



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

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

(11)



1-0026118

(51)⁷ A01N 43/40

(13) B

(21) 1-2014-04384

(22) 12/06/2013

(86) PCT/US2013/045333 12/06/2013

(87) WO2014/004086 03/01/2014

(30) 61/666,814 30/06/2012 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/03/2015 324A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268-1054, United States of America

(72) BLAND, Douglas, C. (US); ROSS, Ronald Jr. (US); JOHNSON, Peter, L. (US);
JOHNSON, Timothy, C. (US).

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

(54) HỢP CHẤT TRỪ DỊCH HẠI SULFILIMIN ĐƯỢC THỂ Ở NITƠ VÀ
SULFOXIMIN PYRIDIN N-OXIT ĐƯỢC THỂ Ở NITƠ, CHẾ PHẨM VÀ
PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT DỊCH HẠI

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfilimin được thể ở Nitơ và sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ dùng để kiểm soát dịch hại và các động vật không xương sống gây hại khác, chế phẩm kiểm soát dịch hại chứa hợp chất này và phương pháp kiểm soát dịch hại bằng hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfilimin được thế ở Nitơ và sulfoximin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ dùng để kiểm soát dịch hại và các động vật không xương sống gây hại khác. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm kiểm soát dịch hại chứa hợp chất này, và phương pháp kiểm soát dịch hại bằng hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc kiểm soát dịch hại có vai trò quan trọng trong nông nghiệp, chế biến bảo quản thực phẩm, và bảo đảm vệ sinh môi trường. Có hơn mười nghìn loài dịch hại gây tổn thất trong nông nghiệp. Hàng năm, tổn thất do các loài dịch hại gây ra cho ngành nông nghiệp trên toàn thế giới lên đến hàng tỷ đô la Mỹ. Các dịch hại, như mối, gây thiệt hại cho toàn bộ các công trình công cộng và tư nhân, dẫn đến tổn thất lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm. Dịch hại cũng tiêu thụ và làm hỏng thực phẩm bảo quản, dẫn đến tổn thất lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm, và lấy đi nhiều thực phẩm thiết yếu của con người.

Một số dịch hại đã có tính kháng lại các chất trừ dịch hại hiện đang được sử dụng. Hàng trăm loài dịch hại có khả năng kháng một hoặc nhiều chất trừ dịch hại. Do đó, có nhu cầu cấp bách về việc nghiên cứu phát triển các chất trừ dịch hại thế hệ mới.

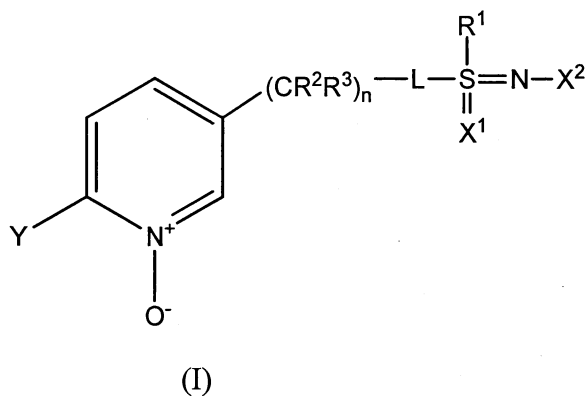
Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634 đề cập đến hợp chất trừ dịch hại sulfoximin và Patent Mỹ số 8,188,292 đề cập đến hợp chất trừ dịch hại sulfilimin. CN 102070607 và US 5,302,605 đề cập đến hợp chất trừ dịch hại pyridin N-oxit. Một số hợp chất sulfoximin và sulfilimin này chứa nhóm chức pyridin. Hiện nay đã phát hiện thấy rằng một số hợp chất như vậy, trong đó nhóm chức pyridin được oxy hóa ở Nitơ, cũng có hoạt tính diệt côn trùng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất trừ dịch hại, chế phẩm kiểm soát dịch hại chứa hợp chất này, và phương pháp kiểm soát dịch hại bằng hợp chất này.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các phương án sau:

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó,

L là liên kết đơn hoặc R¹, S và L liên kết với nhau tạo thành vòng 4, 5, hoặc 6 cạnh;

R¹ là (C₁-C₄) alkyl;

R² và R³ độc lập là hydro, methyl, ethyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3 ;

Y là (C₁-C₄) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I;

X¹ là tùy ý và khi có mặt, thì X¹ là O;

X² là CN; và

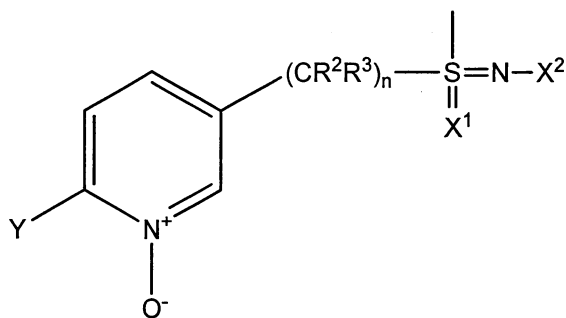
R⁴ là (C₁-C₃) alkyl.

2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó có mặt X¹.

3. Hợp chất theo phương án 1, trong đó Y là CF₃ hoặc Cl.

4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R² và R³ độc lập là hydro, methyl hoặc ethyl.

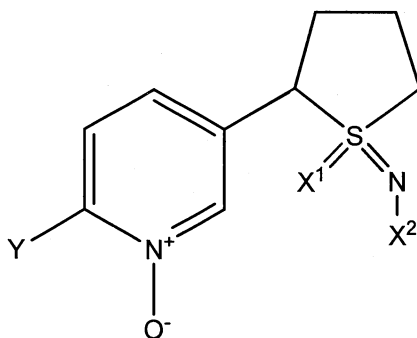
5. Hợp chất theo phương án 1, trong đó X¹, X², R², R³, Y được xác định như nêu trên, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, R¹ là CH₃, L là liên kết đơn, và hợp chất này có công thức cấu tạo như sau:



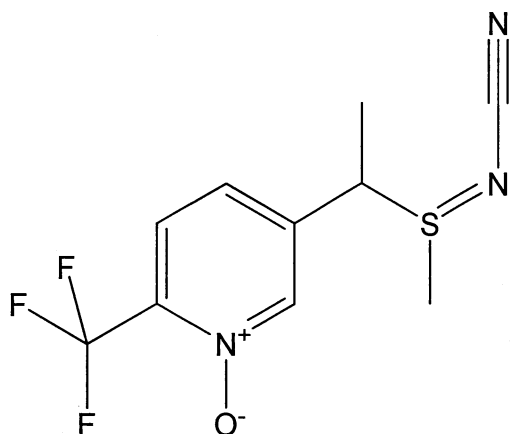
6. Hợp chất theo phương án 5, trong đó X^1 là O, X^2 là CN, Y là (C_1 - C_4) haloalkyl, R^2 và R^3 độc lập là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó Y là CF_3 , R^2 và R^3 độc lập là hydro, metyl hoặc etyl, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

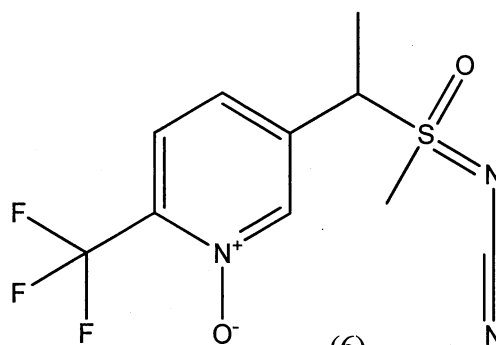
8. Hợp chất theo phương án 1, trong đó X^1 , X^2 , và Y được xác định như nêu trên, n bằng 0, R^1 , S và L liên kết với nhau tạo thành vòng no 5 cạnh, và hợp chất này có công thức cấu tạo như sau:



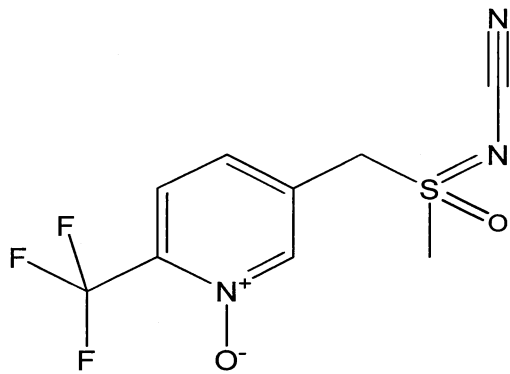
9. Hợp chất được chọn từ một trong số các hợp chất sau:



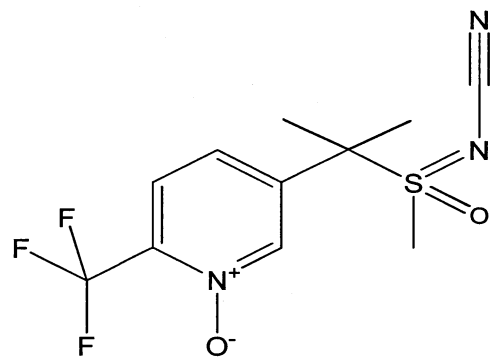
(5)



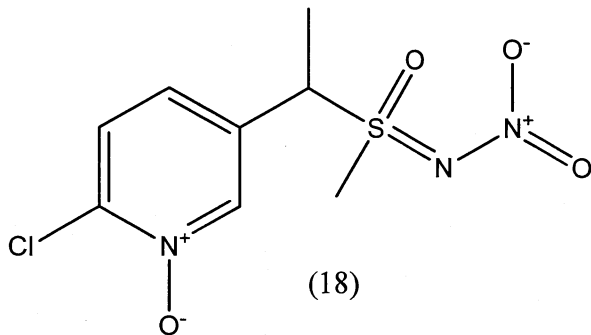
(6)



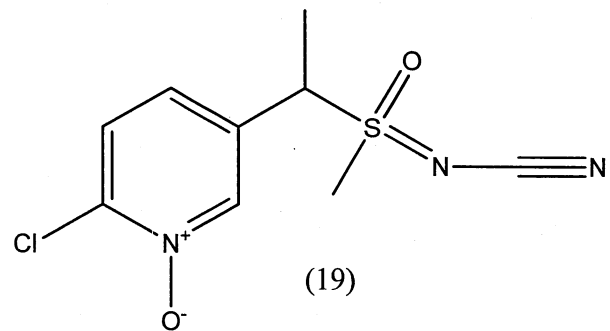
(9)



(10)

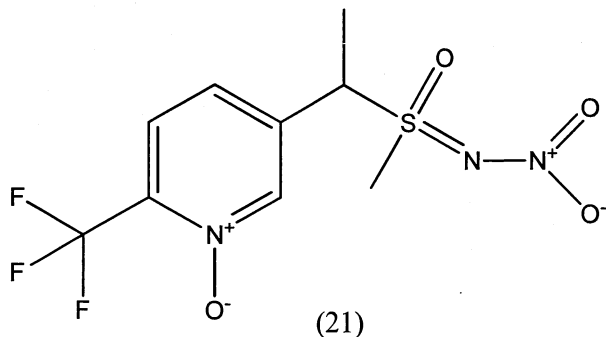


(18)



(19)

và



(21)

10. Chế phẩm kiểm soát dịch hại, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 9 và chất mang nông dụng

11. Phương pháp kiểm soát dịch hại, bao gồm bước phun lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 9 lên vùng cần kiểm soát dịch hại, với điều kiện là vùng cần kiểm soát dịch hại này không phải là cơ thể người hoặc động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các phương án và thuật ngữ cụ thể dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án và thuật ngữ này và các phương án biến đổi hoặc thay đổi khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong sáng chế.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể không vòng không no (chứa ít nhất một liên kết đôi carbon-carbon), mạch nhánh hoặc mạch thẳng chứa carbon và hydro, ví dụ vinyl, allyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, và dextenyl;

Thuật ngữ “alkoxy” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể alkyl còn chứa liên kết đơn carbon - oxy, ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, 1-butoxy, 2-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-metylbutoxy, 1,1-đimetylpropoxy, hexoxy, heptoxy, octoxy, nonoxy, và decoxy;

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể không vòng no, mạch nhánh hoặc mạch thẳng chứa carbon và hydro, ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 2-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, 2-metylbutyl, 1,1-đimetylpropyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, và dextyl;

Thuật ngữ “aryl” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể vòng thơm chứa hydro và carbon, ví dụ phenyl, naphthyl, và biphenyl;

Thuật ngữ “halo” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể flo, clo, brom, và iodo;

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể alkyl còn chứa từ một đến số lượng lớn nhất có thể các halogen giống hoặc khác nhau, ví dụ flometyl, điflometyl, triflometyl, 1-flometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, clometyl, triclometyl, và 1,1,2,2-tetrafloetyl; và

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng trong bản mô tả để chỉ phần tử thể vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử, ví dụ N, O hoặc S; các dị vòng thơm này có thể được dung hợp với hệ vòng thơm khác.

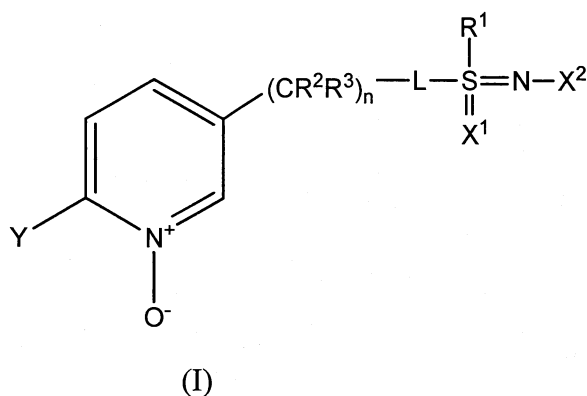
Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Ví dụ về các chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân hình học, chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp racemic, chất đồng phân lập thể riêng biệt và hỗn hợp hoạt quang. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng một chất đồng phân lập thể có thể có hoạt tính mạnh hơn các chất đồng phân khác. Chất đồng phân lập thể riêng biệt và hỗn hợp hoạt quang có thể được tổng hợp bằng quy trình tổng hợp chọn lọc,

quy trình tổng hợp thông thường từ các nguyên liệu ban đầu đã phân tách hoặc quy trình phân tách thông thường.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất trừ dịch hại sulfilimin được thế ở Nitơ và sulfoximin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ dùng để kiểm soát dịch hại và các động vật không xương sống gây hại khác.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các phương án sau:

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó,

L là liên kết đơn hoặc R^1 , S và L liên kết với nhau tạo thành vòng 4, 5, hoặc 6 cạnh;

R^1 là (C_1-C_4) alkyl;

R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl, ethyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3 ;

Y là (C_1-C_4) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I;

X^1 là tùy ý và khi có mặt, thì X^1 là O;

X^2 là CN; và

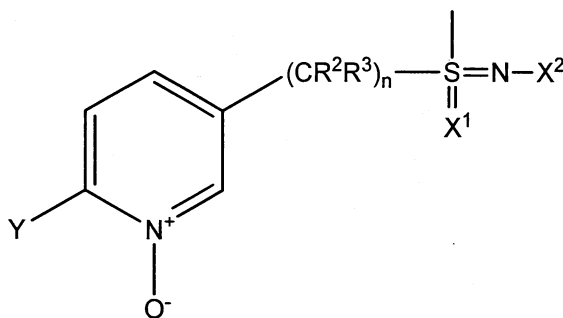
R^4 là (C_1-C_3) alkyl.

2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó có mặt X^1 .

3. Hợp chất theo phương án 1, trong đó Y là CF_3 hoặc Cl.

4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl hoặc ethyl.

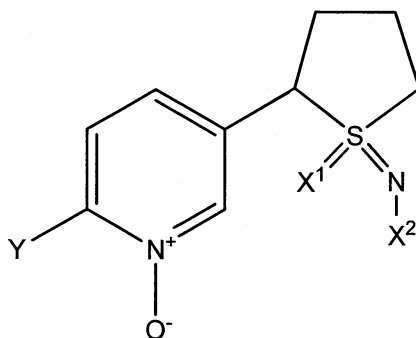
5. Hợp chất theo phương án 1, trong đó X^1 , X^2 , R^2 , R^3 , Y được xác định như nêu trên, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, R^1 là CH_3 , L là liên kết đơn, và hợp chất này có công thức cấu tạo như sau:



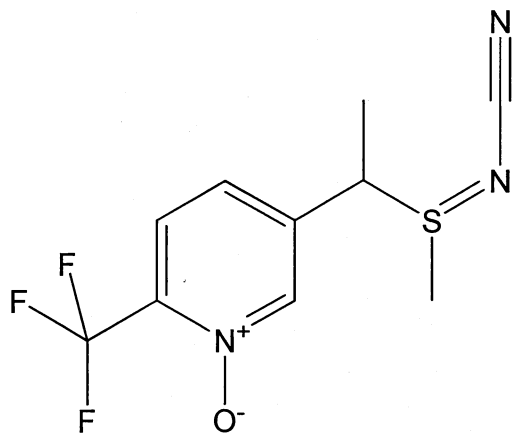
6. Hợp chất theo phương án 5, trong đó X^1 là O, X^2 là CN, Y là (C_1-C_4) haloalkyl, R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl, ethyl, flo, clo hoặc brom, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó Y là CF_3 , R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl hoặc ethyl, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

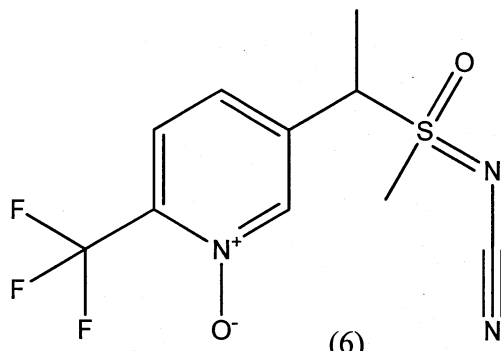
8. Hợp chất theo phương án 1, trong đó X^1 , X^2 , và Y được xác định như nêu trên, n bằng 0, R^1 , S và L liên kết với nhau tạo thành vòng no 5 cạnh, và hợp chất này có công thức cấu tạo như sau:



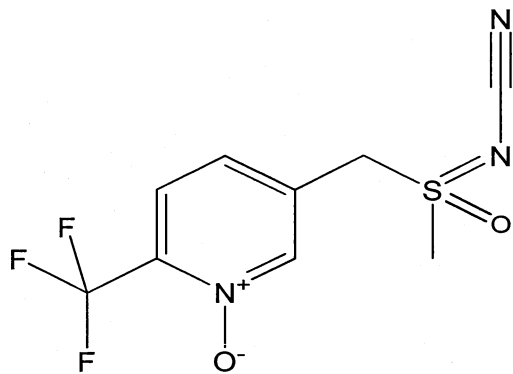
9. Hợp chất được chọn từ một trong số các hợp chất sau:



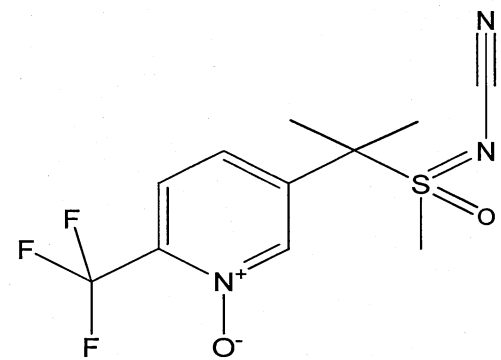
(5)



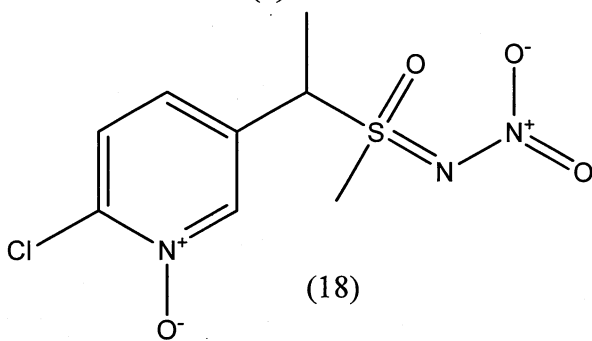
(6)



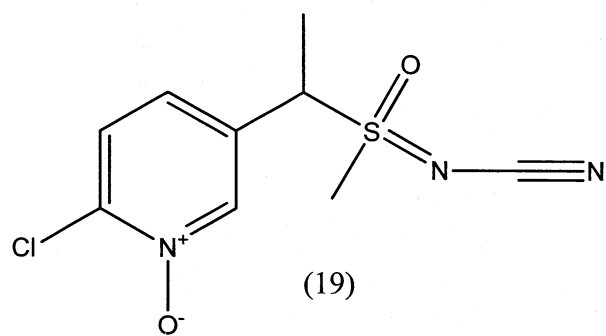
(9)



(10)

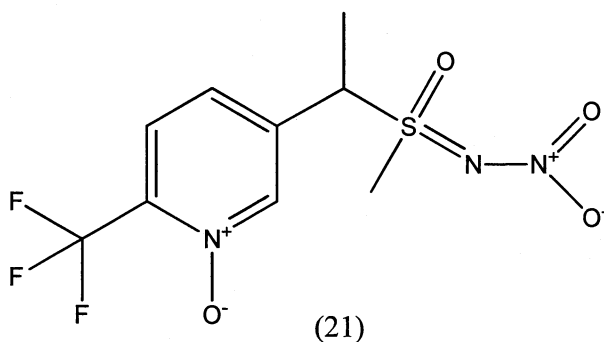


(18)



(19)

và



(21)

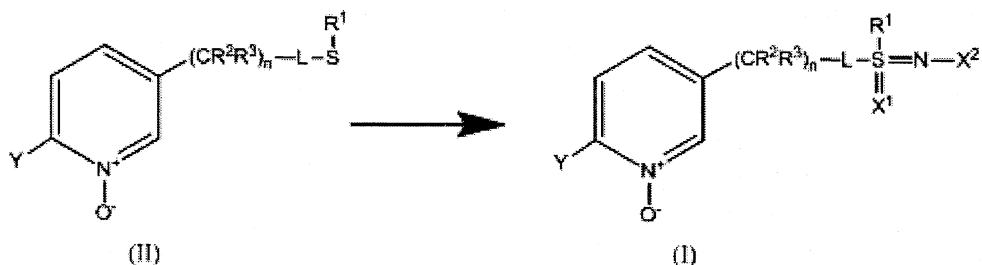
10. Chế phẩm kiểm soát dịch hại, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 9 và chất mang nông dụng

11. Phương pháp kiểm soát dịch hại, bao gồm bước phun lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 và 9 lên vùng cần kiểm soát dịch

hại, với điều kiện là vùng cần kiểm soát dịch hại này không phải là cơ thể người hoặc động vật.

Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (I), trong đó Y là (C₁-C₄) haloalkyl có thể được tổng hợp theo Sơ đồ A.

Sơ đồ A



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (II) 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 sử dụng trong Sơ đồ A được mô tả chi tiết dưới đây. Tùy thuộc vào dạng hợp chất có công thức (I) mong muốn, sơ đồ A có thể bao gồm một hoặc nhiều phản ứng cộng hợp phân tử thể NX² vào hợp chất có công thức (II) để thu được hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ có công thức (I), hoặc cộng hợp cả phân tử thể X¹ lẫn phân tử thể NX² vào hợp chất có công thức (II) để thu được hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ có công thức (I).

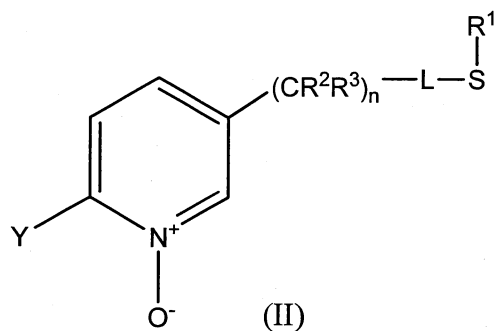
Theo một khía cạnh, hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ, trong đó X² là NO₂ được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với nitramit trong sự có mặt của axetic anhydrit theo Sơ đồ A. Theo một khía cạnh khác, hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ, trong đó X² là CN được tổng hợp bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức (II) bằng iodobenzen điaxetat trong sự có mặt của xyanamit theo Sơ đồ A. Phản ứng oxy hóa này có thể được thực hiện trong dung môi phân cực nhận proton như CH₂Cl₂. Quy trình tổng hợp hợp chất sulfilimin pyridin được thể ở Nitơ và hợp chất có công thức (II) 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 có thể được sử dụng trong Sơ đồ A để thu được hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ được bộc lộ chi tiết trong Patent Mỹ số 8, 188,292, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở Nitơ có công thức (I), trong đó X¹ là O, có thể được tổng hợp bằng cách oxy hóa tiếp hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit

được thế ở Nitơ nêu trên. Ví dụ, theo một khía cạnh không giới hạn, hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ, trong đó X^2 là CN, và CN đã được cộng hợp vào bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức (II) bằng iodobenzen diaxetat trong sự có mặt của xyanamit, có thể được oxy hóa tiếp bằng axit meta-cloperoxybenzoic (mCPBA) trong sự có mặt của bazơ như kali carbonat để thu được hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ. Phản ứng oxy hóa này có thể được thực hiện trong dung môi proton phân cực như etanol và nước.

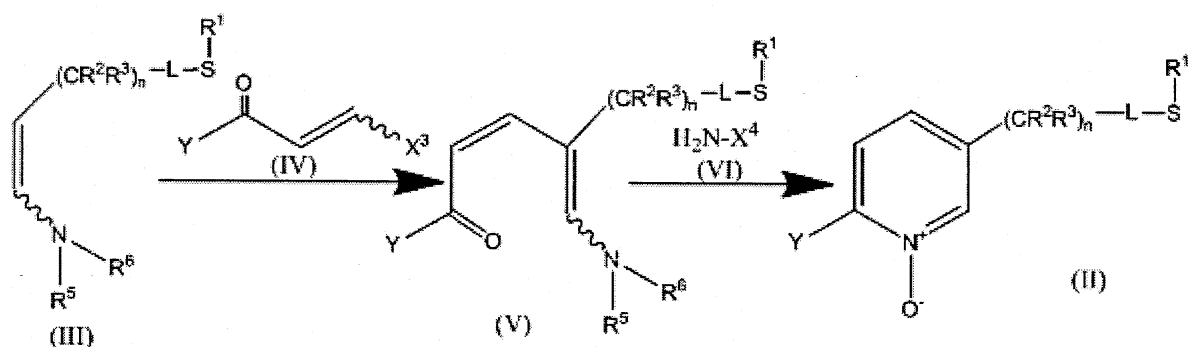
Hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ có công thức (I), trong đó X^1 là O, có thể được tổng hợp bằng cách cộng hợp từng bước các phần tử thế X^1 , N và X^2 vào hợp chất có công thức (II). Ví dụ, hợp chất có công thức (II) có thể được oxy hóa bằng mCPBA trong dung môi phân cực như diclometan ở nhiệt độ dưới 0°C để thu được hợp chất sulfoxit. Sau đó, hợp chất sulfoxit này được imin hóa bằng natri azit trong sự có mặt của axit sulfuric đặc trong dung môi không proton như cloform trong điều kiện gia nhiệt để thu được hợp chất sulfoximin. Khi X^1 là O và X^2 là NO_2 , hoặc CN, hợp chất sulfoximin này có thể được nitro hóa bằng axit nitric trong sự có mặt của axetic anhydrit ở nhiệt độ cao vừa phải, hoặc xyano hóa bằng xyanogen bromua trong sự có mặt của bazơ, để thu được hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ. Bazơ được sử dụng làm chất xúc tác để thực hiện hữu hiệu phản ứng xyano hóa và carboxyl hóa và tốt hơn nếu bazơ là DMAP, trong khi đó axit sulfuric được sử dụng làm chất xúc tác để thực hiện hữu hiệu phản ứng nitrat hóa. Quy trình tổng hợp hợp chất sulfoximin pyridin được thế ở Nitơ và hợp chất có công thức (II) 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thế ở vị trí 2 được sử dụng trong Sơ đồ A để thu được hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thế ở Nitơ được bộc lộ chi tiết trong Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Theo một khía cạnh khác, một số hợp chất có công thức (II) được sử dụng trong Sơ đồ A có thể được tổng hợp bằng cách ngưng tụ enamin với α,β -keton không no để tạo thành hợp chất trung gian, và hợp chất trung gian này được đóng vòng bằng amin ái nhân. Cụ thể hơn, hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thế ở vị trí 2 có công thức (II):

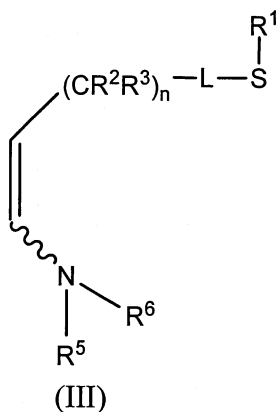


trong đó, Y là (C₁-C₄) haloalkyl và L, R¹, R², R³ và n được xác định như nêu trên có thể được tổng hợp theo Sơ đồ B và không chỉ giới hạn ở sơ đồ này.

Sơ đồ B



Trong sơ đồ B, enamin có công thức (III):

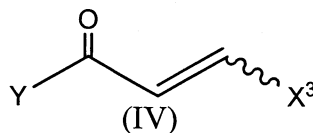


trong đó:

R¹, R², R³, L, và n được xác định như nêu trên; và

R⁵ và R⁶ độc lập là C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ arylalkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxyalkyl, C₁-C₈ alkylaminoalkyl, aryl, hoặc heteroaryl hoặc R⁵ và R⁶ liên kết với N tạo thành vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh no hoặc không no;

được ngưng tụ với α,β-keton không no có công thức (IV):

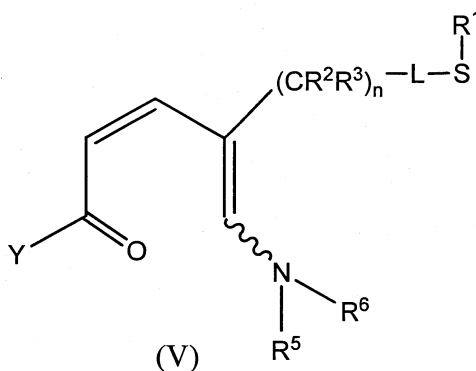


trong đó,

Y là (C₁-C₄) haloalkyl; và

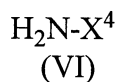
X³ là halogen, OR⁷, OSO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷ hoặc NR⁸R⁹, trong đó R⁷ là hydro, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ arylalkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxyalkyl, C₁-C₈ alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, và R⁸ và R⁹ độc lập là hydro, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ arylalkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxyalkyl, C₁-C₈ alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, hoặc R⁸ và R⁹ liên kết với N tạo thành vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh no hoặc không no;

để tạo thành hợp chất trung gian có công thức (V):



trong đó, Y là (C₁-C₄) haloalkyl và R¹, R², R³, R⁵, R⁶, L và n được xác định như nêu trên.

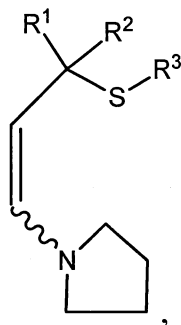
Như trong sơ đồ B, hợp chất trung gian có công thức (V) được đóng vòng bằng amin ái nhân có công thức (VI)



trong đó, X⁴ là hydroxyl, alkoxy, xyano, amino hoặc mercaptan, trong các điều kiện hồi lưu để tạo thành hợp chất có công thức (II).

Enamin có công thức (III) có thể được tổng hợp bằng cách cộng hợp amin được thể thích hợp vào aldehyt được thể thích hợp trong sự có mặt của chất hấp thụ nước, trong dung môi thích hợp hoặc trong điều kiện không có dung môi. Thông thường, aldehyt được thể thích hợp được cho phản ứng với amin được thể hai lần dạng khan ở

nhệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 20°C trong sự có mặt của chất hút ẩm như kali carbonat khan, và hợp chất thu được có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. Theo một khía cạnh không giới hạn, khi enamin có công thức như sau:



thì aldehyt được thể thích hợp được cho phản ứng với pyrrolidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 20°C trong sự có mặt của chất hút ẩm như kali carbonat khan, và hợp chất thu được có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng hợp enamin có công thức (III) được mô tả chi tiết, ví dụ trong Đơn Patent Mỹ số 2008/0033180, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

α,β -keton không no có công thức (IV) có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ hợp chất vinylog tương ứng và chất axyl hóa. Theo một khía cạnh, alkylvinyl ete có thể được axyl hóa bằng haloalkylaxetic anhydrit để thu được hợp chất có công thức (IV).

Lượng xấp xỉ đẳng mol của enamin có công thức (III) và α,β -keton không no có công thức (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ nêu trên.

Theo một khía cạnh, phản ứng ngưng tụ nêu trên được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 35°C . Theo một khía cạnh cụ thể hơn, phản ứng ngưng tụ nêu trên được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 20°C .

Phản ứng ngưng tụ giữa enamin có công thức (III) với α,β -keton không no có công thức (IV) có thể được thực hiện trong dung môi phân cực hoặc dung môi không phân cực, mặc dù phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện không chứa dung môi. Ví dụ không giới hạn về dung môi phân cực được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ này bao gồm điclorometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, đimetylformamit, axetonitril, và đimetyl sulfoxit, và ví dụ không giới hạn về dung môi không phân cực bao gồm dung môi hydrocarbon và dung môi hydrocarbon thơm như toluen. Theo một khía cạnh không giới hạn, phản ứng ngưng tụ này được thực hiện trong toluen.

Theo một khía cạnh, α,β -keton không no có công thức (IV) được bổ sung vào hỗn hợp chứa enamin có công thức (III) đã được điều chế trước.

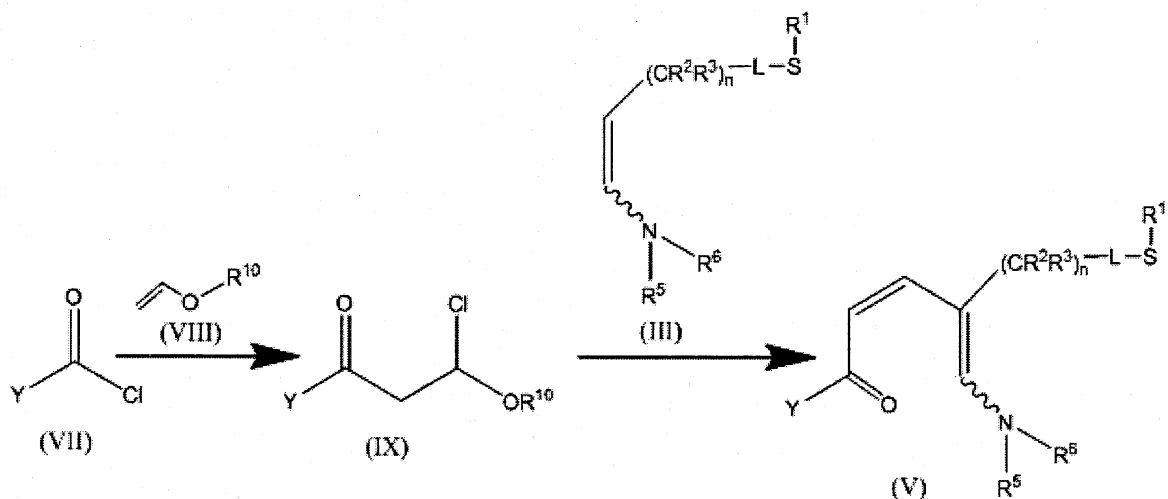
Thông thường, trong phản ứng ngưng tụ, enamin có công thức (III) được hòa tan vào dung môi thích hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 20°C và α,β -keton không no có công thức (IV) được bổ sung liên tục qua phễu vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy cho đến khi enamin có công thức (III) và α,β -keton không no có công thức (IV) phản ứng hết. Khi sử dụng dung môi không phân cực như toluen, hợp chất trung gian có công thức (V) có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Phản ứng đóng vòng hợp chất trung gian có công thức (V) bằng amin ái nhân có công thức (VI) được thực hiện trong các điều kiện hồi lưu; tức là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C . Như nêu trên, X^4 có thể là hydroxyl, alkoxy, xyano, amino hoặc mercaptan. Amin ái nhân được sử dụng trong Sơ đồ B có thể ở dạng muối axit. Khi amin ái nhân được sử dụng ở dạng muối axit, bazơ không ái nhân cũng được sử dụng để trung hòa muối axit này. Ví dụ không giới hạn về bazơ không ái nhân được sử dụng trong phản ứng đóng vòng này bao gồm muối carbonat, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, và 1,8-diazabicycloundec-7-en. Theo một khía cạnh không giới hạn, khi X^4 là hydroxyl, thì hợp chất có công thức (VI) là hydroxylamin, hydroxylamin hydroclorua được sử dụng trong Sơ đồ B cùng với trietylamin. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các biến thể khác của amin ái nhân có công thức (VI) và bazơ không ái nhân có thể được sử dụng.

Phản ứng đóng vòng hợp chất trung gian có công thức (V) có thể được thực hiện trong cùng dung môi như phản ứng ngưng tụ enamin có công thức (III) với α,β -keton không no có công thức (IV).

Hợp chất trung gian có công thức (V), trong đó Y là (C_1-C_4) haloalkyl và $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, L$ và n được xác định như nêu trên có thể được tổng hợp theo Sơ đồ C.

Sơ đồ C



Trong Sơ đồ C, hợp chất axetyl clorua có công thức (VII), trong đó Y là C₁-C₄ haloalkyl được cho phản ứng với alkyl vinyl ete có công thức (VIII), trong đó R¹⁰ là C₁-C₄ alkyl. Lượng xấp xỉ đẳng mol của hợp chất có công thức (VII) và hợp chất có công thức (VIII) thường được sử dụng, mặc dù một trong hai hợp chất có thể được sử dụng. ở lượng dư. Theo một khía cạnh cụ thể, lượng dư theo hệ số tỷ lượng của alkyl vinyl ete có công thức (VIII) được sử dụng là nằm trong khoảng từ 10% đến 50%.

Ví dụ, phản ứng này được thực hiện trong điều kiện không có dung môi với lượng dư alkyl vinyl ete có công thức (VIII), hoặc trong sự có mặt của dung môi hữu cơ khan. Ví dụ không giới hạn về các dung môi thích hợp được sử dụng trong phản ứng này bao gồm dung môi hydrocarbon, bao gồm cả dung môi hydrocarbon thơm như toluen. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 35°C. Theo một khía cạnh cụ thể, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C. Thông thường, trong phản ứng này, hợp chất axetyl clorua có công thức (VII) được sục vào bên dưới lớp hợp chất alkyl vinyl ete có công thức (VIII), không có hoặc có dung môi hydrocarbon, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Phản ứng này được để ẩm kết hợp khuấy trong khoảng 1 giờ, ở nhiệt độ không cao hơn nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất trung gian có công thức (IX) có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Sau đó, hợp chất trung gian có công thức (IX) được ngưng tụ với enamin có công thức (III) trong sự có mặt của bazơ amin bậc ba để tạo thành hợp chất trung gian có công thức (V), trong đó Y là C₁-C₄ haloalkyl. Theo một số khía cạnh, lượng xấp xỉ đẳng mol của hợp chất trung gian có công thức (IX) và enamin có công thức (III) được sử dụng

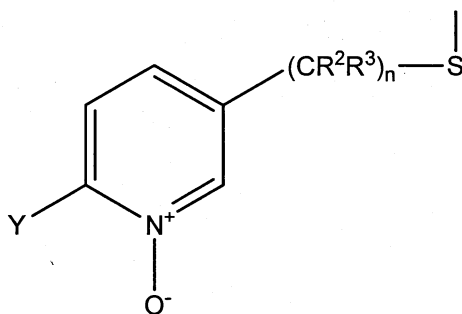
trong phản ứng ngưng tụ này; lượng bazơ amin bậc ba được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng, tốt hơn nếu ít nhất một đương lượng bazơ amin bậc ba được sử dụng.

Phản ứng ngưng tụ này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 35°C . Theo một khía cạnh cụ thể, phản ứng ngưng tụ này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 20°C . Phản ứng ngưng tụ này có thể được thực hiện trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực. Ví dụ về dung môi không phân cực thích hợp được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ này bao gồm dung môi hydrocarbon và hydrocarbon thơm. Dung môi không proton phân cực cũng là lựa chọn tối ưu cho phản ứng hóa học này. Theo một khía cạnh không giới hạn, axetonitril hoặc toluen được sử dụng. Theo một khía cạnh, hợp chất trung gian có công thức (IX) được bổ sung vào hỗn hợp đã điều chế trước chứa enamin có công thức (III) và bazơ amin bậc ba. Thông thường, trong phản ứng ngưng tụ, enamin có công thức (III) và ít nhất lượng theo hệ số tỷ lệ của bazơ amin bậc ba được hòa tan trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến 200°C và hợp chất trung gian có công thức (IX) được bổ sung liên tục qua phễu vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy cho đến khi hợp chất trung gian có công thức (IX) và enamin có công thức (III) phản ứng hết. Hợp chất trung gian có công thức (V) có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. Các phản ứng cụ thể trong Sơ đồ C được mô tả chi tiết trong WO2010/002577, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

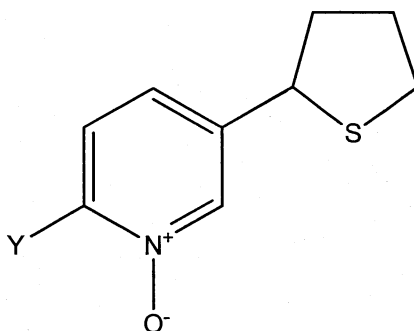
Hợp chất trung gian có công thức (V) thu được bằng sơ đồ này có thể được đóng vòng bằng amin ái nhân có công thức (VI) như nêu trên.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) bao gồm các nhóm sau:

- (1) Hợp chất có công thức (II) trong đó, Y là CF_3 .
- (2) Hợp chất có công thức (II) trong đó, R^2 và R^3 độc lập là hydro, metyl hoặc etyl.
- (3) Hợp chất có công thức (II) trong đó, R^1 là CH_3 và L là liên kết đơn, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, tức là hợp chất có công thức:

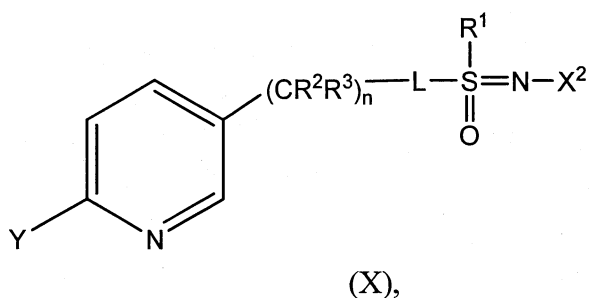


(4) Hợp chất có công thức (II) trong đó, R^1 , S và L liên kết với nhau tạo thành vòng no 5 cạnh, và n bằng 0, tức là hợp chất có công thức:



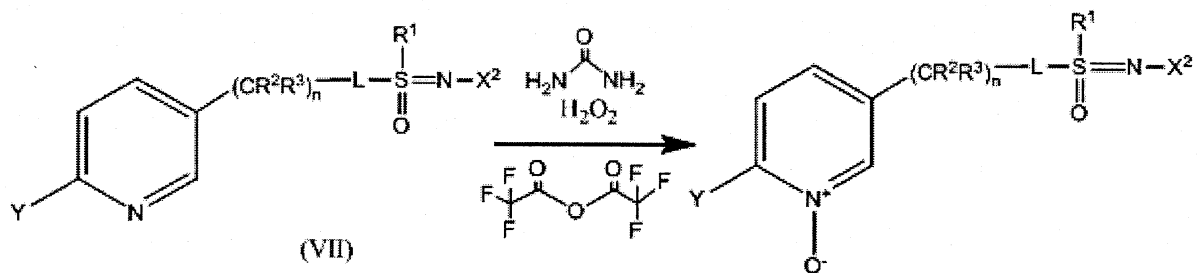
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng một hoặc nhiều dạng kết hợp của các nhóm hợp chất nêu trên cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit có công thức (I), trong đó X^1 là O, có thể được tổng hợp bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức (X):



trong đó, Y là (C_1 - C_4) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I và X^2 , L, R^1 , R^2 , R^3 , n, và R^4 được xác định như nêu trên, bằng cách bổ sung ure hydro peroxit và trifloaxetic anhydrit. Phản ứng này được thể hiện trong Sơ đồ D.

Sơ đồ D



Theo một khía cạnh, phản ứng oxy hóa này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C. Theo một khía cạnh khác, phản ứng oxy hóa này có thể được thực hiện ở nhiệt độ phòng và áp suất thường, tốt hơn nếu phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ và áp suất cao hoặc nhiệt độ và áp suất thấp.

Ví dụ không giới hạn về dung môi có thể được sử dụng, bao gồm dung môi phân cực như điclorometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, dimetylformamit, axetonitril, và dimetyl sulfoxit.

Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (X) được trộn với ure hydro peroxit và dung môi và khuấy. Sau đó, trifloaxetic anhydrit được bổ sung vào hỗn hợp thu được, tiếp tục khuấy cho đến khi toàn bộ hoặc phần lớn các hợp chất ban đầu phản ứng hết. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này có thể được lọc, rửa và cô trong điều kiện chân không. Sau đó, phần rắn được hòa tan trong dung môi thích hợp, như THF (tetrahydrofuran), và rửa, và pha hữu cơ được làm khô, lọc và cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit tương ứng có công thức (I). Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các sơ đồ nêu trên và các biến thể và bổ sung vào cùng sơ đồ này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (X) trong đó, X² là NO₂, hoặc CN, Y là (C₁-C₄) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I, và L, R¹, R², R³, n và R⁴ được xác định như nêu trên được mô tả chi tiết trong Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634.

Ví dụ thực hiện sáng chế

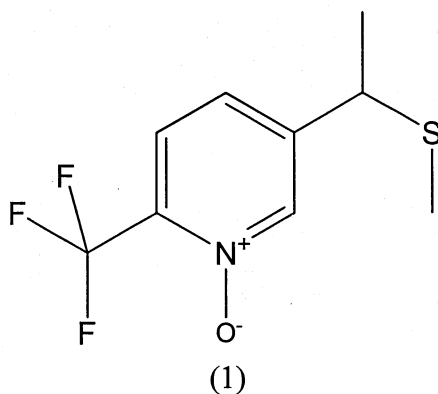
Các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hợp chất ban đầu, thuốc thử và dung môi do các công ty hóa chất cung cấp được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các phân tử hợp chất được đặt tên bằng các phân

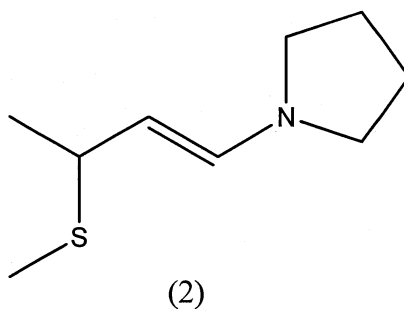
mềm ISIS Draw, ChemDraw hoặc ACD Name Pro. Khi các phần mềm này không thể đặt tên được cho phân tử hợp chất, thì phân tử hợp chất này được đặt tên theo quy tắc thông thường. Trừ khi có quy định khác, phổ ^1H NMR và phổ ^{13}C NMR được phân tích bằng thiết bị Bruker 300 MHz; phân tích sắc ký khí được thực hiện bằng hệ thống Agilent 6850 Network GC hoặc hệ thống 6890 có khả năng tiêm mẫu ở nhiệt độ lạnh bằng cột mao quản; và phân tích HPLC được thực hiện bằng hệ thống Agilent 1200 có trang bị bộ lấy mẫu tự động, bộ khử khí chân không, cột gia nhiệt, và bộ phận phát hiện bằng UV.

Ví dụ 1

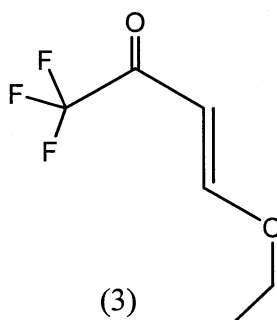
Quy trình tổng hợp 5-(1-(methylthio)ethyl)-2-(triflormetyl)pyridin N-oxit (1) trên quy mô nhỏ



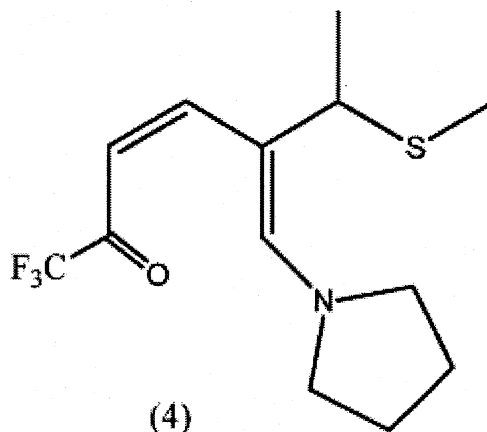
Cho 1-(3-methylthiobut-1-enyl)pyrrolidon (2)



ngưng tụ với 4-etoxy-1,1,1-triflobut-3-en-2-on (3)



trong toluen để thu được dung dịch chứa 1,1,1-triflo-6-(metylthio)-5-(pyrrolidin-1-ylmetylen)hept-3-en-2-on (4) với hàm lượng bằng 27% khối lượng trong toluen.

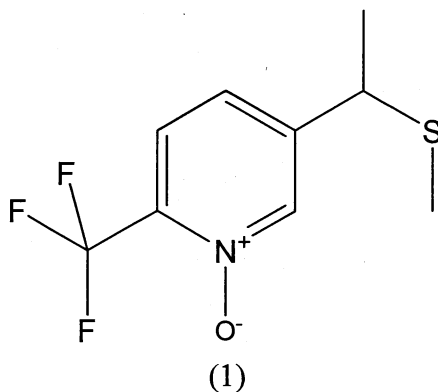


Bổ sung dung dịch toluen chứa 403mg (0,37mmol, 27% khối lượng) 1,1,1-triflo-6-(metylthio)-5-(pyrrolidin-1-ylmetylen)hept-3-en-2-on (4) vào bình đáy tròn ba cổ có dung tích 25mL được trang bị bình ngưng tụ hồi lưu nối với máy lọc khí. Bổ sung 34mg (0,34mmol) triethylamin vào hỗn hợp này theo một phần. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ 12,8°C, sau đó 24mg (0,34mmol) hydroxylamin hydroclorua được bổ sung vào theo một phần. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ 85°C và khuấy trong 1 giờ và 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được chia thành nhiều phân đoạn để phân tích và tinh chế. Một phần hỗn hợp phản ứng được phân lớp giữa toluen và nước. Cả lớp hữu cơ lẫn lớp nước được phân tích bằng LC/MS. Kết quả phân tích cho thấy cả hai lớp này có cùng pic sắc ký đối với 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (C₉H₁₀F₃NOS). Định lượng thực tế $m/z = 237,04$. Định lượng lý thuyết $m/z = 237,04$.

Lượng nhỏ hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế bằng cách nạp 2mL hỗn hợp phản ứng vào bản mỏng có kích cỡ 20cm x 20cm (1000μm) và rửa giải bằng hỗn hợp chứa hexan và 2-propanol theo tỷ lệ 4:1 (R_f nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,6). Vết sắc ký thích hợp được cắt ra khỏi bản mỏng và chiết xuất khỏi silicagel bằng 20mL etyl axetat. Phân tích proton NMR được thực hiện đối với các phân đoạn tối ưu của quá trình phân tách này. Mặc dù hợp chất thu được chứa lượng nhỏ etyl axetat, nhưng vẫn thu được độ dịch chuyển hóa học đối với hợp chất mong muốn là: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,78 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 2

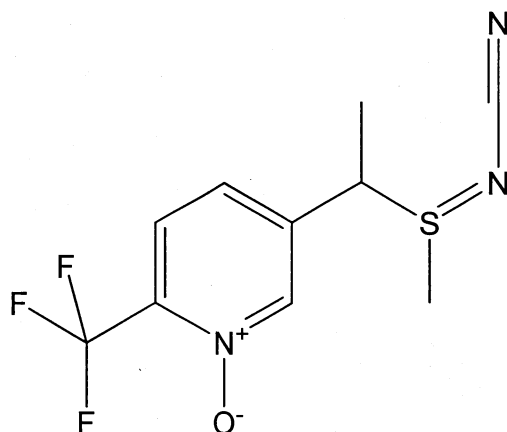
Quy trình tổng hợp 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (1) trên quy mô lớn



Bổ sung 5,0g (0,03mol) 1-(3-metylthiobut-1-enyl)pyrrolidon (2) và 100mL axetonitril (ACN) vào bình đáy tròn có dung tích 250mL được trang bị thanh khuấy từ, cửa nạp khí nitơ, phễu nạp liệu, và bình ngưng tụ hồi lưu. Sau đó, 4-etoxy-1,1,1-triflobut-3-en-2-on (3) (ETFBO) (4,9g, 0,03mol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 2 đến 3 phút, và dung dịch sẫm màu thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, 2,1g (0,03mol) hydroxyl amin hydroclorua được bổ sung vào dung dịch này, tiếp đó bổ sung 4,2mL (0,03mol) trietylamin. Sau đó, phản ứng này được hồi lưu ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ, làm nguội, và phân tích bằng TLC và GC/MS cho thấy phản ứng này đã kết thúc hoàn toàn, không còn sót nguyên liệu ban đầu, và thu được hai hợp chất mới. Khi phân tích bằng GC/MS cho thấy hợp chất chính có công thức cấu tạo giống với công thức cấu tạo của 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (1), và hợp chất phụ là sản phẩm của quá trình *trans*-amin hóa ETFBO và pyrrolidin. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, đổ vào 100mL nước và chiết ba lần bằng etyl ete (3 x 100mL). Dịch chiết ete này được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện chân không bằng máy cô quay. Hợp chất thô (6,1g) được tinh chế bằng sắc ký silicagel với gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 100% hexan đến 100% etyl axetat trong 20 phút để thu được 2,2g 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (1) dưới dạng chất lỏng màu vàng; hiệu suất bằng 31%. Kết quả phân tích bằng ^1H NMR ở tần số 300 MHz và GC/MS: ^1H NMR (300 MHz, cloform-d) δ 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,77 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,3$, 3H). Định lượng thực tế $m/z = 237,04$. Định lượng lý thuyết $m/z = 237,04$.

Ví dụ 3

Quy trình tổng hợp N-xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfilimin N-oxit (5)



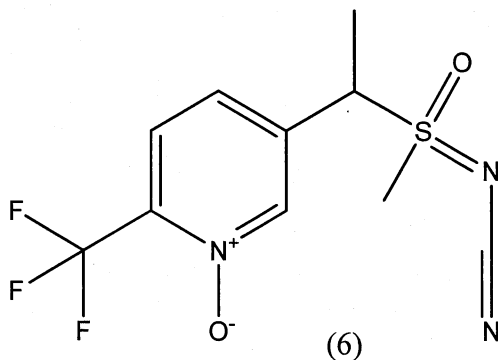
(5)

Bổ sung 2,2g (0,0092mol) 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (1), 0,38g (0,0092mol) xyanamit và 100mL tetrahydrofuran khan (THF) vào bình đáy tròn có dung tích 250mL được trang bị thanh khuấy từ, cửa nạp khí nitơ, và nhiệt kế. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 4°C, và iodobenzen điaxetat (3,0g, 0,0092mol) được bổ sung vào theo một phần. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 4°C trong 2 giờ, để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ. Sau 13 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng phương pháp HPLC sử dụng cột YMC AQ (Kyoto, Japan) với tốc độ dòng bằng 1,0mL/phút. Axetontitril (ACN) và nước chứa 0,05% axit trifloaxetic (TFA) được sử dụng làm dung môi. Gradient nồng độ nằm trong khoảng từ 20% ACN/80% nước chứa 0,05% TFA và đến 95% ACN/5% nước chứa 0,05% TFA được sử dụng trong 25 phút. Phân tích HPLC cho thấy phản ứng này đã kết thúc hoàn toàn. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với khoảng 200mL ACN và rửa hai lần bằng hexan (2 x 100mL) để loại bỏ sản phẩm phụ iodobenzen. Dung dịch ACN này được cô trong điều kiện chân không bằng máy cô quay, và hợp chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel với gradient nồng độ nằm trong khoảng từ 50% hexan/50% axeton đến 100% axeton trong 20 phút. Các phân đoạn tinh khiết được thu gom, và cô trong điều kiện chân không bằng máy cô quay để thu được 1,7g N-xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfilimin N-oxit (5) dưới dạng chất rắn màu vàng. Kết quả phân tích bằng ¹H NMR ở tần số 300 MHz và HPLC/MS (hỗn hợp các chất đồng phân): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

8,61 (dd, $J = 34,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 7,81- 7,44 (m, 1H), 4,62 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 19,9$ Hz, 3H), 1,71 (dd, $J = 7,2, 2,6$ Hz, 3H). ESI MS (m/z) 278 $[M+H]^+$. Nhiệt độ nóng chảy = 139°C - 141°C (d).

Ví dụ 4

Quy trình tổng hợp N-xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfoximin N-oxit (6)



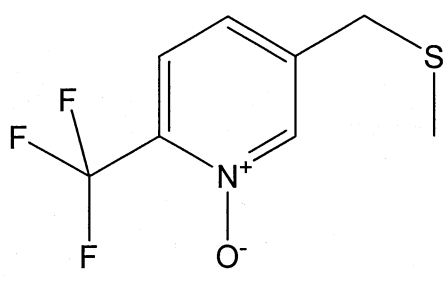
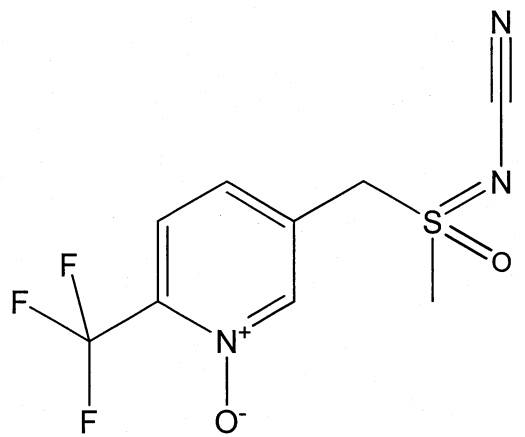
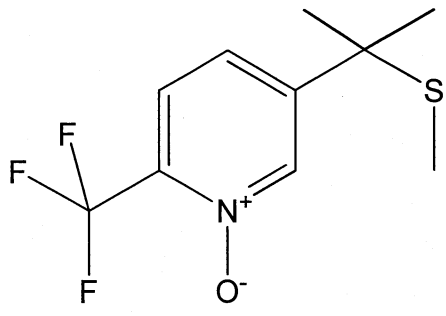
Bổ sung 1,3g (4,7mmol) N-xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfilimin N-oxit (5) và 100mL metylen clorua vào bình đáy tròn có dung tích 250mL được trang bị thanh khuấy từ, cửa nạp khí nitơ, phễu nạp liệu, nhiệt kế, và bình ngưng tụ hồi lưu. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 10°C và 1,7mL dung dịch nước chứa natri permanganat với hàm lượng bằng 40% khối lượng được bổ sung từ từ vào sao cho nhiệt độ được duy trì dưới 40°C . Sau khi kết thúc việc bổ sung, phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong 30 phút, và để ấm đến nhiệt độ phòng. Phân tích bằng HPLC cho thấy phản ứng đã kết thúc hoàn toàn. Sau đó, dung dịch này được lọc qua giấy lọc, và dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bisulfit và nước. Sau đó dung dịch MDC được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện chân không bằng máy cô quay để thu được 120mg dầu màu vàng, và phân tích HPLC/MS cho thấy dầu này chứa lượng nhỏ hợp chất mong muốn. Dựa trên phân tích này, hợp chất mong muốn dường như có độ hòa tan thấp trong MDC. Giấy lọc thu được từ phân đoạn ban đầu được chiết bằng khoảng 200mL axeton. Sau đó, dịch chiết này được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và phân tách. Chất rắn dính màu vàng được phân lập và tinh chế bằng sắc ký silicagel với gradien nồng độ nằm trong khoảng từ 25% hexan/75% axeton đến 100% axeton trong 20 phút. Các phân đoạn tinh khiết được thu gom, và phân tách để thu được 74,1mg N-xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfoximin N-oxit (6) dưới dạng chất rắn màu trắng. Kết quả phân tích bằng ^1H NMR ở tần số 300 MHz và

HPLC/MS: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,83 (qd, $J = 7,1, 2,6$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,98 - 1,76 (m, 3H). ESI MS (m/z) 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Nhiệt độ nóng chảy = 228 - 231°C.

Ví dụ 5 và ví dụ 6

Hợp chất (9) được tổng hợp theo Ví dụ 5 và hợp chất (10) được tổng hợp theo Ví dụ 6 lần lượt được thể hiện trong Bảng 1. Hợp chất (7) và (8) (cũng được thể hiện trong Bảng 1) được tổng hợp theo Sơ đồ B và quy trình giống như quy trình nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 2. Sau đó, hợp chất (9) và hợp chất (10) được tổng hợp tương ứng từ hợp chất (7) và hợp chất (8) theo quy trình giống như quy trình nêu trong ví dụ 3 và ví dụ 4.

Bảng 1

Hợp chất ban đầu	Hợp chất mong muốn
 (7)	 (9) Định lượng: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,51 (s, 3H). ESI MS (m/z) 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 (8)	

	(10) Định lượng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,92 (s, 6H). ESI MS (m/z) 308 [M-H]$^-$.
--	---

Ví dụ 7

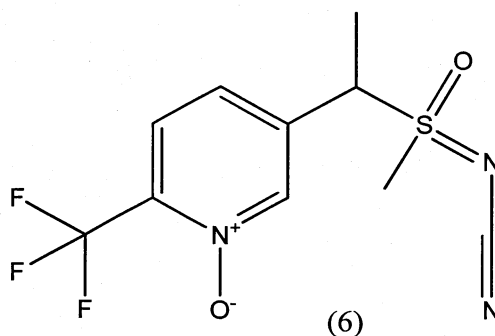
Hợp chất (11) được tổng hợp theo Ví dụ 7 được thể hiện trong Bảng 2. Hợp chất (6) được thủy phân bằng axit theo quy trình giống như quy trình nêu trong ví dụ 10 để thu được hợp chất (11).

Bảng 2

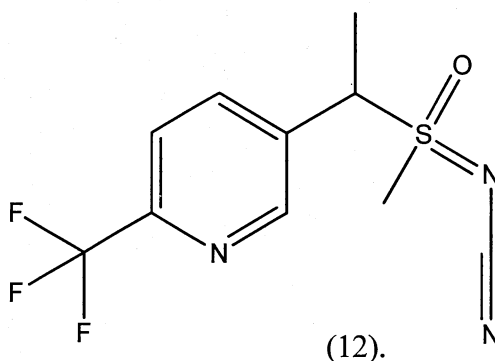
Hợp chất ban đầu	Hợp chất được thủy phân bằng axit (Đối chiếu)
(6)	(11) Định lượng: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11-10 (bs, 2H) 8,53 (dd, $J = 3,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 7,73 - 7,48 (m, 1H), 4,99 (dq, $J = 14,2, 7,1$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 1,82 - 1,49 (m, 3H). ESI MS (m/z) 312 [M+H]$^+$.

Ví dụ 8

Quy trình tổng hợp [metyl(oxyđo){1-[1-oxyđo-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}- λ^6 -sulfanylidene]xyanamit (6)



Bổ sung nhỏ giọt trifloaxetic anhydrit (TFAA) vào hỗn hợp chứa {1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl} (metyl)oxyđo- λ^4 -sulfanyliđenxyanamit (12) và ure hydro peroxit trong 10mL axetonitril, trong điều kiện khí nitơ, ở nhiệt độ phòng. {1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl} (metyl)oxyđo- λ^4 -sulfanyliđenxyanamit (12) có tên chung là sulfoxaflor và có công thức như sau:

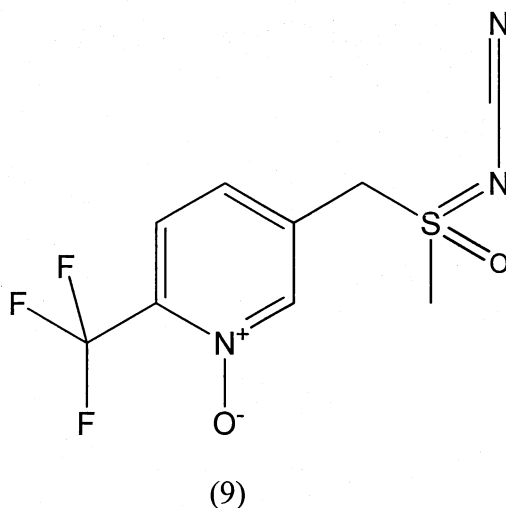


Lượng nhiệt tỏa ra bằng khoảng 8°C và hỗn hợp trở nên đồng nhất khi TFAA được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút, phân tích sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện với dung môi là hỗn hợp hexan và axeton theo tỷ lệ 1:1 cho thấy tỷ lệ giữa hợp chất (6) và hợp chất (12) bằng khoảng 2:1. Sau 2 giờ, phân tích TLC trong các điều kiện nêu trên cho thấy còn dư rất ít hợp chất (12). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, xuất hiện chất kết tủa màu trắng và hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc, rửa bằng axetonitril. Sau đó, dịch lọc thu được được cô trong điều kiện chân không. Phần cặn được hòa tan vào 30mL THF, và rửa hai lần bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa (2 x 10mL) và dung dịch NaCl bão hòa (10mL). Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$, lọc và cô trong chân không để thu được 0,82g sáp màu vàng nhạt. Hợp chất thô được hòa tan trong axeton và tinh chế bằng hệ thống sắc ký nhanh Teledyne-Isco CombiFlash Companion® (Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) được trang bị cột sắc ký chứa 40g RediSep silicagel (Isco, Inc.). Quá trình sắc ký được thực hiện ở tốc độ dòng bằng 40mL/phút, phát hiện ở bước sóng 254nm (được kiểm soát ở

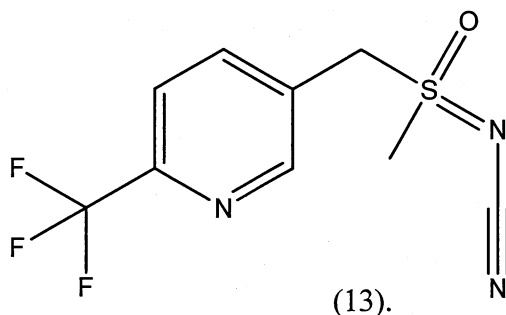
bước sóng 280nm), và hexan và axeton được sử dụng làm dung môi. Gradient nồng độ tuyến tính nằm trong khoảng từ 75% hexan/25% axeton trong hai phút đến 100% axeton trong 14 phút được sử dụng, sau đó giữ ở gradient nồng độ bằng 100% axeton trong 8 phút để thu được 0,178g (hiệu suất bằng 34%) hợp chất (6) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 8,4$), 7,61 (d, 1H, $J = 8,4$), 5,22 (q, 1H, $J = 7,2$), 3,38/3,46 (hai vạch đơn, 3H), 1,80 (d, 3H, $J = 7,2$). MS: (ES^+) 294 ($\text{M}+\text{H}$); (ES^-) 292 ($\text{M}-\text{H}$).

Ví dụ 9

Quy trình tổng hợp [metyl(oxyđo){1-oxyđo-6- triflometyl]pyridin-3-yl)metyl}- λ^6 -sulfanyliđen]xyanamit (9)



Bổ sung [(6-triflometylpyridin-3-yl)metyl](metyl)oxyđo- λ^4 -sulfanyliđenxyanamit (13), CH_2Cl_2 và ure hydro peroxit vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 50mL có trang bị thanh khuấy từ và nhiệt kế. [(6-triflometylpyridin-3-yl)metyl](metyl)oxyđo- λ^4 -sulfanyliđenxyanamit (13) có công thức như sau:

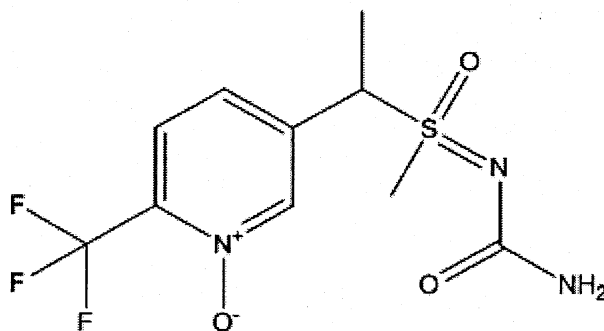


Hỗn hợp thu được được làm lạnh trong khay nước đá đến nhiệt độ nhỏ hơn 5°C và bổ sung nhỏ giọt trifloaxetic anhydrit (TFAA) vào. Lượng nhiệt tỏa ra bằng khoảng

8°C sau khi TFAA được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được giữ trong 60 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C, phân tích sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện với dung môi là hỗn hợp hexan và axeton theo tỷ lệ 1:1 cho thấy còn dư nhiều hợp chất (13). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng, phân tích TLC được thực hiện một lần nữa cho thấy vẫn còn dư nhiều hợp chất (13). Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 3mL axetonitril khan để hòa tan các chất không tan có trong hỗn hợp này. Sau khoảng 3 giờ, phân tích TLC được thực hiện một lần nữa cho thấy hỗn hợp chứa hợp chất (13) và hợp chất (9) theo tỷ lệ 3:1 chứng tỏ có một số sản phẩm phụ được tạo thành. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày, phân tích TLC được thực hiện một lần nữa cho thấy không còn hợp chất (13) trong hỗn hợp phản ứng. Ngoài ra, hỗn hợp phản ứng chứa lượng nhỏ hợp chất (9) và lượng lớn hợp chất rất phân cực được cho là N-oxit-ure. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc, rửa bằng diclometan. Dịch lọc thu được được cô trong điều kiện chân không, pha loãng bằng 30mL THF và rửa hai lần bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa (2 x 10mL). Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được 1,33g dầu màu vàng. Hợp chất thô này được hòa tan trong axeton và tinh chế bằng hệ thống sắc ký nhanh Teledyne-Isco CombiFlash Companion® (Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) được trang bị cột sắc ký chứa 40g RediSep silicagel (Isco, Inc.). Quá trình sắc ký được thực hiện ở tốc độ dòng bằng 40mL/phút, phát hiện ở bước sóng 280nm (được kiểm soát ở bước sóng 254nm), và hexan và axeton được sử dụng làm dung môi. Gradient nồng độ tuyến tính nằm trong khoảng từ 75% hexan/25% axeton trong hai phút đến 100% axeton trong 14 phút được sử dụng, sau đó giữ ở gradient nồng độ bằng 100% axeton trong 8 phút để thu được 75mg hợp chất (9) (hiệu suất bằng 14%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt có các đặc tính sau: nhiệt độ nóng chảy: 201 - 203°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,1), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,1), 4,63 (s, 2H), 3,02 (s, 3H); MS (ES⁺) 278 (M-H).

Ví dụ 10

Quy trình tổng hợp 1-[metyl(oxyđo){1-[1-oxyđo-6-triflometyl]pyridin-3-yl]etyl]-λ⁶-sulfanylidèn] ure (11)

(11) **Đối chiếu**

Bổ sung 2 giọt axit sulfuric đặc vào hỗn hợp chứa hợp chất (6) (được tổng hợp theo quy trình mô tả trong ví dụ 4 và ví dụ 8) trong 5mL axetonitril. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút, phân tích sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện với dung môi là hỗn hợp hexan và axeton theo tỷ lệ 1:1 cho thấy trong dung dịch pha loãng bằng hỗn hợp chứa CH_2Cl_2 và MeOH theo tỷ lệ 1:1, chỉ có hợp chất (6). Sau đó, bổ sung thêm hai giọt axit sulfuric đặc vào hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 3 giờ, phân tích TLC cho thấy vẫn còn dư nhiều hợp chất (6). Phân tích LC-MS cho thấy hợp chất (11) chiếm tỷ lệ bằng khoảng 7% khối lượng, tuy nhiên hợp chất (6) vẫn chiếm khoảng 85% khối lượng. Sau đó, bổ sung 0,5mL nước và ba giọt axit sulfuric đặc vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 21 giờ, phân tích HPLC cho thấy hỗn hợp phản ứng vẫn không thay đổi. Bổ sung thêm hai giọt axit sulfuric đặc vào hỗn hợp phản ứng được ở giai đoạn này, làm ấm bằng máy quạt gió nóng, và hỗn hợp phản ứng trở nên trong suốt. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Phân tích HPLC được thực hiện một lần nữa cho thấy vẫn còn dư nhiều hợp chất (6). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm bằng vỏ gia nhiệt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ, phân tích HPLC cho thấy toàn bộ hợp chất (6) đã phản ứng, hỗn hợp phản ứng chứa một lượng lớn hợp chất rất phân cực. Phân tích LC-MS cho thấy hợp chất chính có khối phổ giống với hợp chất (11). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện khí nitơ, và dầu thu được được hòa tan vào CH_3CN ấm và thổi nhiều lần đến khô. Phần cặn dạng dầu màu vàng sẫm được hòa tan vào isopropanol ấm và dung dịch thu được được bảo quản trong tủ lạnh.

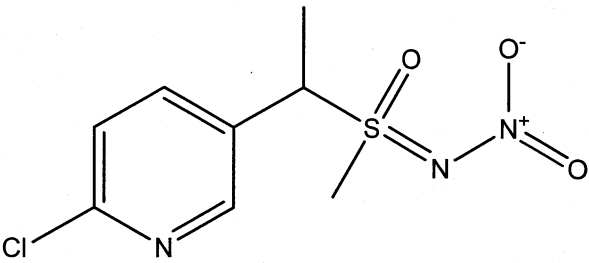
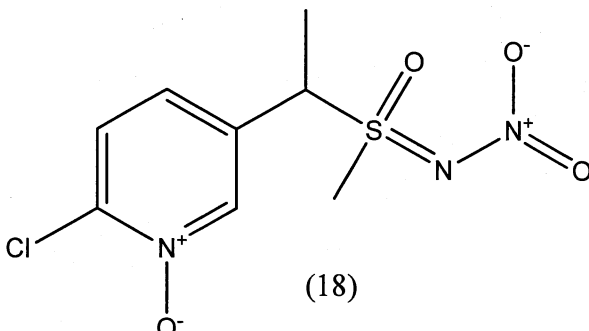
Sau 3 ngày bảo quản trong tủ lạnh, không xuất hiện chất rắn hoặc tinh thể. Sau đó, dung môi được loại bỏ bằng khí nitơ và phần cặn được hòa tan vào CH_2Cl_2 chứa lượng nhỏ metanol. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng hệ thống sắc ký nhanh Teledyne-Isco

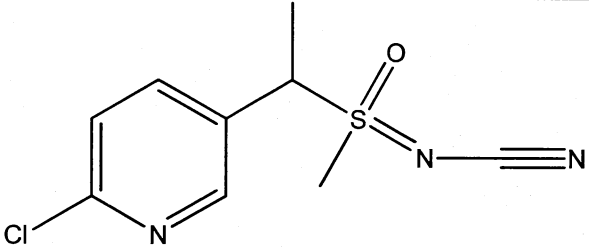
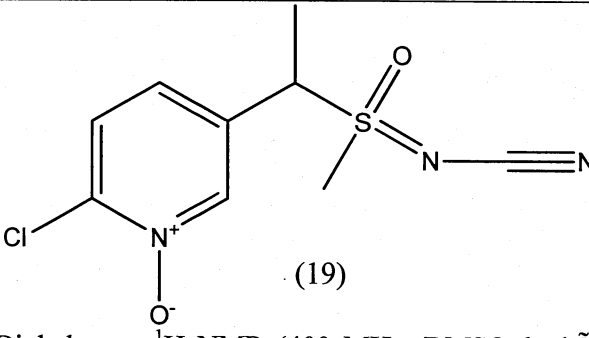
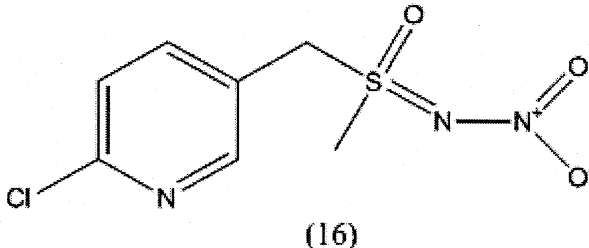
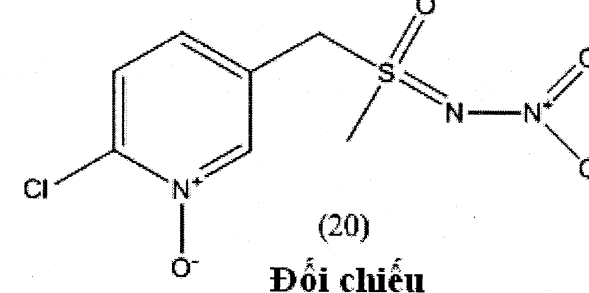
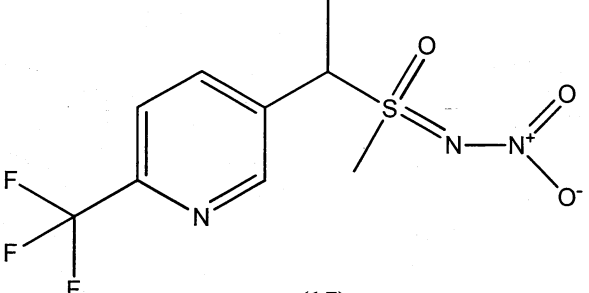
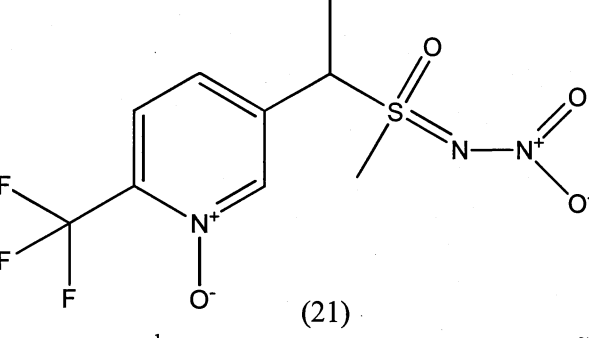
CombiFlash Companion® (Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) được trang bị cột sắc ký chứa 12g RediSep silicagel (Isco, Inc.). Quá trình sắc ký được thực hiện ở tốc độ dòng bằng 30mL/phút, phát hiện ở bước sóng 254nm, và điclometan chứa 10% metanol được sử dụng làm dung môi. Gradient nồng độ được sử dụng như sau: 100% điclometan trong 2 phút; 80% điclometan/20% điclometan/10% metanol trong 2 phút; 60% điclometan/40% điclometan/10% metanol trong 2 phút; 40% điclometan/60% điclometan/10% metanol trong 2 phút; 20% điclometan/80% điclometan/10% metanol trong 2 phút; và 100% điclometan/10% metanol trong 4 phút. Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được thu gom và cô trong chân không để thu được 94mg bột màu nâu vàng. Định lượng: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (dd, $J = 4,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,4, 5,5$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,99 (dq, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 3H). ESI MS (m/z) 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 11 đến ví dụ 14;

Hợp chất (18) được tổng hợp theo Ví dụ 11, hợp chất (19) được tổng hợp theo Ví dụ 12, hợp chất (20) được tổng hợp theo Ví dụ 13 và hợp chất (21) được tổng hợp theo Ví dụ 14 lần lượt được thể hiện trong Bảng 3. Hợp chất (14), hợp chất (15), hợp chất (16) và hợp chất (17) (cũng được thể hiện trong Bảng 3) được oxy hóa theo quy trình giống như quy trình nêu trong ví dụ 8 và ví dụ 9 để thu được hợp chất (18), hợp chất (19), hợp chất (20) và hợp chất (21) tương ứng.

Bảng 3

Hợp chất ban đầu	Hợp chất được oxy hóa
 (14)	 (18) Định lượng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) 8,63-8,61 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 5,37- 5,32 (m, 1H), 3,66 (s, 1,28H), 3,63 (s, 1,74H), 1,82-1,79 (m, 3H). ESI MS (m/z) 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278 $[\text{M}-\text{H}]^-$

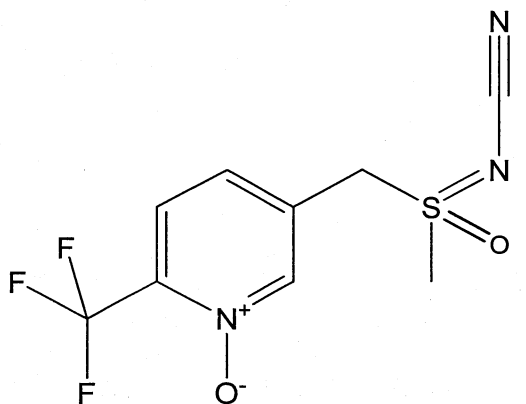
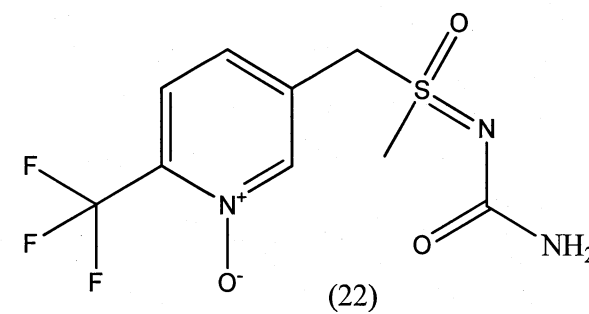
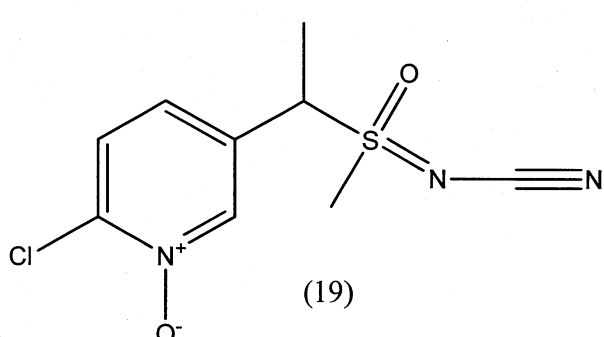
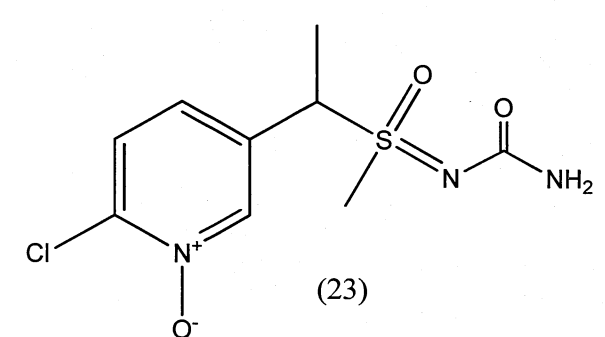
 (15)	 (19) Định lượng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) δ 8,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dt, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,46 (s, 1,1H), 3,44 (s, 1,9H), 1,80 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). ESI MS (m/z) 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 258 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
 (16) Đối chiếu	 (20) Đối chiếu Định lượng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H). ESI MS (m/z) 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 264 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
 (17)	 (21) Định lượng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) 8,63-8,61 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 5,43- 5,39 (m, 1H), 3,71 (s, 1,4H), 3,67 (s, 1,6H), 1,99-1,82 (m, 3H). ESI MS (m/z) 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ví dụ 15 và ví dụ 16;

Hợp chất (22) được tổng hợp theo Ví dụ 15 và hợp chất (23) được tổng hợp theo Ví dụ 16 lần lượt được thể hiện trong Bảng 4. Hợp chất (9) và hợp chất (19) (cũng được

thể hiện trong Bảng 4) được thủy phân bằng axit theo quy trình giống như quy trình nêu trong ví dụ 10 để thu được hợp chất (22) và hợp chất (23) tương ứng.

Bảng 4

Hợp chất ban đầu	Hợp chất được thủy phân bằng axit (Đối chiếu)
 (9)	 (22) Định lượng: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,14 (s, 3H). ESI MS (m/z) 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 (19)	 (23) Định lượng: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) 8,56-8,55 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,37 (bs, 1H), 6,08 (bs, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 3,16 (s, 1,4H), 3,15 (s, 1,6H), 1,71-1,68 (m, 3H). ESI MS (m/z) 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 17

Đánh giá hoạt tính diệt rệp đào của hợp chất theo sáng chế (Green Peach Aphid - GPA)

Rệp đào là loài rệp vùng gây hại nguy hiểm nhất cho cây đào, làm giảm tăng trưởng, xoắn lá, và gây chết nhiều mô. Rệp đào cũng nguy hiểm do nó đóng vai trò là trung gian dẫn truyền các virus gây bệnh cho cây cà được/cây khoai thuộc họ Cà (*Solanaceae*), như virus Y gây bệnh cho khoai tây và virus gây khảm nhàu lá khoai tây, và các virus gây bệnh khảm cho nhiều cây lương thực khác. Rệp đào gây hại cho các cây trồng này như bông cải xanh, cây ngưu bàng, cải bắp, cà rốt, súp lơ, củ cải, cà tím, đậu

xanh, rau diếp, cây mắc ca, đu đủ, ớt, khoai lang, cà chua, cải xoong, cây bí, và các cây trồng khác. Rệp đào cũng gây hại cho nhiều cây như cẩm chướng, cúc, bắp cải trổ hoa, cây trạng nguyên, và cây hoa hồng. Rệp đào đã phát triển tính kháng nhiều chất trừ dịch hại.

Hợp chất theo sáng chế được đánh giá hoạt tính diệt rệp đào theo quy trình như sau. Các cây con bắp cải có từ 2 đến 3 lá nhỏ kích cỡ từ 3 đến 5cm được trồng trong các chậu có kích cỡ 3 in (7,62cm), được sử dụng làm mẫu thử nghiệm. Các cây con bắp cải này được lây nhiễm bằng 20 đến 50 rệp đào (ở giai đoạn trưởng thành không có cánh và giai đoạn nhộng) một ngày trước khi phun các hợp chất thử nghiệm. Sử dụng 4 chậu cây con bắp cải riêng biệt cho mỗi hợp chất thử nghiệm. Hòa tan 2mg các hợp chất thử nghiệm vào 2mL hỗn hợp dung môi axeton và metanol theo tỷ lệ 1:1, tạo thành các dung dịch gốc chứa 1000ppm hợp chất thử nghiệm. Pha loãng 5 lần các dung dịch gốc bằng dung dịch nước chứa 0,025% Tween 20 (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO) để thu được dung dịch chứa 200ppm hợp chất thử nghiệm. Dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được phun lên cả hai mặt lá cây bắp cải cho tới khi khô hẳn bằng bình phun kiểu hút cầm tay. Các cây bắp cải đối chứng (đối chứng dung môi) được phun bằng dung dịch pha loãng chỉ chứa 20% thể tích hỗn hợp dung môi axeton và metanol theo tỷ lệ 1:1. Giữ các cây bắp cải đã được phun trong phòng bảo quản trong ba ngày ở nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối của môi trường trước khi đánh giá. Hoạt tính của các hợp chất thử nghiệm được đánh giá bằng cách đếm số lượng rệp đào còn sống trên mỗi cây bắp cải bằng kính hiển vi. Tỷ lệ phần trăm kiểm soát được xác định bằng công thức chuẩn của Abbott (W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" J. Econ. Entomol. 18 (1925), pp.265-267) như sau:

Tỷ lệ % kiểm soát đã được hiệu chỉnh = $100 * (X - Y) / X$, trong đó:

X = Số lượng rệp còn sống trên cây bắp cải được phun bằng dung môi; và

Y = Số lượng rệp còn sống trên cây bắp cải được phun bằng dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 6 được dựa trên hoạt tính diệt rệp đào được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Hoạt tính diệt rệp đào	
% Kiểm soát (hoặc gây chết)	Mức độ
80 - 100	A
0 - 80	B
Không thử nghiệm	C
Không có hoạt tính như được kiểm chứng trong thử nghiệm sinh học	D

Bảng 6

Hợp chất	Mức độ kiểm soát rệp đào ở nồng độ 200ppm
(5)	A
(6)	A
(9)	A
(10)	A
(11) Đối chiếu	C
(18)	B
(19)	A
(20) Đối chiếu	D
(21)	A
(22) Đối chiếu	D
(23) Đối chiếu	D

Hiệu quả trừ dịch hại

Hợp chất theo sáng chế là hữu ích để kiểm soát các loài động vật không xương sống bao gồm cả các dịch hại. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp kiểm soát dịch hại, bao gồm việc phun lượng ức chế dịch hại của hợp chất có công thức (I) lên vùng dịch hại sinh sống, vùng cần kiểm soát, hoặc phun trực tiếp lên dịch hại cần kiểm soát. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để kiểm soát các dịch hại không xương sống khác như ve và tuyến trùng.

Thuật ngữ “vùng cần kiểm soát dịch hại hoặc côn trùng” được dùng trong bản mô tả để chỉ môi trường sinh sống của dịch hại hoặc các sâu bệnh khác hoặc môi trường chứa trứng của các dịch hại này, bao gồm môi trường không khí xung quanh chúng, thực phẩm chúng tiêu thụ, hoặc các công trình tiếp xúc với chúng. Ví dụ, dịch hại tiêu thụ, làm hỏng, tiêu hủy thực phẩm, nông phẩm, cây cảnh, bãi cỏ hoặc đồng cỏ có thể được kiểm soát bằng cách bón hợp chất theo sáng chế với hạt của thực vật trước khi gieo trồng, phun lên cây con, hoặc các đoạn cành dùng để gieo trồng, lá, thân cây, quả, hạt, và/hoặc rễ, hoặc bón vào đất hoặc giá thể nuôi cấy trước hoặc sau khi gieo trồng cây. Các thực vật này có thể được bảo vệ gián tiếp chống lại virus, nấm hoặc vi khuẩn gây bệnh nhờ việc kiểm soát

các dịch hại ăn nhựa cây như ruồi trắng, rầy, rệp và nhện đỏ. Các thực vật này bao gồm các thực vật được lai tạo theo các phương pháp thông thường và các thực vật được biến đổi gen bằng công nghệ sinh học hiện đại để thu được tính kháng dịch hại, tính kháng chất diệt cỏ, tăng cường hấp thu dinh dưỡng, và/hoặc các tính trạng có lợi bất kỳ khác.

Hợp chất theo sáng chế có thể cũng hữu ích để bảo quả vải dẹt, giấy, hạt lương thực dứa, hạt giống và các thực phẩm khác, nhà ở và các công trình khác do con người sử dụng và/hoặc ở vườn cây, trang trại, nông trại, vườn thú, hoặc các động vật khác, bằng cách phun hợp chất theo sáng chế lên các đối tượng này hoặc vùng lân cận với chúng. Vật nuôi, các tòa nhà hoặc người có thể được bảo vệ bằng hợp chất theo sáng chế bằng cách kiểm soát các dịch hại không xương sống và/hoặc tuyến trùng ký sinh hoặc có khả năng truyền nhiễm bệnh. Các dịch hại này bao gồm, ví dụ mò, ve, rận, muỗi, ruồi, bọ chết và giun tim. Các chế phẩm theo sáng chế cũng được sử dụng để kiểm soát dịch hại không xương sống ở rừng, bến bãi, ven đường và vùng lộ giới.

Thuật ngữ “ức chế dịch hại” được dùng trong bản mô tả để chỉ biện pháp làm giảm số lượng dịch hại sống, hoặc số lượng trứng dịch hại. Mức độ ức chế dịch hại của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào liều lượng phun của hợp chất, hợp chất cụ thể được sử dụng, và dịch hại cần kiểm soát. Ít nhất lượng bất hoạt dịch hại cần được sử dụng. Thuật ngữ “lượng bất hoạt dịch hại” được dùng trong bản mô tả để chỉ liều lượng hợp chất đủ để làm giảm quần thể dịch hại được xử lý. Thông thường, hoạt chất theo sáng chế được sử dụng với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1ppm đến 1000ppm. Ví dụ về các dịch hại hoặc sâu bệnh khác có thể kiểm soát được bởi hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

Bộ cánh vảy (*Lepidoptera*): *Hetiothis* spp., *Helicoverpa* spp., *Spodoptera* spp., *Mythimna unipuncta*, *Agrotis ipsilon*, *Earias* spp., *Euxoa auxiliaris*, *Trichoplusia ni*, *Anticarsia gemmatilis*, *Rachiplusia nu*, *Plutella xylostella*, *Chilo* spp., *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Ostrinia nubilalis*, *Cydia pomonella*, *Carposina niponensis*, *Adoxophyes orana*, *Archips argyrospilus*, *Pandemis heparana*, *Epinotia aporema*, *Eupoecilia ambiguella*, *Lobesia botrana*, *Polychrosis viteana*, *Pectinophora gossypiella*, *Pieris rapae*, *Phyllonorycter* spp., *Leucoptera malifoliella*, *Phyllocnistis citrella*;

Bộ cánh cứng (Coleoptera): *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophyllus*, *Agriotes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* spp., *Tribolium* spp.;

Bộ cánh đều (Homoptera): *Aphis* spp., *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum* spp., *Dysaphis plantaginea*, *Toxoptera* spp., *Macrosiphum euphorbiae*, *Aulacorthum solani*, *Sitobion avenae*, *Metopolophium dirhodum*, *Schizaphis graminum*, *Brachycoius noxius*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera*, *Laodelphax striatellus*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aleurodes proletella*, *Aleurothrixus floccosus*, *Quadraspidotus perniciosus*, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*;

Bộ cánh nửa (Hemiptera): *Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingii*, *Leptocorisa varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*;

Bộ cánh tơ (Thysanoptera): *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis*;

Họ mối (Isoptera): *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes virginicus*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*, *Coptotermes frenchii*, *Shedorthotermes* spp., *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes tibialis*, *Zootermopsis* spp., *Incisitermes* spp., *Marginitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Microtermes* spp.;

Bộ hai cánh (Diptera): *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp.;

Bộ cánh màng (Hymenoptera): *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp., *Monomorium* spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xylocopa* spp., *Vespula* spp., *Polistes* spp.;

Bộ chấy rận ăn lông (Mallophaga);

Bộ chấy rận (Anoplura): *Phthirus pubis*, *Pediculus* spp.;

Bộ cánh thẳng (Orthoptera) (châu chấu, dế): *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Gryllotalpidae* (dế dũi);

Bộ gián (*Blattoidea*): *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supella longipalpa*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*;

Bộ bọ chét (*Siphonaptera*): *Ctenophalides* spp., *Pulex irritans*;

Bộ ve bét (*Acari*): *Tetranychus* spp., *Panonychus* spp., *Eotetranychus carpini*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*, *Boophilus* spp., *dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes* spp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*, *dermatophagoides* spp.; và

Lớp tuyến trùng (*Nematoda*): *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*, *Criconemella ornata*, *ditylenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

Chế phẩm kiểm soát dịch hại

Hợp chất theo sáng chế có thể được phun ở dạng chế phẩm chứa hợp chất này và chất mang nông dụng. Các dịch hại có thể được kiểm soát bằng cách phun hợp chất theo sáng chế ở dạng chế phẩm xịt, chế phẩm xử lý tại chỗ, gel, chế phẩm ủ hạt, chế phẩm vi nang, chế phẩm hấp thu hệ thống, thuốc bả, dụng cụ thả tai cho vật nuôi, chế phẩm dùng một lần, chế phẩm phun sương, chế phẩm hun khói, chế phẩm phun mù, bột rắc và nhiều dạng chế phẩm khác. Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng chế phẩm lỏng hoặc rắn đậm đặc được phân tán vào nước để phun, bột rắc hoặc chế phẩm dạng cốm được sử dụng ngay mà không cần xử lý thêm. Các chế phẩm được điều chế theo các quy trình và công thức điều chế thông thường trong lĩnh vực hóa nông, tuy nhiên các chế phẩm này là mới và ưu việt do chứa hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, để người có hiểu biết hóa nông có thể dễ dàng điều chế được chế phẩm mong muốn bất kỳ, một số chế phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Các thể phân tán chứa hợp chất theo sáng chế thường được phun nhiều nhất bao gồm hỗn dịch nước hoặc nhũ tương được điều chế từ các chế phẩm đậm đặc chứa hợp chất. Các chế phẩm hòa tan trong nước, chế phẩm có thể tạo hỗn dịch nước hoặc chế phẩm có thể nhũ hóa thường ở dạng rắn, thường được gọi là bột hút ẩm, hoặc dạng lỏng thường được gọi là chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa hoặc hỗn dịch nước. Bột hút ẩm có thể được đập thành các hạt cốm có thể phân tán trong nước, chứa hỗn hợp đồng nhất của

hoạt chất, chất mang trợ, và chất hoạt động bề mặt. Nồng độ của hoạt chất thường nằm trong khoảng từ 10% đến 90% khối lượng. Chất mang trợ thường được chọn từ attapulgit đất sét, montmorillonit đất sét, đất diatomit, hoặc silicat tinh chế. Bột hút ẩm thường chứa chất hoạt động bề mặt với lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng bột hút ẩm, được chọn từ sulfonat lignin, naphthalensulfonat đặc, naphthalensulfonat, alkylbenzensulfonat, alkyl sulfat, và chất hoạt động bề mặt dạng không ion như sản phẩm cộng hợp của etylen oxit và alkyl phenol.

Chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa thường chứa hợp chất theo sáng chế với hàm lượng nằm trong khoảng từ 50g/L đến 500g/L dịch lỏng đã nhũ hóa, tương đương với từ 10% đến 50% khối lượng hợp chất được hòa tan vào chất mang trợ là dung môi đồng tan với nước hoặc hỗn hợp chứa dung môi hữu cơ không đồng tan với nước và chất nhũ hóa. Dung môi hữu cơ hữu ích bao gồm dung môi thơm, đặc biệt là xylen, và phân cắt dầu mỏ, đặc biệt là phân naphthalen và olefin có nhiệt độ sôi cao của dầu mỏ như naphtha thơm tỷ trọng cao. Các dung môi hữu cơ khác cũng có thể được sử dụng, như dung môi terpen bao gồm cả dẫn xuất dầu thông, keton dạng béo như xyclohexanon, và rượu đa chức như 2-etoxyetanol. Chất nhũ hóa thích hợp cho chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa được chọn từ chất hoạt động bề mặt dạng anion và/hoặc chất hoạt động bề mặt dạng không ion, như các chất hoạt động bề mặt được bộc lộ nêu trên.

Hỗn dịch nước chứa hợp chất không tan trong nước được phân tán vào chất mang dạng lỏng chứa nước ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 50% khối lượng. Hỗn dịch thường được điều chế bằng cách nghiền mịn hợp chất, và trộn kỹ với chất mang dạng lỏng chứa nước và chất hoạt động bề mặt được chọn từ các loại như trên. Các thành phần trợ, như muối vô cơ và gồm tự nhiên hoặc gồm tổng hợp, cũng có thể được bổ sung vào để tăng tỷ trọng và độ nhớt của chất mang dạng lỏng. Tốt hơn nếu, hỗn dịch nước được điều chế bằng cách nghiền và trộn hợp chất ở cùng thời điểm điều chế chất mang dạng lỏng chứa nước, và đồng nhất hóa trong thiết bị đồng nhất như máy trộn cát, máy nghiền bi, hoặc thiết bị đồng nhất kiểu pittông.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế thành chế phẩm dạng cốm, hữu ích để bón cho đất, chế phẩm dạng cốm thường chứa hợp chất theo sáng chế với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng, được phân tán trong chất mang trợ chứa toàn bộ hay một phần lớn đất sét hoặc chất mang giá rẻ tương tự. Chế phẩm này

thường được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trong dung môi thích hợp và phun lên chất mang dạng hạt có kích cỡ thích hợp, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3mm. Chế phẩm này cũng có thể được điều chế bằng cách tạo bột nhão hoặc bột nhào chứa chất mang và hợp chất theo sáng chế, nghiền và làm khô để thu được kích cỡ hạt mong muốn. Bột rắc chứa hợp chất theo sáng chế được điều chế một cách đơn giản bằng cách trộn kỹ bột hợp chất theo sáng chế với chất mang nông dụng, như cao lanh đất sét, bột đá macma, và các chất mang tương tự. Bột rắc có thể chứa hợp chất theo sáng chế với hàm lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%. Trên thực tế, khi cần phun hợp chất theo sáng chế dưới dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ thích hợp, thì dầu hỏa loãng thường được sử dụng, như dầu phun, được sử dụng nhiều trong lĩnh vực hóa nông.

Chế phẩm trừ dịch hại và chế phẩm diệt ve bét thường được phun dưới dạng thể phân tán chứa hoạt chất trong chất mang dạng lỏng. Liều lượng phun của các chế phẩm này thường được tính theo nồng độ hoạt chất trong chất mang. Chất mang được sử dụng phổ biến nhất là nước.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế dưới dạng chế phẩm phun mù. Trong chế phẩm này, hoạt chất được hòa tan hoặc phân tán vào chất mang trợ, là hỗn hợp chất đẩy để tạo ra áp lực đẩy. Chế phẩm dạng phun mù được đóng gói vào bình chứa có van định liều để phân phối hỗn hợp hoạt chất. Hỗn hợp chất đẩy chứa halocarbon có nhiệt độ sôi thấp, có thể được trộn với dung môi hữu cơ, hoặc hỗn dịch nước được nén bằng khí trợ hoặc khí hydrocarbon.

Liều lượng thực tế của hợp chất để phun lên vùng cần kiểm soát dịch hại và ve là không giới hạn và có thể dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi đối chiếu với các ví dụ nêu trên. Nhìn chung, nồng độ khối lượng mong muốn của hợp chất theo sáng chế để thu được hiệu suất kiểm soát cao là nằm trong khoảng từ 10ppm đến 5000ppm. Nồng độ của nhiều hợp chất theo sáng chế đủ để thu được hiệu suất kiểm soát là nằm trong khoảng từ 100ppm đến 1500ppm.

Vùng cần phun hợp chất theo sáng chế có thể là vùng sinh sống bất kỳ của dịch hại hoặc ve, ví dụ vùng trồng rau xanh, vùng trồng cây ăn quả và cây lấy hạt, vùng trồng cây nho, vùng trồng cây cảnh, vật nuôi, bề mặt bên trong và bên ngoài của các tòa nhà, và/hoặc vùng đất xung quanh các tòa nhà.

Do trứng của dịch hại có khả năng kháng thuốc rất mạnh, nên chế phẩm theo sáng chế cần được phun nhiều lần để kiểm soát được cả ấu trùng mới sinh giống như các chế phẩm trừ dịch hại và chế phẩm diệt ve bét đã biết khác.

Sự chuyển động hệ thống của hợp chất theo sáng chế trong thực vật có thể được sử dụng để kiểm soát dịch hại ở một bộ phận của thực vật bằng cách phun hợp chất theo sáng chế lên bộ phận khác của thực vật này. Ví dụ, dịch hại ăn lá thực vật có thể được kiểm soát bằng cách tưới nhỏ giọt, bón theo luống, hoặc ủ hạt trước khi gieo trồng. Biện pháp ủ hạt có thể áp dụng cho toàn bộ các loại hạt, bao gồm cả các hạt thu được từ thực vật biến đổi gen để biểu hiện các tính trạng mong muốn. Ví dụ cụ thể về các tính trạng này bao gồm tính trạng mã hóa protein gây độc với các dịch hại không xương sống, như *Bacillus thuringiensis* hoặc các protein trừ dịch hại khác, tính trạng biểu hiện tính kháng chất diệt cỏ, như hạt giống kháng glyphosat (Roundup Ready® seed), hoặc tính trạng chứa các gen ngoại lai “đồng biểu hiện” mã hóa protein trừ dịch hại, tính kháng chất diệt cỏ, tăng cường hấp thu chất dinh dưỡng và/hoặc các tính trạng có lợi bất kỳ khác.

Thuốc bảo trừ dịch hại chứa hợp chất theo sáng chế, chất thu hút dịch hại và/hoặc chất kích thích dịch hại ăn có thể được sử dụng để tăng hiệu quả trừ dịch hại trong các dụng cụ như bẫy, mồi bả, và các dụng cụ tương tự. Thuốc bảo trừ thường được điều chế ở dạng rắn, bán rắn (bao gồm cả dạng gel) hoặc dịch bả chứa chất kích thích dịch hại ăn và một hoặc nhiều chất trừ dịch hại được bao vi nang hoặc không bao vi nang ở lượng diệt dịch hại hữu hiệu.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trừ dịch hại, chất diệt nấm hoặc chất diệt cỏ khác để có thể kiểm soát được nhiều dịch bệnh và cỏ dại. Khi được sử dụng kết hợp với các chất trừ dịch hại, chất diệt nấm hoặc chất diệt cỏ khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế với các hợp chất này, trộn trong bình phun với các hợp chất này, hoặc phun xen kẽ với các hợp chất này.

Một số chất trừ dịch hại có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm: kháng sinh như allosamidin và thuringiensin; chất trừ sâu lacton vòng lớn như spinosad, spinetoram, và các kháng sinh spinosyn khác bao gồm 21-butenyl spinosyns và dẫn xuất của chúng; chất trừ dịch hại avermectin như abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin và selamectin; chất trừ dịch hại milbemycin như lepimectin, milbemectin, milbemycin oxim và moxitectin; chất trừ dịch hại chứa arsen như canxi

arsenat, đồng axetoarsenit, đồng arsenat, chì arsenat, kali arsenit và natri arsenit; chất trừ sâu sinh học như *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, virus thể hạt *Cydia pomonella*, bướm đêm (*Douglas fir tussock moth* NPV), sâu ngài (*Gypsy moth* NPV), *Helicoverpa zea* NPV, virus thể hạt ký sinh với bướm ống (Indian meal moth granulosis virus), *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photographus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, yếu tố điều hòa trypsin, *Xenorhabdus nematophilus*, và *X. bovienii*, chất trừ sâu bảo vệ cây trồng như Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A,105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35, và VIP3A; chất trừ dịch hại có nguồn gốc thực vật như anabasin, azadirachtin, đ-limonen, nicotin, pyrethrin, cinerin, cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II, pyrethrin I, pyrethrin II, quassia, rotenon, ryania và sabađilla; chất trừ dịch hại carbamat như bendiocarb và carbaryl; chất trừ dịch hại benzofuranyl metylcarbammat như benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran và furathiocarb; chất trừ dịch hại đimetylcarbammat như đimitan, đimetilan, hyquincarb và pirimicarb; chất trừ dịch hại oxim carbamat như alanycarb, aldicarb, aldoxycarb, butocarboxym, butoxycarboxym, methomyl, nitrilcarb, oxamyl, tazimcarb, thiocarboxim, thiodicarb và thiofanox; chất trừ dịch hại phenyl metylcarbammat như allyxycarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolat, cloethocarb, đicresyl, đioxacarb, EMPC, ethiofencarb, fenethacarb, fenobucarb, isoprocacarb, methiocarb, metolcarb, mexacacarb, promacyl, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC và xylylcarb; chất trừ dịch hại đinitrophenol như đinex, đinoprop, đinosam và DNOC; chất trừ dịch hại chứa flo như bari hexaflosilicat, cryolit, natri florua, natri hexaflosilicat và sulfluramit; chất trừ dịch hại formamidin như amitraz, chlordimeform, formetanat và formparanat; chất trừ dịch hại tạo khói như acrylonitril, carbon đisulfua, carbon tetracloarua, cloform, clopicrin, para-điclobenzen, 1,2-điclopropan, etyl format, etylen đibromua, etylen điclorua, etylen oxit, hydro xyanua, iodometan, metyl bromua, metylcloform, metylen clorua, naphtalen, phosphin, sulfuryl florua và tetracloetan; chất trừ dịch hại vô cơ như borax, canxi polysulfua, đồng oleat, thủy ngân (I) clorua, kali thioxanat và natri thioxanat; chất ức chế tổng hợp kitin như bistrifluron, buprofezin, chlorfluazuron, cyromazin, điflubenzuron, fluxycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron và triflumuron; chất tương tự hormon kích thích sâu non như epofenonan, fenoxycarb, hydrogren, kinopren,

methopren, pyriproxyfen và tripren; hormon kích thích sâu non như hormon kích thích sâu non I, hormon kích thích sâu non II và hormon kích thích sâu non III; chất chủ vận hormon gây rụng lông như chromafenozit, halofenozit, metoxyfenozit và tebufenozit; hormon gây rụng lông như α -ecdysone và ecdysterone; chất ức chế rụng lông như difenolan; precocin như precocin I, precocin II và precocin III; chất điều hòa sinh trưởng sâu bệnh chưa được phân loại như dicyclanil; chất trừ dịch hại tương tự nereistoxin như bensultap, cartap, thiocyclam và thiosultap; chất trừ dịch hại nicotinoit như flonicamid; chất trừ dịch hại nitroguanidin như clothianidin, dinotefuran, imidacloprid và thiamethoxam; nitrometylen chất trừ dịch hại như nitenpyram và nithiazin; chất trừ dịch hại pyridylmetylamine như acetamiprid, imidacloprid, nitenpyram và thiacloprid; chất trừ dịch hại clo hữu cơ như brom-DDT, camphechlor, DDT, pp'-DDT, etyl-DDD, HCH, gamma-HCH, lindan, metoxychlor, pentachlorophenol và TDE; chất trừ dịch hại xyclođien như aldrin, bromcyclen, chlorbicyclen, chlordan, chlordecon, dieldrin, dieldrin, endosulfan, endrin, HEOD, heptachlor, HHDN, isobenzan, isodrin, kelevan và mirex; chất trừ dịch hại phosphat hữu cơ như bromfenvinfos, chlorfenvinfos, crotoxyphos, dichlorvos, dicrotophos, dimethylvinphos, fospirat, heptenophos, methocrotophos, mevinphos, monocrotophos, naled, naftalofos, phosphamidon, propaphos, TEPP và tetrachlorvinphos; chất trừ dịch hại thiophosphat hữu cơ như dioxabenzofos, fosmethilan và phenthoat; chất trừ dịch hại thiophosphat hữu cơ dạng béo như axethion, amiton, cadusafos, chloretoxyfos, chlormephos, demephion, demephion-O, demephion-S, demeton, demeton-O, demeton-S, demeton-metyl, demeton-O-metyl, demeton-S-metyl, demeton-S-methylsulphon, disulfoton, ethion, ethoprophos, PSP, isothioat, malathion, metacrifos, oxydemeton-metyl, oxydeprofos, oxydisulfoton, phorat, sulfotep, terbufos và thiometon; chất trừ dịch hại amit thiophosphat hữu cơ dạng béo như amidithion, xyanthoat, dimethoat, ethoat-metyl, formothion, mecarbam, omethoat, prothoat, sophamit and vamidothion; chất trừ dịch hại oxim thiophosphat hữu cơ như chlorphoxym, phoxym và phoxym-metyl; chất trừ dịch hại thiophosphat hữu cơ dị vòng như azamethiphos, coumaphos, coumithoat, dioxathion, endothion, menazon, morphothion, phosalon, pyraclofos, pyridaphenthion và quinothion; chất trừ dịch hại benzothiopyran thiophosphat hữu cơ như dithicrofos và thicrofos; chất trừ dịch hại benzotriazin thiophosphat hữu cơ như azinphos-etyl và azinphos-metyl; chất trừ dịch hại isoindol thiophosphat hữu cơ như dialifos và phosmet; chất trừ dịch hại isoxazol thiophosphat hữu cơ như isoxathion và

zolapros; chất trừ dịch hại pyrazolopyrimidin thiophosphat hữu cơ như chlorprazophos và pyrazophos; chất trừ dịch hại pyridin thiophosphat hữu cơ như chlorpyrifos và chlorpyrifos-metyl; chất trừ dịch hại pyrimidin thiophosphat hữu cơ như butathiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, primidophos, pyrimitat và tebupirimfos; chất trừ dịch hại quinoxalin thiophosphat hữu cơ như quinalphos và quinalphos-metyl; chất trừ dịch hại thiadiazol thiophosphat hữu cơ như athidathion, lythidathion, methidathion và prothidathion; chất trừ dịch hại triazol thiophosphat hữu cơ như isazofos và triazophos; chất trừ dịch hại phenyl thiophosphat hữu cơ như azothoat, bromphos, bromphos-etyl, carbophenothion, chlorthiophos, xyanophos, xythioat, dicapthon, dichlofenthion, etaphos, famphur, fenchlorphos, fenitrothion fensulfothion, fenthion, fenthion-etyl, heterophos, jodfenphos, mesulfenfos, parathion, parathion-metyl, phenkapton, phosnichlor, profenofos, prothiofos, sulprofos, temnephos, trichlormetaphos-3 và trifenofos; chất trừ dịch hại phosphoiat như butonat và trichlorfon; chất trừ dịch hại phosphonothioat như mecarphon; chất trừ dịch hại phenyl etylphosphonothioat như fonofos và triclomat; chất trừ dịch hại phenyl phenylphosphonothioat như xyanofenphos, EPN và leptophos; chất trừ dịch hại phosphoramidat như crufomat, fenamiphos, fosthietan, mephosfolan, phosfolan và pirimetaphos; chất trừ dịch hại phosphoramidothioat như axephat, isocarbophos, isofenphos, metamidophos và propetamphos; chất trừ dịch hại phosphorodiamit như dimefox, mazidox, mipafos và schradan; chất trừ dịch hại oxadiazin như indoxacarb; chất trừ dịch hại phthalimit như đialifos, phosmet và tetramethrin; chất trừ dịch hại pyrazol như axetoprol, ethiprol, fipronil, pyrafluprol, pyriprol, tebufenpyrad, tolfenpyrad và vaniliprol; chất trừ dịch hại pyrethroid este như acrinathrin, allethrin, bioallethrin, barthrin, bifenthrin, bioethanomethrin, xyclethrin, xycloprothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gamma-cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, beta-cypermethrin, theta-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyphenothrin, deltamethrin, dimefluthrin, dimethrin, empenethrin, fenfluthrin, fenpirithrin, fenprothrin, fenvalerat, esfenvalerat, flucythrinate, fluvalinate, tau-fluvalinate, furethrin, imiprothrin, metofluthrin, permethrin, biopermethrin, transpermethrin, phenothrin, prallethrin, profluthrin, pyresmethrin, resmethrin, bioresmethrin, cismethrin, tefluthrin, terallethrin, tetramethrin, tralomethrin và transfluthrin; chất trừ dịch hại pyrethroid ete như etofenprox, flufenprox, halfenprox, prothifenbut và silafluofen; chất trừ dịch hại pyrimidinamin như flufenimer

và pyrimidifen; chất trừ dịch hại pyrol như chlorfenapyr; chất trừ dịch hại axit tetronic như spirodiclofen, spiromesifen và spirotetramat; chất trừ dịch hại thioure như diafenthiuron; chất trừ dịch hại ure như flucofuron và sulcofuron; và chất trừ dịch hại chưa phân loại như AKD-3088, closantel, crotamiton, cyflumetofen, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquin, fenoxacrim, fenpyroxymat, FKI-1033, flubendiamit, HGW86, hydroxymethylnon, IKI-2002, isoprothiolan, malonoben, metaflumizon, metoxadiazon, nifluridid, NNI-9850, NNI-0101, pymetrozin, pyridaben, pyridalyl, Qcide, rafoxanit, rynaxypyr, SYJ-159, triarathen và triazamat và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Một số chất diệt nấm có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm: 2-(thioxanatometylthio)-benzothiazol, 2-phenylphenol, 8-hydroxyquinolin sulfat, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxystrobin, *Bacillus subtilis*, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb-isopropyl, muối benzylaminobenzen-sulfonat (BABS), bicarbonat, biphenyl, bismethiazol, bitertanol, blasticidin-S, borax, chế phẩm Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimat, canxi polysulfua, captafol, captan, carbendazim, carboxyn, carpropamit, carvon, cloneb, clothalonil, chlozolinat, *Coniothyrium minitans*, đồng hydroxit, đồng octanoat, đồng oxyclozua, đồng sulfat, đồng sulfat (hóa trị ba), đồng (I) oxit, cyazofamit, cyflufenamit, cymoxanil, cyproconazol, cyprodinil, đazomet, debacarb, diamoni etylenbis-(đithiocarbamat), dichlofluanid, diclophen, diclocymet, diclomezin, dichloran, diethofencarb, difenoconazol, difenzoquat ion, diflumetorim, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, diphenylamin, dithianon, dodmoph, dodmoph axetat, dodin, dodin dạng bazơ tự do, edifenphos, epoxyconazol, ethaboxam, etoxyquin, etridiazol, famoxadon, fenamidon, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamit, fenoxanil, fenciclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumorph, fluopicolid, floimid, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamit, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehyt, fosetyl, fosetyl-nhôm, fuberidazol, furalaxyl, furametpyr, guazatin, guazatin axetat, GY-81, hexaclobenzen, hexaconazol, hymexazol, imazalil, imazalil sulfat, imibenconazol, iminoctadin, iminoctadin triaxetat, iminoctadin tris(albesilat), ipconazol, iprobenfos, iprodion, iprovalicarb, isoprothiolan, kasugamycin, kasugamycin hydroclorua hydrat, kresoxym-metyl, mancopper, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronil, thủy ngân clorua, thủy ngân oxit, thủy ngân (I) clorua, metalaxyl, mefenoxam, metalaxyl-M, metam, metam-amoni, metam-kali, metam-natri,

metconazol, metasulfocarb, metyl iotua, metyl isothioxanat, metiram, metominostrobin, metrafenon, mildiomicin, myclobutanil, nabam, nitrothal-isopropyl, nuarimol, oethilidon, ofurace, axit oleic (axit béo), orysastrobin, oxadixyl, oxyn-đồng, oxpoconazol fumarat, oxycarboxyn, pefurazoat, penconazol, pencycuron, pentaclophenol, pentaclophenyl laurate, penthiopyrad, phenyl thủy ngân axetat, axit phosphonic, phthalid, picoxystrobin, polyoxyn B, polyoxyns, polyoxorim, kali bicarbonat, kali hydroxyquinolin sulfat, probenazol, prochloraz, procymidon, propamocarb, propamocarb hydroclorua, propiconazol, propineb, proquinazit, prothioconazol, pyraclostrobin, pyrazophos, pyributicarb, pyrifenox, pyrimetanil, pyroquilon, quinoclamin, quinoxifen, quintozen, chiết xuất *Reynoutria sachalinensis*, silthiofam, simeconazol, natri 2-phenylphenoxit, natri bicarbonat, natri pentaclophenoxit, spiroxamin, lưu huỳnh, SYP-Z071, dầu hắc ín, tebuconazol, tecnazene, tetraconazol, thiabendazol, thifluzamit, thiophanat-metyl, thiram, tiadinil, tolclofos-metyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazoxit, tricyclazol, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizol, triforin, triticonazol, validamycin, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamit, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)--N-(3,5-điclophenyl)-2-(metoximetyl)-suxinimit, 1,2-điclopropan, 1,3-điclo-1,1,3,3-tetrafloaxeton hydrat, 1-clo-2,4-đinitronaphtalen, 1-clo-2-nitropropan, 2-(2-heptadexyl-2-imidazolin-1-yl)etanol, 2,3-đihydro-5-phenyl-1,4-đithi-in 1,1,4,4-tetraoxit, 2-metoxymetyl thủy ngân axetat, 2-metoxymetyl thủy ngân clorua, 2-metoxymetyl thủy ngân silicat, 3-(4-clophenyl)-5-metylrođanin, 4-(2-nitroprop-1-enyl)phenyl thioxyanatm, ampropylfos, anilazin, azithiram, bari polysulfua, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutyl, benzamorf, binapacryl, bis(metyl thủy ngân) sulfat, bis(tributyltin) oxit, buthiobat, cadimi canxi đồng kẽm chromat sulfat, carbamorph, CECA, chlobenthiazon, chloraniformetan, chlorfenazol, chlorquinox, climbazol, đồng bis(3-phenylsalixylat), đồng kẽm chromat, cufraneb, đồng (II) hydrazinium sulfat, cuprobam, cyclafuramit, cypendazol, cyprofuram, decafentin, dichlon, dichlozolin, điclobutrazol, đimethirimol, đinocton, đinosulfon, đinoterbon, đipyrithion, đitalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, ethirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmexyclox, furophanat, glyođin, griseofulvin, halacrinat, Hercules 3944, hexylthiofos, ICIA0858, isopamphos, isovalerion, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, methfuroxam, metyl thủy

ngân dicyandiamit, metsulfovax, milneb, mucochloric anhydrit, myclozolin, N-3,5-điclophenyl-succinimide, N-3-nitrophenylitaconimit, natamycin, N-etylmercurio-4-toluensulfonanilit, niken bis(dimetyldithiocarbamat), OCH, phenyl thủy ngân dimetyldithiocarbamat, phenyl thủy ngân nitrat, phosdiphen, prothiocarb; prothiocarb hydroclorua, pyracarbolid, pyridinitril, pyroxychlor, pyroxyfur, quinaxetol; quinaxetol sulfat, quinazamit, quinconazol, rabenzazol, salicylanilit, SSF-109, sultropen, tecoram, thiadifluor, thicyofen, thiochlorfenphim, thiophanat, thioquinox, tioxyimid, triamiphos, triarimol, triazbutil, trichlamit, urbacid, XRD-563, và zarilamit, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Một số chất diệt cỏ có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm: chất diệt cỏ amit như allidochlor, beflubutamit, benzadox, benzipram, brombutit, cafenstrol, CDEA, chlorthiamit, cyprazol, dimethenamit, dimethenamid-P, điphenamit, epronaz, etnipromid, fentrazamit, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamit, isoxaben, napropamit, naptalam, pethoxamit, propyzamit, quinonamid và tebutam; anilit chất diệt cỏ như chloranocryl, cisanilit, clomeprop, cypromid, điflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidid, metamifop, monalid, naproanilit, pentanochlor, picolinafen và propanil; chất diệt cỏ arylalanin như benzoylprop, flamprop và flamprop-M; chất diệt cỏ cloaxetanilit như axetochlor,alachlor, butachlor, butenachlor, đelachlor, diethatyl, đimetachlor, metazachlor, metolachlor, S-metolachlor, pretilachlor, propachlor, propisochlor, prynachlor, terbuchlor, thenylchlor và xylachlor; chất diệt cỏ sulfonanilit như benzofluor, perfluidon, pyrimisulfan và profluazol; chất diệt cỏ sulfonamid như asulam, carbasulam, fenasulam and oryzalin; antibiotic chất diệt cỏ như bilanafos; chất diệt cỏ axit benzoic như chloramben, dicamba, 2,3,6-TBA và tricamba; chất diệt cỏ axit pyrimidinylxybenzoic như bispyribac và pyriminobac; chất diệt cỏ axit pyrimidinylthiobenzoic như pyriethiobac; chất diệt cỏ axit phthalic như chlorthal; chất diệt cỏ axit picolinic như aminopyralid, clopyralid và picloram; chất diệt cỏ axit quinolincarboxylic như quinclorac và quinmerac; chất diệt cỏ chứa arsen như axit cacodylic, CMA, DSMA, hexaflurat, MAA, MAMA, MSMA, kali arsenit và natri arsenit; chất diệt cỏ benzoylxyclohexandion như mesotrion, sulcotrion, tefuryltrion và tembotrion; chất diệt cỏ benzofuranyl alkylsulfonat như benfuresat và ethofumesat; chất diệt cỏ carbamat như asulam, carboxazol chlorprocarb, dichlormat, fenasulam, karbutilat và terbucarb; chất diệt cỏ carbanilat như barban, BCPC, carbasulam, carbetamit, CEPC,

chlorbufam, chlorpropham, CPPC, desmedipham, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etyl, propham và swep; chất diệt cỏ xyclohexen oxim như alloxylidim, butroxyđim, clethodim, cloproxyđim, xycloxyđim, profoxyđim, setoxyđim, tepraloxylidim và tralkoxyđim; chất diệt cỏ xyclopropylisoxazol như isoxachlortol và isoxaflutol; chất diệt cỏ đicarboxymit như benzfendizon, cinidon-etyl, flumezin, flumiclorac, flumioxazin và flumipropyn; chất diệt cỏ đinitroanilin như benfluralin, butralin, đinitramin, ethalfluralin, fluchloralin, isopropalin, metalpropalin, nitratin, oryzalin, pendimetalin, prodiamin, profluralin và trifluralin; chất diệt cỏ đinitrophenol như đinofenat, đinoprop, đinosam, đinoseb, đinoterb, DNOC, etinofen và medinoterb; chất diệt cỏ điphenyl ete như etoxyfen; chất diệt cỏ nitrophenyl ete như acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlometoxyfen, chlornitrofen, etnipromid, flodifen, floglycofen, flonitrofen, fomesafen, furyloxyfen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen và oxyfluorfen; đithiocarbamat chất diệt cỏ như đazomet và metam; chất diệt cỏ dạng béo chứa halogen như alorac, clopon, đalapon, flupropanat, hexacloaxeton, iđometan, metyl bromua, axit monocloaxetic, SMA và TCA; chất diệt cỏ imidazolinon như imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin và imazethapyr; chất diệt cỏ vô cơ như amoni sulfamat, borax, canxi clorat, đồng sulfat, ferrous sulfat, kali azit, kali xanat, natri azit, natri clorat và axit sulfuric; chất diệt cỏ nitril như brombonil, bromxynil, cloxynil, đichlobenil, iđobonil, ioxynil và pyraclonil; chất diệt cỏ photpho hữu cơ như amiprofos-metyl, anilofos, bensulid, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamin, glufosinat, glyphosat và piperophos; chất diệt cỏ phenoxy như bromfenoxym, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, đifenopenten, đisul, erbon, etnipromid, fenteracol và trifopsim; chất diệt cỏ phenoxyaxetic như 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-thioetyl and 2,4,5-T; chất diệt cỏ phenoxybutyric như 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB và 2,4,5-TB; chất diệt cỏ phenoxypropionic như cloprop, 4-CPP, đichlorprop, đichlorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop và mecoprop-P; chất diệt cỏ aryloxyphenoxypropionic như chlorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, điclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenthiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxyfop, haloxyfop-P, isoxapyrifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P và trifop; chất diệt cỏ phenylendiamin như đinitramin và prodiamin; chất diệt cỏ pyrazolyl như benzofenap, pyrazolynat, pyrasulfotol, pyrazoxyfen, pyroxasulfon và topramezon; chất diệt cỏ pyrazolyiplpietyl như fluazolat và pyraflufen; chất diệt cỏ pyridaziii như credazin, pyridafol và pyridat; chất diệt cỏ

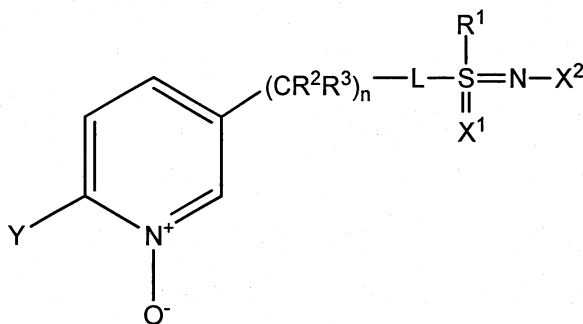
pyridazitiott như brompyrazon, chloridazon, đimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon và pydanon; chất diệt cỏ pyridini như aminopyralid, cliodinat, clopyralid, dithiopyr, fluroxypyr, haloxyđin, picloram, picolinafen, pyriclor, thiazopyr và triclopyr; chất diệt cỏ pyrimidindiamiti như iprymidam và tioclorim; chất diệt cỏ amoni bậc bốn như cyperquat, diethamquat, đifenzoquat, điquat, morfamquat và paraquat; chất diệt cỏ thiocarbamat như butylat, xycloat, đi-allat, EPTC, esprocarb, ethiolat, isopolinat, methiobencarb, molinat, orbencarb, pebulat, prosulfocarb, pyributicarb, sulfallat, thiobencarb, tiocarbazil, tri-allat và vernolat; chất diệt cỏ thiocarbonat như đimexano, EXD và proxan; chất diệt cỏ thioure như methiuron; chất diệt cỏ triazin như đipropetryn, triaziflam và trihydroxitriazin; chất diệt cỏ clotriazin như atrazin, chlorazin, cyanazin, cyprazin, eglinazin, ipazin, mesoprazin, procyazin, proglinazin, propazin, sebuthylazin, simazin, terbuthylazin và trietazin; chất diệt cỏ metoxitriazin như atraton, methometon, prometon, secbumeton, simeton và terbumeton; chất diệt cỏ metylthiotriazin như ametryn, aziprotryn, xanatryn, đesmetryn, đimetametryn, methoprotryn, prometryn, simetryn và terbutryn; chất diệt cỏ triazinon như ametrđion, amibuzin, hexazinon, isomethiozin, metamitron và metribuzin; chất diệt cỏ triazol như amitrol, cafenstrol, epronaz và flupoxam; chất diệt cỏ triazolon như amicarbazon, bencarbazon, carfentrazon, flucarbazon, propoxycarbazon, sulfentrazon và thiencarbazon-metyl; chất diệt cỏ triazolopyrimidin như cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam và pyroxsulam; chất diệt cỏ uracil như butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil và terbacil; 3-phenyluracil; chất diệt cỏ ure như benzthiazuron, cumyluron, cycluron, dichloralure, điflufenzopyr, isonoruron, isouron, metabenzthiazuron, monisouron và noruron; chất diệt cỏ phenylure như anisuron, buturon, chlorbromuron, chloreturon, clotoluron, cloxuron, đaimuron, đifenoxuron, đimefuron, điuron, fenuron, fluometuron, fluothiuron, isoproturon, linuron, methiuron, metyldymron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, phenobenzuron, siduron, tetrafluron và thiđiazuron; chất diệt cỏ pyrimidinylsulfonylure như amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, chlorimuron, xyclosulfamuron, etoxysulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupyrsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, orthosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pyrazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron và trifloxysulfuron; chất diệt cỏ triazinylsulfonylure như chlorsulfuron, cinosulfuron, ethametsulfuron, iodosulfuron,

metsulfuron, prosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron và tritosulfuron; chất diệt cỏ thiadiazolylure như buthiuron, ethidimuron, tebuthiuron, thiazafluron và thidiazuron; và chất diệt cỏ chưa phân loại như acrolein, allyl alcohol, azafenidin, benazolin, bentazon, benzobixyclon, buthidazol, canxi xyanamid, cambendichlor, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazol, chlorflurenol, cinmetylin, clomazon, CPMF, cresol, ortho-diclobenzen, dimepiperat, endothal, flomidin, fluridon, flurochloridon, flurtamon, fluthiacet, indanofan, metazol, metyl isothioxanat, nipyraclufen, OCH, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefon, pentaclophenol, pentoxazon, phenyl thủy ngân axetat, pinoxaden, prosulfalin, pyribenzoxym, pyriftalid, quinoclamín, rhodethanil, sulglycapin, thidiazimin, tridiphan, trimeturon, tripropindan và tritac.

Mặc dù sáng chế đã được minh họa chi tiết bằng phần mô tả nêu trên, nhưng không có nghĩa là sáng chế bị giới hạn ở phần mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng mới chỉ một số phương án của sáng chế được mô tả và toàn bộ các phương án thay đổi và biến đổi đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng mặc dù việc sử dụng các thuật ngữ như “tốt hơn là”, “tốt hơn nếu”, “được ưu tiên” hoặc “được ưu tiên hơn nữa” được sử dụng trong phần mô tả nêu trên có nghĩa là các dấu hiệu để mô tả có thể được ưu tiên sử dụng nhiều hơn mong muốn, và nằm trong phạm vi của sáng chế và yêu cầu bảo hộ. Trong phần yêu cầu bảo hộ, khi các thuật ngữ như “một”, “ít nhất một” hoặc “ít nhất một phần” được sử dụng thì các thuật ngữ này không chỉ giới hạn yêu cầu bảo hộ với nghĩa là một” trừ khi có quy định khác. Khi các thuật ngữ “ít nhất một phần” và/hoặc “một phần” được sử dụng thì các thuật ngữ này có nghĩa là bao gồm một phần và/hoặc toàn bộ trừ khi có quy định khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó,

L là liên kết đơn hoặc R^1 , S và L liên kết với nhau tạo thành vòng 4, 5, hoặc 6 cạnh;

R^1 là (C_1-C_4) alkyl;

R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl, ethyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3 ;

Y là (C_1-C_4) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I;

X^1 là tùy ý và khi có mặt, thì X^1 là O;

X^2 là CN; và

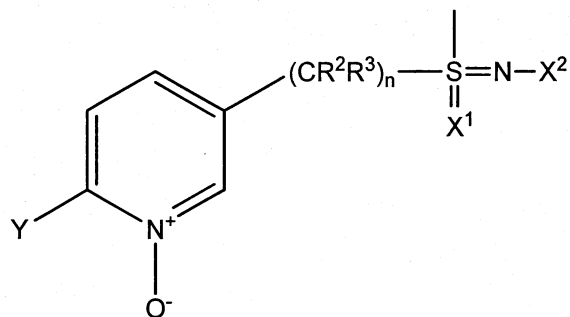
R^4 là (C_1-C_3) alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó có mặt X^1 .

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là CF_3 hoặc Cl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl hoặc ethyl.

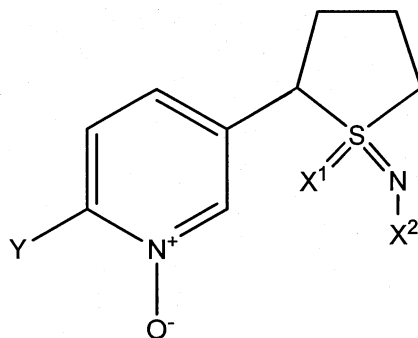
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^1 , X^2 , R^2 , R^3 , Y được xác định như nêu trên, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, R^1 là CH_3 , L là liên kết đơn, và hợp chất này có công thức cấu tạo như sau:



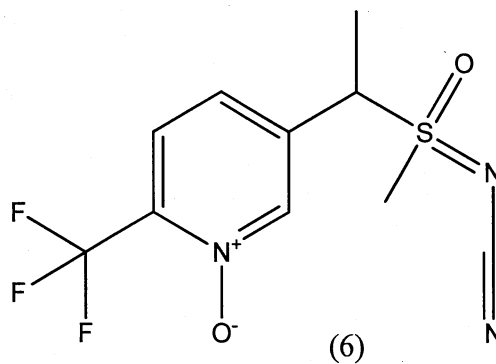
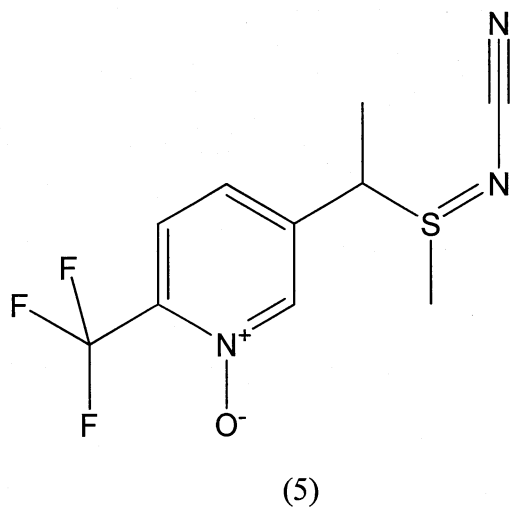
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó X^1 là O, X^2 là CN, Y là (C_1 - C_4) haloalkyl, R^2 và R^3 độc lập là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

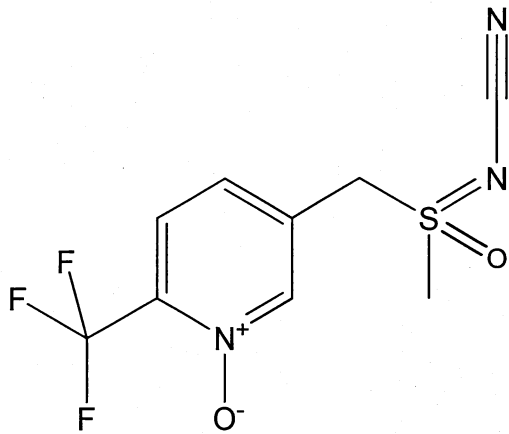
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó Y là CF_3 , R^2 và R^3 độc lập là hydro, metyl hoặc etyl, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^1 , X^2 , và Y được xác định như nêu trên, n bằng 0, R^1 , S và L liên kết với nhau tạo thành vòng no 5 cạnh, và hợp chất này có công thức cấu tạo như sau:

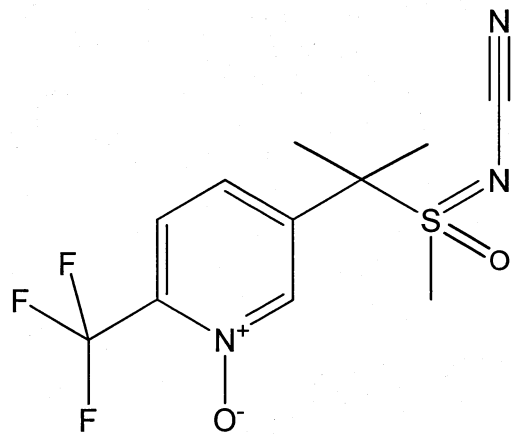


9. Hợp chất được chọn từ một trong số các hợp chất sau:

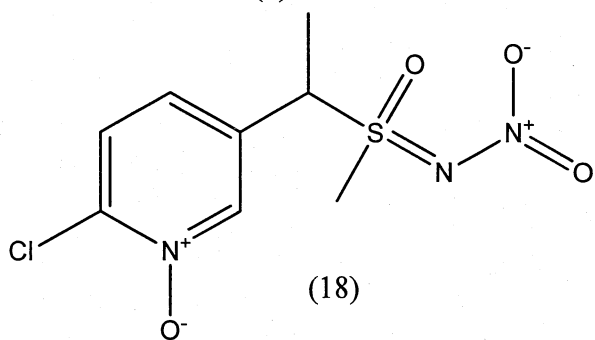




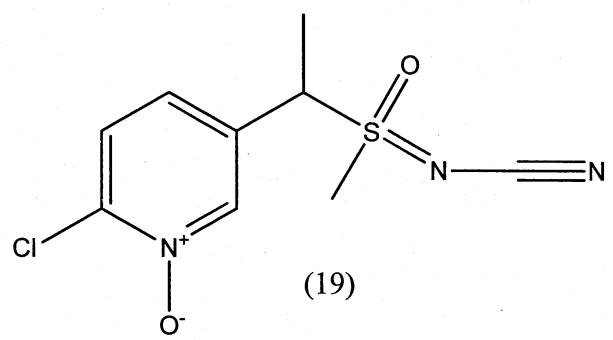
(9)



(10)

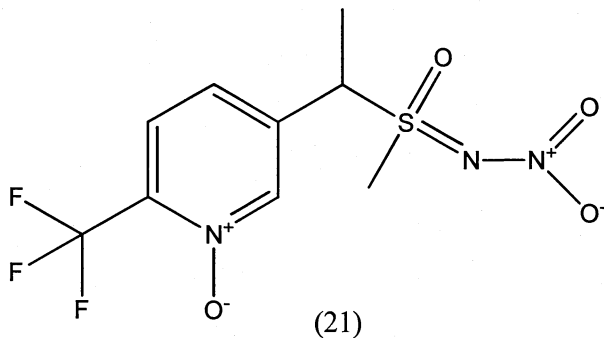


(18)



(19)

và



(21)

10. Chế phẩm kiểm soát dịch hại chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 9, và kết hợp với chất mang nông dụng.

11. Phương pháp kiểm soát dịch hại, bao gồm bước phun lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 9 lên vùng cần kiểm soát dịch hại, với điều kiện là vùng cần kiểm soát dịch hại này không phải là cơ thể người hoặc động vật.