ dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 500 gam trên một hecta (g/ha) thường được sử dụng trong các giai đoạn sau này mầm bằng cách phun qua lá và tưới. Tỷ lệ dùng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 10 đến 300g/ha. Để sử dụng trước khi nảy mầm, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 5 đến 500g/ha thường được sử dụng. Tỷ lệ dùng được ưu tiên nằm trong khoảng từ 30 đến 300g/ha. Nói chung, tỷ lệ cao hơn được lựa chọn tạo ra khả năng phòng trừ không chọn lọc đối với nhiều loại thực vật không mong muốn. Các tỷ lệ thấp hơn thường tạo ra khả năng phòng trừ chọn lọc và có thể được dùng ở nơi có cây trồng.

Các hợp chất diệt cỏ theo sáng chế thường được sử dụng cùng với một hoặc nhiều thuốc diệt cỏ khác để phòng trừ nhiều loài thực vật không mong muốn. Khi được sử dụng cùng với các thuốc diệt cỏ khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với một thuốc diệt cỏ hoặc các thuốc diệt cỏ khác, được trộn trong thùng với một thuốc diệt cỏ hoặc các thuốc diệt cỏ khác hoặc được dùng lần lượt với một thuốc diệt cỏ hoặc các thuốc diệt cỏ khác. Một số thuốc diệt cỏ có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế bao gồm: muối 2,4-D, este và amin, acetochlor, acifluorfen, alachlor, amidosulfuron, aminopyralid, aminotriazole, amoni thiocyanate, anilifos, atrazine, azimsulfuron, benfuresate, bensulfuron-metyl, bentazon, benthicarb, benzobicyclon, benzenofenap, bifenox, bispyribac-natri, bromobutide, butachlor, cafenstrole, carfentrazone-etyl, chlodinafop-propyrgyl, chlorimuron, chlorpropham, cinosulfuron, clethodim, clomazone, clomeprop, clopyralid, cloransulam-metyl, cyclosulfamuron, cycloxydim, cyhalofop-butyl, cumyluron, daimuron, diclosulam, diflufenican, diflufenzopyr, dimepiperate, dimethametryn, diquat, dithiopyr, EK2612, EPTC, esprocarb, ET-751, ethoxysulfuron, ethbenzanid, fenoxaprop, fenoxaprop-etyl, fenoxaprop-etyl + isoxadifen-etyl, fentrazamide, flazasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butyl, flucetosulfuron, flufenacet, flufenpyr-etyl, flumetsulam, flumioxazin, flupyrsulfuron, fluroxypyr, fomesafen, foramsulfuron, glufosinate, glufosinate-P, glyphosate, halosulfuron-metyl, haloxyfop-metyl, haloxyfop-R, haloxyfop-R-metyl, imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin, imazethapyr, imazosulfuron, indanofan, ioxynil, ipfencarbazone, isoxaben, MCPA, MCPB, mefenacet, mesosulfuron, mesotrione, metamifop, metazosulfuron, metolachlor, metosulam, metsulfuron, molinate,

monosulfuron, MSMA, orthosulfamuron, oryzalin, oxadiargyl, oxadiazon, oxazichlomefone, oxyfluorfen, paraquat, pendimethalin, penoxsulam, pentoxazone, pethoxamid, picloram, piperophos, pretilachlor, profoxydim, prohexadione-canxi, propachlor, propanil, propisochlor, propyzamide, propyrisulfuron, prosulfuron, pyrabuticarb, pyraclonil, pyrazogyl, pyrazolynat, pyrazosulfuron-etyl, pyrazoxyfen, pyribenzoxim, pyridat, pyriftalid, pyriminobac-metyl, pyrimisulfan, primisulfuron, pyroxsulam, quinoclamín, quinclorac, quizalofop-P-etyl, S-3252, sethoxydim, simazine, simetryne, s-metolachlor, sulcotrione, sulfentrazone, sulfosate, tefuryltrione, thenylchlor, thiazopyr, thiobencarb, triclopyr, triclopyr-este và amin, trifluralin, trinexapac-etyl, tritosulfuron, và các 4-amino-6-(phenyl được thế)picolinat khác và 6-amino-2-(phenyl được thế)-4-pyrimidin carboxylat và các muối và este của chúng.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để phòng trừ thực vật không mong muốn cho nhiều cây trồng được tạo ra bởi kỹ thuật di truyền hoặc bằng cách đột biến và chọn lọc để dung nạp hoặc kháng chúng hoặc kháng các thuốc diệt cỏ khác. Ngoài ra, các hợp chất diệt cỏ theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với glyphosat, glufosinat, dicamba, imidazolinon, aryloxyphenoxypropionat hoặc 2,4-D trên cây trồng dung nạp glyphosat, dung nạp glufosinat, dung nạp dicamba, dung nạp imidazolinon, dung nạp aryloxyphenoxy-propionat hoặc cây trồng dung nạp 2,4-D. Nói chung, tốt hơn là sử dụng các hợp chất theo sáng chế cùng với các thuốc diệt cỏ chọn lọc đối với cây trồng được xử lý và giúp mở rộng phổ cỏ dại được phòng trừ bởi các hợp chất này ở tỷ lệ dùng đã dùng. Nói chung, tốt hơn nữa là các hợp chất theo sáng chế và các thuốc diệt cỏ hỗ trợ được sử dụng đồng thời, ở dạng chế phẩm kết hợp hoặc ở dạng hỗn hợp trộn sẵn trong thùng. Tương tự, các hợp chất diệt cỏ theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với các chất ức chế axetolactat syntaza (ALS) trên cây trồng dung nạp chất ức chế axetolactat syntaza hoặc cùng với các chất ức chế 4-hydroxyphenyl pyruvat dioxygenaza (HPPD) trên cây trồng dung nạp chất ức chế 4-hydroxyphenyl pyruvat dioxygenaza.

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cùng với chất tăng cường khả năng tương thích đối với thuốc diệt cỏ đã biết, như benoxacor, benthocarb, brassinolide, cloquintocet (mexyl), cyometrinil, cyprosulfamide, daimuron, dichlormid, dicyclonon, dietholate, dimepiperate, disulfoton, fenclorazole-etyl, fenclorim, flurazole, fluxofenim, furilazole, harpin protein, isoxadifen-etyl, mefenpyr-dietyl, mephenate, MG 191, MON 4660, naphthalic anhydrit (NA), oxabetrinil, R29148 và *N*-phenyl-sulfonylbenzoic axit amit, để tăng cường tính chọn lọc của chúng. Ngoài ra, chúng có thể được sử dụng để phòng trừ thực vật không mong muốn cho nhiều cây trồng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền hoặc bằng cách gây đột biến và chọn lọc để dung nạp hoặc kháng chúng hoặc kháng các thuốc diệt cỏ khác. Ví dụ,

ngô, lúa mỳ, lúa, đậu tương, củ cải đường, bông, cây cải dầu, và các cây trồng khác được tạo ra để dung nạp hoặc kháng các hợp chất là các chất ức chế axetolactat syntaza ở các thực vật nhạy cảm có thể được xử lý. Nhiều cây trồng dung nạp glyphosat và glufosinat có thể được xử lý, một mình hoặc cùng với các thuốc diệt cỏ này. Một số cây trồng dung nạp với thuốc diệt cỏ auxin và thuốc diệt cỏ ACCaza như axit 2,4-(điclophenoxi)axetic (2,4-D) và dicamba và aryloxyphenoxypionat. Các thuốc diệt cỏ này có thể được sử dụng để xử lý các cây trồng kháng thuốc như vậy hoặc các cây trồng khác dung nạp auxin. Một số cây trồng dung nạp thuốc diệt cỏ ức chế 4-hydroxyphenyl pyruvat dioxygenaza, và các thuốc diệt cỏ này có thể được sử dụng để xử lý những cây trồng kháng thuốc này.

Mặc dù có thể sử dụng trực tiếp các hợp chất có công thức IA hoặc IB làm thuốc diệt cỏ, tốt hơn là sử dụng chúng trong hỗn hợp gồm hợp chất này với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ cùng với ít nhất một chất hỗ trợ hoặc chất mang nông dụng. Chất hỗ trợ hoặc chất mang thích hợp cần phải không có tính độc thực vật đối với các cây trồng có giá trị, đặc biệt là ở nồng độ được dùng khi ứng dụng chế phẩm để phòng trừ cỏ dại chọn lọc với sự có mặt của cây trồng, và cần phải không phản ứng hóa học với các hợp chất có công thức IA hoặc IB hoặc các thành phần khác của chế phẩm. Các hỗn hợp như vậy có thể được tạo ra để dùng trực tiếp cho cỏ dại hoặc nơi chúng có mặt hoặc có thể ở dạng cô đặc hoặc chế phẩm thường được pha loãng bằng các chất mang và chất hỗ trợ khác trước khi sử dụng. Chúng có thể ở dạng rắn, ví dụ như, bụi, hạt, hạt dễ phân tán trong nước hoặc bột có thể thấm ướt hoặc dạng lỏng, ví dụ như, chất cô đặc dễ nhũ hóa, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Chúng cũng có thể được tạo ra ở dạng hỗn hợp trộn trước hoặc hỗn hợp trộn trong thùng.

Chất hỗ trợ và chất mang nông dụng thích hợp có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế đã được người có hiểu biết trong lĩnh vực biết rõ. Một vào trong số chất hỗ trợ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dịch cô đặc dạng dầu dùng cho cây trồng (dầu khoáng (85%) + chất nhũ hóa (15%)); nonylphenol etoxylat; muối amoni bậc bốn của benzylcocoalkyldimetyl; hỗn hợp trộn của hydrocacbon ete dầu mỏ, alkyl este, axit hữu cơ, và chất hoạt động bề mặt anion; C₉-C₁₁ alkylpolyglycosit; rượu etoxylat đã được phosphat hóa; rượu (C₁₂-C₁₆) etoxylat bậc nhất tự nhiên; copolyme khối di-*sec*-butylphenol EO-PO; polysiloxan được gắn mũ methyl; nonylphenol etoxylat + ure amoni nitrat; dầu lấy từ hạt được methyl hóa và nhũ hóa; rượu triđexyl (tổng hợp) etoxylat (8EO); amin etoxylat trong mỡ động vật (15 EO); PEG(400) dioleat-99.

Các chất mang lỏng có thể được sử dụng bao gồm nước và các dung môi hữu cơ. Các dung môi hữu cơ thường được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phân đoạn ete dầu mỏ hoặc hydrocacbon như dầu khoáng, các dung môi thơm,

dầu parafin, và các dung môi tương tự; các dầu thực vật như dầu đậu tương, dầu cải dầu, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu hướng dương, dầu dừa, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu cọ, dầu lạc, dầu rum, dầu vừng, dầu trẩu và các dầu tương tự; este của các dầu thực vật nêu trên; este của rượu đơn chức hoặc rượu hai chức, ba chức hoặc các rượu đa chức thấp (chứa 4-6 hydroxy), như 2-ethyl hexyl stearat, *n*-butyl oleat, isopropyl myristat, propylen glycol dioleat, di-octyl suxinat, di-butyl adipat, di-octyl phtalat và các este tương tự; este của axit carboxylic đơn chức, hai chức và đa chức và các este tương tự. Các dung môi hữu cơ cụ thể bao gồm toluen, xylen, naphta ete dầu mỏ, dầu cây trồng, axeton, metyl etyl keton, xyclohexanon, tricloetylen, percloetylen, etyl axetat, amyl axetat, butyl axetat, propylen glycol monometyl ete và dietylen glycol monometyl ete, rượu metylic, rượu etylic, rượu isopropylic, rượu amylic, etylen glycol, propylen glycol, glyxerin, *N*-metyl-2-pyrrolidinon, *N,N*-đimetyl alkylamit, đimetyl sulfoxit, phân bón lỏng và các dung môi tương tự. Nói chung, nước là chất mang được chọn để pha loãng dạng cô đặc.

Các chất mang rắn thích hợp bao gồm bột talc, đất sét pyrophyllit, silic oxit, đất sét attapulgius, cao lanh đất sét, kizengua, phấn, đất tảo diatomit, chanh lá cam, canxi cacbonat, đất sét bentonit, đất Fuller, vỏ hạt bông, bột lúa mì, bột đậu tương, đá bột, bột gỗ, bột vỏ cây óc chó, lignin, và các chất tương tự.

Thông thường, mong muốn kết hợp một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt vào chế phẩm theo sáng chế. Các chất hoạt động bề mặt như vậy được sử dụng thuận lợi trong cả chế phẩm rắn và lỏng, đặc biệt là các chất hoạt động bề mặt được chỉ định để được pha loãng bằng chất mang trước khi sử dụng. Chất hoạt động bề mặt có thể có đặc tính anion, cation hoặc không ion và có thể được dùng làm chất nhũ hóa, chất thấm ướt, chất tạo huyền phù hoặc dùng cho các mục đích khác. Các chất hoạt động bề mặt thông thường được dùng trong lĩnh vực bào chế và cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế được mô tả trong tài liệu "McCUTCHEON'S Detergents and Emulsifiers Annual," MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1998 và trong tài liệu "Encyclopedia of Surfactants," Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81, ngoài những tài liệu khác. Chất hoạt động bề mặt điển hình bao gồm muối của alkyl sulfat, như dietanolamoni lauryl sulfat; muối alkylarylsulfonat, như canxi đodecylbenzensulfonat; sản phẩm cộng alkylphenol-alkylen oxit, như nonylphenol- C_{18} etoxylat; sản phẩm cộng rượu-alkylen oxit, như rượu tridexyl- 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; sorbitol este, như sorbitol oleat; amin bậc bốn, như lauryl trimetylamoni clorua; polyetylen glycol este của các axit béo, như polyetylen glycol stearat; copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit; muối của mono và dialkyl phosphat

este; dầu thực vật hoặc dầu từ các loại hạt như dầu đậu tương, dầu cải dầu/dầu cọ, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu hướng dương, dầu dừa, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu cọ, dầu lạc, dầu rum, dầu vừng, dầu trẩu và các loại dầu tương tự; và este của các dầu thực vật nêu trên, đặc biệt là metyl este.

Thông thường, một vài nguyên liệu trong số các nguyên liệu này, như dầu thực vật hoặc dầu từ các loại hạt và este của chúng, có thể được sử dụng thay cho nhau để làm chất bổ trợ nông dụng, như chất mang lỏng hoặc chất hoạt động bề mặt.

Chất bổ trợ khác thường được sử dụng trong chế phẩm nông nghiệp bao gồm các chất làm tương thích, các chất chống tạo bọt, chất càn hóa (chất tạo chelat), chất trung hòa và chất đệm, chất ức chế ăn mòn, chất tạo màu, chất tạo mùi, chất phân bố, chất trợ thẩm thấu, chất bám dính, chất phân tán, chất làm đặc, chất làm giảm điểm lạnh đông, chất diệt khuẩn, và các chất tương tự. Chế phẩm cũng có thể chứa các hợp phần tương thích khác, ví dụ, các thuốc diệt cỏ khác, các chất điều hòa sinh trưởng thực vật, các thuốc diệt nấm, thuốc trừ sâu, và các chất tương tự và có thể được bào chế cùng với phân bón lỏng hoặc các chất mang dùng trong phân bón dạng hạt rắn, như amoni nitrat, ure và các chất tương tự.

Nói chung, nồng độ của các hoạt chất trong chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001 đến 98 phần trăm khối lượng. Nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 90 phần trăm khối lượng thường được sử dụng. Trong chế phẩm được bào chế để dùng ở dạng cô đặc, hoạt chất nói chung có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 98 phần trăm khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 90 phần trăm khối lượng. Các chế phẩm như vậy thường được pha loãng bằng chất mang trợ, như nước, trước khi sử dụng. Chế phẩm đã pha loãng có thể được dùng cho cỏ dại hoặc nơi có cỏ dại nói chung chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1 phần trăm khối lượng và tốt hơn là chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,05 phần trăm khối lượng.

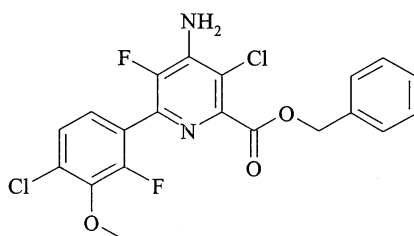
Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho cỏ dại hoặc nơi có cỏ dại bằng cách sử dụng thiết bị rắc bụi trên không hoặc trên mặt đất thông thường, bình phun, và thiết bị rắc hạt, bằng cách bổ sung vào nước tưới hoặc nước làm ải cho cánh đồng, và bằng các cách thông thường khác mà người có hiểu biết trong lĩnh vực đã biết.

Ví dụ sau đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa các khía cạnh khác nhau của sáng chế và không được hiểu như là giới hạn yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

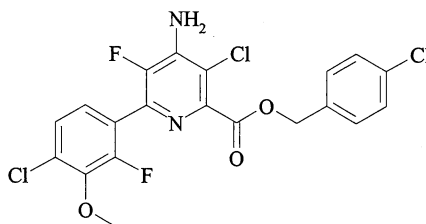
Tổng quan: Việc gia nhiệt bằng lò vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator™. Các phản ứng trong lò vi sóng được thực hiện trong các bình phản ứng đáy kín có kèm theo khuấy từ và có nhiệt độ được điều chỉnh bởi bộ phận phát hiện nhiệt độ nhờ tia hồng ngoại (infrared - IR) .

Ví dụ 1: Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất 1)



Bổ sung carbonyl diimidazol (51mg, 0,32mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-flopicolinic (được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 7,314,849 B2; 100 miligam (mg), 0,29 milimol (mmol)) trong tetrahydrofuran (THF; 1 mililit (mL)). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút (min) khi khí cacbon đioxit (CO₂) ngừng thoát ra. Rượu benzylic (62mg, 0,58mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng benchtop ở 90°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (đưa trực tiếp vào cột Isco 40 gam (g) của RediSep®, rửa giải bằng 0-100% dietyl ete (Et₂O) trong hexan) để thu được chất rắn màu trắng (147mg, hiệu suất 78%): nhiệt độ nóng chảy 132–133°C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 – 7,33 (m, 6H), 7,29 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); ESIMS *m/z* 439 ([M+H]⁺).

Ví dụ 2: Điều chế 4-clobenzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất 2)

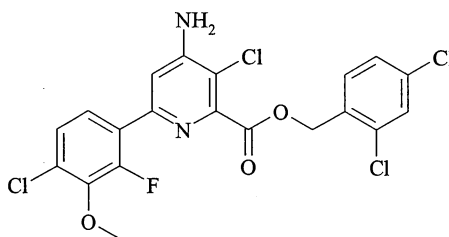


Huyền phù gồm axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-flopicolinic (150mg, 0,43mmol), 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (159mg, 0,86mmol), kali cacbonat (K₂CO₃; 118mg, 0,86mmol) và natri iotua (NaI; 6mg, 0,04mmol) trong

N,N-dimetylformamit (DMF; 1mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng benchtop ở 100°C trong 5 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et₂O, được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng gradien 0-70% etyl axetat (EtOAc)/hexan) để thu được chất rắn màu trắng (148mg, hiệu suất 73%): nhiệt độ nóng chảy 143°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 – 7,42 (m, 5H), 7,28 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,93 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 475 ([M+H]⁺).

Các hợp chất **3-16** trong Bảng 1 được tổng hợp như trong Ví dụ 2.

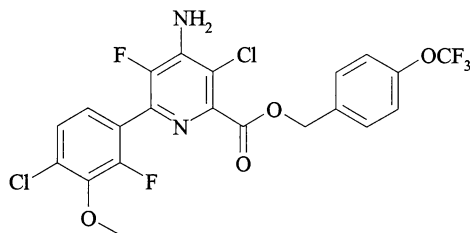
Ví dụ 3: Điều chế 2,4-điclobenzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinat (Hợp chất **17**)



Axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinic (được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ số 7,314,849 B2; 828mg, 2,5mmol) được hoà tan trong DMF (4mL). Natri hydrua (NaH, thể phân tán 60% trong dầu khoáng; 154mg, 3,85mmol) được bổ sung vào từng phần. Bổ sung 2,4-điclo-1-(clometyl)benzen (586mg, 3,0mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 24 giờ (h). Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và pha nước được chiết bằng EtOAc (x3). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô. Tinh chế bằng sắc ký pha thường thu được chất rắn màu trắng (440mg, hiệu suất 35%): nhiệt độ nóng chảy 165–168°C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dd, *J* = 8,6, 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 489 ([M-H]).

Các hợp chất **18** và **19** trong Bảng 1 được tổng hợp như trong Ví dụ 3.

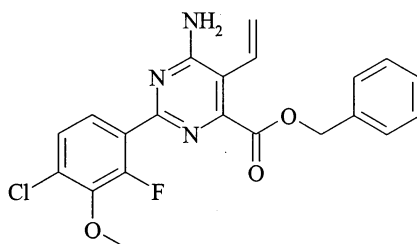
Ví dụ 4: Điều chế 4-triflometoxybenzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat (Hợp chất **20**)



Huyền phù gồm axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinic (200mg, 0,573mmol), 1-(bromometyl)-4-(triflometoxy)benzen (161mg, 0,630mmol) và K_2CO_3 (119mg, 0,859 mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt qua đêm ở 50°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng gradien 0-80% EtOAc/hexan) để thu được chất rắn màu trắng (154mg, hiệu suất 51,4%): nhiệt độ nóng chảy 155–156°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,95 – 3,90 (m, 3H); ESIMS m/z 523 ($[M+H]^+$), 521 ($[M-H]$).

Các hợp chất **21-34** trong Bảng 1 được tổng hợp như trong Ví dụ 4.

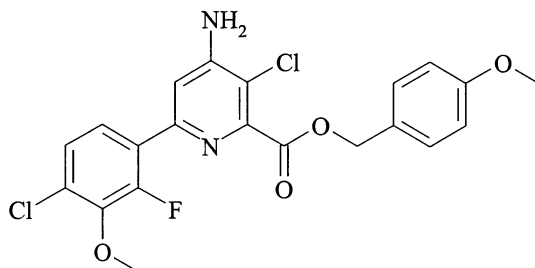
Ví dụ 5: Điều chế benzyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-carboxylat (Hợp chất **35**)



Axit 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-carboxylic (được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 7,786,044 B2; 0,150g, 0,463mmol), (bromometyl)benzen (0,103g, 0,602mmol), và lithi cacbonat (Li_2CO_3 ; 0,044g, 0,602mmol) được kết hợp trong DMF (1,5mL) và được gia nhiệt qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được cô và sau đó được làm phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được làm khô, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng gradien EtOAc/hexan) để thu được benzyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (0,154g, hiệu suất 80%): nhiệt độ nóng chảy 119–121°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 8,6,

1,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 17,8, 11,6$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H); ESIMS m/z 414 ($[M+H]^+$).

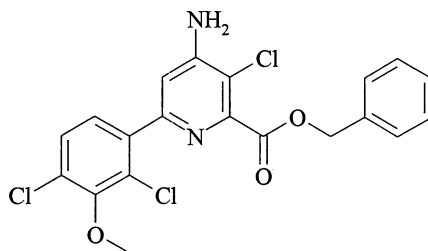
Ví dụ 6: Điều chế 4-metoxymethyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxymethyl)picolinat (Hợp chất **36**)



Bổ sung triphenylphosphin (475mg, 1,81mmol), diethyl azodicarboxylat (0,29mL, 1,81mmol), và 4-metoxymethyl benzylic (0,34mL, 2,72mmol) vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxymethyl)picolinic (600mg, 1,81mmol) trong THF (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ. Một lượng triphenylphosphin nữa (475mg, 1,81mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/hexan) để thu được chất rắn màu trắng nhò (170mg, hiệu suất 26%): nhiệt độ nóng chảy 73–83°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (dd, $J = 8,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,81 (s, 3H); ESIMS m/z 451 ($[M+H]^+$), 449 ($[M-H]^-$).

Hợp chất **37** trong Bảng 1 được tổng hợp như trong Ví dụ 6.

Ví dụ 7: Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(2,4-điclo-3-metoxymethyl)picolinat (Hợp chất **38**)

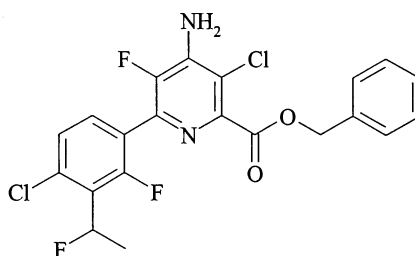


Metyl 4-amino-3-clo-6-(2,4-điclo-3-metoxymethyl)picolinat (Hợp chất **C**, được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 7,314849 B2; 500mg, 1,4mmol) được hoà tan trong rượu benzylic (10mL), được xử lý bằng titan(IV)

isopropoxit (khoảng 100 μ L) và được gia nhiệt ở 85–90°C. Sau 2 giờ, một phần titan(IV) isopropoxit khác (100 μ L) được bổ sung vào và gia nhiệt tiếp trong 18 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện độ chân không cao, và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng 5% Et₂O–30% điclorometan (CH₂Cl₂)–65% hexan). Chất thu được được tinh chế tiếp bằng sắc ký lỏng cao áp pha đảo (reverse phase high performance liquid chromatography - RP-HPLC; rửa giải bằng 70% axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (375mg, hiệu suất 61%): nhiệt độ nóng chảy 107–108°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 – 7,26 (m, 8H), 6,97 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); ESIMS *m/z* 437 ([M+H]⁺).

Hợp chất **39** trong Bảng 1 được tổng hợp như trong Ví dụ 7.

Ví dụ 8: Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất **40**)



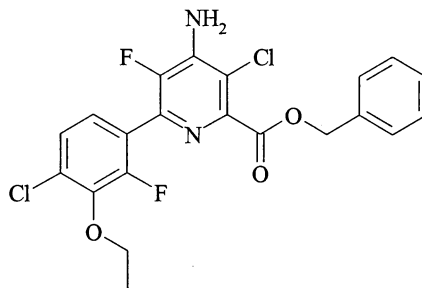
Bước A. Metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất **H**). 2-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan (510mg, 1,7mmol, 1,0 đương lượng (equiv.)) và metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ 6,784,137 B2; 400mg, 1,7mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào bình dùng cho lò vi sóng Biotage có dung tích 5mL, sau đó bổ sung xesi florua (CsF; 510mg, 3,3mmol, 2,0 đương lượng), paladi(II) axetat (19mg, 0,084mmol, 0,05 đương lượng), và natri 3,3',3"-phosphintriyltribenzensulfonat (95mg, 0,17mmol, 0,10 đương lượng). Hỗn hợp gồm nước–axetonitril theo tỷ lệ 3:1 (3,2mL) được bổ sung vào và hỗn hợp màu nâu thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng benchtop ở 150°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng CH₂Cl₂ (4 x 50mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô bằng magie sulfat (MgSO₄), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (rửa giải bằng gradien từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat ở dạng chất bán rắn màu nâu vàng (220mg, hiệu suất 35%): IR (màng mỏng) 3475 (w), 3353 (m), 3204 (w), 3001 (w), 2955 (w), 1738 (s), 1711 (s), 1624 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (m, 1H), 7,30

(m, 1H), 7,21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,16 (dq, $J = 46, 7$ Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,75 (dd, $J = 23, 7$ Hz, 3H); ESIMS m/z 379 ($[M+H]^+$).

Bước B: Axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinic. 2 mol (M) dung dịch nước natri hydroxit (NaOH; 580 μ L, 1,2mmol, 4,0 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat (110mg, 0,29mmol, 1,0 đương lượng) trong rượu metylic (1,9mL) ở 23°C. Dung dịch đồng nhất màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 23°C trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khoảng pH=4 bằng cách bổ sung từng giọt axit clohydric đậm đặc (HCl) và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tạo huyền phù đặc trong nước và được lọc chân không để thu được sản phẩm mong muốn, axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinic ở dạng bột màu trắng (55mg, hiệu suất 50%): IR (màng mỏng) 3319 (m), 3193 (w), 2983 (w), 1719 (m), 1629 (s) cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,99 (br s, 2H), 6,15 (dq, $J = 44, 7$ Hz, 1H), 1,71 (dd, $J = 23, 7$ Hz, 3H); ESIMS m/z 365 ($[M+H]^+$).

Bước C: Benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat. Triethylamin (190 μ L, 1,4mmol, 2,0 đương lượng) và benzyl bromua (120 μ L, 1,0mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào dung dịch được khuấy chứa axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinic (0,25 g, 0,69mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (3,4mL) ở 23°C. Dung dịch đục màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 23°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 70mL). Pha hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO_4), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (rửa giải bằng gradien từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat ở dạng chất bán rắn màu vàng (160mg, hiệu suất 52%): IR (màng mỏng) 3485 (m), 3393 (m), 3196 (w), 3035 (w), 2983 (w), 1737 (s), 1622 (s) cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23 – 7,57 (m, 7H), 6,18 (dq, $J = 45, 6$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,94 (br s, 2H), 1,78 (ddd, $J = 23, 7, 1$ Hz, 3H); ESIMS m/z 453 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 9: Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất 41)

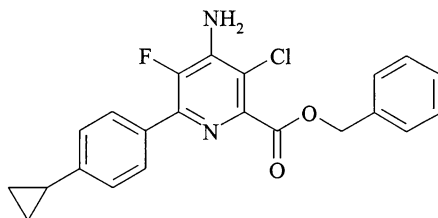


Bước A: Metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất A). 2-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan (500mg, 1,7mmol, 1,0 đương lượng) và metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (400mg, 1,7mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào bình dùng cho lò vi sóng Biotage có dung tích 5mL, sau đó bổ sung CsF (510mg, 3,3mmol, 2,0 đương lượng), paladi(II) axetat (19mg, 0,084mmol, 0,05 đương lượng), và natri 3,3',3''-phosphintriyltribenzen-sulfonat (95mg, 0,17mmol, 0,10 đương lượng). Hỗn hợp gồm nước–axetonitril theo tỷ lệ 3:1 (3,2mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp màu nâu thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng benchtop ở 150°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng CH₂Cl₂ (4 x 50mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 33% EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn, metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat ở dạng bột màu vàng nâu (450mg, hiệu suất 63%): nhiệt độ nóng chảy 170–172°C; IR (màng mỏng) 3485 (m), 3380 (s), 2951 (w), 1739 (s), 1610 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20 – 7,30 (m, 2H), 4,95 (br s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 377 ([M+H]⁺).

Bước B: Axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinic. Dung dịch nước NaOH 2M (900μL, 1,8mmol, 4,0 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù được khuấy gồm metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat (170mg, 0,45mmol, 1,0 đương lượng) trong rượu metylic (3,0mL) ở 23°C. Hỗn hợp không đồng nhất màu trắng thu được được khuấy ở 23°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến xấp xỉ pH=4 bằng cách bổ sung từng giọt HCl đậm đặc và sau đó được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tạo huyền phù đặc trong nước và được lọc chân không để thu được sản phẩm mong muốn, axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinic ở dạng bột màu trắng (140mg, hiệu suất 88%): nhiệt độ nóng chảy 163–165°C; IR (màng mỏng) 3486 (m), 3377 (s), 3155 (w), 2981 (w), 2935 (w), 1718 (s), 1614 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1H), 7,01 (br s, 2H), 4,15 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 363 ([M+H]⁺).

Bước C: Benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat. Trietylamin (290 μ L, 2,1mmol, 2,0 đương lượng) và benzyl bromua (190 μ L, 1,6mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào dung dịch được khuấy chứa axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinic (0,38g, 1,1mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (7,0mL) ở 23°C. Dung dịch đục màu nâu thu được được khuấy ở 23°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 70mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng RP-HPLC (rửa giải bằng gradien từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat ở dạng bột màu trắng (230mg, hiệu suất 49%): nhiệt độ nóng chảy 122–124°C; IR (màng mỏng) 3477 (s), 3372 (s), 3194 (w), 3036 (w), 2992 (m), 2943 (w), 2900 (w), 1729 (s), 1616 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 – 7,32 (m, 5H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 4,19 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H); ESIMS m/z 453 ([M+H]⁺).

Ví dụ 10: Điều chế benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất 42)



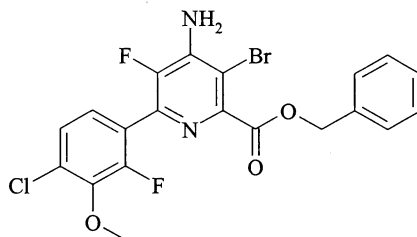
Bước A: Etyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat. Axit 4-Xyclopropylphenylboronic (250mg, 1,5mmol, 1,2 đương lượng) và metyl 4-amino-3,6-điclo-5-flopicolinat (300mg, 1,3mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào bình dùng cho lò vi sóng Biotage có dung tích 5mL, sau đó bổ sung CsF (380mg, 2,5mmol, 2,0 đương lượng), paladi(II) axetat (14mg, 0,063mmol, 0,05 đương lượng), và natri 3,3',3"-phosphintriyl-tribenzensulfonat (71mg, 0,13mmol, 0,10 đương lượng). Hỗn hợp gồm nước–axetonitril theo tỷ lệ 3:1 (2,5mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp màu nâu thu được được gia nhiệt trong lò vi sóng benchtop ở 150°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng CH₂Cl₂ (4 x 50mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng RP-HPLC (rửa giải bằng gradien từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, metyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat ở dạng bột màu trắng (310mg, hiệu suất 78%): nhiệt độ nóng chảy 116–119°C; IR (màng mỏng) 3475 (s), 3357 (s), 3089 (w), 3013 (w), 2954 (w), 1724 (m), 1607 (m)

cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,85 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,74 (m, 2H); ESIMS m/z 321 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước B: Axit 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinic. Dung dịch nước NaOH 2M (600 μL , 1,2mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù được khuấy gồm metyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat (190mg, 0,59mmol, 1,0 đương lượng) trong rượu metylic (3,0mL) ở 23°C. Hỗn hợp không đồng nhất màu trắng thu được được khuấy ở 23°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến xấp xỉ pH=4 bằng cách bổ sung từng giọt HCl đậm đặc và sau đó được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tạo huyền phù đặc trong nước và được lọc chân không để thu được sản phẩm mong muốn, axit 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinic ở dạng bột màu trắng (170mg, hiệu suất 94%): nhiệt độ nóng chảy 147–149°C; IR (màng mỏng) 3463 (s), 3339 (s), 3202 (m), 3084 (w), 3007 (w), 1721 (m), 1630 (s) cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,81 (br s, 2H), 1,96 (m, 1H), 0,99 (m, 2H), 0,71 (m, 2H); ESIMS m/z 307 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước C: Benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat. Triethylamin (220 μL , 1,6mmol, 2,0 đương lượng) và benzyl bromua (140 μL , 1,2mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào dung dịch được khuấy chứa axit 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinic (0,24g, 0,78mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5,2mL) ở 23°C. Dung dịch đục màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 23°C trong 72 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 70mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO_4), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng RP-HPLC (rửa giải bằng gradien từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, benzyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat ở dạng bột màu trắng (180mg, hiệu suất 58%): nhiệt độ nóng chảy 129–131°C; IR (màng mỏng) 3389 (s), 3229 (w), 3194 (w), 3083 (w), 3068 (w), 3033 (w), 3008 (w), 1737 (s), 1616 (s) cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,33 – 7,42 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,82 (br s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,75 (m, 2H); ESIMS m/z 497 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 11: Điều chế benzyl 4-amino-3-bromo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)-5-flopicolinat (Hợp chất 43)



Bước A: Hỗn hợp gồm methyl 4,5,6-triclopicolinat (được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ số 6,784,137 B2; 25g, 0,10 phân tử gam (mol)) và rượu benzylic (100g, 0,2mol) trong bình thót cổ đáy tròn ba cổ dung tích 250mL được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C. Titan isopropoxit (0,6g, 0,02mol) được bổ sung vào. Sau 4 h ở 100°C, dung dịch gần như không màu thu được được làm lạnh và chuyển vào bình thót cổ đáy bằng một cổ dung tích 250mL. Lượng rượu benzylic dư được loại bỏ trong điều kiện chân không để thu được chất rắn màu gần như trắng (31g, hiệu suất 94%): nhiệt độ nóng chảy 125–126,5°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H, pyridin H), 7,42 (m, 2H, phenyl), 7,31 (m, 3H, phenyl), 5,40 (s, 2H, CH_2Ph); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162,0 (CO_2R), 150,4, 145,0, 144,9, 134,7, 133,1, 128,3 (phenyl CH), 125,4 (pyridin CH), 67,88 (CH_2Ph).

Bước B: Bình thót cổ ba cổ có dung tích 250mL có lắp thiết bị ngưng tụ hồi lưu và đầu vào nitơ (N_2) được nạp benzyl 4,5,6-triclopicolinat (17,77g, 56,10mmol), 2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-1,3,2-dioxaborinan (19,20 g, 79,0mmol) và CsF (17,04g, 112,0mmol). Axetonitril (100mL) và nước (30mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hút chân không/nạp đầy với N_2 (5x). Diclorobis(triphenylphosphin)paladi(II) rắn ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$; 1,724g, 2,456mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được hút chân không/nạp đầy với N_2 (5x) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 90 phút. chất rắn màu trắng kết tủa ngay khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn này được lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong không khí (18,66g, hiệu suất 75%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H, pyridin H), 7,52 – 7,32 (m, 5H, phenyl), 7,27 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 1,7$ Hz, 1H, thom), 7,10 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 6,8$ Hz, 1H, thom), 5,44 (s, 2H, CH_2Ph), 3,98 (d, $J_{\text{F-H}} = 1,3$ Hz, 3H, OMe); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163,0, 153,7, 153,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 253$ Hz, C2'), 146,0, 144,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 13$ Hz), 144,1, 135,0, 134,2, 129,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 3$ Hz), 128,5, 126,1, 125,8 (d, $J_{\text{F-C}} = 14$ Hz), 125,3 (d, $J_{\text{F-C}} = 3$ Hz), 124,9 (d, $J_{\text{F-C}} = 2$ Hz), 67,9 (CH_2), 61,5 (d, $J_{\text{F-C}} = 4$ Hz, OMe). Theo tính toán lý thuyết đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{FNO}_3$: C, 54,51; H, 2,97; N, 3,18. Phát hiện được: C, 54,60; H, 3,08; N, 3,16.

Bước C: Bình thót cổ ba cổ có dung tích 250mL được lắp đầu cát, đầu vào N_2 , bộ phận khuấy cơ học và cặp nhiệt điện. Bình thót cổ được nạp CsF (21,07g,

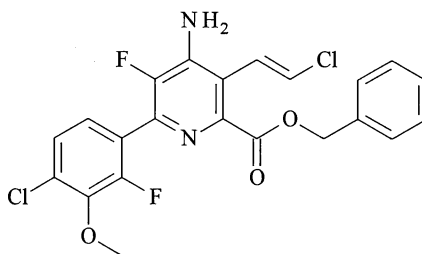
139,0mmol). DMSO khan (100mL) được bổ sung vào, và huyền phù được hút chân không/ nạp đầy (5x) với N₂. Huyền phù được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. DMSO (30mL) được cất loại trong điều kiện chân không để loại bỏ toàn bộ lượng nước còn lại. Benzyl 4,5-điclo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinat rắn (15,34g, 34,8mmol) được bổ sung vào, và dung dịch được hút chân không/ nạp đầy với N₂ (5x). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 105°C trong môi trường N₂. Sau 6 giờ ở 105°C, phân tích một phần phân ước bằng GC cho thấy không có pic nào là của hợp chất trung gian monoflo. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (400g) và được chiết bằng EtOAc (3 x 200mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà (satd), nước (5 x 100mL) và nước muối. Dịch chiết được làm khô (MgSO₄) và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được chất rắn màu vàng nâu (12,97g). Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silic oxit 330g; gradien 0–20% EtOAc) để thu được chất rắn màu trắng (9,95g; hiệu suất 70%): nhiệt độ nóng chảy 114–116°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (dd, *J*_{F-H} = 9,4, 5,5 Hz, 1H, pyridin H), 7,53 – 7,20 (m, 7H, phenyl), 5,44 (s, 2H, CH₂Ph), 3,99 (d, *J*_{F-H} = 1,2 Hz, 3H, OMe); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162,8 (d, *J*_{F-C} = 3 Hz, CO₂Bn), 156,2 (dd, *J*_{F-C} = 267, 12 Hz), 153,9 (d, *J*_{F-C} = 255 Hz), 148,0 (dd, *J*_{F-C} = 269, 11 Hz), 145,4 (t, *J*_{F-C} = 7 Hz), 144,7 (d, *J*_{F-C} = 13 Hz), 144,6 (dd, *J*_{F-C} = 13, 2 Hz), 135,2 (s), 130,6 (d, *J*_{F-C} = 3 Hz), 125,6 (d, *J*_{F-C} = 4 Hz), 125,4 (d, *J*_{F-C} = 2 Hz), 122,0 (d, *J*_{F-C} = 14 Hz), 115,0 (d, *J*_{F-C} = 16 Hz), 67,9 (s, CH₂Ph), 61,6 (d, *J*_{F-C} = 5 Hz, OMe); ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -123,90 (d, *J*_{F-F} = 19,7 Hz, F4), -128,37 (d, *J*_{F-F} = 33,5 Hz, F2'), -139,64 (dd, *J*_{F-F} = 33,5, 19,7 Hz, F5). Theo tính toán lý thuyết đối với C₂₀H₁₃ClF₃NO₃: C, 58,91; H, 3,21; N, 3,43. Phát hiện được: C, 59,03; H, 3,20; N, 3,39.

Bước D: Benzyl 4,5-điflo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinat (4,99g, 12,2mmol) được tạo huyền phù đặc trong DMSO (100mL). Amoniac được cho sục qua dung dịch này trong 30 phút. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (500mL). Sản phẩm được chiết trong EtOAc (3 x 150mL). Dịch chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (5 x 100mL) và nước muối, làm khô (MgSO₄) và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được chất rắn màu trắng (4,99g, hiệu suất 101%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J*_{F-H} = 6,5 Hz, 1H, pyridin H3), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,17 (m, 5H), 5,38 (s, 2H, CH₂Ph), 4,67 (br s, 2H, NH₂), 3,94 (d, *J*_{F-H} = 1,1 Hz, 3H, OMe); ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164,4 (CO₂R), 153,9 (d, *J*_{F-C} = 254 Hz), 147,6 (d, *J*_{F-C} = 256 Hz), 144,4 (d, *J*_{F-C} = 14 Hz), 144,0 (d, *J*_{F-C} = 5 Hz), 142,2 (d, *J*_{F-C} = 12 Hz), 140,4 (d, *J*_{F-C} = 15 Hz), 135,6 (s), 129,5 (d, *J*_{F-C} = 3 Hz), 128,5 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 125,6 (d, *J*_{F-C} = 3 Hz, CH), 125,2 (d, *J*_{F-C} = 4 Hz, CH), 123,3 (dd, *J*_{F-C} = 14, 4 Hz), 113,1 (d, *J*_{F-C} = 4 Hz, C3), 67,3 (s, CH₂Ph), 61,5 (d, *J*_{F-C} = 4 Hz, OMe); ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -128,54 (dd, *J* = 30,7, 5,2 Hz,

F2'), -141,84 (dd, $J = 30,8, 6,5$ Hz, F5). HRMS-ESI (m/z) [M]⁺ Theo tính toán đối với C₂₀H₁₅ClF₂N₂O₃, 404,0739; phát hiện được 404,0757.

Bước E: *N*-Bromosuccinimit (NBS; 580mg, 3,3mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù được khuấy gồm benzyl 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flo-picolinat (1,2g, 3,0mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,2-đicloetan (15mL) ở 23°C. Hỗn hợp màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 23°C trong 72 h. Hỗn hợp phản ứng màu nâu thu được được cô bằng dòng khí N₂ và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 29% EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn, benzyl 4-amino-3-bromo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat ở dạng bột màu vàng nâu (1,3g, hiệu suất 93%): nhiệt độ nóng chảy 144–146°C; IR (màng mỏng) 3370 (s), 3225 (w), 3190 (w), 3093 (w), 3066 (w), 3037 (w), 2948 (w), 1731 (s), 1616 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 3,96 (d, $J = 1$ Hz, 3H); ESIMS m/z 485 ([$M+H$]⁺).

Ví dụ 12: Điều chế (*E*)-benzyl 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-(2-cloviny)-5-flopicolinat (Hợp chất 44)



Bước A: Tributyltin hydrua (2,0mL, 7,3mmol, 1,0 đương lượng) và etynyltrimetylsilan (2,1mL, 15mmol, 2,0 đương lượng) được kết hợp, 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (AIBN; 60mg, 0,36mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào, và dung dịch rõ ràng không màu thu được được gia nhiệt đến 80°C. Sau khi gia nhiệt, quan sát thấy sự tỏa nhiệt đến ~110°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội lại đến 80°C và được khuấy trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 23°C để thu được sản phẩm thô mong muốn, (*E*)-trimetyl(2-(tributylstannyl)vinyl)silan, ở dạng dầu màu vàng nhạt (2,8g, hiệu suất thô 99%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,96 (d, $J = 22,5$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 22,5$ Hz, 1H), 1,54 – 1,44 (m, 6H), 1,35 – 1,23 (m, 6H), 0,91 – 0,82 (m, 15H), 0,03 (s, 9H).

Bước B: (*E*)-Trimetyl(2-(tributylstannyl)vinyl)silan (1,1 g, 2,7mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy gồm benzyl 4-amino-3-bromo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat (Hợp chất 43; 1,2g, 2,5mmol, 1,0 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (290mg, 0,25mmol, 0,10 đương

lượng) trong DMF (8,3mL) ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C, thu được dung dịch đồng nhất màu vàng sẫm, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được pha loãng bằng nước (400mL) và được chiết bằng Et₂O (4 x 100mL). Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (gradient từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, (*E*)-benzyl 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flo-3-(2-(trimetylsilyl)vinyl)picolinat, ở dạng dầu màu nâu nhạt (460mg, hiệu suất 38%): IR (màng mỏng) 3483 (w), 3376 (m), 3206 (w), 3069 (w), 2955 (s), 2897 (w), 1732 (s), 1619 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,27 (m, 7H), 6,94 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,62 (br s, 2H), 3,95 (d, *J* = 1 Hz, 3H), 0,09 (s, 9H); ESIMS *m/z* 503 ([M+H]⁺).

Bước C: *N*-closucxinimit (NCS; 190mg, 1,4mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (*E*)-benzyl 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flo-3-(2-(trimetylsilyl)vinyl)picolinat (350mg, 0,70mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (7,0mL) ở 23°C. Dung dịch đồng nhất màu xanh lá cây nhạt thu được được gia nhiệt đến 50°C và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được pha loãng bằng nước (400mL) và được chiết bằng Et₂O (4 x 100mL). Pha hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄), được lọc hút, và được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (gradient từ 5% axetonitril đến 100% axetonitril) để thu được sản phẩm mong muốn, (*E*)-benzyl 4-amino-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-3-(2-cloviny)-5-flopicolinat ở dạng bột màu vàng nâu (70mg, hiệu suất 22%): nhiệt độ nóng chảy 133–135°C; IR (màng mỏng) 3486 (s), 3345 (s), 3215 (w), 3069 (w), 3037 (w), 2953 (w), 1719 (s), 1616 (s) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,62 (br s, 2H), 3,97 (d, *J* = 1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 465 ([M+H]⁺).

Bảng 1: Cấu trúc của các hợp chất trong Ví dụ

Hợp chất số	Cấu trúc
3	

Hợp chất số	Cấu trúc
4	
5	
6	
7	
8	

Hợp chất số	Cấu trúc
9	
10	
11	
12	
13	

Hợp chất số	Cấu trúc
14	
15	
16	
18	
19	

Hợp chất số	Cấu trúc
21	
22	
23	
24	
25	

Hợp chất số	Cấu trúc
26	
27	
28	
29	
30	

Hợp chất số	Cấu trúc
31	
32	
33	
34	
37	

Hợp chất số	Cấu trúc
39	

Bảng 2: Dữ liệu phân tích đối với các hợp chất trong Bảng 1

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
3	Chất rắn màu trắng	139	453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,30 (s, 3H)	
4	Chất rắn màu trắng	151	464 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 – 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
5	Chất rắn màu trắng	183–184	469 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 467 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,59 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H)	
6	Chất rắn màu trắng	118–119	507 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 505 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H)	
7	Chất rắn màu vàng	170–175	449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 447 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 – 7,94 (m, 2H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 10,6, 4,8$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H)	
8	Chất rắn màu trắng	135	453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 451 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,33 – 7,18 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
9	Chất rắn màu trắng	183–184	474 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 472 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (dd, $J = 7,0$, 2,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,37 (m, 4H), 7,30 (dd, $J = 8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	
10	Chất rắn màu trắng	135–136	469 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (dd, $J = 8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 7,4$, 0,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 3,81 (s, 3H)	
11	Chất rắn màu trắng	150	453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 451 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (dd, $J = 8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H)	
12	Chất rắn màu trắng	147–148	474 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 472 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 4H), 7,30 (dd, $J = 8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
13	Chất rắn màu trắng	164–165	469 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 467 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (dd, $J = 8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,02 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 3,74 (s, 3H)	
14	Không màu Dầu		453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 451 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,08 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)	^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ - 129,03 (d, $J = 28,1$ Hz), - 137,77 (d, $J = 28,1$ Hz)
15	Chất rắn màu trắng	84–85	453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 451 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 6H), 7,05 (s, 2H), 4,53 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J =$ 1,0 Hz, 3H), 3,02 (t, J $= 6,8$ Hz, 2H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
16	Chất rắn màu trắng	182	498 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 496 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,5$, 7,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,86 (s, 3H)	
18	Chất rắn màu trắng	100–108	457 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 455 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (dd, $J = 8,6$, 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 8,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H)	
19	Chất rắn màu trắng	110–113	435 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 433 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J = 8,6$, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 5,4$, 3,4 Hz, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,21 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
21	Chất rắn màu trắng	207–208	484 ([M+H] ⁺), 482 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, axeton- d_6) δ 8,33 – 8,25 (m, 2H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 15,3, 8,5, 4,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,99 (d, J = 1,1 Hz, 3H)	
22	Chất rắn màu trắng	107–108	485 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,27 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H)	
23	Chất rắn màu trắng	160–161	457 ([M+H] ⁺), 455 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,92 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	
24	Chất rắn màu trắng	143–144	457 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 7,13 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
25	Chất rắn màu trắng	169	457 ([M+H] ⁺), 455 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (dt, $J = 9,4, 4,7$ Hz, 1H), 7,45 (ddd, $J = 9,4, 4,6, 1,7$ Hz, 2H), 7,26 (ddd, $J = 15,6, 7,3, 2,8$ Hz, 3H), 7,13 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H)	
26	Chất rắn màu trắng	133–134	507 ([M+H] ⁺), 505 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 – 7,69 (m, 3H), 7,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H)	
27	Chất rắn màu trắng	75–76	481 ([M+H] ⁺), 479 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,88 (dt, $J = 13,7, 6,8$ Hz, 1H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
28	Chất rắn màu trắng	142–143	489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 487 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, axeton- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 – 7,90 (m, 3H), 7,65 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (ddd, $J = 15,3, 8,5, 4,1$ Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H)	
29	Chất rắn màu trắng	144–145	497 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 495 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, axeton- d_6) δ 8,19 (dd, $J = 1,7, 1,2$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (ddd, $J = 7,7, 1,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 6,7$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 3,90 (s, 3H)	
30	Chất rắn màu trắng	167–168	485 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, axeton- d_6) δ 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H)	

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
31	Chất rắn màu trắng	145	485 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 483 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, axeton- d_6) δ 7,50 – 7,39 (m, 3H), 7,33 (ddd, $J = 8,4$, 7,9, 4,4 Hz, 3H), 6,48 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H)	
32	Chất rắn không màu	161	497 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 495 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)	(400 MHz, axeton- d_6) δ 8,02 (dd, $J = 7,8$, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,8$, 0,6 Hz, 1H), 7,65 (td, $J = 7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,35 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 3,91 (s, 3H)	
33	Chất rắn màu trắng	145–147	417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 – 7,15 (m, 9H), 5,45 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H)	^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -129,38 (s)
34	Dầu trong suốt		431 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (dd, $J = 8,6$, 7,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 6H), 5,63 (s, 2H), 4,63 (td, $J = 7,0$, 4,0 Hz, 2H), 3,98 (d, $J =$ 0,9 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,15 – 3,07 (m, 2H)	^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -129,46 (s)

Hợp chất số	Dạng	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	ESIMS m/z	^1H NMR (cường độ tín hiệu, dung môi)	Dữ liệu NMR khác
37	Dầu màu vàng		435 ([M+H] ⁺), 433 ([M-H] ⁻)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,67 (dd, $J = 8,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 15,8, 3,6$ Hz, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,97 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 3,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H)	
39	Tinh thể trắng	90–91,5	421 ([M+H] ⁺)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 – 7,11 (m, 9H), 5,45 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H)	

Ví dụ 13: Đánh giá hoạt tính diệt cỏ nói chung sau khi nảy mầm

Các hạt hoặc quả hạch của loài thực vật thử nghiệm mong muốn được gieo vào hỗn hợp trồng Sun Gro Metro-Mix[®] 360, thường có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ là 30 phần trăm, trong chậu làm bằng chất dẻo có diện tích bề mặt là 84,6 xentimet vuông (cm²). Khi cần đảm bảo thực vật khỏe và nảy mầm tốt, phương pháp xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc các phương pháp xử lý hóa học hoặc vật lý khác được sử dụng. Các thực vật được trồng trong 7-31 ngày (d) trong nhà kính với khoảng thời gian chiếu sáng xấp xỉ 15 giờ (h) được duy trì ở nhiệt độ 23–29°C ban ngày và 22–28°C ban đêm. Chất dinh dưỡng và nước được bổ sung một cách đều đặn và được chiếu sáng bổ sung bằng các đèn halogenua kim loại 1000-oát được bố trí trên cao nếu cần. Các thực vật này được dùng để thử nghiệm khi chúng đạt tới giai đoạn một hoặc hai lá thực.

Hợp chất thử nghiệm bao gồm các este của các hợp chất 33 và 39 và F và G. Hợp chất F là metyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat; và hợp chất G là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphe-nyl)picolinat. Lượng cân trước, được xác định bởi tỷ lệ cao nhất cần được thử nghiệm, của mỗi hợp chất thử nghiệm được đưa vào lọ thủy tinh dung tích 25mL

và được hoà tan trong 4mL hỗn hợp gồm axeton và dimetyl sulfoxit (DMSO) theo tỷ lệ thể tích 97:3 để thu được dung dịch gốc đậm đặc. Nếu hợp chất thử nghiệm này không được hòa tan một cách dễ dàng, hỗn hợp được làm ấm và/hoặc được xử lý siêu âm. Dung dịch gốc đậm đặc thu được được pha loãng bằng 20mL hỗn hợp nước chứa axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dịch đặc dầu thực vật Atplus 411F, và chất hoạt động bề mặt Triton[®] X-155 theo tỷ lệ thể tích 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 để thu được dung dịch phun chứa tỷ lệ dùng cao nhất. Các tỷ lệ dùng khác thu được bằng cách pha loãng theo bậc nồng độ 12mL dung dịch ở tỷ lệ cao thành dung dịch chứa 2mL hỗn hợp gồm axeton và DMSO theo tỷ lệ thể tích 97:3 và 10mL hỗn hợp nước chứa axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dịch đặc dầu thực vật Atplus 411F, và chất hoạt động bề mặt Triton X-155 theo tỷ lệ thể tích 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 để thu được các tỷ lệ dùng là 1/2, 1/4, 1/8 và 1/16 so với tỷ lệ cao nhất. Lượng hợp chất yêu cầu được tính dựa trên thể tích sử dụng là 12mL với tốc độ 187 lít trên một hecta (L/ha). Các hợp chất đã bào chế được dùng cho nguyên liệu thực vật bằng bình phun theo luống Mandel được bố trí trên cao có lắp các vòi phun 8002E được định cỡ để phân phối 187L/ha trên diện tích sử dụng là 0,503 mét vuông (m²) ở độ cao phun là 18 inso (43cm) cao hơn chiều cao trung bình của tán thực vật. Các thực vật đối chứng được phun theo cách tương tự bằng dung dịch chỉ chứa dung môi.

Thực vật đã được xử lý và thực vật đối chứng được đặt trong nhà kính như đã nêu trên và được tưới nước bằng cách tưới bên dưới để ngăn ngừa sự rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 14 ngày, tình trạng của các thực vật thử nghiệm so với tình trạng của các thực vật chưa được xử lý được xác định bằng mắt thường và được cho điểm theo thang điểm từ 0 đến 100 phần trăm trong đó 0 tương ứng với không có sự thương tổn và 100 tương ứng với sự tiêu diệt hoàn toàn.

Một số hợp chất được thử nghiệm, tỷ lệ dùng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm, và kết quả được nêu trong các bảng 3 và 4.

Bảng 3: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong các ứng dụng sau nảy mầm ở các tỷ lệ khác nhau (14 ngày sau khi sử dụng (Days After Application - DAA))

Hợp chất số	Tỷ lệ dùng (g hoạt chất/ha)	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
		IPOHE
G	35	65
G	17,5	50
G	8,75	40
39	35	80
39	17,5	75
39	8,75	70

Bảng 4: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong các ứng dụng sau nảy mầm (70 g hoạt chất/ha và 14 DAA)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)				
	ORYSA	TRZAS	IPOHE	VIOTR	STEME
F	75	70	80	80	90
33	30	45	100	100	100

IPOHE = *Ipomoea hederacea* (Bìm bìm xanh tím)

ORYSA = *Oryza sativa* (Lúa)

STEME = *Stellaria media* (Cây anh thảo, thông thường)

TRZAS = *Triticum aestivum* (Lúa mì, vụ xuân)

VIOTR = *Viola tricolor* (hoa păng-xê, dại)

g ai/ha = gam hoạt chất trên một hecta

DAA = ngày sau khi sử dụng

Ví dụ 14: Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm ở cây ngũ cốc

Hạt của loài thực vật thử nghiệm mong muốn được gieo vào hỗn hợp trồng Sun Gro Metro-Mix® 360, thường có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ là 30 phần trăm, trong chậu làm bằng chất dẻo có diện tích bề mặt là 84,6cm². Khi cần đảm bảo thực vật khỏe và nảy mầm tốt, phương pháp xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc các phương pháp xử lý hóa học hoặc vật lý khác được sử dụng. Thực vật được trồng trong 7-36 ngày trong nhà kính với khoảng thời gian chiếu sáng xấp xỉ 14 h được duy trì ở 18°C ban ngày và 17°C ban đêm. Chất dinh dưỡng và nước được bổ sung một cách đều đặn và được chiếu sáng bổ sung bằng các đèn halogenua kim loại 1000-oát được bố trí trên cao nếu cần. Các thực vật này được dùng để thử nghiệm khi chúng đạt tới giai đoạn hai hoặc ba lá thực.

Các hợp chất thử nghiệm bao gồm các este của các hợp chất **33**, **34**, **39**, **40** và **42** và **B**, **F**, **G** và **H**. Hợp chất **B** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat; hợp chất **F** là metyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat; hợp chất **G** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)picolinat; và hợp chất **H** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-(1-floetyl)phenyl)-5-flopicolinat. Lượng cân trước, được xác định bởi tỷ lệ cao nhất cần được thử nghiệm, của mỗi hợp chất thử nghiệm được đưa vào lọ thủy tinh dung tích 25mL và được hoà tan trong 8mL hỗn hợp gồm axeton và DMSO theo tỷ lệ thể tích là 97:3 để thu được dung dịch gốc đậm đặc. Nếu hợp chất thử nghiệm không được hòa tan một cách dễ dàng, hỗn hợp được làm ấm và/hoặc được xử lý siêu âm. Dung

dịch gốc đậm đặc thu được được pha loãng bằng 16mL hỗn hợp nước gồm axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex, và chất hoạt động bề mặt Triton[®] X-77 theo tỷ lệ thể tích là 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 để thu được dung dịch phun chứa tỷ lệ dùng cao nhất. Các tỷ lệ dùng khác thu được bằng cách pha loãng theo bậc nồng độ 12mL dung dịch ở tỷ lệ cao thành dung dịch chứa 4mL hỗn hợp gồm axeton và DMSO theo tỷ lệ thể tích là 97:3 và 8mL hỗn hợp nước gồm axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex, và chất hoạt động bề mặt Triton[®] X-77 theo tỷ lệ thể tích là 48,5:39,0:10,0:1,5:1,0:0,02 để thu được các tỷ lệ bằng 1/2, 1/4, 1/8 và 1/16 so với tỷ lệ cao nhất. Lượng hợp chất yêu cầu được tính dựa trên thể tích sử dụng là 12mL với tốc độ 187L/ha. Các hợp chất đã bào chế được dùng cho nguyên liệu thực vật bằng thiết bị phun luống Mandel bố trí trên cao có lắp các vòi phun 8002E được định cỡ để phân phối 187L/ha trên diện tích sử dụng là 0,503m² ở độ cao phun là 18 inơ (43cm) cao hơn chiều cao trung bình của tán thực vật. Thực vật đối chứng được phun theo cách tương tự bằng dung dịch trống (chỉ chứa dung môi).

Thực vật đã được xử lý và thực vật đối chứng được đặt trong nhà kính như đã nêu trên và được tưới nước bằng cách tưới bên dưới để ngăn ngừa sự rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 20-22 ngày, tình trạng của các thực vật thử nghiệm so với tình trạng của các thực vật chưa được xử lý được xác định bằng mắt thường và được cho điểm theo thang điểm từ 0 đến 100 phần trăm trong đó 0 tương ứng với không có sự thương tổn và 100 tương ứng với sự tiêu diệt hoàn toàn.

Một số hợp chất được thử nghiệm, tỷ lệ dùng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm, và kết quả được nêu trong các bảng 5-10.

Bảng 5: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa mỳ (35g ae/ha và 21 DAA)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	POLCO	SINAR
B	62	70
42	95	93

Bảng 6: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa mỳ (35g ae/ha và 21 DAA)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)				
	SINAR	KCHSC	SASKR	MATCH	POLCO
G	80	87	80	75	85
39	95	95	90	95	95

Bảng 7: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa mỳ ở các tỷ lệ khác nhau (21 DAA)

Hợp chất số	Tỷ lệ dùng (g ae/ha)	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
		CIRAR
G	17,5	80
G	8,75	70
39	17,5	95
39	8,75	90

Bảng 8: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa mỳ (8,75g ae/ha và 21 DAA)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)		
	SINAR	VERPE	PESGL
H	87	80	0
40	98	95	65

Bảng 9: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa mỳ (35g ae/ha và 21 DAA)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	MATCH	AVEFA
F	10	20
33	40	40
34	20	40

Bảng 10: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa mỳ (17,5g ae/ha và 21 DAA)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	LOLMU	SETVI
F	60	85
33	80	93
34	70	80

AVEFA = *Avena fatua* (Yến mạch, dại)

CIRAR = *Cirsium arvense* (Ké, Canada)

KCHSC = *Kochia scoparia* (Kochia)

LOLMU = *Lolium multiflorum* (cỏ lùng, Ý)

MATCH = *Matricaria chamomilla* (Mayweed, dại)

PESGL = *Pennisetum glaucum* (cỏ đuôi cáo, vàng)

POLCO = *Polygonum convolvulus* (kiều mạch, dại)

SASKR = *Salsola kali* (Ké, Nga)

SETVI = *Setaria viridis* (cỏ đuôi cáo, xanh lá cây)

SINAR = *Brassica sinapis* (Mù tạc, dại)

VERPE = *Veronica persica* (cây thủy cứt, hoa màu xanh và trắng)

g ae/ha = đương lượng gam axit trên một hecta

DAA = ngày sau khi sử dụng

Ví dụ 15: Đánh giá hoạt tính diệt cỏ sau nảy mầm ở cỏ cho súc vật ăn

Hạt của loài thực vật thử nghiệm mong muốn được gieo vào hỗn hợp trồng cây Sun Gro Metro-Mix® 360, thường có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ là 30 phần trăm, trong chậu làm bằng chất dẻo có diện tích bề mặt là 139,7cm². Khi cần đảm bảo thực vật khỏe và nảy mầm tốt, phương pháp xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc các phương pháp xử lý hóa học hoặc vật lý khác được sử dụng. Thực vật được trồng với khoảng thời gian chiếu sáng xấp xỉ 14 h được duy trì ở 24°C ban ngày và 21°C ban đêm. Chất dinh dưỡng và nước được bổ sung một cách đều đặn và được chiếu sáng bổ sung bằng các đèn halogenua kim loại 1000-oát được bố trí trên cao nếu cần. Thực vật được dùng để thử nghiệm khi đạt đến giai đoạn bốn hoặc sáu lá thực, tùy thuộc vào loài.

Các hợp chất thử nghiệm bao gồm các este của các hợp chất **39** và **G**. Hợp chất **G** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinat. Lượng cân trước, được xác định bởi tỷ lệ cao nhất cần được thử nghiệm, của mỗi hợp chất thử nghiệm được đưa vào lọ thủy tinh dung tích 25mL và được hoà tan trong 8mL hỗn hợp gồm axeton và DMSO theo tỷ lệ thể tích là 97:3 để thu được được dung dịch gốc đậm đặc.

Nếu hợp chất thử nghiệm không được hòa tan một cách dễ dàng, hỗn hợp được làm ấm và/hoặc được xử lý siêu âm. Dung dịch gốc đậm đặc thu được được pha loãng bằng 16mL hỗn hợp nước gồm axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex, và chất hoạt động bề mặt Triton® X-77 với tỷ lệ thể tích là 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 để thu được dung dịch phun chứa tỷ lệ dùng cao nhất. Các tỷ lệ dùng khác thu được bằng cách pha loãng theo bậc nồng độ 12mL dung dịch ở tỷ lệ cao thành dung dịch chứa 4mL hỗn hợp gồm axeton và DMSO theo tỷ lệ thể tích là 97:3 và 8mL hỗn hợp nước gồm axeton, nước, rượu isopropylic, DMSO, dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex, và chất hoạt động bề mặt Triton® X-77 theo tỷ lệ thể tích là 48,5:39,0:10,0:1,5:1,0:0,02 để thu được tỷ lệ là 1/2, 1/4, 1/8 và 1/16 so với tỷ lệ cao nhất. Lượng hợp chất yêu cầu được tính dựa trên thể tích sử dụng là 12mL với tốc độ 187L/ha. Các hợp chất đã bào chế được dùng cho nguyên liệu thực vật bằng thiết bị phun luống Mandel bố trí trên cao có lắp các vòi phun 8002E được định cỡ để phân phối 187L/ha trên diện tích sử dụng là 0,503 m² ở độ cao phun là 18 in (43cm) cao hơn chiều cao trung bình của tán thực vật. Thực vật đối chứng được phun theo cách tương tự bằng dung dịch trống (chỉ chứa dung môi).

Thực vật đã được xử lý và thực vật đối chứng được đặt trong nhà kính như đã nêu trên và được tưới nước bằng cách tưới bên dưới để ngăn ngừa sự rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 35 ngày, tình trạng của các thực vật thử nghiệm so với tình trạng của các thực vật chưa được xử lý được xác định bằng mắt thường và được cho điểm theo thang điểm từ 0 đến 100 phần trăm trong đó 0 tương ứng với không có sự thương tổn và 100 tương ứng với sự tiêu diệt hoàn toàn.

Một số hợp chất được thử nghiệm, tỷ lệ dùng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm, và kết quả được nêu trong các bảng 11 và 12.

Bảng 11: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác cỏ cho súc vật ăn ở các tỷ lệ khác nhau (35 DAA)

Hợp chất số	Tỷ lệ dùng (g ae/ha)	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
		CIRAR
G	35	60
G	17,5	40
39	35	95
39	17,5	100

Bảng 12: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác cỏ cho súc vật ăn ở các tỷ lệ khác nhau (35 DAA)

Hợp chất số	Tỷ lệ dùng (g ae/ha)	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
		SOOSS
G	140	50
G	70	30
39	140	100
39	70	85

CIRAR = *Cirsium arvense* (Kê, Canada)

SOOSS = *Solidago* L. spec (hoa gậy vàng)

g ae/ha = đương lượng gam axit trên một hecta

DAA = ngày sau khi sử dụng

Ví dụ 16: Đánh giá hoạt tính diệt cỏ khi dùng qua lá sau nảy mầm cho gạo được gieo trực tiếp

Các hạt hoặc quả hạch của loài thực vật thử nghiệm mong muốn được gieo vào hỗn hợp đất được chuẩn bị bằng cách trộn đất mùn (43 phần trăm phù sa, 19 phần trăm đất sét, và 38 phần trăm cát, có độ pH bằng 8,1 và hàm lượng chất hữu cơ là 1,5 phần trăm) và cát sông theo tỷ lệ 80:20. Hỗn hợp đất được đưa vào chậu làm bằng chất dẻo có diện tích bề mặt là 139,7cm². Khi cần đảm bảo thực vật khỏe và nảy mầm tốt, phương pháp xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc các phương pháp xử lý hóa học hoặc vật lý khác được sử dụng. Thực vật được trồng trong 10-17 ngày trong nhà kính với khoảng thời gian chiếu sáng xấp xỉ 14 giờ được duy trì ở 29°C ban ngày và 26°C ban đêm. Chất dinh dưỡng và nước được bổ sung một cách đều đặn và được chiếu sáng bổ sung bằng các đèn halogenua kim loại 1000-oát được bố trí trên cao nếu cần. Các thực vật này được dùng để thử nghiệm khi chúng đạt tới giai đoạn hai hoặc ba lá thực.

Các hợp chất thử nghiệm bao gồm các este của các hợp chất **1-4, 6-8, 10, 11, 13-16, 20-31, 35, 38, 41** và **42** và **A-E**. Hợp chất **A** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat; hợp chất **B** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat; hợp chất **C** là metyl 4-amino-3-clo-6-(2,4-điclo-3-metoxypheyl)picolinat; hợp chất **D** là metyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-carboxylat; và hợp chất **E** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat. Lượng định trước của các hợp chất loại dùng cho công nghiệp được đặt trong lọ thủy tinh dung tích 25mL và được hoà tan trong hỗn hợp axeton-DMSO theo thể tích 97:3 để thu được dung dịch gốc 12X.

Nếu hợp chất thử nghiệm không được hòa tan một cách dễ dàng, hỗn hợp được làm ấm và/hoặc được xử lý siêu âm. Dung dịch gốc đậm đặc được bổ sung vào dung dịch phun sao cho nồng độ cuối của axeton và DMSO tương ứng là 16,2% và 0,5%. Dung dịch phun được pha loãng đến nồng độ cuối thích hợp bằng cách bổ sung 10mL hỗn hợp gồm dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex pha trong nước theo tỷ lệ 1,5% thể tích. Thông thường, nhiều nồng độ dung dịch phun được bào chế và được thử nghiệm bằng cách sử dụng cùng dung dịch gốc. Dung dịch phun cuối cùng chứa 1,25% thể tích dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex. Lượng hợp chất yêu cầu được tính dựa trên thể tích sử dụng là 12mL với tốc độ 187L/ha. Dung dịch phun được dùng cho nguyên liệu thực vật bằng thiết bị phun luống Mandel được bố trí trên cao có lắp các vòi phun 8002E được định cỡ để phân phối 187L/ha trên diện tích sử dụng là 0,503 mét vuông (m^2) ở độ cao phun là 18 in (43cm) cao hơn chiều cao trung bình của tán thực vật. Các thực vật đối chứng được phun theo cách tương tự bằng dung dịch chỉ chứa dung môi.

Thực vật đã được xử lý và thực vật đối chứng được đặt trong nhà kính như đã nêu trên và được tưới nước bằng cách tưới bên dưới để ngăn ngừa sự rửa trôi các hợp chất thử nghiệm. Sau 3 tuần, tình trạng của thực vật thử nghiệm so với tình trạng của thực vật chưa được xử lý được xác định bằng mắt thường và được cho điểm theo thang điểm từ 0 đến 100 phần trăm trong đó 0 tương ứng với không có sự thương tổn và 100 tương ứng với sự tiêu diệt hoàn toàn.

Bằng cách áp dụng phương pháp phân tích thống kê đã biết như được mô tả bởi J. Berkson trong tài liệu *Journal of the American Statistical Society*, **48**, 565 (1953) và mô tả bởi D. Finney trong tài liệu *"Probit Analysis"* Cambridge University Press (1952), các dữ liệu thu được có thể được sử dụng để tính toán các trị số GR_{50} và GR_{80} , các trị số này là các hệ số làm giảm mức độ phát triển lần lượt tương ứng với liều hữu hiệu của thuốc diệt cỏ cần thiết để tiêu diệt hoặc phòng trừ 50 phần trăm hoặc 80 phần thực vật đích.

Một số hợp chất được thử nghiệm và tỷ lệ dùng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm và kết quả được nêu trong các bảng 13-18.

Bảng 13: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (17,5g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)						
	ECHCG	ECHCO	AESSE	SEBEX	CYPES	CYPIR	SCPJU
A	60	50	0	20	60	80	20
41	95	95	100	99	100	100	90

Bảng 14: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (8,75g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	ECHCO	CYPIR
B	50	60
42	85	100

Bảng 15: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (8,75g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)			
	ECHCO	BRAPP	CYPDI	SCPJU
C	84	74	96	90
38	90	90	100	100

Bảng 16: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (8,75g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	ECHCG	ECHCO
D	87	79
35	95	90

Bảng 17: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (8,75g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	CYPDI	SCPJU
E	89	61
1	100	93
8	99	99
25	100	100
26	100	100
10	100	91
11	99	97

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	CYPDI	SCPJU
23	100	100
13	95	80
29	100	100
3	100	99
2	100	100
24	100	100
6	100	100
16	94	85
4	80	80
20	100	100
21	100	100
27	100	100
31	100	100
30	99	0
15	100	90
22	100	90
28	100	100
7	70	60
14	95	50

Bảng 18: Tính toán mức giảm phát triển khi sử dụng các hợp chất trong hệ thống canh tác lúa

Loài	Hợp chất số	GR ₅₀	GR ₈₀	GR ₉₀
		g ae/ha		
ECHCG	E	3,7	17,1	38,1
	1	<4,38	<4,38	6,1
POLPY	E	30,7	>70	>70
	1	<8,75	19,7	46,7
BRAPP	E	<4,38	22,7	84,3
	1	<4,38	9,9	26,0
ECHCO	E	<4,38	14,6	55,6
	1	2,4	7,8	14,4

AESSE = *Aeschynomene sensitive* SW./L. (sensitive jointvetch)

BRAPP = *Brachiaria platyphylla* (GRISEB.) NASH (cỏ tín hiệu lá rộng)

CYPDI = *Cyperus difformis* L. (cỏ lác rận hoa nhỏ)

CYPES = *Cyperus esculentus* L. (cỏ ngâu vàng)

CYPIR = *Cyperus iria* L. (cỏ lác rận)

ECHCG = *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAUV. (cỏ ống)

ECHCO = *Echinochloa colonum* (L.) LINK (cỏ lồng vực cạn)

POLPY = *Polygonum pensylvanicum* L. (rau răm Pennsylvania)

SCPJU = *Scirpus juncoides* ROXB. (cỏ nền Nhật bản)

SEBEX = *Sesbania exaltata* (RAF.) CORY/RYDB. (điền thanh)

g ae/ha = đương lượng gam axit trên một hecta

DAA = ngày sau khi sử dụng

GR₅₀ = nồng độ hợp chất cần thiết để làm giảm 50% sự phát triển của thực vật so với thực vật chưa xử lý

GR₈₀ = nồng độ hợp chất cần thiết để làm giảm sự phát triển của thực vật 80% so với thực vật chưa xử lý

GR₉₀ = nồng độ hợp chất cần thiết để làm giảm sự phát triển của thực vật 90% so với thực vật chưa xử lý

Ví dụ 17: Đánh giá hoạt tính diệt cỏ được dùng theo cách tưới ở đồng lúa được cấy chuyển

Hạt hoặc quả hạch của loài thực vật thử nghiệm mong muốn được gieo vào đất đã nhào (bùn) được chuẩn bị bằng cách trộn đất khoáng không vô trùng (28 phần trăm phù sa, 18 phần trăm đất sét, và 54 phần trăm cát, có độ pH nằm trong khoảng từ 7,3 đến 7,8 và hàm lượng chất hữu cơ là 1,0 phần trăm) và nước theo tỷ lệ 100 kilogram (kg) đất với 19 lít (L) nước. Bùn đã chuẩn bị được chia thành các phần phân ước 250mL đưa vào các chậu làm bằng chất dẻo không được đục lỗ có dung tích 480mL với diện tích bề mặt là 91,6 cm² để lại một khoảng trống 3cm ở mỗi chậu. Hạt thóc được gieo vào hỗn hợp trồng cây Sun Gro MetroMix 306, thường có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 6,8 và hàm lượng chất hữu cơ là 30 phần trăm, trong khay có nắp nhựa. Mạ ở giai đoạn sinh trưởng hai hoặc ba lá được cấy chuyển vào 650mL đất bùn chứa trong chậu làm bằng chất dẻo không được đục lỗ có dung tích 960mL với diện tích bề mặt là 91,6cm² bốn ngày trước khi sử dụng thuốc diệt cỏ. Lúa được tạo ra bằng cách đưa nước vào khoảng trống 3cm của chậu. Khi cần đảm bảo thực vật khỏe và nảy mầm tốt, phương pháp xử lý bằng thuốc diệt nấm và/hoặc các phương pháp xử lý hóa học hoặc vật lý khác được sử dụng. Thực vật được trồng trong 4-14 d trong nhà kính với khoảng thời gian chiếu sáng xấp xỉ 14-h được duy trì ở 29°C ban ngày và 26°C ban đêm. Chất dinh dưỡng được bổ sung là Osmocote (17:6:10, Nitro:Phosphorus:Kali (N:P:K) + minor chất dinh dưỡng) ở hàm lượng 2gam (g) mỗi chậu. Nước được bổ sung vào một cách đều đặn để giữ cho lúa ngập nước, và được chiếu sáng bổ sung

bằng các đèn halogenua kim loại 1000-oát được bố trí trên cao nếu cần. Các thực vật này được dùng để thử nghiệm khi chúng đạt tới giai đoạn hai hoặc ba lá thực.

Các hợp chất thử nghiệm bao gồm các este của các hợp chất **1-4**, **6-33**, **35-39**, **41** và **42** và **A-G**. Hợp chất **A** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-3-etoxy-2-flophenyl)-5-flopicolinat; hợp chất **B** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-xyclopropylphenyl)-5-flopicolinat; hợp chất **C** là metyl 4-amino-3-clo-6-(2,4-điclo-3-metoxypheyl)picolinat; hợp chất **D** là metyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-vinylpyrimidin-4-carboxylat; hợp chất **E** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-flopicolinat; hợp chất **F** là metyl 6-amino-2-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)-5-metoxypyrimidin-4-carboxylat; và hợp chất **G** là metyl 4-amino-3-clo-6-(4-clo-2-flo-3-metoxypheyl)picolinat. Lượng định trước của các hợp chất loại dùng trong công nghiệp được đưa vào các lọ thủy tinh riêng biệt có dung tích 120mL và được hoà tan trong 20mL axeton để thu được được dung dịch gốc đậm đặc. Nếu hợp chất thử nghiệm không được hòa tan một cách dễ dàng, hỗn hợp được làm ấm và/hoặc được xử lý siêu âm. Dung dịch gốc đậm đặc thu được được pha loãng bằng 20mL hỗn hợp nước gồm 2,5% dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex (thể tích/thể tích). Dung dịch sử dụng cuối cùng chứa 1,25% thể tích dịch cô đặc dầu thực vật Agri-dex. Thông thường, nhiều nồng độ dung dịch phun được bào chế và được thử nghiệm bằng cách sử dụng cùng dung dịch gốc. Sử dụng bằng cách bơm một lượng thích hợp dung dịch thử nghiệm vào lớp nước của ruộng lúa. Thực vật đối chứng được xử lý theo cách tương tự bằng dung dịch chỉ chứa dung môi.

Thực vật đã được xử lý và thực vật đối chứng được đặt trong nhà kính như đã nêu trên và nước được bổ sung vào khi cần để giữ cho lúa ngập nước. Sau 3 tuần, tình trạng của thực vật thử nghiệm so với tình trạng của thực vật chưa được xử lý được xác định bằng mắt thường và được cho điểm theo thang điểm từ 0 đến 100 phần trăm trong đó 0 tương ứng với không có sự thương tổn và 100 tương ứng với sự tiêu diệt hoàn toàn.

Bằng cách áp dụng phương pháp phân tích thống kê đã biết như được mô tả bởi J. Berkson trong tài liệu *Journal of the American Statistical Society*, **48**, 565 (1953) và được mô tả bởi D. Finney trong tài liệu "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), các dữ liệu thu được có thể được sử dụng để tính toán các trị số GR₅₀ và GR₈₀, được định nghĩa là các yếu tố làm giảm mức độ phát triển lần lượt tương ứng với liều hữu hiệu thuốc diệt cỏ cần thiết để tiêu diệt hoặc phòng trừ 50 phần trăm hoặc 80 phần trăm thực vật đích.

Một số hợp chất được thử nghiệm, tỷ lệ dùng được dùng, loài thực vật được thử nghiệm, và kết quả được nêu trong các bảng 19-28.

Bảng 19: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	ECHCG	SCPJU
A	40	60
41	95	100

Bảng 20: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (17,5g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
	ECHCG
B	10
42	70

Bảng 21: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	ECHCG	SCPJU
F	0	50
33	40	100

Bảng 22: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	ECHCG	SCPJU
C	36	83
38	99	100

Bảng 23: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
	ECHCG
D	54
35	76

Bảng 24: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
	FIMMI
G	61
39	100
36	100

Bảng 25: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
	CYPRO
G	47
39	80
17	100

Bảng 26: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (35g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)
	ECHCG
G	74
39	100
18	100
17	98
19	90
37	98

Bảng 27: Hoạt tính của các hợp chất diệt cỏ trong hệ thống canh tác lúa (17,5g ae/ha và 21 DAA; sự thương tổn khi quan sát bằng mắt thường có thể là dữ liệu thu được trong nhiều thử nghiệm)

Hợp chất số	Mức độ thương tổn nhìn bằng mắt thường (%)	
	ECHCG	SCPJU
E	26	75
1	87	99
8	100	100
9	100	100
25	10	90
26	20	100
10	70	100
32	60	100
11	97	99
12	100	100
23	60	95
13	98	98
29	10	60
3	78	99
2	97	99
24	70	100
6	60	95
16	90	99
31	50	85
20	50	0
27	10	80
21	10	80
4	95	95
30	50	85
14	10	70
15	30	70
22	0	40
28	10	50
7	80	90

Bảng 28: Tính toán mức giảm phát triển khi sử dụng các hợp chất trong hệ thống canh tác lúa

Loài	Hợp chất số	GR ₅₀	GR ₈₀	GR ₉₀
		g ae/ha		
ECHCG	E	33,2	58,5	78,7
	1	10,9	21,8	31,2
SCPJU	E	9,6	20,0	29,5
	1	<8,75	4,4	10,8
LEFCH	E	59,9	99,4	130,0
	1	50,4	78,6	99,1
FIMMI	E	14,4	21,7	26,8
	1	<17,5	<17,5	<17,5

CYPRO = *Cyperus rotundus* L. (cỏ ngâu tía)

ECHCG = *Echinochloa crus-galli* (L.) P.BEAUV. (cỏ ống)

FIMMI = *Fimbristylis miliacea* (L.) VAHL (cỏ lông vệt)

LEFCH = *Leptochloa chinensis* (L.) NEES (cỏ đuôi phụng Trung Quốc)

SCPJU = *Scirpus juncoides* ROXB. (cỏ nển Nhật bản)

g ae/ha = đương lượng gam axit trên một hecta

DAA = ngày sau khi sử dụng

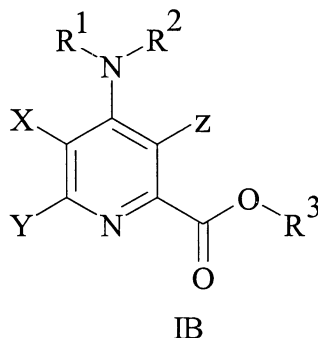
GR₅₀ = nồng độ hợp chất cần thiết để làm giảm 50% sự phát triển của thực vật so với thực vật chưa xử lý

GR₈₀ = nồng độ hợp chất cần thiết để làm giảm 80% sự phát triển của thực vật so với thực vật chưa xử lý

GR₉₀ = nồng độ hợp chất cần thiết để làm giảm 90% sự phát triển của thực vật so với thực vật chưa xử lý

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức IB:



trong đó:

X là H hoặc F;

Y là C₁-C₈ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl hoặc phenyl được thế bằng 1- 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ haloalkyl, C₁-C₃ haloalkoxy, xyano, nitro, NR¹R², hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề cùng nhau tạo thành -O(CH₂)_nO- hoặc -O(CH₂)_n- trong đó n=1 hoặc 2;

Z là halogen hoặc C₂-C₄ alkenyl;

R¹ và R² độc lập là H, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ axyl;

R³ là C₇-C₁₁ arylalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkyl đã được halogen hóa, C₁-C₆ alkoxy đã được halogen hóa, C₁-C₆ alkylthio, C(O)O-C₁-C₆alkyl, hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề cùng nhau tạo thành -O(CH₂)_nO trong đó n=1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là H.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là F.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là phenyl được thế.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là Cl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ và R² là H.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là benzyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là benzyl không được thế hoặc được thế một lần ở vị trí *ortho*, *meta* hoặc *para*.

9. Chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất có công thức IB theo điểm 1 với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ kết hợp với chất hỗ trợ hoặc chất mang nông dụng.

10. Phương pháp phòng trừ thực vật không mong muốn bao gồm bước cho thực vật này dùng qua lá hoặc nước, hoặc cho nơi có thực vật này tiếp xúc với, hoặc đưa vào đất hoặc nước, hợp chất có công thức IB theo điểm 1 với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ để ngăn ngừa sự nảy mầm của thực vật này.

11. Phương pháp phòng trừ chọn lọc sau nảy mầm đối với thực vật không mong muốn với sự có mặt của lúa, lúa mì hoặc cỏ dùng làm thức ăn cho gia súc, bao gồm bước đưa hợp chất có công thức IB theo điểm 1 hoặc chế phẩm diệt cỏ chứa chúng với lượng hữu hiệu có tác dụng diệt cỏ vào thực vật không mong muốn này.