

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 37732 B1

(51) Cl. internationale :
A01N 43/48

(43) Date de publication :
28.02.2017

(21) N° Dépôt :
37732

(22) Date de Dépôt :
31.12.2014

(71) Demandeur(s) :
UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT, Angle avenue Allal El Fassi et Mfadel Cherkoui, Alirfane 8007.N.U, Rabat Rabat-Chellah (MA)

(72) Inventeur(s) :
ANSAR M'HAMMED ; JAMAL TAOUFIK ; SOUFIANE EL MARRAKCHI

(74) Mandataire :
FATIMA ZAOUI

(54) Titre : **ACTIVITE INSECTICIDE ET PESTICIDE DE DERIVES PYRIDAZINIQUES**

(57) Abrégé : Les dérivés pyridaziniques sont connus en thérapeutique pour la richesse de leurs potentiels pharmacologique. La littérature rapporte aussi que ces derniers substitués par un phényle mono, di ou tri substitué (formule générale I), sont considérés comme agents herbicides et/ou insecticides.

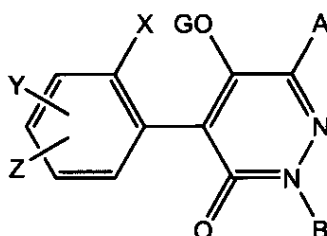
29 JUIL 2016

Titre

Activité insecticide et pesticide de dérivés pyridaziniques

Description de l'invention

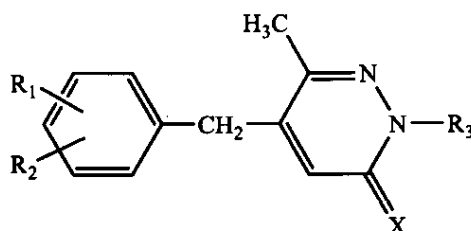
Les dérivés pyridaziniques sont connus en thérapeutique pour la richesse de leurs potentiels pharmacologique. La littérature rapporte aussi que ces derniers substitués par un phényle mono, di ou tri substitué (formule générale I), sont considérés comme agents herbicides et/ou insecticides.



(I)

Notre invention concerne, d'une part, l'activité insecticide, et d'autre part, la lutte sélective contre les mauvaises herbes par des produits dérivés des arylidènepyridazinones substituées.

Les molécules que nous avons synthétisées et qui ont montré une excellente activité pesticide et insecticide ont la formule générale (II). Parmi les composés présentés dans cette invention, certains ont été préférés par rapport à d'autre vue leurs excellentes activités. Les composés mentionnés dans le tableau I, sont présenté juste pour illustration et ne limite en aucun cas notre invention.

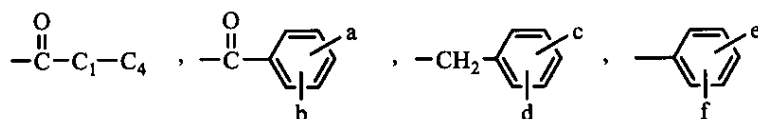


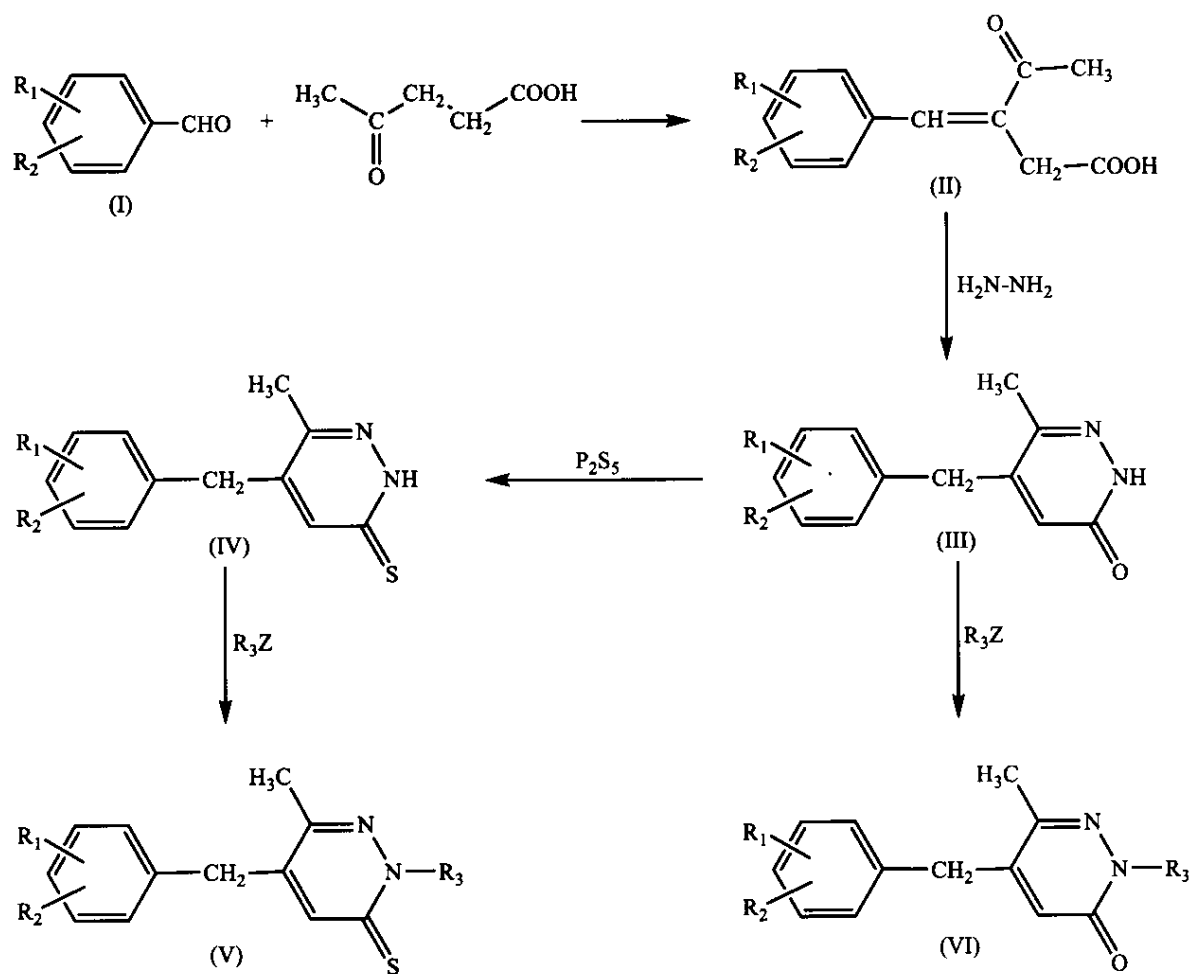
(II)

Ou, par exemple, R_1 et R_2 sont, des hydrogènes, hydrogène et alkyle C_1-C_4 , alkyle C_1-C_4 et hydrogène, hydrogène et halogène, halogène et hydrogène, hydrogène et alkoxy C_1-C_4-O , alkoxy C_1-C_4-O et hydrogène, hydrogène et NO_2 , NO_2 et hydrogène, hydrogène et NH_2 , NH_2 et hydrogène, hydrogène et $NH-C_1-C_4$, $NH-C_1-C_4$ et hydrogène, alkyle C_1-C_4 et alkyle C_1-C_4 , alkyle C_1-C_4 et halogène, halogène et alkyle C_1-C_4 , alkyle C_1-C_4 et alkoxy C_1-C_4-O , alkoxy C_1-C_4-O et alkyle C_1-C_4 , alkyle C_1-C_4 et NO_2 , NO_2 et alkyle C_1-C_4 , alkyle C_1-C_4 et NH_2 , NH_2 et alkyle C_1-C_4 , alkyle C_1-C_4 et $NH-C_1-C_4$, $NH-C_1-C_4$ et alkyle C_1-C_4 , halogène et halogène, halogène et alkoxy C_1-C_4-O , alkoxy C_1-C_4-O et halogène, halogène et NO_2 , NO_2 et halogène, halogène et NH_2 , NH_2 et halogène, halogène et $NH-C_1-C_4$, $NH-C_1-C_4$ et halogène, NO_2 et NO_2 , NO_2 et NH_2 , NH_2 et NO_2 , NO_2 et $NH-C_1-C_4$, $NH-C_1-C_4$ et NO_2 , NH_2 et NH_2 , NH_2 et $NH-C_1-C_4$, $NH-C_1-C_4$ et NH_2 , $NH-C_1-C_4$ et $NH-C_1-C_4$.

Pour chaque composé, dont R_1 et R_2 sont fixe, R_3 pourra être : un hydrogène,

un hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , un éther, un ester, un amide, une cétone :





R_1 , R_2 et R_3 sont déjà décrits
 Z est un halogène

Synthèse des dérivés de l'acide 4-oxopentanoïque.

Méthode A : En présence d'acide chlorhydrique:

Agiter à température ambiante, le mélange de 0,2 mole d'acide lévulinique et 0,1 mole d'aldéhyde aromatique. Faire barboter dans ce mélange un flux sec d'acide chlorhydrique gazeux. Après 24 heures de contact, reprendre le mélange par 100 ml d'eau et extraire à l'aide du chlorure de méthylène. Sécher sur chlorure de calcium puis évaporer à sec sous pression réduite. Le produit est utilisé brut pour la réaction suivante.

Méthode B : En présence d'acide sulfurique :

Agiter à température ambiante pendant 48 heures la solution de 0,05 mole d'acide lévulinique et 0,05 mole d'aldéhyde aromatique dans 100 ml d'acide acétique contenant 0,15 mole d'acide sulfurique. Diluer dans un peu d'eau, neutraliser et extraire à l'aide du chlorure de méthylène. Sécher la solution sur chlorure de calcium puis évaporer à sec sous pression réduite. Le produit est utilisé brut pour la réaction suivante.

Synthèse des dérivés de la 5-benzyl-6-méthylpyridazin-3(2H)one .

Ou **a** est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄, alkoxy C₁-C₄-O, un halogène, NO₂, NH₂, NH- C₁-C₄, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

b est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄, alkoxy C₁-C₄-O, un halogène, NO₂, NH₂, NH- C₁-C₄, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

c est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄, alkoxy C₁-C₄-O, un halogène, NO₂, NH₂, NH- C₁-C₄, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

d est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C₁-C₄, alkoxy C₁-C₄-O, un halogène, NO₂, NH₂, NH- C₁-C₄, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

X est un oxygène, un soufre ou un azote

Y est un oxygène ou un soufre

Les symboles Me, Et, Pro, Bu, Bu-sec et i-Pro mentionné dans le tableau I, représentent respectivement, méthyl, éthyl, propyl, butyl, butylsecondaire et isopropyl, et s et i représente respectivement secondaire et iso.

L'une des méthodes employées au Laboratoire pour accéder aux dérivés des pyridazinones, consiste à transformer grâce à une réaction avec l'acide lévulinique un aldéhyde aromatique Ar-CHO (I) en acide 4-oxopentanoïque substitué (II). Ce dernier par cyclisation en présence d'hydrate d'hydrazine fournit un dérivé pyridazinique (III). L'oxydation du produit obtenu donne un dérivé pyridazin-3(2H)-thione (IV). Les pyridazin-3(2H)-ones et pyridazin-3(2H)-thiones N-substituées (V et VI), sont préparées suite à une réaction de substitution nucléophile avec des réactifs halogénés.

Les composés de cette invention sont obtenus selon le schéma de synthèse général suivant :

Schéma général de préparation des pyridazin-3(2H)-ones, pyridazin-3(2H)-thiones, pyridazin-3(2H)-ones N-substituées et de pyridazin-3(2H)-thiones N-substituées.

A une solution de 0.01 mole d'acide 3-(benzo[b]furan-2-yl)-4-oxopentanoïque dans 30 ml d'éthanol, ajouter 0.01 mole d'hydrate d'hydrazine. Porter l'ensemble à reflux pendant 2 heures. Filtrer, sécher le précipité formé puis recristalliser dans l'éther isopropylique.

Les composés présentés dans cette invention sont obtenus selon les méthodes de préparation décrite ci-dessus. Les points de fusion sont mentionnés dans le tableau I. Les produits obtenus sous forme d'huile sont identifiés par IR et RMN ^1H .

Exemple d'activité pour certains produits.

Etude de l'activité anti-fongique.

Protocol expérimental

Matériel fongique

Deux espèces fongiques appartenant au genre *Phytophthora spp* seront utilisés dans ce travail : un isolat de *Phytophthora citrophthora* isolé à partir du tronc d'agrumes Mechraa belksiri et un isolat de *Phytophthora parasitica* isolé des sols d'agrumes d'Elmenzeh. Ces isolats sont identifiés au niveau de l'Institut National de Recherche Agronomique de Kenitra et testés sur 5 portes greffes.

Préparation du milieu de culture

Un seul type de milieu de culture sera utilisé pour la multiplication et la sporulation des champignons et considéré comme milieu de base PDA (Potato Dextrose Agar).40 g/ml

- Additionner les fongicides au milieu PDA,
- Maintenir le liquide à une température de 45°C,
- Distribuer des volumes de 20 ml dans des boîtes de pétri de 90 mm de diamètre,
- Après solidification, inoculer chaque boîte à l'aide d'un disque mycélien de 5 mm de diamètre, provenant du front de croissance d'une culture âgée de 8 jours (3 répétitions par condition)
- Maintenir l'incubation pendant cinq jours à l'obscurité pour les deux espèces et à une température de 24°C,.
- Préparer un témoin de la même manière sans addition du fongicide.

Pour chaque molécule, nous avons testé cinq concentrations : 16.66 µg/ml, 33.33 µg/ml, 50 µg/ml, 66.66 µg/ml et 83.3 µg/ml.

Effet des testes sur la croissance mycélienne :

La fongitoxicité est estimée en mesurant la croissance du mycélium sur le milieu contenant le fongicide.

Le diamètre des colonies est déterminé suivant deux directions perpendiculaires.

Pour chaque concentration en fongicide trois répétitions ont été effectuées, le pourcentage d'inhibition IC de la croissance mycélienne par rapport au témoin non traité est calculé selon la formule suivante :

$$\text{IC}(\%) = \frac{\text{Cr}_0 - \text{Cr}_C}{\text{Cr}_0} \times 100$$

Cr_0 : Croissance du champignon (en mm) sur le milieu de culture sans fongicide.

Cr_C : Croissance du champignon (en mm) sur le milieu de culture à une concentration C du fongicide.

Effet des testes sur la sporulation :

Le nombre des spores est estimé selon deux méthodes :

La première consiste à prélever 4 rondelles de 5 mm à partir des boîtes ayant servi à la croissance mycélienne en présence des fongicides.

La deuxième méthode consiste à prélever des rondelles de mycélium déjà incubés dans des tubes à essai en présence des fongicides.

Le comptage du nombre de spores est effectué avec une lame de Malassez à raison de trois comptages par tube (chaque tube contient 1 ml d'eau distillée stérile). Le pourcentage d'inhibition IS par rapport au témoin est calculé comme suit :

$$IS(\%) = \frac{N_0 - N_c}{N_0} \times 100$$

N_0 : Nombre moyen de spores par mm^2 dans le témoin

N_c : Nombre moyen de spores par mm^2 en présence du fongicide.

Les pourcentages d'inhibition de la croissance mycélienne, et de la sporulation sont transformés en valeurs probit. Les droites de régression sont établies comme suit :

$$y = a \log(x) + b$$

a : Coefficient de régression,

b : Constante,

x : Concentration en fongicide,

y : Probit,

log : Logarithme décimale.

Ces droites de régression permettent de déterminer par simple projection la CI_{50} et CI_{90} , (concentration en fongicide réduisant de moitié et de 90 % la croissance mycélienne et la production des spores).

Tableau I : Produits à synthétiser.

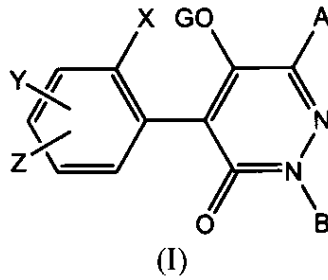
Tableau II : Données spectrométriques de résonance magnétique nucléaire de certains produits.

Figure I. Effet sur la croissance mycélienne

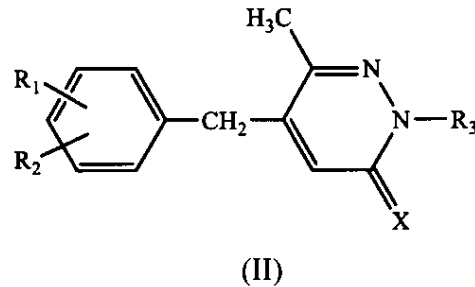
Figure II. Effet sur la production des spores :

Résumé

Les dérivés pyridaziniques sont connus en thérapeutique pour la richesse de leurs potentiels pharmacologique. La littérature rapporte aussi que ces derniers substitués par un phényle mono, di ou tri substitué (formule générale I), sont considérés comme agents herbicides et/ou insecticides.



Notre invention concerne, d'une part, l'activité insecticide, et d'autre part, la lutte sélective contre les mauvaises herbes par des produits dérivés des arylidènepyridazinones substituées. Les molécules que nous avons synthétisées et qui ont montré une excellente activité pesticide et insecticide ont la formule générale (II). Parmi les composés présentés dans cette invention, certains ont été préférés par rapport à d'autre vue leurs excellentes activités. Les composés mentionnés dans le tableau I, sont présenté juste pour illustration et ne limite en aucun cas notre invention.



Revendications

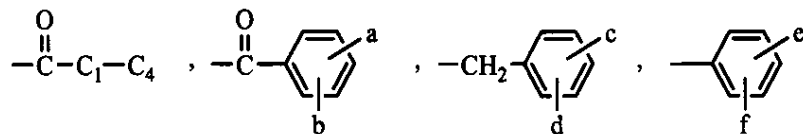
Les 5-arylpseudopyridazin-3(2H)-ones, 5-arylpseudopyridazin-3(2H)-thiones, 5-arylpseudopyridazin-3(2H)-ones et 5-arylpseudopyridazin-3(2H)-thiones N-substituées, dérivent tous de la formule générale (II).

1. Nouveaux dérivés pseudopyridaziniques substitués par un noyau benyle mono ou/et di substitué. Ces molécules nommés des pseudopyridazin-3(2H)-ones, pseudopyridazin-3(2H)-thiones, pseudopyridazin-3(2H)-ones N-substituées et pseudopyridazin-3(2H)-thiones N-substituées, ont montré d'excellentes activités pesticides.

2. Les dérivés pseudopyridaziniques mentionnés au niveau de la revendication 1, sont caractérisés par les radicaux suivants :

R₁ et **R₂** sont, des hydrogènes, hydrogène et alkyle C₁-C₄, alkyle C₁-C₄ et hydrogène, hydrogène et halogène, halogène et hydrogène, hydrogène et alkoxy C₁-C₄-O, alkoxy C₁-C₄-O et hydrogène, hydrogène et NO₂, NO₂ et hydrogène, hydrogène et NH₂, NH₂ et hydrogène, hydrogène et NH- C₁-C₄, NH- C₁-C₄ et hydrogène, alkyle C₁-C₄ et alkyle C₁-C₄, alkyle C₁-C₄ et halogène, halogène et alkyle C₁-C₄, alkyle C₁-C₄ et alkoxy C₁-C₄-O, alkoxy C₁-C₄-O et alkyle C₁-C₄, alkyle C₁-C₄ et NO₂, NO₂ et alkyle C₁-C₄, alkyle C₁-C₄ et NH₂, NH₂ et alkyle C₁-C₄, alkyle C₁-C₄ et NH- C₁-C₄, NH- C₁-C₄ et alkyle C₁-C₄, halogène et halogène, halogène et alkoxy C₁-C₄-O, alkoxy C₁-C₄-O et halogène, halogène et NO₂, NO₂ et halogène, halogène et NH₂, NH₂ et halogène, halogène et NH- C₁-C₄, NH- C₁-C₄ et halogène, NO₂ et NO₂, NO₂ et NH₂, NH₂ et NO₂, NO₂ et NH- C₁-C₄, NH- C₁-C₄ et NO₂, NH₂ et NH₂, NH₂ et NH- C₁-C₄, NH- C₁-C₄ et NH₂, NH- C₁-C₄ et NH- C₁-C₄.

3. Pour chaque composé, dont R_1 et R_2 sont fixe, R_3 pourra être : un hydrogène, un hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , un ether, un ester, un amide, une cétone :



Ou **a** est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , alkoxy C_1-C_4-O , un halogène, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}-C_1-C_4$, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

b est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , alkoxy C_1-C_4-O , un halogène, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}-C_1-C_4$, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

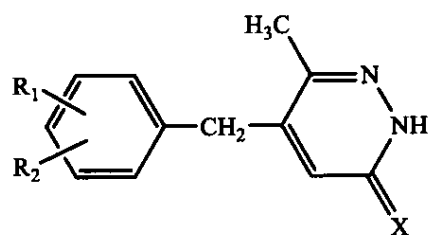
c est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , alkoxy C_1-C_4-O , un halogène, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}-C_1-C_4$, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

d est un hydrogène, alkyle linéaire ou ramifié C_1-C_4 , alkoxy C_1-C_4-O , un halogène, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}-C_1-C_4$, un noyau aromatique non ou substitué, un noyau hétéroaromatique non ou substitué en une ou plusieurs positions

X est un oxygène ou un soufre

4. Certains dérivés pyridaziniques obtenus selon les 3 revendications cités ci-dessus, sont doués d'activité pesticide.

Tableau I



1	H	H	O	560	NO ₂	Et	S
2	H	H	S	561	NO ₂	Pr	O
3	H	Br	O	562	NO ₂	Pr	S
4	H	Br	S	563	NO ₂	Bu	O
5	H	Cl	O	564	NO ₂	Bu	S
6	H	Cl	S	565	NO ₂	Bu-sec	O
7	H	F	O	566	NO ₂	Bu-sec	S
8	H	F	S	567	NO ₂	OMe	O
9	H	Me	O	568	NO ₂	OMe	S
10	H	Me	S	569	NO ₂	OEt	O
11	H	Et	O	570	NO ₂	OEt	S
12	H	Et	S	571	NO ₂	OPr	O
13	H	Pr	O	572	NO ₂	OPr	S
14	H	Pr	S	573	NO ₂	Oi-Pro	O
15	H	i-Pro	O	574	NO ₂	Oi-Pro	S
16	H	i-Pro	S	575	NO ₂	OBu	O
17	H	Bu	O	576	NO ₂	OBu	S
18	H	Bu	S	577	NO ₂	OBu-sec	O
19	H	Bu-sec	O	578	NO ₂	OBu-sec	S
20	H	Bu-sec	S	579	NO ₂	NH ₂	S
21	H	OMe	O	580	NO ₂	NH ₂	O
22	H	OMe	S	581	NO ₂	Br	S
23	H	OEt	O	582	NH ₂	Br	O
24	H	OEt	S	583	NH ₂	Cl	S
25	H	OPr	O	584	NH ₂	Cl	O
26	H	OPr	S	585	NH ₂	F	S
27	H	Oi-Pro	O	586	NH ₂	F	O
28	H	Oi-Pro	S	587	NH ₂	Me	S
29	H	OBu	O	588	NH ₂	Me	O

30	H	OBu	S	589	NH ₂	Et	S
31	H	OBu-sec	O	590	NH ₂	Et	O
32	H	OBu-sec	S	591	NH ₂	Pr	S
33	H	NO ₂	O	592	NH ₂	Pr	O
34	H	NO ₂	S	593	NH ₂	Bu	S
35	H	NH ₂	O	594	NH ₂	Bu	O
36	H	NH ₂	S	595	NH ₂	Bu-sec	S
37	H	NHR ₆	O	596	NH ₂	Bu-sec	O
38	H	NHR ₆	S	597	NH ₂	OMe	S
39	H	NR ₇ R ₈	O	598	NH ₂	OMe	O
40	H	NR ₇ R ₈	S	599	NH ₂	OEt	S
41	Br	H	O	600	NH ₂	OEt	O
42	Br	H	S	601	NH ₂	OPr	S
43	Cl	H	O	602	NH ₂	OPr	O
44	Cl	H	S	603	NH ₂	Oi-Pro	S
45	F	H	O	604	NH ₂	Oi-Pro	O
46	F	H	S	605	NH ₂	OBu	S
47	Me	H	O	606	NH ₂	OBu	O
48	Me	H	S	607	NH ₂	OBu-sec	S
49	Et	H	O	608	NH ₂	OBu-sec	O
50	Et	H	S	609	NH ₂	NO ₂	O
51	Pr	H	O	610	NH ₂	NO ₂	S
52	Pr	H	S	611	NH ₂	Br	O
53	i-Pro	H	O	612	NH ₂	Br	S
54	i-Pro	H	S	613	Cl	Br	O
55	Bu	H	O	614	Cl	Br	S
56	Bu	H	S	615	F	Br	O
57	Bu-sec	H	O	616	F	Br	S
58	Bu-sec	H	S	617	Me	Br	O
59	OMe	H	O	618	Me	Br	S
60	OMe	H	S	619	Et	Br	O
61	OEt	H	O	620	Et	Br	S
62	OEt	H	S	621	Pr	Br	O
63	OPr	H	O	622	Pr	Br	S
64	OPr	H	S	623	i-Pro	Br	O
65	Oi-Pro	H	O	624	i-Pro	Br	S
66	Oi-Pro	H	S	625	Bu	Br	O
67	OBu	H	O	626	Bu	Br	S
68	OBu	H	S	627	Bu-sec	Br	O

69	OBu-sec	H	O	628	Bu-sec	Br	S
70	OBu-sec	H	S	629	OMe	Br	O
71	NO ₂	H	O	630	OMe	Br	S
72	NO ₂	H	S	631	OEt	Br	O
73	NH ₂	H	O	632	OEt	Br	S
74	NH ₂	H	S	633	OPr	Br	O
75	NHR ₆	H	O	634	OPr	Br	S
76	NHR ₆	H	S	635	Oi-Pro	Br	O
77	NR ₇ R ₈	H	O	636	Oi-Pro	Br	S
78	NR ₇ R ₈	H	S	637	OBu	Br	O
79	Br	Br	O	638	OBu	Br	S
80	Br	Br	S	639	OBu-sec	Br	O
81	Cl	Cl	O	640	OBu-sec	Br	S
82	Cl	Cl	S	641	NO ₂	Br	O
83	F	F	O	642	NO ₂	Br	S
84	F	F	S	643	NH ₂	Br	O
85	Me	Me	O	644	NH ₂	Br	S
86	Me	Me	S	645	Br	Cl	O
87	Et	Et	O	646	Br	Cl	S
88	Et	Et	S	647	F	Cl	O
89	Pr	Pr	O	648	F	Cl	S
90	Pr	Pr	S	649	Me	Cl	O
91	i-Pro	i-Pro	O	650	Me	Cl	S
92	i-Pro	i-Pro	S	651	Et	Cl	O
93	Bu	Bu	O	652	Et	Cl	S
94	Bu	Bu	S	653	Pr	Cl	O
95	Bu-sec	Bu-sec	O	654	Pr	Cl	S
96	Bu-sec	Bu-sec	S	655	i-Pro	Cl	O
97	OMe	OMe	O	656	i-Pro	Cl	S
98	OMe	OMe	S	657	Bu	Cl	O
99	OEt	OEt	O	658	Bu	Cl	S
100	OEt	OEt	S	659	Bu-sec	Cl	O
101	OPr	OPr	O	660	Bu-sec	Cl	S
102	OPr	OPr	S	661	OMe	Cl	O
103	Oi-Pro	Oi-Pro	O	662	OMe	Cl	S
104	Oi-Pro	Oi-Pro	S	663	OEt	Cl	O
105	OBu	OBu	O	664	OEt	Cl	S
106	OBu	OBu	S	665	OPr	Cl	O
107	OBu-sec	OBu-sec	O	666	OPr	Cl	S
108	OBu-sec	OBu-sec	S	667	Oi-Pro	Cl	O
109	NO ₂	NO ₂	O	668	Oi-Pro	Cl	S

110	NO ₂	NO ₂	S	669	OBu	Cl	O
111	NH ₂	NH ₂	O	670	OBu	Cl	S
112	NH ₂	NH ₂	S	671	OBu-sec	Cl	O
113	NHR ₆	NHR ₆	O	672	OBu-sec	Cl	S
114	NHR ₆	NHR ₆	S	673	NO ₂	Cl	O
115	NR ₇ R ₈	NR ₇ R ₈	O	674	NO ₂	Cl	S
116	NR ₇ R ₈	NR ₇ R ₈	S	675	NH ₂	Cl	O
117	Br	Cl	O	676	NH ₂	Cl	S
118	Br	Cl	S	677	Br	F	O
119	Br	F	O	678	Br	F	S
120	Br	F	S	679	Cl	F	O
121	Br	Me	O	680	Cl	F	S
122	Br	Me	S	681	Me	F	O
123	Br	Et	O	682	Me	F	S
124	Br	Et	S	683	Et	F	O
125	Br	Pr	O	684	Et	F	S
126	Br	Pr	S	685	Pr	F	O
127	Br	i-Pro	O	686	Pr	F	S
128	Br	i-Pro	S	687	i-Pro	F	O
129	Br	Bu	O	688	i-Pro	F	S
130	Br	Bu	S	689	Bu	F	O
131	Br	Bu-sec	O	690	Bu	F	S
132	Br	Bu-sec	S	691	Bu-sec	F	O
133	Br	OMe	O	692	Bu-sec	F	S
134	Br	OMe	S	693	OMe	F	O
135	Br	OEt	O	694	OMe	F	S
136	Br	OEt	S	695	OEt	F	O
137	Br	OPr	O	696	OEt	F	S
138	Br	OPr	S	697	OPr	F	O
139	Br	Oi-Pro	O	698	OPr	F	S
140	Br	Oi-Pro	S	699	Oi-Pro	F	O
141	Br	OBu	O	700	Oi-Pro	F	S
142	Br	OBu	S	701	OBu	F	O
143	Br	OBu-sec	O	702	OBu	F	S
144	Br	OBu-sec	S	703	OBu-sec	F	O
145	Br	NO ₂	O	704	OBu-sec	F	S
146	Br	NO ₂	S	705	NO ₂	F	O
147	Br	NH ₂	O	706	NO ₂	F	S
148	Br	NH ₂	S	707	NH ₂	F	O
149	Cl	Br	O	708	NH ₂	F	S
150	Cl	Br	S	709	Br	Me	O

151	Cl	F	O	710	Br	Me	S
152	Cl	F	S	711	Cl	Me	O
153	Cl	Me	O	712	Cl	Me	S
154	Cl	Me	S	713	F	Me	O
155	Cl	Et	O	714	F	Me	S
156	Cl	Et	S	715	Et	Me	O
157	Cl	Pr	O	716	Et	Me	S
158	Cl	Pr	S	717	Pr	Me	O
159	Cl	i-Pro	O	718	Pr	Me	S
160	Cl	i-Pro	S	719	i-Pro	Me	O
161	Cl	Bu	O	720	i-Pro	Me	S
162	Cl	Bu	S	721	Bu	Me	O
163	Cl	Bu-sec	O	722	Bu	Me	S
164	Cl	Bu-sec	S	723	Bu-sec	Me	O
165	Cl	OMe	O	724	Bu-sec	Me	S
166	Cl	OMe	S	725	OMe	Me	O
167	Cl	OEt	O	726	OMe	Me	S
168	Cl	OEt	S	727	OEt	Me	O
169	Cl	OPr	O	728	OEt	Me	S
170	Cl	OPr	S	729	OPr	Me	O
171	Cl	Oi-Pro	O	730	OPr	Me	S
172	Cl	Oi-Pro	S	731	Oi-Pro	Me	O
173	Cl	OBu	O	732	Oi-Pro	Me	S
174	Cl	OBu	S	733	OBu	Me	O
175	Cl	OBu-sec	O	734	OBu	Me	S
176	Cl	OBu-sec	S	735	OBu-sec	Me	O
177	Cl	NO ₂	O	736	OBu-sec	Me	S
178	Cl	NO ₂	S	737	NO ₂	Me	O
179	Cl	NH ₂	O	738	NO ₂	Me	S
180	Cl	NH ₂	S	739	NH ₂	Me	O
181	F	Br	O	740	NH ₂	Me	S
182	F	Br	S	741	Br	Et	O
183	F	Cl	O	742	Br	Et	S
184	F	Cl	S	743	Cl	Et	O
185	F	Me	O	744	Cl	Et	S
186	F	Me	S	745	F	Et	O
187	F	Et	O	746	F	Et	S
188	F	Et	S	747	Me	Et	O
189	F	Pr	O	748	Me	Et	S
190	F	Pr	S	749	Pr	Et	O
191	F	i-Pro	O	750	Pr	Et	S
192	F	i-Pro	S	751	i-Pro	Et	O
193	F	Bu	O	752	i-Pro	Et	S

194	F	Bu	S	753	Bu	Et	O
195	F	Bu-sec	O	754	Bu	Et	S
196	F	Bu-sec	S	755	Bu-sec	Et	O
197	F	OMe	O	756	Bu-sec	Et	S
198	F	OMe	S	757	OMe	Et	O
199	F	OEt	O	758	OMe	Et	S
200	F	OEt	S	759	OEt	Et	O
201	F	OPr	O	760	OEt	Et	S
202	F	OPr	S	761	OPr	Et	O
203	F	Oi-Pro	O	762	OPr	Et	S
204	F	Oi-Pro	S	763	Oi-Pro	Et	O
205	F	OBu	O	764	Oi-Pro	Et	S
206	F	OBu	S	765	OBu	Et	O
207	F	OBu-sec	O	766	OBu	Et	S
208	F	OBu-sec	S	767	OBu-sec	Et	O
209	F	NO ₂	O	768	OBu-sec	Et	S
210	F	NO ₂	S	769	OBu-sec	Et	O
211	F	NH ₂	O	770	OBu-sec	Et	S
212	F	NH ₂	S	771	NO ₂	Et	O
213	Me	Br	O	772	NO ₂	Et	S
214	Me	Br	S	773	NH ₂	Et	O
215	Me	Cl	O	774	NH ₂	Et	S
216	Me	Cl	S	775	Br	Pr	O
217	Me	F	O	776	Br	Pr	S
218	Me	F	S	777	Cl	Pr	O
219	Me	Et	O	778	Cl	Pr	S
220	Me	Et	S	779	F	Pr	O
221	Me	Pr	O	780	F	Pr	S
222	Me	Pr	S	781	Me	Pr	O
223	Me	i-Pro	O	782	Me	Pr	S
224	Me	i-Pro	S	783	Et	Pr	O
225	Me	Bu	O	784	Et	Pr	S
226	Me	Bu	S	785	i-Pro	Pr	O
227	Me	Bu-sec	O	786	i-Pro	Pr	S
228	Me	Bu-sec	S	787	Bu	Pr	O
229	Me	OMe	O	788	Bu	Pr	S
230	Me	OMe	S	789	Bu-sec	Pr	O
231	Me	OEt	O	790	Bu-sec	Pr	S
232	Me	OEt	S	791	OMe	Pr	O
233	Me	OPr	O	792	OMe	Pr	S
234	Me	OPr	S	793	OEt	Pr	O
235	Me	Oi-Pro	O	794	OEt	Pr	S
236	Me	Oi-Pro	S	795	OPr	Pr	O

237	Me	OBu	O	796	OPr	Pr	S
238	Me	OBu	S	797	Oi-Pro	Pr	O
239	Me	OBu-sec	O	798	Oi-Pro	Pr	S
240	Me	OBu-sec	S	799	OBu	Pr	O
241	Me	NO ₂	O	800	OBu	Pr	S
242	Me	NO ₂	S	801	OBu-sec	Pr	O
243	Me	NH ₂	O	802	OBu-sec	Pr	S
244	Me	NH ₂	S	803	NO ₂	Pr	O
245	Et	Br	O	804	NO ₂	Pr	S
246	Et	Br	S	805	NH ₂	Pr	O
247	Et	Cl	O	806	NH ₂	Pr	S
248	Et	Cl	S	807	Br	Bu	O
249	Et	F	O	808	Br	Bu	S
250	Et	F	S	809	Cl	Bu	O
251	Et	Me	O	810	Cl	Bu	S
252	Et	Me	S	811	F	Bu	O
253	Et	Pr	O	812	F	Bu	S
254	Et	Pr	S	813	Me	Bu	O
255	Et	i-Pro	O	814	Me	Bu	S
256	Et	i-Pro	S	815	Et	Bu	O
257	Et	Bu	O	816	Et	Bu	S
258	Et	Bu	S	817	Pr	Bu	O
259	Et	Bu-sec	O	818	Pr	Bu	S
260	Et	Bu-sec	S	819	Bu-sec	Bu	O
261	Et	OMe	O	820	Bu-sec	Bu	S
262	Et	OMe	S	821	OMe	Bu	O
263	Et	OEt	O	822	OMe	Bu	S
264	Et	OEt	S	823	OEt	Bu	O
265	Et	OPr	O	824	OEt	Bu	S
266	Et	OPr	S	825	OPr	Bu	O
267	Et	Oi-Pro	O	826	OPr	Bu	S
268	Et	Oi-Pro	S	827	Oi-Pro	Bu	O
269	Et	OBu	O	828	Oi-Pro	Bu	S
270	Et	OBu	S	829	Oi-Pro	Bu	O
271	Et	OBu-sec	O	830	Oi-Pro	Bu	S
272	Et	OBu-sec	S	831	OBu	Bu	O
273	Et	NO ₂	O	832	OBu	Bu	S
274	Et	NO ₂	S	833	OBu-sec	Bu	O
275	Et	NH ₂	O	834	OBu-sec	Bu	S
276	Et	NH ₂	S	835	NO ₂	Bu	O
277	Pr	Br	O	836	NO ₂	Bu	S

278	Pr	Br	S	837	NH ₂	Bu	O
279	Pr	Cl	O	838	NH ₂	Bu	S
280	Pr	Cl	S	839	Br	Bu-sec	O
281	Pr	F	O	840	Br	Bu-sec	S
282	Pr	F	S	841	Cl	Bu-sec	O
283	Pr	Me	O	842	Cl	Bu-sec	S
284	Pr	Me	S	843	F	Bu-sec	O
285	Pr	Et	O	844	F	Bu-sec	S
286	Pr	Et	S	845	Me	Bu-sec	O
287	Pr	i-Pro	O	846	Me	Bu-sec	S
288	Pr	i-Pro	S	847	Et	Bu-sec	O
289	Pr	Bu	O	848	Et	Bu-sec	S
290	Pr	Bu	S	849	Pr	Bu-sec	O
291	Pr	Bu-sec	O	850	Pr	Bu-sec	S
292	Pr	Bu-sec	S	851	Bu	Bu-sec	O
293	Pr	OMe	O	852	Bu	Bu-sec	S
294	Pr	OMe	S	853	OMe	Bu-sec	O
295	Pr	OEt	O	854	OMe	Bu-sec	S
296	Pr	OEt	S	855	OEt	Bu-sec	O
297	Pr	OPr	O	856	OEt	Bu-sec	S
298	Pr	OPr	S	857	OPr	Bu-sec	O
299	Pr	Oi-Pro	O	858	OPr	Bu-sec	S
300	Pr	Oi-Pro	S	859	Oi-Pro	Bu-sec	O
301	Pr	OBu	O	860	Oi-Pro	Bu-sec	S
302	Pr	OBu	S	861	OBu	Bu-sec	O
303	Pr	OBu-sec	O	862	OBu	Bu-sec	S
304	Pr	OBu-sec	S	863	OBu-sec	Bu-sec	O
305	Pr	NO ₂	O	864	OBu-sec	Bu-sec	S
306	Pr	NO ₂	S	865	NO ₂	Bu-sec	O
307	Pr	NH ₂	O	866	NO ₂	Bu-sec	S
308	Pr	NH ₂	S	867	NH ₂	Bu-sec	O
309	Bu	Br	O	868	NH ₂	Bu-sec	S
310	Bu	Br	S	869	Br	OMe	O
311	Bu	Cl	O	870	Br	OMe	S
312	Bu	Cl	S	871	Cl	OMe	O
313	Bu	F	O	872	Cl	OMe	S
314	Bu	F	S	873	F	OMe	O
315	Bu	Me	O	874	F	OMe	S
316	Bu	Me	S	875	Me	OMe	O
317	Bu	Et	O	876	Me	OMe	S
318	Bu	Et	S	877	Et	OMe	O
319	Bu	Pr	O	878	Et	OMe	S
320	Bu	Pr	S	879	Pr	OMe	O

321	Bu	Bu-sec	O	880	Pr	OMe	S
322	Bu	Bu-sec	S	881	Bu	OMe	O
323	Bu	OMe	O	882	Bu	OMe	S
324	Bu	OMe	S	883	Bu-sec	OMe	O
325	Bu	OEt	O	884	Bu-sec	OMe	S
326	Bu	OEt	S	885	OMe	OMe	O
327	Bu	OPr	O	886	OMe	OMe	S
328	Bu	OPr	S	887	OEt	OMe	O
329	Bu	Oi-Pro	O	888	OEt	OMe	S
330	Bu	Oi-Pro	S	889	OEt	OMe	O
331	Bu	OBu	O	890	OEt	OMe	S
332	Bu	OBu	S	891	OPr	OMe	O
333	Bu	OBu-sec	O	892	OPr	OMe	S
334	Bu	OBu-sec	S	893	Oi-Pro	OMe	O
335	Bu	NO ₂	O	894	Oi-Pro	OMe	S
336	Bu	NO ₂	S	895	OBu	OMe	O
337	Bu	NH ₂	O	896	OBu	OMe	S
338	Bu	NH ₂	S	897	OBu-sec	OMe	O
339	Bu-sec	Br	O	898	OBu-sec	OMe	S
340	Bu-sec	Br	S	899	NO ₂	OMe	O
341	Bu-sec	Cl	O	900	NO ₂	OMe	S
342	Bu-sec	Cl	S	901	NH ₂	OMe	O
343	Bu-sec	F	O	902	NH ₂	OMe	S
344	Bu-sec	F	S	903	Br	OEt	O
345	Bu-sec	Me	O	904	Br	OEt	S
346	Bu-sec	Me	S	905	Cl	OEt	O
347	Bu-sec	Et	O	906	Cl	OEt	S
348	Bu-sec	Et	S	907	F	OEt	O
349	Bu-sec	Pr	O	908	F	OEt	S
350	Bu-sec	Pr	S	909	Me	OEt	O
351	Bu-sec	Bu	O	910	Me	OEt	S
352	Bu-sec	Bu	S	911	Et	OEt	O
353	Bu-sec	OMe	O	912	Et	OEt	S
354	Bu-sec	OMe	S	913	Pr	OEt	O
355	Bu-sec	OEt	O	914	Pr	OEt	S
356	Bu-sec	OEt	S	915	Bu	OEt	O
357	Bu-sec	OPr	O	916	Bu	OEt	S
358	Bu-sec	OPr	S	917	Bu-sec	OEt	O
359	Bu-sec	Oi-Pro	O	918	Bu-sec	OEt	S
360	Bu-sec	Oi-Pro	S	919	OMe	OEt	O
361	Bu-sec	OBu	O	920	OMe	OEt	S
362	Bu-sec	OBu	S	921	OPr	OEt	O

363	Bu-sec	OBu-sec	O	922	OPr	OEt	S
364	Bu-sec	OBu-sec	S	923	Oi-Pro	OEt	O
365	Bu-sec	NO ₂	O	924	Oi-Pro	OEt	S
366	Bu-sec	NO ₂	S	925	OBu	OEt	O
367	Bu-sec	NH ₂	O	926	OBu	OEt	S
368	Bu-sec	NH ₂	S	927	OBu-sec	OEt	O
369	OMe	Br	O	928	OBu-sec	OEt	S
370	OMe	Br	S	929	NO ₂	OEt	O
371	OMe	Cl	O	930	NO ₂	OEt	S
372	OMe	Cl	S	931	NH ₂	OEt	O
373	OMe	F	O	932	NH ₂	OEt	S
374	OMe	F	S	933	Br	OPr	O
375	OMe	Me	O	934	Br	OPr	S
376	OMe	Me	S	935	Cl	OPr	O
377	OMe	Et	O	936	Cl	OPr	S
378	OMe	Et	S	937	F	OPr	O
379	OMe	Pr	O	938	F	OPr	S
380	OMe	Pr	S	939	Me	OPr	O
381	OMe	Bu	O	940	Me	OPr	S
382	OMe	Bu	S	941	Et	OPr	O
383	OMe	Bu-sec	O	942	Et	OPr	S
384	OMe	Bu-sec	S	943	Pr	OPr	O
385	OMe	OMe	O	944	Pr	OPr	S
386	OMe	OMe	S	945	Bu	OPr	O
387	OMe	OEt	O	946	Bu	OPr	S
388	OMe	OEt	S	947	Bu-sec	OPr	O
389	OMe	OPr	O	948	Bu-sec	OPr	S
390	OMe	OPr	S	949	Bu-sec	OPr	O
391	OMe	Oi-Pro	O	950	Bu-sec	OPr	S
392	OMe	Oi-Pro	S	951	OMe	OPr	O
393	OMe	OBu	O	952	OMe	OPr	S
394	OMe	OBu	S	953	OEt	OPr	O
395	OMe	OBu-sec	O	954	OEt	OPr	S
396	OMe	OBu-sec	S	955	Oi-Pro	OPr	O
397	OMe	NO ₂	O	956	Oi-Pro	OPr	S
398	OMe	NO ₂	S	957	OBu	OPr	O
399	OMe	NH ₂	O	958	OBu	OPr	S
400	OMe	NH ₂	S	959	OBu-sec	OPr	O
401	OEt	Br	O	960	OBu-sec	OPr	S
402	OEt	Br	S	961	NO ₂	OPr	O
403	OEt	Cl	O	962	NO ₂	OPr	S

404	OEt	Cl	S	963	NH ₂	OPr	O
405	OEt	F	O	964	NH ₂	OPr	S
406	OEt	F	S	965	Br	Oi-Pro	O
407	OEt	Me	O	966	Br	Oi-Pro	S
408	OEt	Me	S	967	Cl	Oi-Pro	O
409	OEt	Et	O	968	Cl	Oi-Pro	S
410	OEt	Et	S	969	F	Oi-Pro	O
411	OEt	Pr	O	970	F	Oi-Pro	S
412	OEt	Pr	S	971	Me	Oi-Pro	O
413	OEt	Bu	O	972	Me	Oi-Pro	S
414	OEt	Bu	S	973	Et	Oi-Pro	O
415	OEt	Bu-sec	O	974	Et	Oi-Pro	S
416	OEt	Bu-sec	S	975	Pr	Oi-Pro	O
417	OEt	OMe	O	976	Pr	Oi-Pro	S
418	OEt	OMe	S	977	Bu	Oi-Pro	O
419	OEt	OPr	O	978	Bu	Oi-Pro	S
420	OEt	OPr	S	979	Bu-sec	Oi-Pro	O
421	OEt	Oi-Pro	O	980	Bu-sec	Oi-Pro	S
422	OEt	Oi-Pro	S	981	OMe	Oi-Pro	O
423	OEt	OBu	O	982	OMe	Oi-Pro	S
424	OEt	OBu	S	983	OEt	Oi-Pro	O
425	OEt	OBu-sec	O	984	OEt	Oi-Pro	S
426	OEt	OBu-sec	S	985	OPr	Oi-Pro	O
427	OEt	NO ₂	O	986	OPr	Oi-Pro	S
428	OEt	NO ₂	S	987	OBu	Oi-Pro	O
429	OEt	NH ₂	O	988	OBu	Oi-Pro	S
430	OEt	NH ₂	S	989	OBu-sec	Oi-Pro	O
431	OPr	Br	O	990	OBu-sec	Oi-Pro	S
432	OPr	Br	S	991	NO ₂	Oi-Pro	O
433	OPr	Cl	O	992	NO ₂	Oi-Pro	S
434	OPr	Cl	S	993	NH ₂	Oi-Pro	O
435	OPr	F	O	994	NH ₂	Oi-Pro	S
436	OPr	F	S	995	Br	OBu	O
437	OPr	Me	O	996	Br	OBu	S
438	OPr	Me	S	997	Cl	OBu	O
439	OPr	Et	O	998	Cl	OBu	S
440	OPr	Et	S	999	F	OBu	O
441	OPr	Pr	O	1000	F	OBu	S
442	OPr	Pr	S	1001	Me	OBu	O
443	OPr	Bu	O	1002	Me	OBu	S
444	OPr	Bu	S	1003	Et	OBu	O
445	OPr	Bu-sec	O	1004	Et	OBu	S

446	OPr	Bu-sec	1005	Pr	OBU	O
447	OPr	OMe	1006	Pr	OBU	S
448	OPr	OMe	1007	Bu	OBU	O
449	OPr	OEt	1008	Bu	OBU	S
450	OPr	OEt	1009	Bu	OBU	O
451	OPr	Oi-Pro	1010	Bu	OBU	S
452	OPr	Oi-Pro	1011	Bu-sec	OBU	O
453	OPr	OBU	1012	Bu-sec	OBU	S
454	OPr	OBU	1013	OMe	OBU	O
455	OPr	OBU-sec	1014	OMe	OBU	S
456	OPr	OBU-sec	1015	OEt	OBU	O
457	OPr	NO ₂	1016	OEt	OBU	S
458	OPr	NO ₂	1017	OPr	OBU	O
459	OPr	NH ₂	1018	OPr	OBU	S
460	OPr	NH ₂	1019	Oi-Pro	OBU	O
461	Oi-Pro	Br	1020	Oi-Pro	OBU	S
462	Oi-Pro	Br	1021	OBU-sec	OBU	O
463	Oi-Pro	Cl	1022	OBU-sec	OBU	S
464	Oi-Pro	Cl	1023	NO ₂	OBU	O
465	Oi-Pro	F	1024	NO ₂	OBU	S
466	Oi-Pro	F	1025	NH ₂	OBU	O
467	Oi-Pro	Me	1026	NH ₂	OBU	S
468	Oi-Pro	Me	1027	Br	OBU-sec	O
469	Oi-Pro	Et	1028	Br	OBU-sec	S
470	Oi-Pro	Et	1029	Cl	OBU-sec	O
471	Oi-Pro	Pr	1030	Cl	OBU-sec	S
472	Oi-Pro	Pr	1031	F	OBU-sec	O
473	Oi-Pro	Bu	1032	F	OBU-sec	S
474	Oi-Pro	Bu	1033	Me	OBU-sec	O
475	Oi-Pro	Bu-sec	1034	Me	OBU-sec	S
476	Oi-Pro	Bu-sec	1035	Et	OBU-sec	O
477	Oi-Pro	OMe	1036	Et	OBU-sec	S
478	Oi-Pro	OMe	1037	Pr	OBU-sec	O
479	Oi-Pro	OEt	1038	Pr	OBU-sec	S
480	Oi-Pro	OEt	1039	Bu	OBU-sec	O
481	Oi-Pro	OPr	1040	Bu	OBU-sec	S
482	Oi-Pro	OPr	1041	Bu-sec	OBU-sec	O
483	Oi-Pro	OBU	1042	Bu-sec	OBU-sec	S
484	Oi-Pro	OBU	1043	OMe	OBU-sec	O
485	Oi-Pro	OBU-sec	1044	OMe	OBU-sec	S
486	Oi-Pro	OBU-sec	1045	OEt	OBU-sec	O
487	Oi-Pro	NO ₂	1046	OEt	OBU-sec	S

488	OI-Pro	NO ₂	S
489	OI-Pro	NH ₂	O
490	OI-Pro	NH ₂	S
491	OBu	Br	O
492	OBu	Br	S
493	OBu	Cl	O
494	OBu	Cl	S
495	OBu	F	O
496	OBu	F	S
497	OBu	Me	O
498	OBu	Me	S
499	OBu	Et	O
500	OBu	Et	S
501	OBu	Pr	O
502	OBu	Pr	S
503	OBu	Bu	O
504	OBu	Bu	S
505	OBu	Bu-sec	O
506	OBu	Bu-sec	S
507	OBu	OMe	O
508	OBu	OMe	S
509	OBu	OEt	O
510	OBu	OEt	S
511	OBu	OPr	O
512	OBu	OPr	S
513	OBu	OI-Pro	O
514	OBu	OI-Pro	S
515	OBu	OBu-sec	O
516	OBu	OBu-sec	S
517	OBu	NO ₂	O
518	OBu	NO ₂	S
519	OBu	NH ₂	O
520	OBu	NH ₂	S
521	OBu-sec	Br	O
522	OBu-sec	Br	S
523	OBu-sec	Cl	O
524	OBu-sec	Cl	S
1047	OPr	OBu-sec	O
1048	OPr	OBu-sec	S
1049	OI-Pro	OBu-sec	O
1050	OI-Pro	OBu-sec	S
1051	OBu	OBu-sec	O
1052	OBu	OBu-sec	S
1053	NO ₂	OBu-sec	O
1054	NO ₂	OBu-sec	S
1055	NH ₂	OBu-sec	O
1056	NH ₂	OBu-sec	S
1057	Br	NO ₂	O
1058	Br	NO ₂	S
1059	Cl	NO ₂	O
1060	Cl	NO ₂	S
1061	F	NO ₂	O
1062	F	NO ₂	S
1063	Me	NO ₂	O
1064	Me	NO ₂	S
1065	Et	NO ₂	O
1066	Et	NO ₂	S
1067	Pr	NO ₂	O
1068	Pr	NO ₂	S
1069	Pr	NO ₂	O
1070	Pr	NO ₂	S
1071	Bu	NO ₂	O
1072	Bu	NO ₂	S
1073	Bu-sec	NO ₂	O
1074	Bu-sec	NO ₂	S
1075	OMe	NO ₂	O
1076	OMe	NO ₂	S
1077	OEt	NO ₂	O
1078	OEt	NO ₂	S
1079	OPr	NO ₂	O
1080	OPr	NO ₂	S
1081	OI-Pro	NO ₂	O
1082	OI-Pro	NO ₂	S
1083	OBu	NO ₂	O

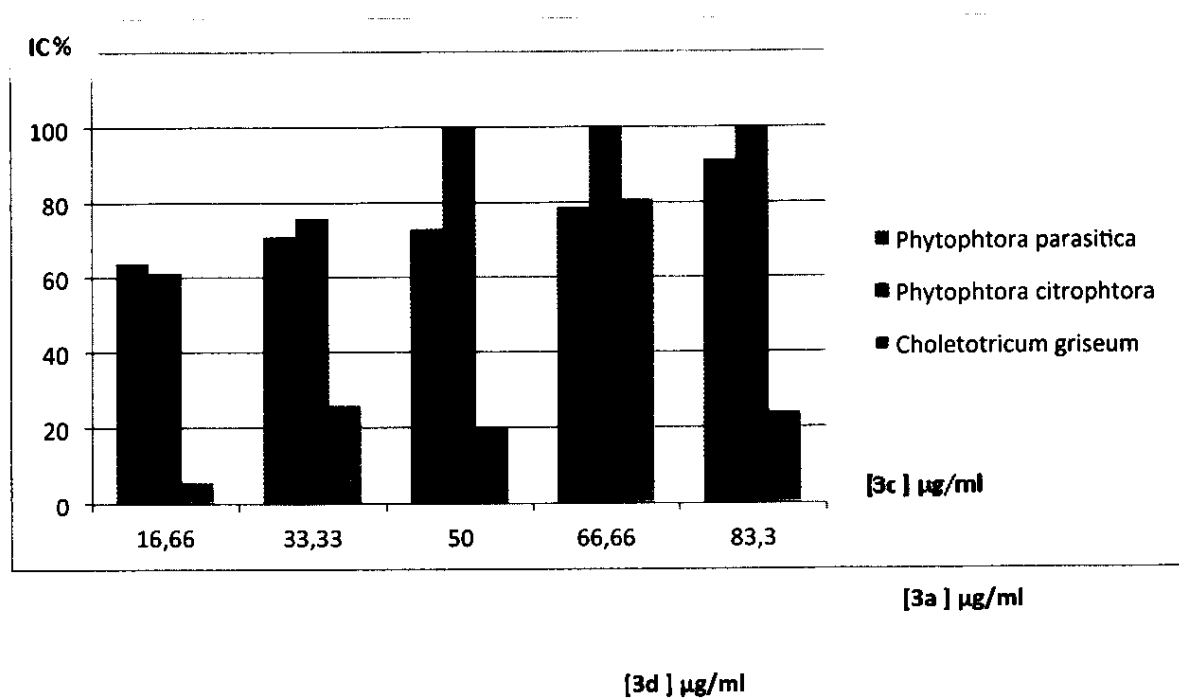
525	OBu-sec	F	O	1084	OBu	NO ₂	S
526	OBu-sec	F	S	1085	OBu-sec	NO ₂	O
527	OBu-sec	Me	O	1086	OBu-sec	NO ₂	S
528	OBu-sec	Me	S	1087	NH ₂	NO ₂	O
529	OBu-sec	Et	O	1088	NH ₂	NO ₂	S
530	OBu-sec	Et	S	1089	Br	NO ₂	O
531	OBu-sec	Pr	O	1090	Br	NH ₂	S
532	OBu-sec	Pr	S	1091	Cl	NH ₂	O
533	OBu-sec	Bu	O	1092	Cl	NH ₂	S
534	OBu-sec	Bu	S	1093	F	NH ₂	O
535	OBu-sec	Bu-sec	O	1094	F	NH ₂	S
536	OBu-sec	Bu-sec	S	1095	Me	NH ₂	O
537	OBu-sec	OMe	O	1096	Me	NH ₂	S
538	OBu-sec	OMe	S	1097	Et	NH ₂	O
539	OBu-sec	OEt	O	1098	Et	NH ₂	S
540	OBu-sec	OEt	S	1099	Pr	NH ₂	O
541	OBu-sec	OPr	O	1100	Pr	NH ₂	S
542	OBu-sec	OPr	S	1101	Bu	NH ₂	O
543	OBu-sec	Oi-Pro	O	1102	Bu	NH ₂	S
544	OBu-sec	Oi-Pro	S	1103	Bu-sec	NH ₂	O
545	OBu-sec	OBu	O	1104	Bu-sec	NH ₂	S
546	OBu-sec	OBu	S	1105	OMe	NH ₂	O
547	OBu-sec	NO ₂	O	1106	OMe	NH ₂	S
548	OBu-sec	NO ₂	S	1107	OEt	NH ₂	O
549	OBu-sec	NH ₂	O	1108	OEt	NH ₂	S
550	OBu-sec	NH ₂	S	1109	OPr	NH ₂	O
551	NO ₂	Br	O	1110	OPr	NH ₂	S
552	NO ₂	Br	S	1111	Oi-Pro	NH ₂	O
553	NO ₂	Cl	O	1112	Oi-Pro	NH ₂	S
554	NO ₂	Cl	S	1113	OBu	NH ₂	O
555	NO ₂	F	O	1114	OBu	NH ₂	S
556	NO ₂	F	S	1115	OBu-sec	NH ₂	O
557	NO ₂	Me	O	1116	OBu-sec	NH ₂	S
558	NO ₂	Me	S	1117	NO ₂	NH ₂	O
559	NO ₂	Et	O	1118	NO ₂	NH ₂	S

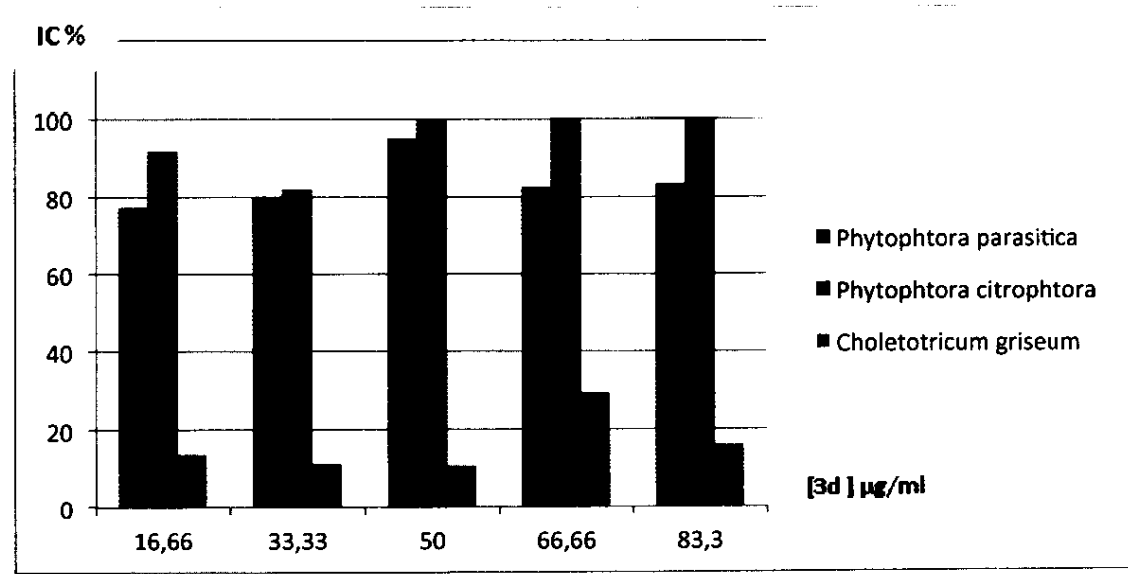
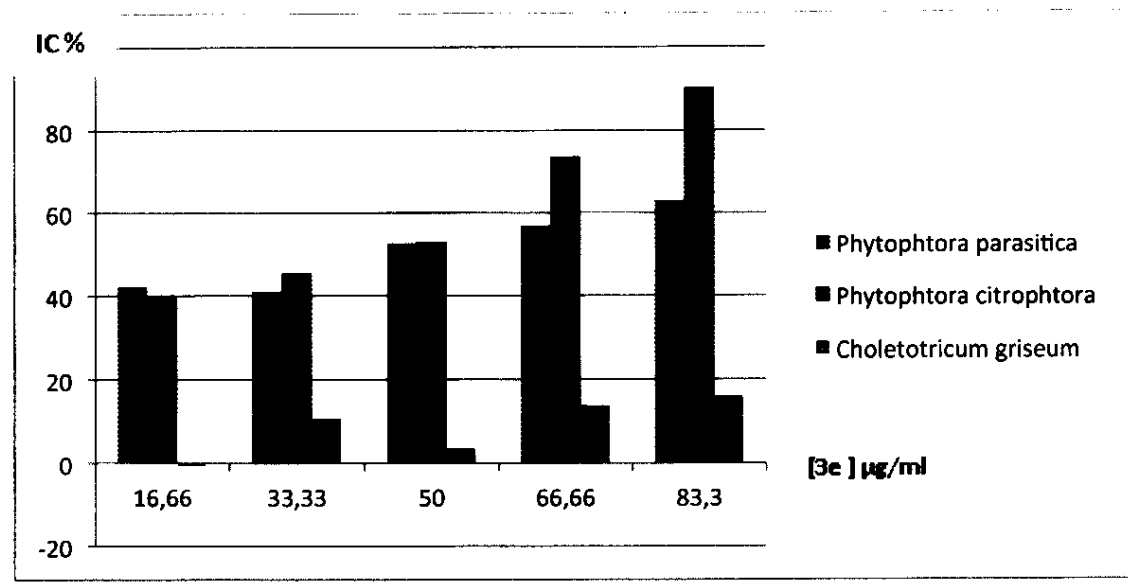
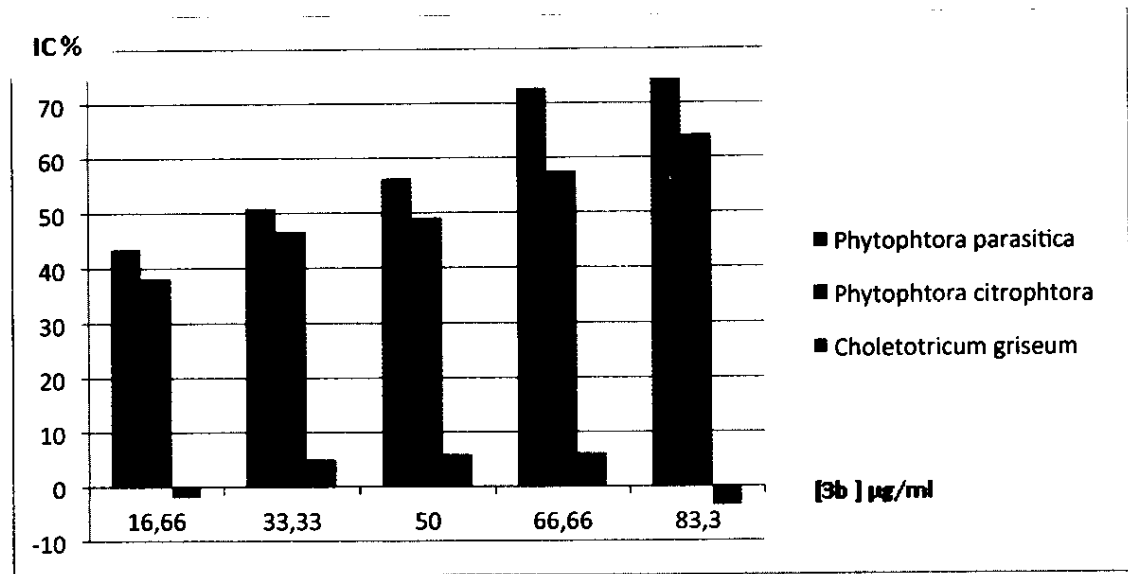
Tableau II : Données spectrométriques de résonance magnétique nucléaire de certains produits.

N° du composé	Données RMN ¹ H, DMSO, δ (ppm)
1	2.30(s, 3H), 3.90(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.71-7.58(m, 5H), 14.10(s, 1H).
5	2.40(s, 3H), 3.90(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.80-7.50(m, 4H), 14.30(s, 1H),
21	2.30(s, 3H), 3.70(s, 1H), 6.80(s, 1H), 7.10-7.40(m, 4H), 14.10(s, 1H).

Action des fongicides in vitro

Figure I : Effet sur la croissance mycélienne





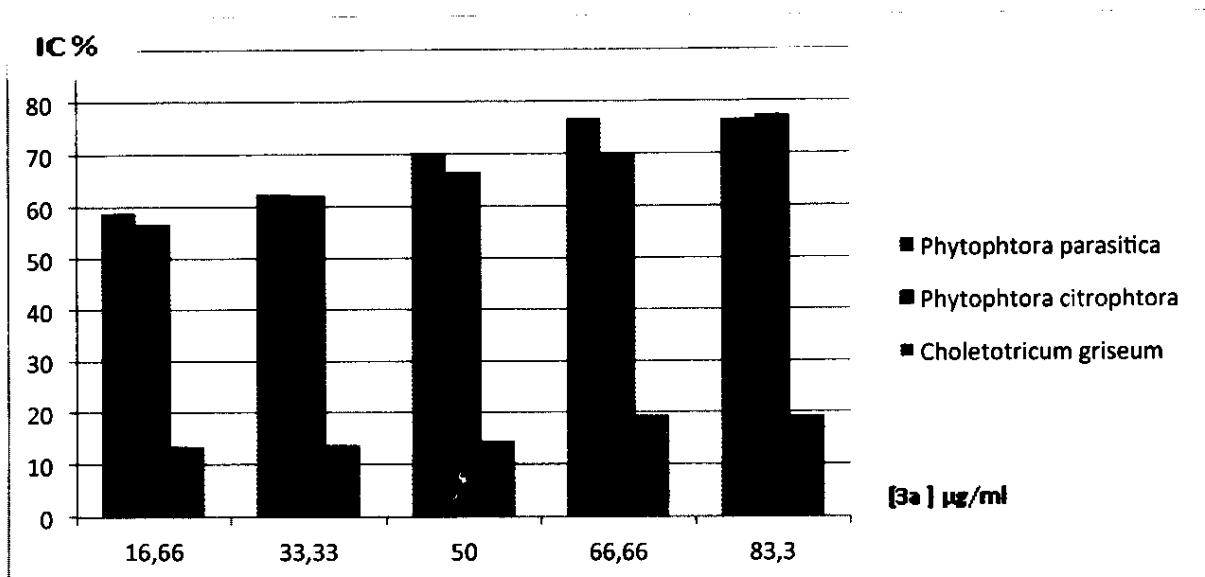
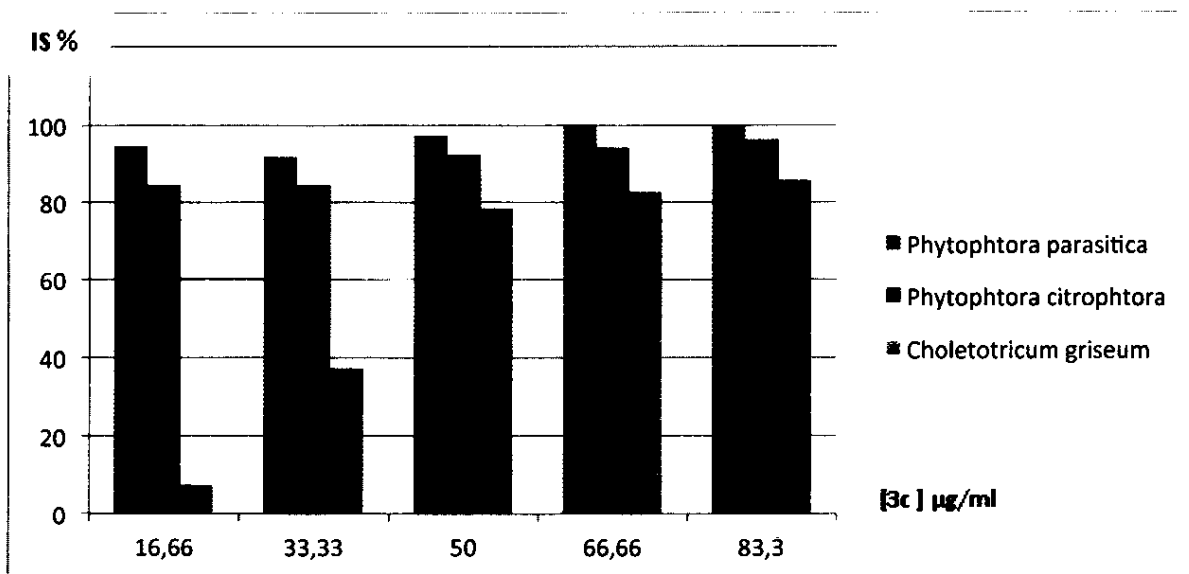
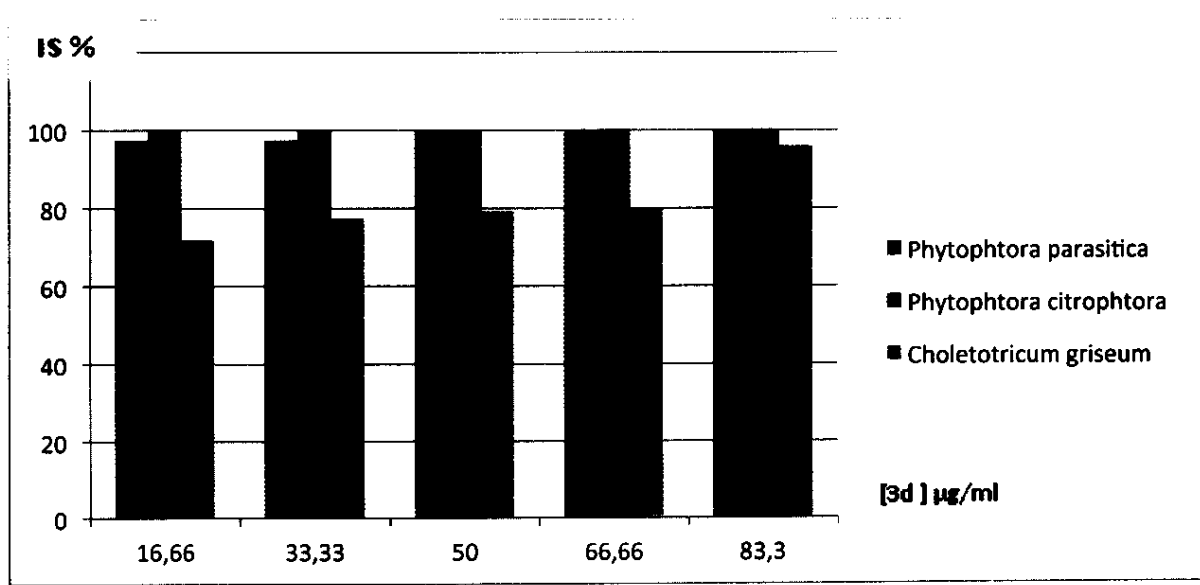
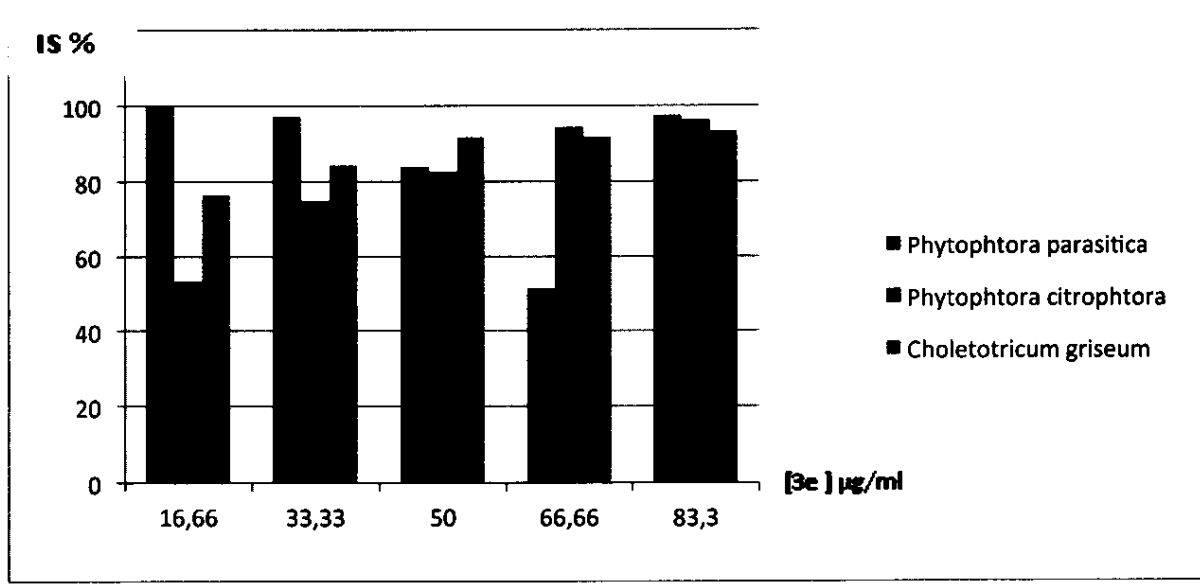
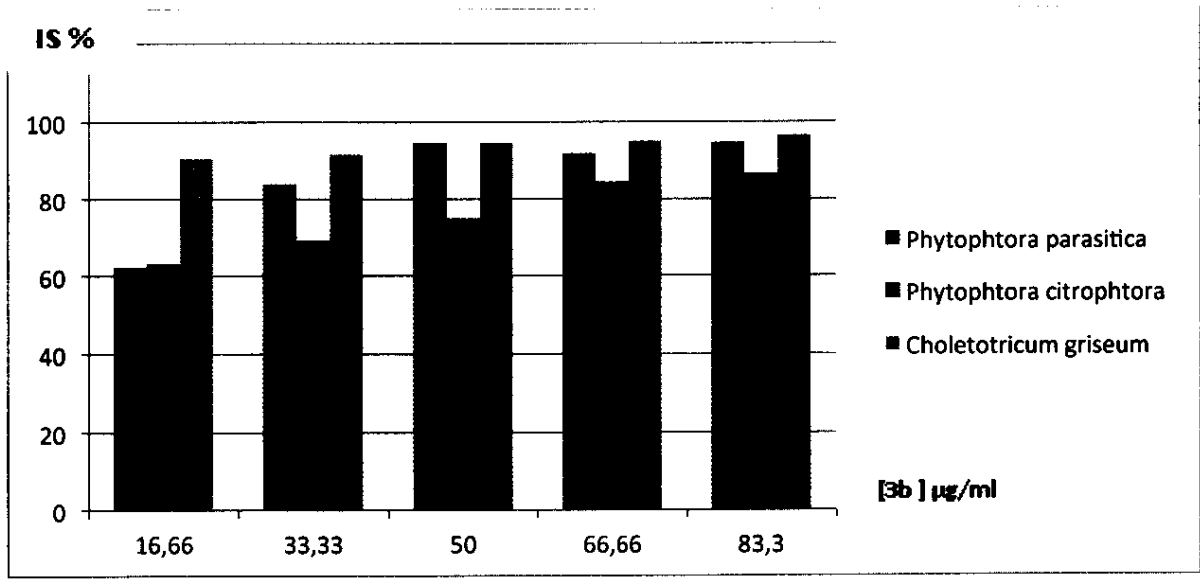
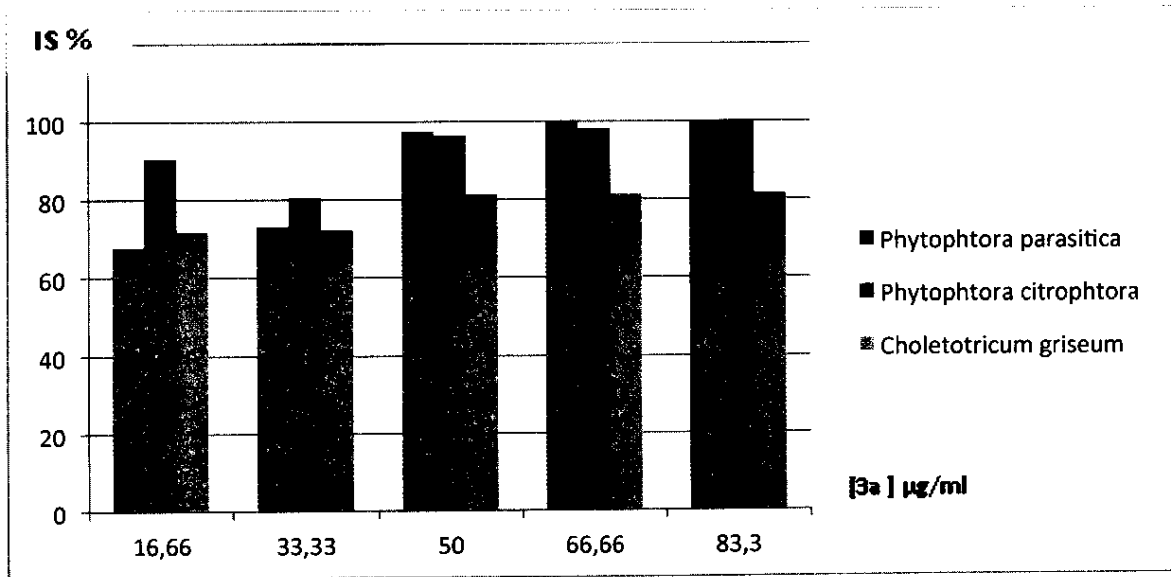


Figure II : Effet sur la production des spores :

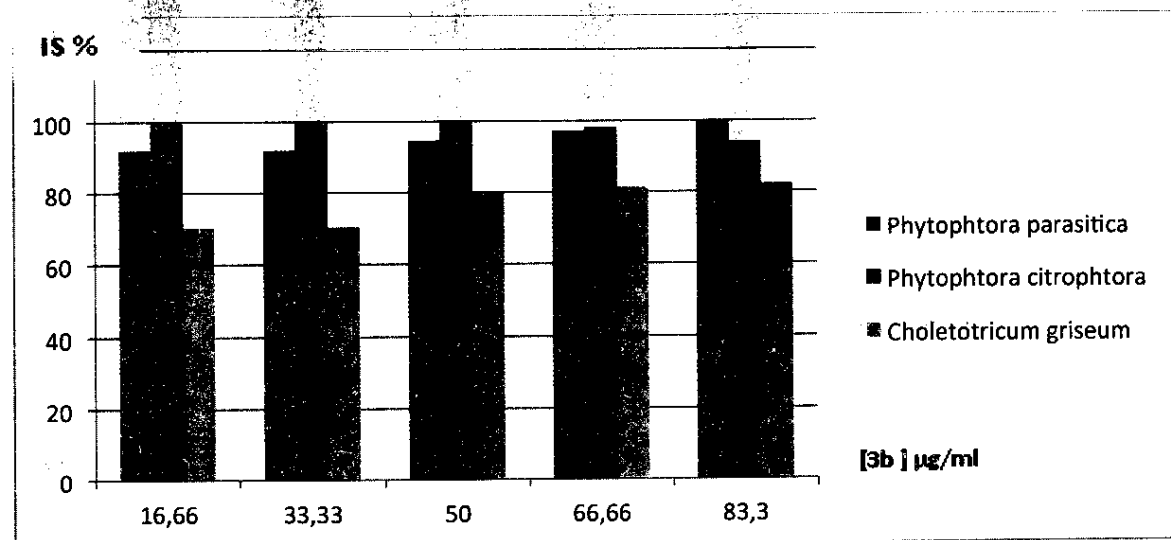
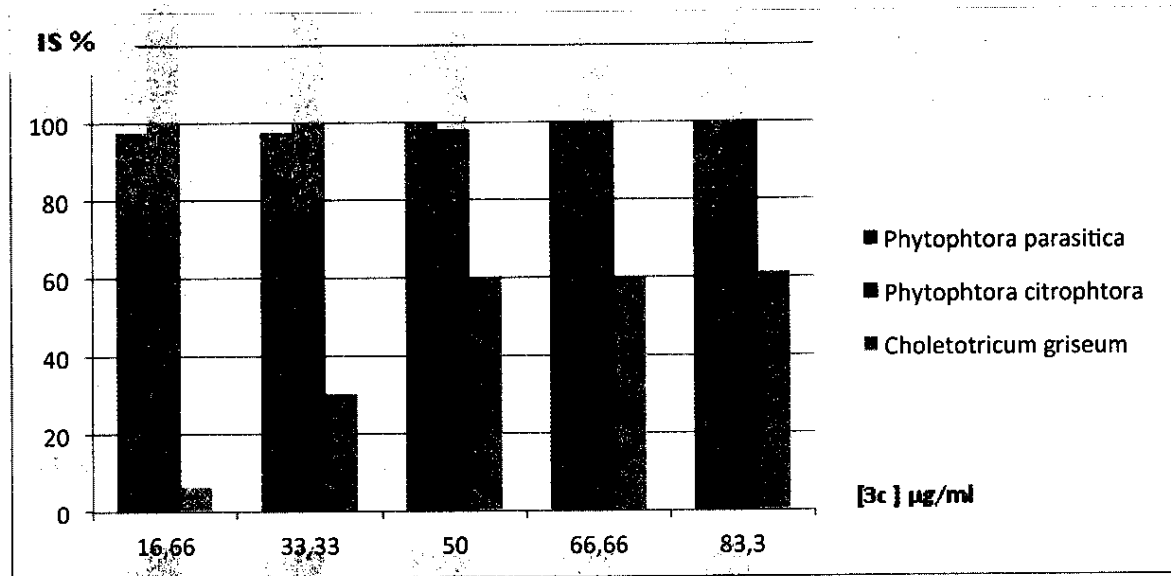
Méthode 1 :

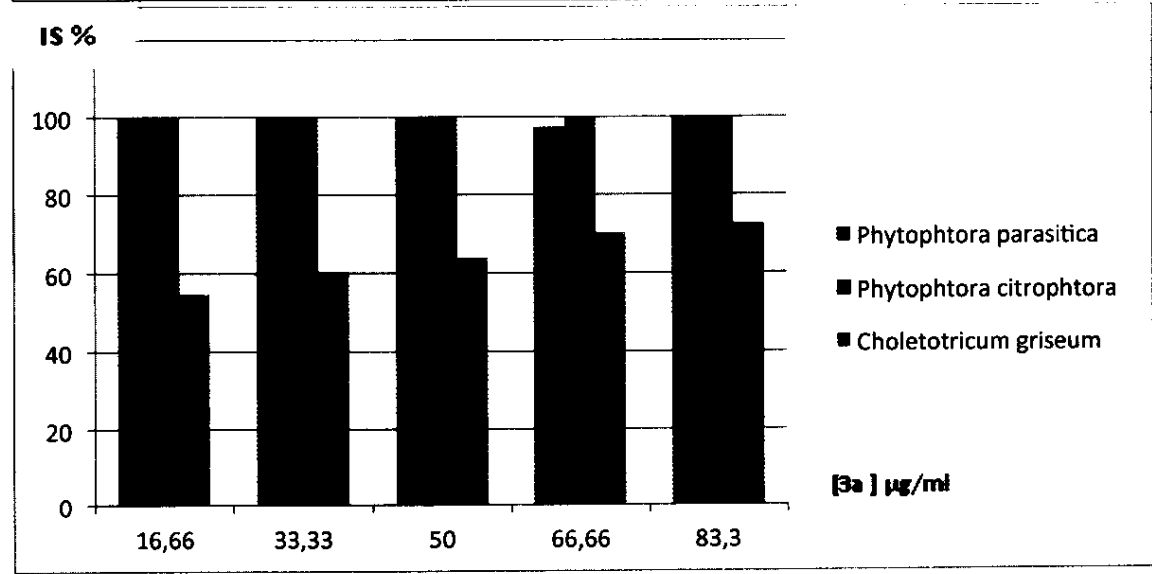
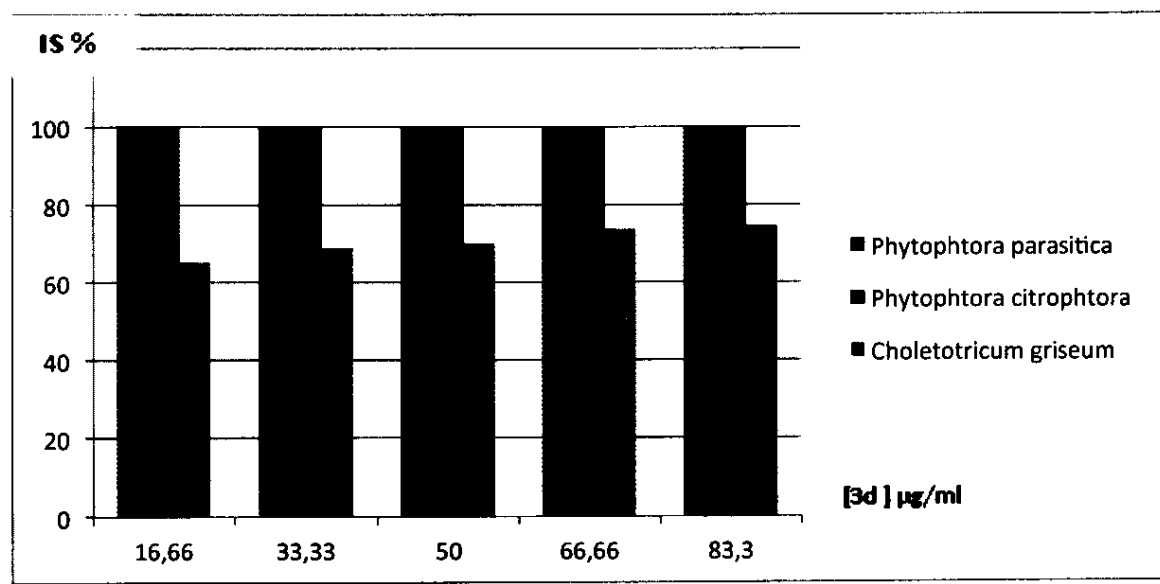
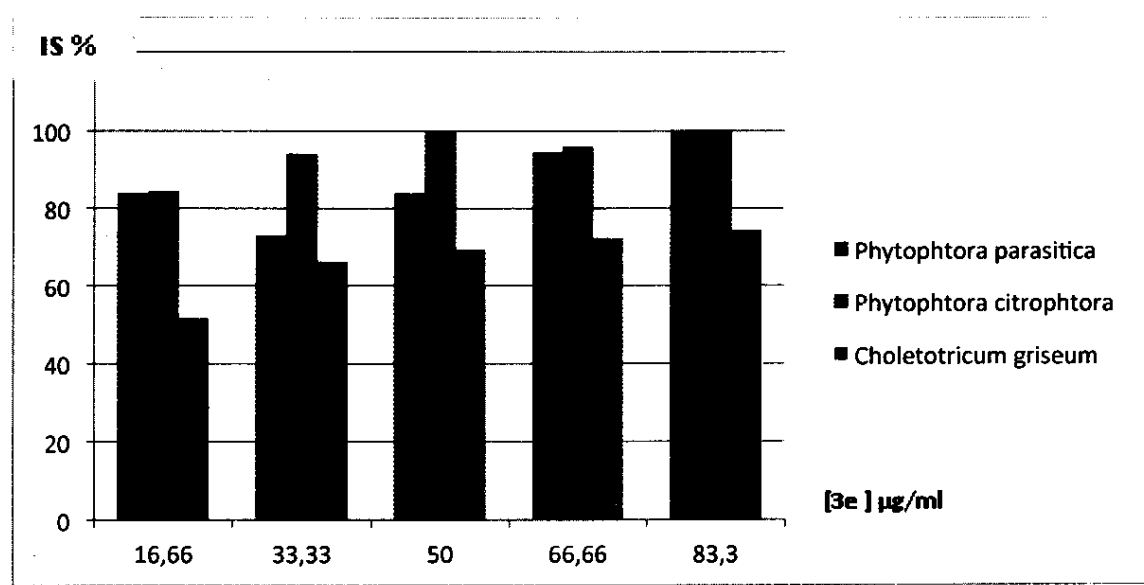






Méthode 2 :







**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37732	Date de dépôt : 31/12/2014
Déposant : UNIVERSITÉ MOHAMMED V DE RABAT	
Intitulé de l'invention : ACTIVITE INSECTICIDE ET PESTICIDE DE DERIVES PYRIDAZINIQUES	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 22/03/2015
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
5 Pages
- Revendications
4
- Planches de dessin
19 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A01N43/48, C07D401/04; C07D403/04; C07D403/06; A01P7/04

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2010069526; BAYER CROPSCIENCE AG ; 24/06/2010	1-4
A	WO2007119434 ; FUSAKA TAKAFUMI ; 25/10/2007	1-4
A	Synthesis and Analgesic Effect of N-Substituted 5-Arylidene-6-methyl-3-(4H)-pyridazinones, 01/09/1987	1-4

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

1- La revendication 1 ne satisfait pas aux exigences de clarté, en effet, une revendication comprenant deux parties doit se présenter comme suit :

a) Un préambule mentionnant la désignation de l'objet de l'invention et les caractéristiques techniques qui sont nécessaires à la définition des éléments revendiqués mais qui, combinées entre elles, font partie de l'état de la technique ;

b) Une partie caractérisant, précédée d'une expression du type « caractérisé par », exposant les caractéristiques techniques qui sont celles pour lesquelles la protection est recherchée.

2- Il ressort clairement de la page 1 que la formule II décrite dans la description est essentielle à la définition de l'invention. La revendication indépendante 1 ne comporte pas cette caractéristique sachant qu'une revendication indépendante doit contenir toutes les caractéristiques techniques essentielles à la définition de l'invention.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1-4 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-4 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-4 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2010069526

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-4, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit des dérivés pyridaziniques substitués par un noyau arylidène en position 4, mono di ou tri substitué, comprenant les molécules suivantes :

- Pyridazin-3-(2H)-ONES
- Pyridazin-3(2H)-ones N-substituées

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que le composé de la revendication 1 ayant un groupe méthylène séparant le cycle benzyle et le pyridazine.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre est la protection des cultures par l'utilisation des dérivés pyridaziniques.

La solution proposée par la présente demande peut être considérée comme impliquant une activité inventive, l'homme de métier ne serait pas capable de modifier le composé dans la revendication 1 de D1 pour obtenir le composé de la présente demande.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-4 satisfont donc, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.