



(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)



1-0026465

(51)⁷ A01N 47/40; C07F 9/24; A01N 43/54; (13) B
A01N 43/78; A01N 47/04; A01N 47/12;
A01N 47/28; A01N 51/00; A01N 57/32;
A01P 7/02; A01P 7/04; A61K 31/341;
A61K 31/381; A61K 31/426; A61K
31/44; A61K 31/4427; A61K 31/443;
A61K 31/4436; A61K 31/4439; A61K
31/50; C07C 233/05; C07C 233/12;
C07C 261/04; C07C 271/12; C07C
311/09; C07D 213/36; C07D 213/42;
C07D 237/12; C07D 277/20; C07D
277/32; C07D 307/14; C07D 333/20;
C07D 401/12; C07D 405/12; C07D
409/12; C07D 417/12; A01N 37/18;
A01N 43/40

(21) 1-2013-01015

(22) 26/08/2011

(86) PCT/JP2011/069352 26/08/2011

(87) WO/2012/029672 08/03/2012

(30) 2010-194584 31/08/2010 JP

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/06/2013 303A

(73) Meiji Seika Pharma Co., Ltd. (JP)

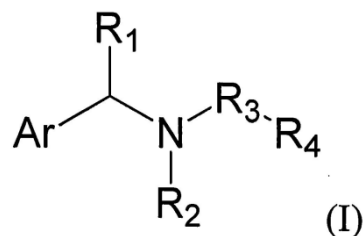
4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

(72) KAGABU Shinzo (JP); MITOMI Masaaki (JP); KITSUDA Shigeki (JP);
HORI KOSHI Ryo (JP); NOMURA Masahiro (JP); ONOZAKI Yasumichi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT AMIN VÀ TÁC NHÂN KIỂM SOÁT VẬT GÂY HẠI CHỨA DẪN
XUẤT AMIN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amin được thể hiện bằng công thức hóa học (I), trong đó, Ar là nhóm phenyl hoặc nhóm tương tự khác; R₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm tương tự khác; R₂ là nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl hoặc nhóm tương tự khác; R₃ là nhóm C₁₋₈ alkylen hoặc nhóm tương tự khác; R₄ là nguyên tử hydro hoặc nhóm tương tự khác và tác nhân kiểm soát vi sinh vật gây hại chứa ít nhất một trong số các dẫn xuất này. Người ta thấy rằng, dẫn xuất amin có hoạt tính tuyệt vời để sử dụng làm tác nhân kiểm soát các vật gây hại cho nông nghiệp và trồng trọt.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amin mới và tác nhân kiểm soát vật gây hại chứa dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cho đến nay, nhiều tác nhân kiểm soát vật gây hại đã được phát hiện.. Tuy nhiên, hiện nay vẫn có nhu cầu về thuốc trừ dịch mới, ví dụ, để đối mặt với vấn đề kháng thuốc trừ dịch và các mối quan tâm như sự tồn lưu của các tác dụng trừ dịch và độ an toàn tại thời điểm sử dụng.

Trong canh tác lúa nước ở Đông Á và đặc biệt là Đông Nam Á, như được thể hiện trong tài liệu phi sáng chế 1, thiệt hại do rầy có sức đề kháng về mặt hóa học đã được phát triển kháng lại các thuốc trừ sâu chính, bao gồm các neonicotinot như imidacloprit và các thuốc trừ dịch phenylpyrazol như fipronil đang nổi lên. Kết quả là, các tác nhân đặc hiệu với rầy mà có sức đề kháng phát triển là được mong đợi.

Liên quan đến các dẫn xuất amin chứa dị vòng, Tài liệu sáng chế 1 mô tả hợp chất monoalkylamin có nhóm xyano trên nguyên tử nitơ, và hoạt tính trừ sâu của các hợp chất này trên rệp. Tuy nhiên, không có phần mô tả cụ thể nào liên quan đến hợp chất dialkylamin, cũng không có phần nào đề cập đến hoạt tính kiểm soát trên vật gây hại khác ngoài rệp.

Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ dẫn xuất amin chứa nhóm 2,6-diclo-4-pyridyl và có nhóm carboxyl trên nguyên tử nitơ, cũng như là hoạt tính diệt nấm và hoạt tính trừ sâu của nó, nhưng không bộc lộ các dị vòng khác.

Trong tài liệu phi sáng chế 2 và 3, dẫn xuất amin mà chứa nhóm 6-clo-3-pyridyl và có nhóm axetyl trên nguyên tử nitơ được bộc lộ là chất chuyển hóa hoặc chất trung gian của phản ứng, nhưng không đề cập đến hoạt tính kiểm soát vật gây hại của nó. Tài liệu phi sáng chế 4 bộc lộ dẫn xuất amin mà chứa nhóm 6-clo-3-pyridyl và có trên nguyên tử nitơ nhóm N-metylcarbamoyl hoặc nhóm N-formylcarbamoyl, nhưng không đề cập đến hoạt tính kiểm soát vật gây hại của nó.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ nhiều hợp chất có cấu trúc vòng tương tự với cấu trúc vòng của hợp chất có công thức (Ie), nhưng chỉ nhắm đến việc sử dụng nó làm thuốc diệt cỏ; mà không đề cập đến việc kiểm soát vật gây hại.

Tài liệu sáng chế 4 mô tả công thức cấu trúc của hợp chất N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (Bảng 1, hợp chất số 3 trong Tài liệu sáng chế 4), nhưng không hề mô tả những gì liên quan đến phương pháp điều chế. Hợp chất này không được bao gồm trong danh sách các hợp chất mà hoạt tính kiểm soát vật gây hại được quan sát thấy (Bảng 2 và 3 trong Tài liệu sáng chế 4).

Tài liệu sáng chế 5 mô tả công thức cấu trúc của hợp chất N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (Bảng 7, ví dụ số 12 trong Tài liệu sáng chế 5), nhưng không hề mô tả những gì liên quan đến phương pháp điều chế. Hợp chất này không được bao gồm trong danh sách các hợp chất mà hoạt tính kiểm soát vật gây hại được mô tả trong các ví dụ thực hiện.

Tài liệu phi sáng chế 5 bộc lộ nhiều hợp chất có cấu trúc vòng tương tự với hợp chất có công thức (Ie) được nêu dưới đây, nhưng chúng chỉ được mô tả làm chất trung gian tổng hợp.

Tài liệu sáng chế 6 mô tả nhiều hợp chất có cấu trúc vòng tương tự với các hợp chất có công thức (Ie), nhưng không hề đề cập hay gợi ý hợp chất có cấu trúc imino axit trifloaxetic.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Nhật Bản số 2003-26661 (JP 2003-26661 A)

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO 2002/050035 (WO 2002-050035)

Tài liệu sáng chế 3: Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Châu Âu số 432600

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Nhật Bản số Hei 5-78323 (JP 5-78323 A)

Tài liệu sáng chế 5: Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Châu Âu số 268915

Tài liệu sáng chế 6: Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Châu Âu số 259738

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Pest Management Science, 64(11), 1115-1121 (2008)

Tài liệu phi sáng chế 2: Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58(4), 2419 (2010)

Tài liệu phi sáng chế 3: Pest Management Science, 61(8), 742 (2005)

Tài liệu phi sáng chế 4: Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 98(1), 57 (2010)

Tài liệu phi sáng chế 5: Chemische Berichte, 88, 1103-8 (1955)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

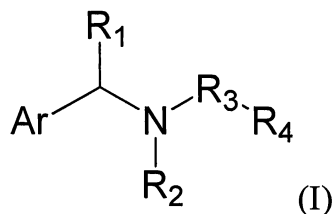
Do đó, mục đích của sáng chế là tạo ra tác nhân kiểm soát vật gây hại mới và nhờ đó, giải quyết được các vấn đề về thuốc trừ dịch đang tồn tại, trong lĩnh vực kiểm soát vật gây hại, như kháng lại thuốc trừ dịch, kháng lại tác dụng trừ dịch, và độ an toàn tại thời điểm sử dụng.

Mục đích chính của sáng chế là tạo ra thuốc trừ dịch, thuốc này có tác dụng kiểm soát tuyệt vời chống lại rầy của gạo lức, rầy của gạo lưng trắng và rầy của gạo mầm, tất cả các vật gây hại côn trùng chính ngày nay trong nền trồng lúa, nó có hoạt tính cao chống lại các loại rầy kháng thuốc trừ dịch, và nó làm giảm cơ hội tiếp xúc của người lao động với thuốc trừ dịch trong khi sử dụng, ví dụ, làm đất, xử lý hạt và xử lý hộp hạt giống và do đó có thể được sử dụng một cách toàn.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu ở phạm vi rộng để giải quyết các vấn đề nêu trên, kết quả là họ đã phát hiện ra dẫn xuất amin có công thức hóa học (I) có hoạt tính tuyệt vời làm tác nhân kiểm soát vật gây hại.

Do đó, sáng chế đề xuất:

(1) Tác nhân kiểm soát vật gây hại chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) sau đây hoặc muối của nó:



(trong đó, Ar là nhóm phenyl mà có thể được thế hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế;

R_1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_2 là nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, $CONR_6R_7$, nhóm C_{1-6} O,O'-alkylphosphoryl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro;

R_3 là nhóm C_{1-8} alkylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{2-8} alkenylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{2-8} alkynylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm phenylen mà có thể được thế, hoặc nhóm dị vòng hóa trị hai có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế; và

R_4 là nguyên tử hydro, nhóm xyano, nhóm phenyl mà có thể được thế, nhóm alkyl vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thế, dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thế, nguyên tử halogen, OR_5 , $OCOR_5$, $OCOOR_5$, COR_5 , $COOR_5$, SR_5 , SOR_5 , SO_2R_5 , $N-CO-OR_8$, $N-CO-SR_8$, $N-CS-OR_8$, $N-CS-SR_8$, $N-O-CO-R_8$, $O-CO-R_8$, $O-CO-OR_8$, $O-CO-SR_8$, $O-CS-OR_8$, $O-CS-SR_8$, $S-CS-OR_8$, $S-CS-SR_8$, $S-CO-OR_8$, $S-CO-SR_8$, $S-CS-R_8$, NR_9R_{10} , $O-CO-NR_9R_{10}$, $O-CS-NR_9R_{10}$, $S-CO-NR_9R_{10}$ hoặc $S-CS-NR_9R_{10}$;

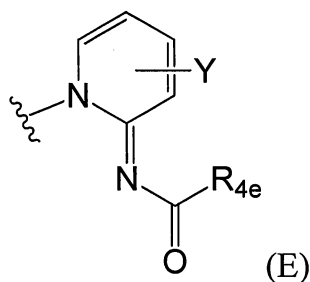
trong đó, R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, aryl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc aralkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen;

R_6 và R_7 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen;

R_8 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế, nhóm thế là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyloxycarbonyl, nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl, benzoyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C_{1-4} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyloxy hoặc nhóm C_{1-4} alkylthio;

R_9 và R_{10} độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm formyl, nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylcarbonyloxy, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm phenyl mà có thể được thế (nhóm thế là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-4} alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen), hoặc nhóm benzyl mà có thể được thế (nhóm thế là halogen, nhóm C_{1-4} alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc nhóm C_{1-4} alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen), R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành một vòng và là nhóm dị vòng alkyl có từ 3 đến 10 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc N, R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành một vòng và là dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và

N, R_2 , R_3 và R_4 có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức (E)



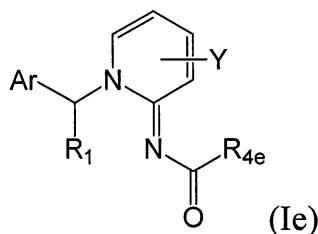
trong đó, Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro, và R_{4e} là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng halogen hoặc nhóm C_{1-6} alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen;

với điều kiện là nếu Ar là nhóm 2,6-diclo-4-pyridyl, thì R_2 không phải là nhóm C_{1-6} alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen).

(2) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (1), trong đó, Ar trong công thức (I) là nhóm 6-clo-3-pyridyl hoặc nhóm 5-clo-3-thiazolyl.

(3) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (1) hoặc (2), trong đó, R_2 trong công thức (I) là nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano.

(4) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (1), trong đó, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ie) dưới đây.



(5) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (4), trong đó, R_{4e} trong công thức (Ie) là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nguyên tử halogen.

(6) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (4), trong đó, Y trong công thức (Ie) là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

(7) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (4), trong đó, R_{4e} trong công thức (Ie) là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nguyên tử halogen, và Y là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

(8) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục (4), trong đó, hợp chất có công thức (Ie) là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit, N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-ylidin]-2,2,2-trifloaxetamit, N-[1-((6-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit, N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit, N-[1-(1-(6-clopyridin-3-yl)etyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit, N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit, 2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit, N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit và N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentaflopropanamit.

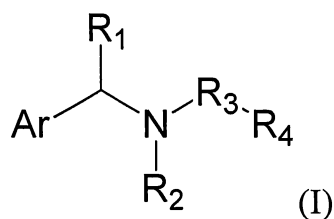
(9) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8), tác nhân này có hoạt tính kiểm soát vật gây hại trên ít nhất một loại vật gây

hại được chọn từ nhóm bao gồm vật gây hại có cánh vảy, vật gây hại có cánh nửa, vật gây hại cánh đuôi tơ, vật gây hại hai cánh, vật gây hại có cánh cứng, bọ chết và ve ký sinh trên động vật, và giun chỉ của chó.

(10) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9), trong đó, vật gây hại là vật gây hại cho nông nghiệp/trồng trọt hoặc vật gây hại ký sinh trên động vật.

(11) Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9), trong đó, vật gây hại là vật gây hại kháng thuốc trừ dịch.

(12) Dẫn xuất amin có công thức (I) sau đây hoặc muối của nó:



(trong đó, Ar là nhóm phenyl mà có thể được thế hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế;

R₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R₂ là nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, CONR₆R₇, nhóm C₁₋₆ O,O'-alkylphosphoryl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro;

R₃ là nhóm C₁₋₈ alkylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₂₋₈ alkenylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₂₋₈ alkynylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm phenylen mà có thể được thế, hoặc nhóm dị vòng hóa trị hai có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế; và

R₄ là nguyên tử hydro, nhóm xyano, nhóm phenyl mà có thể được thế, nhóm alkyl vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thế, dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thế, nguyên tử halogen, OR₅, OCOR₅, OCOOR₅, COR₅, COOR₅, SR₅, SOR₅, SO₂R₅, N-CO-OR₈, N-CO-SR₈, N-CS-OR₈, N-CS-SR₈, N-O-CO-R₈, O-CO-R₈, O-CO-

OR₈, O-CO-SR₈, O-CS-OR₈, O-CS-SR₈, S-CS-OR₈, S-CS-SR₈, S-CO-OR₈, S-CO-SR₈, S-CS-R₈, NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CS-NR₉R₁₀, S-CO-NR₉R₁₀ hoặc S-CS-NR₉R₁₀;

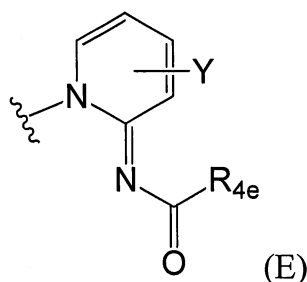
trong đó, R₅ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, aryl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc aralkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen;

R₆ và R₇ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen;

R₈ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế, nhóm thế là nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₄ alkyloxycarbonyl, nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl, benzoyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₄ alkyloxy hoặc nhóm C₁₋₄ alkylthio;

R₉ và R₁₀ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm phenyl mà có thể được thế (nhóm thế là nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen), hoặc nhóm benzyl mà có thể được thế (nhóm thế là halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc nhóm C₁₋₄ alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen), R⁹ và R¹⁰ cùng nhau tạo thành một vòng và là nhóm dị vòng alkyl có từ 3 đến 10 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc N, R₉ và R₁₀ cùng nhau tạo thành một vòng và là dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và

nếu Ar là nhóm pyridyl, nhóm này có thể được thế hoặc nhóm pyrimidyl mà có thể được thế, N, R₂, R₃ và R₄ có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức (E)



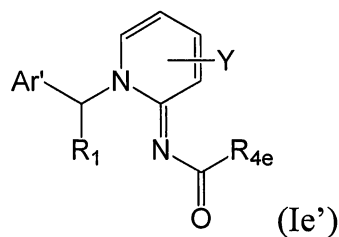
trong đó, Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro, và R_{4e} là nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng halogen hoặc nhóm C₁₋₆ alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen;

với điều kiện là nếu Ar là nhóm 2,6-diclo-4-pyridyl, thì R₂ không phải là nhóm C₁₋₆ alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, và nếu Ar là nhóm 6-clo-3-pyridyl, thì R₁ không phải là nguyên tử hydro, Y không phải là nhóm 5-metyl và R_{4e} không phải là nhóm CF₃).

(13) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (12), trong đó, Ar trong công thức (I) là nhóm 6-clo-3-pyridyl hoặc nhóm 5-clo-3-thiazolyl.

(14) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (12) hoặc (13), trong đó, R₂ trong công thức (I) là nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano.

(15) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (12), trong đó, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ie') dưới đây.



(trong đó, Ar' là nhóm pyridyl, nhóm này có thể được thế hoặc nhóm pyrimidyl mà có thể được thế; Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro; và R_{4e} là nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng halogen hoặc nhóm C₁₋₆ alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen;

với điều kiện là nếu Ar' là nhóm 6-clo-3-pyridyl, thì R₁ không phải là nguyên tử hydro, Y không phải là nhóm 5-metyl và R_{4e} không phải là triflometyl).

(16) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (15), trong đó, R_{4e} trong công thức (Ie') là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nguyên tử halogen.

(17) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (15), trong đó, Y trong công thức (Ie') là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

(18) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (15), trong đó, R_{4e} trong công thức (Ie') là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nguyên tử halogen và Y là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

(19) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục (15), trong đó, hợp chất có công thức (Ie') là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-ylidin]-2,2,2-trifloaxetamit,

N-[1-((6-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

N-[1-(1-(6-clopyridin-3-yl)etyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,

2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,

N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit

và

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentaflopropanamit.

(20) Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (12) đến (19), tác nhân này có hoạt tính kiểm soát vật gây hại trên ít nhất một loại vật gây hại được chọn từ nhóm bao gồm vật gây hại có cánh vảy, vật gây hại có cánh nửa, vật gây hại cánh đuôi tơ, vật gây hại hai cánh, vật gây hại có cánh cứng, bọ chết và ve ký sinh trên động vật, và giun chỉ của chó.

(21) Phương pháp kiểm soát vật gây hại, phương pháp này bao gồm bước bằng cách sử dụng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục bất kỳ trong số các mục từ

(1) đến (9) hoặc dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (12) đến (20).

(22) Phương pháp kiểm soát vật gây hại cho nông nghiệp/trồng trọt, phương pháp này bao gồm bước xử lý hạt giống, rễ, thân củ, thân (hành), thân rễ, đất của cây trồng, dung dịch dinh dưỡng trong nước, môi trường nuôi cấy thể rắn trong nước, hoặc chất mang để trồng cây, bằng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9) hoặc dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ (12) đến (20), nhờ đó làm cho hợp chất thâm nhập và dịch chuyển vào cây.

(23) Phương pháp theo mục (21), trong đó, vật gây hại là vật gây hại cho nông nghiệp/trồng trọt hoặc vật gây hại ký sinh trên động vật.

(24) Phương pháp theo mục (21), trong đó, vật gây hại là vật gây hại kháng thuốc trừ dịch.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Bằng cách sử dụng dẫn xuất amin theo sáng chế, có thể thực hiện hữu hiệu việc kiểm soát sâu tơ, sâu khoang, rệp, rầy hại thân lúa, bọ trĩ và nhiều loại vật gây hại khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép phân tích nhiễu xạ bột tia X trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ nhất.

FIG. 2 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng quét vi phân trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ nhất.

FIG. 3 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép phân tích nhiễu xạ bột tia X trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ hai.

FIG. 4 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng quét vi phân trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ hai.

FIG. 5 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng quét vi phân trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ ba.

FIG. 6 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép phân tích nhiễu xạ bột tia X trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ tư.

FIG. 7 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng quét vi phân trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ tư.

FIG. 8 là biểu đồ thể hiện kết quả của phép đo nhiệt lượng quét vi phân trên các tinh thể của N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit được điều chế bằng phương pháp điều chế thứ năm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong dẫn xuất amin có công thức hóa học (I) mà đóng vai trò làm hoạt chất của tác nhân kiểm soát vật gây hại được đề xuất theo sáng chế, thì Ar là nhóm phenyl mà có thể được thế hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế, và tốt hơn nó là dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế.

Các nhóm thế tiêu biểu bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xiano và nhóm nitro. Nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen là được ưu tiên.

Ví dụ minh họa về nhóm phenyl mà có thể được thế bao gồm nhóm phenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 3-xyanophenyl, 4-xyanophenyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 3,5-diclophenyl, 4-metylphenyl, 4-metoxypheyl, 3,5-dibromophenyl, 2,4-dibromophenyl, 4-flophenyl, 4-bromophenyl, nhóm 3-nitro-5-bromophenyl và nhóm 3,5-bistriflometylphenyl. Nhóm 4-nitrophenyl, nhóm 4-xyanophenyl hoặc nhóm 3,5-dibromophenyl là được ưu tiên.

Ví dụ minh họa về nhóm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế bao gồm pyridin, thiazol, tetrahydrofuran và furan. Nhóm 3-pyridyl và nhóm 3-thiazolyl là được ưu tiên. Nhóm 6-clo-3-pyridyl, nhóm 5-clo-3-thiazolyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl, 6-

bromo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 5,6-diclo-3-pyridyl hoặc 6-triflometyl-3-pyridyl là được ưu tiên hơn. Nhóm 6-clo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl hoặc 6-bromo-3-pyridyl là được đặc biệt ưu tiên.

Trong công thức hóa học (I), thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkyl” được thể hiện bằng R_1 là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon mà là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất phải bằng 3. Các ví dụ cụ thể bao gồm các nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl và nhóm xyclopropyl. Nhóm metyl hoặc nhóm etyl là được ưu tiên.

R_2 là nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thể bằng nguyên tử halogen, $CONR_6R_7$, nhóm C_{1-6} O,O'-alkylphosphoryl, trong đó nhóm alkyl có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro. C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thể bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano là được ưu tiên.

R_3 là nhóm C_{1-8} alkylen mà có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{2-8} alkenylen mà có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{2-8} alkynylen mà có thể được thể bằng nguyên tử halogen, nhóm phenylen mà có thể được thể, hoặc nhóm dị vòng hóa trị hai có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thể. Nhóm C_{1-8} alkylen mà có thể được thể bằng nguyên tử halogen là được ưu tiên.

R_4 là nguyên tử hydro, nhóm xyano, nhóm phenyl mà có thể được thể, nhóm alkyl vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thể, dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thể, nguyên tử halogen, OR_5 , $OCOR_5$, $OCOOR_5$, COR_5 , $COOR_5$, SR_5 , SOR_5 , SO_2R_5 , $N-CO-OR_8$, $N-CO-SR_8$, $N-CS-OR_8$, $N-CS-SR_8$, $N-O-CO-R_8$, $O-CO-R_8$, $O-CO-OR_8$, $O-CO-SR_8$, $O-CS-OR_8$, $O-CS-SR_8$, $S-CS-OR_8$, $S-CS-SR_8$, $S-CO-OR_8$, $S-CO-SR_8$, $S-CS-R_8$, NR_9R_{10} , $O-CO-NR_9R_{10}$, $O-CS-NR_9R_{10}$, $S-CO-NR_9R_{10}$ hoặc $S-CS-NR_9R_{10}$.

Ở đây, R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, aryl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc aralkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen.

R_6 và R_7 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen.

R_8 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế, nhóm thế là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyloxycarbonyl, nhóm C_{1-4} alkylcarbonyl, benzoyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C_{1-4} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyloxy hoặc nhóm C_{1-4} alkylthio.

R_9 và R_{10} độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm formyl, nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylcarbonyloxy, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm phenyl mà có thể được thế (nhóm thế là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-4} alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen), hoặc nhóm benzyl mà có thể được thế (nhóm thế là halogen, nhóm C_{1-4} alkyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc nhóm C_{1-4} alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen), R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành một vòng và là nhóm dị vòng alkyl có từ 3 đến 10 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc N, R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành một vòng và là dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon mà là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số nguyên tử halogen nhóm này có thể được thế là số của nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R_5 bao gồm nhóm metyl, etyl, n-propyl, diflometyl, triflometyl, clometyl và nhóm 2-trifloetyl.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₆ và R₇ bao gồm nhóm methyl, etyl, n-propyl, diflometyl, triflometyl, clometyl và nhóm 2-trifloetyl.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₈ bao gồm nhóm methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, n-pentyl, nhóm 2-trifloetyl và nhóm 2-cloetyl. Nhóm methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl hoặc n-pentyl là được ưu tiên.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₉ và R₁₀ bao gồm nhóm methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, n-pentyl, 2-trifloetyl và nhóm 2-cloetyl. Nhóm methyl hoặc nhóm etyl là được ưu tiên.

Nhóm alkyl trong thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₂, R₉ và R₁₀, thuật ngữ “C₁₋₆ alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen”, thuật ngữ “C₁₋₆ alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” và thuật ngữ “C₁₋₆ O,O'-alkylphosphoryl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₂, và thuật ngữ “C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₉ và R₁₀ là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon mà là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số nguyên tử halogen nhóm này có thể được thế là số của nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₂ bao gồm nhóm axetyl, etylcarbonyl, n-propylcarbonyl, difloaxetyl, trifloaxetyl, pentaflloaxetyl, cloaxetyl và tricloaxetyl. Nhóm trifloaxetyl là được ưu tiên.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₂ bao gồm nhóm metyloxycarbonyl, etyloxycarbonyl, n-propyloxycarbonyl, clometyloxycarbonyl và nhóm 2-trifloetyloxycarbonyl.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₂ bao gồm nhóm methylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, diflometylsulfonyl, triflometylsulfonyl, triclometylsulfonyl và nhóm 2-triflometylsulfonyl. Nhóm triflometylsulfonyl là được ưu tiên.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ O,O'-alkylphosphoryl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₂ bao gồm nhóm O,O'-dimethylphosphoryl và nhóm O,O'-diethylphosphoryl.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₅ bao gồm nhóm axetyl, etylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl và nhóm 2-cloetylcarbonyl.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₉ và R₁₀ bao gồm nhóm metyloxy carbonyl, etyloxy carbonyl, n-propyloxy carbonyl, isopropyloxy carbonyl và nhóm 2-cloetyloxy carbonyl.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₉ và R₁₀ bao gồm nhóm methylcarbonyloxy, etylcarbonyloxy, n-propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy và nhóm 2-cloetylcarbonyloxy.

Thuật ngữ “nhóm C₁₋₈ alkylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₃ là nhóm alkylen có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon mà là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số nguyên tử halogen nhóm này mà có thể được thế là số nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3. Ví dụ minh họa bao gồm nhóm metylen, etylen, propylen, butylen, flometylen, 1-cloetylen, 2-metyletylen, xyclopropylen, 2-xyclopropyletylen và nhóm 1,3-xyclopentylen. Nhóm metylen, etylen hoặc propylen là được ưu tiên. Nhóm etylen là được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ “nhóm C₂₋₈ alkenylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” mà được thể hiện bằng R₃ là nhóm alkenylen có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon mà là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số

nguyên tử halogen nhóm này có thể được thế là số của nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3. Ví dụ minh họa bao gồm nhóm vinylen, 1-propenylen, 2-flo-1-propenylen, 2-metyl-1-propenylen và 2-xyclohexen-1,4-ylen.

Thuật ngữ “nhóm C_{2-8} alkynylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” được thể hiện bằng R_3 là nhóm alkynylen có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số nguyên tử halogen nhóm này có thể được thế là số của nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3. Ví dụ minh họa bao gồm nhóm propynylen và butynylen. 1-Propynylen là được ưu tiên.

Thuật ngữ “phenylen mà có thể được thế” được thể hiện bằng R_3 là nhóm hóa trị hai mà từ đó hai trong số nguyên tử hydro trên vòng benzen được loại bỏ, và trong đó, các nhóm thế được minh họa bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyl nhóm này có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano và nhóm nitro. Ví dụ minh họa bao gồm nhóm phenylen, nhóm 4-flophenylen và nhóm 2-metylphenylen.

Thuật ngữ “nhóm hóa trị hai dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế” mà được thể hiện bằng R_3 là nhóm hóa trị hai mà từ đó hai trong số nguyên tử hydro trên dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được loại bỏ, và trong đó, các nhóm thế được minh họa bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyl nhóm này có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano và nhóm nitro. Ví dụ minh họa bao gồm nhóm 2-pyridinylen.

Các nhóm thế mà có thể được thế trong thuật ngữ “nhóm pyridyl mà có thể được thế” hoặc thuật ngữ “nhóm pyrimidyl mà có thể được thế” mà được thể hiện bằng Ar' trong hợp chất có công thức (Ie') được minh họa bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyl nhóm này có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm alkoxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano và nhóm nitro. Nguyên tử halogen là được ưu tiên.

Ví dụ được ưu tiên về Ar trong hợp chất có công thức (Ie) và về Ar' trong hợp chất có công thức (Ie') bao gồm nhóm 3-pyridyl, 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl, 6-

clo-5-flo-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 5,6-diclo-3-pyridyl, 6-triflometyl-3-pyridyl và nhóm 2-clo-5-pyrimidyl. Nhóm 6-clo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl hoặc 2-clo-5-pyrimidyl là được ưu tiên hơn.

Y trong hợp chất có công thức (Ie) và (Ie') là từ 1 đến 3 nhóm thế mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen” được thể hiện bằng Y trong hợp chất có công thức (Ie) và (Ie') là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số nguyên tử halogen nhóm này có thể được thế là số của nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3.

Ví dụ minh họa bao gồm nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, triflometyl và nhóm 2-cloetyl. Nhóm metyl là được ưu tiên.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen” được thể hiện bằng Y bao gồm nhóm metoxy, etoxy, trifluometyl và nhóm diflometyl.

Ví dụ được ưu tiên về Y là nguyên tử hydro và halogen. Nguyên tử hydrolà được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng nguyên tử halogen” được thể hiện bằng R_{4e} trong hợp chất có công thức (Ie) và (Ie') là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon mà là mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng. Giới hạn trên về số nguyên tử halogen mà được thế là số của nguyên tử hydro trên nhóm alkyl. Khi nhóm alkyl mạch nhánh hoặc mạch vòng được kể đến, rõ ràng rằng số nguyên tử cacbon ít nhất là 3.

Ví dụ minh họa bao gồm nhóm triflometyl, triclometyl, difloclo-metyl, diflometyl, diclometyl, dibromometyl, clometyl, difloetyl, dicloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentaflloetyl và nhóm difloxyclopropyl. Nhóm triflometyl, triclometyl, diclometyl, diflometyl, difloclo-metyl, clometyl hoặc nhóm pentaflloetyl là được ưu tiên. Nhóm

triflometyl, diflometyl, diflocloetyl, clometyl hoặc nhóm pentafloretyl là được ưu tiên hơn.

Ví dụ minh họa về thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkyloxy mà có thể được thế bằng halogen” được thể hiện bằng R_{4e} bao gồm nhóm metoxy, etoxy, isopropyloxy và triflometoxy.

Ví dụ được ưu tiên về R_{4e} là nhóm C_{1-6} alkyl nhóm này có thể được thế bằng halogen. Nhóm triflometyl, diflometyl, diflocloetyl, clometyl hoặc pentafloretyl là được ưu tiên hơn.

Muối của dẫn xuất amin có công thức hóa học (I) mà đóng vai trò làm hoạt chất trong tác nhân kiểm soát vật gây hại được đề xuất theo sáng chế là muối cộng axit được chấp nhận trong hóa học nông nghiệp và hóa học vật nuôi. Ví dụ minh họa bao gồm hydroclorua, nitrat, sulfat, phosphat và axetat.

Trong dạng được ưu tiên của hợp chất có công thức (I),

Ar là nhóm 4-nitrophenyl, 4-xyanophenyl, 3,5-dibromophenyl, 2,4-dibromophenyl, 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 5,6-diclo-3-pyridyl hoặc 6-triflometyl-3-pyridyl;

R_1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

R_2 là nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano;

R_3 là nhóm metylen, etylen, propylen hoặc 1-propynylen; và

R_4 là nguyên tử hydro, nhóm xyano, SR_5 (R_5 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng halogen), $S-CS-OR_8$ hoặc $S-CS-SR_8$ (R_8 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng halogen).

Các hợp chất được ưu tiên được minh họa bằng hợp chất có công thức (i) đến (iii) dưới đây.

(i) Các hợp chất trong đó:

Ar là nhóm 4-xyanophenyl, 4-nitrophenyl, 3,5-diclophenyl, 3,5-dibromophenyl, 2,4-dibromophenyl, 4-bromophenyl, 3-nitro-5-bromophenyl, 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl hoặc 6-triflometyl-3-pyridyl;

R₁ là nguyên tử hydro;

R₂ là nhóm triflometylsulfonyl;

R₃ là nhóm metylen, etylen hoặc 1-propynylen; và

R₄ là nguyên tử hydro hoặc nhóm xyano.

(ii) Các hợp chất trong đó:

Ar là nhóm 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl hoặc 6-triflometyl-3-pyridyl;

R₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

R₂ là nhóm xyano hoặc triflometylcarbonyl;

R₃ là nhóm etylen; và

R₄ là nguyên tử hydro, SR₅ (R₅ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng halogen), S-CS-OR₈ hoặc S-CS-SR₈ (R₈ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng halogen).

(iii) Các hợp chất có công thức (Ie).

Các hợp chất được ưu tiên đặc biệt được minh họa bằng hợp chất có công thức (i) đến (iii) dưới đây.

(i) Các hợp chất trong đó:

Ar là nhóm 4-xyanophenyl, 4-nitrophenyl, 3,5-diclophenyl, 3,5-dibromophenyl, 2,4-dibromophenyl, 4-bromophenyl, 3-nitro-5-bromophenyl, 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl hoặc 6-triflometyl-3-pyridyl;

R₁ là nguyên tử hydro;

R₂ là nhóm triflometylsulfonyl;

R₃ là nhóm metylen, etylen hoặc 1-propynylen; và

R₄ là nguyên tử hydro.

(ii) Các hợp chất trong đó:

Ar là nhóm 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl hoặc 6-triflometyl-3-pyridyl;

R₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl;

R₂ là nhóm xyano hoặc triflometylcarbonyl;

R₃ là nhóm etylen; và

R₄ là SR₅ (R₅ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng halogen), S-CS-OR₈ hoặc S-CS-SR₈ (R₈ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng halogen).

(iii) Các hợp chất có công thức (Ie).

Các dạng được ưu tiên của hợp chất có công thức (Ie) là các hợp chất trong đó:

Ar là nhóm 3-pyridyl, 6-clo-3-pyridyl, 5-clo-3-thiazolyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 5,6-diclo-3-pyridyl, 6-triflometyl-3-pyridyl hoặc 2-clo-5-pyrimidyl;

R₁ là nguyên tử hydro, nhóm methyl hoặc nhóm etyl;

Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm methyl; và

R_{4e} là nhóm triflometyl, triclometyl, diclometyl, diflometyl, difloclo-metyl, clometyl hoặc penta-floetyl.

Các hợp chất trong đó:

Ar là nhóm 6-clo-3-pyridyl, 6-flo-3-pyridyl, 6-clo-5-flo-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl hoặc 2-clo-5-pyrimidyl;

R₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl;

Y là nguyên tử hydro; và

R_{4e} là nhóm triflometyl, diflometyl, difloclo-metyl, clometyl hoặc penta-floetyl là được ưu tiên.

Hợp chất có công thức hóa học (I) mà đóng vai trò làm hoạt chất của tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế tốt hơn là hợp chất mà có hoạt tính kiểm soát (ví dụ, tỷ lệ chết của côn trùng hoặc tỷ lệ gục ít nhất là 30%, ít nhất là 50%, ít nhất là 80%, hoặc 100%) trong khi dùng cho lá ở 500ppm, xử lý làm ướt sũng đất trồng ở 0,1mg/giống cây, hoặc dùng cục bộ ở nồng độ 2µg/côn trùng (xem phần ví dụ thử nghiệm của sáng chế). Theo cách khác, hợp chất là hợp chất có hoạt tính kiểm soát

(tác dụng diệt côn trùng), như được xác định bằng cách đánh giá độ di chuyển của côn trùng, trong điều kiện xử lý ngâm rễ ở nồng độ 20µg/giống cây được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 15 hoặc trong điều kiện trồng trọt ở khoảng 3ppm như được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 21.

Trong ứng dụng cho lá, hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất có hoạt tính kiểm soát ở nồng độ thấp hơn 500ppm (ví dụ, 400ppm, 300ppm, 200ppm, 100ppm, 50ppm, 30ppm, 10ppm, 5ppm, 3ppm, 1,5ppm, 1,25ppm, 1ppm, hoặc 0,5ppm)

Trong việc xử lý làm ướt sũng đất, hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất có hoạt tính kiểm soát ở nồng độ thấp hơn 0,1mg/giống cây (ví dụ, 0,05mg/giống cây, 0,01mg/giống cây, 0,005mg/giống cây, hoặc 0,002mg/giống cây).

Trong việc dùng cục bộ, hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất có hoạt tính kiểm soát ở nồng độ thấp hơn 2µg/côn trùng (ví dụ, 1 µg/côn trùng, 0,5 µg/côn trùng, hoặc 0,2 µg/côn trùng).

Trong ứng dụng màng khô, hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất có hoạt tính kiểm soát ở nồng độ thấp hơn đây 200ppm (ví dụ, 100ppm, 50ppm, 30ppm, hoặc 10ppm).

Trong việc xử lý ngâm rễ, hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất có hoạt tính kiểm soát ở nồng độ thấp hơn đây 20µg/giống cây (ví dụ, 10µg/giống cây, 5µg/giống cây, 2µg/giống cây, 1µg/giống cây, 0,5µg/giống cây, 0,1µg/giống cây, 0,05µg/giống cây, 0,03µg/giống cây, hoặc 0,01µg/giống cây).

Ví dụ minh họa về các hợp chất theo sáng chế được nêu trong bảng từ 1 đến 5.

Bảng 1

C ₄ Hợp chất số	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
2	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
3	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₂ CH ₃
4	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
5	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCH ₃
6	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₃
7	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₃
8	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₂ CH ₃
9	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₃
10	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₂ CH ₃
11	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
12	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
13	(I)	H	CN	CH ₂	H
14	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
15	(I)	H	CN	CH(CH ₃)CH ₂	H
16	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂
17	(I)	H	CN	CH ₂	(I)
18	(I)	Me	CN	CH ₂ CH ₂	H
19	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
20	(I)	H	COMe	CH ₂ CH ₂	H
21	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
22	(I)	H	COOMe	CH ₂ CH ₂	H
23	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
24	(I)	H	COMe	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
25	(I)	H	COOPh	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
26	(I)	H	SOOPh	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
27	(I)	H	COOMe	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
28	(I)	H	SOOMe	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
29	(I)	H	CHO	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
30	(I)	H	COPh	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
31	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
32	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
33	(I)	H	PO(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
34	(I)	H	COCCL ₃	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
35	phenyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
36	3-pyridyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
37	4-4-clophenyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	H

Bảng 1 (Tiếp theo)

38	phenyl	H	CN	CH ₂	phenyl
39	phenyl	H	COMe	CH ₂ CH ₂	H
40	phenyl	H	COOMe	CH ₂ CH ₂	H
41	3-thienyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
42	(I)	H	CN	CH ₂ C≡C	H
43	(I)	H	CN	CH ₂ CH=CH	H
44	(I)	H	CN	CH ₂	phenyl
45	3-3-xyanophenyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
46	6-6-triflometyl-3-pyridyl 3-	I	CN	CH ₂ CH ₂	H
47	6- 3-6-triflometyl-3-pyridyl	I	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
48	6- 3-6-triflometyl-3-pyridyl	I	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
49	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-CH ₂ -(2-furanyl)
50	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-CH ₂ -phenyl
51	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SOO-phenyl
52	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-phenyl
53	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	O-phenyl
54	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	NHCOCH ₃
55	4-4-clophenyl	H	CN	CH ₂	4-4-clophenyl
56	(I)	H	CN	CH ₂	COOMe
57	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	phenyl
58	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	COO-phenyl
59	(I)	H	CN	CH ₂	CN
60	(I)	H	CN	CH (Me)	CN

Bảng 2

C _N Hợp chất số	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
61	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OCOMe
62	(I)	H	CN	CH ₂	SCH ₃
63	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OCOMe
64	(II)	H	CN	CH ₂	SCH ₃
65	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	COOMe
66	(II)	H	CN	CH ₂	cyclopropyl
67	(II)	H	CN	CH (Me) CH	SCH ₃
68	(I)	H	CN	2-thiiranylen	H
69	(I)	H	CN	2-oxiranylen	H
70	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	COOMe
71	(I)	H	CN	CH ₂	cyclopropyl
72	5,6-diclotometyl- 3-pyridyl		CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
73	(I)	Me	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
74	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
75	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
76	(I)	H	CN	3-tetrahydrothiophenyl ene	H
77	(I)	H	CN	CH (Me) CH	SCH ₃
78	6,6-flo-3-pyridyl P		CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
79	6,6-clo-5-flo- f3-pyridyl P		CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
80	6,6-clo-5-flo- f3-pyridyl P		CN	CH ₂ CH ₂	H
81	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CHF	H
82	(I)	H	CN	CH ₂ CHF	H
83	(I)	H	CN	CH ₂	(II)
84	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OTs
85	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSN (Et) CH ₂ Ph
86	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOEt
87	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOEt
88	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSN (Me) CH ₂ Ph
89	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CHF	H

Bảng 2 (Tiếp theo)

90	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOiPr
91	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSO-n-pentyl
92	(I)	Me	CN	CH ₂ CHF	H
93	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSO-n-Pr
94	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSO-n-Bu
95	(II)	H	CN	CH ₂ CF ₂	H
96	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
97	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
98	(I)	H	COCF ₂ Cl	CH ₂ CF ₂	H
99	(I)	H	COCCL ₃	CH ₂ CF ₂	H
100	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	OTs
101	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCSOEt
102	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCSO-n-Pr
103	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCSN(Et)CH ₂ Ph
104	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
105	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
106	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂	H
107	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
108	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
109	(I)	Et	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
110	(I)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
111	(I)	Et	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
112	(I)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
113	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-CH ₂ -(2-imidazolyl)
114	6-triflometyl-3-pyridyl	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
115	6-triflometyl-3-pyridyl	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
116	(II)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
117	(II)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
118	(II)	Et	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
119	(II)	H	CN	CH ₂ CH=CH	H
120	(II)	H	CN	CH ₂ C≡C	H

Bảng 3

C _q Hợp chất số N _c	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
121	(II)	H	CN	CH ₂	H
122	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
123	(II)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
124	2-pyridyl	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
125	(II)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
126	(II)	Et	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
127	(II)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
128	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
129	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
130	4-4-triflometyl- 3-3-pyridyl		COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
131	6-6-triflometyl- 3-3-pyridyl	i	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
132	4-pyridyl	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
133	3-pyridyl	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
134	2-pyridyl	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
135	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	H
136	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OTs
137	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOEt
138	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSN(CH ₂ Ph) Et
139	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S (=O) Ph
140	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
141	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
142	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	SOOPh
143	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OPh
144	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
145	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
146	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH=CH	H
147	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	Ph
148	4-4-flometyl-3-pyridyl	i	CN	CH ₂ CH ₂	H
149	4-4-bromo-3-pyridyl	i	CN	CH ₂ CH ₂	H
150	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	NMe ₂
151	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	NMe ₂
152	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ C≡C	H
153	3-3-clo-4-pyridyl	i	CN	CH ₂ CH ₂	H

Bảng 3 (Tiếp theo)

154	3-3-clo-2-pyridyl	I	CN	CH ₂ CH ₂	H
155	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
156	(II)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
157	6-6-clo-3-pyridazyl P}	I	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
158	3,3,5-diclophenyl	I	CN	CH ₂ CH ₂	H
159	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	CN
160	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	COOMe
161	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CN ₂	COOH
162	4-4-flophenyl	I	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
163	(II)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
164	4-4-metylphenyl	I	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
165	6-6-triflometyl- 3-3-pyridyl	I	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
166	2-pyridyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
167	6-6-clo-5-flo-3-pyridyl 3-	I	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
168	3-pyridyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
169	4-pyridyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
170	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
171	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
172	(II)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
173	6-6-flo-3-pyridyl	I	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
174	6-bromo-3-pyridyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
175	3,3,5-diclophenyl	le	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
176	3,3,5-diclophenyl	I	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
177	phenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
178	(I)	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
179	(I)	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
180	3-3-clophenyl	I	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H

Bảng 4

C ₄ Hợp chất số N _o	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
181	4-4-clophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
182	3-3-xyanophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
183	4-nitrophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
184	3,3,5-diclophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
185	4-4-metylphenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
186	4-4-xyanophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
187	4-4-metoxypheyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
188	4-4-flophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
189	3,5-dibromophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
190	4-bromophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
191	3,3,5-dimetylphenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
192	3-nitrophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
193	2,4-dibromophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
194	3-nitro-5-bromophenyl	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
195	3,3,5-bistriflometylphenyl bi	i	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
196	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ COOCH ₃
197	(II)	Me	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₂ CH ₃
198	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ OMe
199	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ SMe
200	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CO- (4-methylphenyl)
201	3-tetrahydrofuranyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
202	3-tetrahydrofuranyl	H	CN	CH ₂ CH ₂	SMe
203	(I)	H	COPh	CH ₂ CH ₂	H
204	(I)	H	COCH ₂ CH ₃	CF ₂	H
205	(I)	H	CONH ₂	CH ₂ CH ₂	H
206	(I)	H	CONHMe	CH ₂ CH ₂	H
207	(I)	H	CONMe ₂	CH ₂ CH ₂	H
208	(I)	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂	H
209	(I)	H	COCClF ₂	CH ₂ CH ₂	H
210	(I)	H	CN	phenylene	H
211	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂	H
245	(I)	H	COMe	CH ₂	CN
246	(I)	H	COCF ₃	CH ₂	CN

(I): 6-clo-3-pyridazyl

(II): 5-clo-3-thiazol

Bảng 5

CHợp chất số	Ar	R ₁	R _{4e}	Y
212	(I)	H	CF ₃	H
213	(II)	H	CF ₃	H
214	(I)	H	OCH ₃	H
215	(I)	H	CF ₃	5-Cl
216	(I)	H	CF ₃	5-F
217	(I)	H	CF ₃	4-Cl
218	(II)	H	CF ₃	5-Cl
219	(II)	H	CF ₃	5-F
220	(II)	H	CF ₃	4-Cl
221	(I)	H	CF ₃	3-Me
222	(I)	H	CF ₃	4-Me
223	(I)	H	CF ₃	5-Me
224	phenyl	H	CF ₃	H
225	44-clophenyl	H	CF ₃	H
226	3-pyridyl	H	CF ₃	H
227	66-clo-5-flo-3-pyridyl	H	CF ₃	H
228	66-triflometyl-3-pyridyl	H	CF ₃	H
229	66-flo-3-pyridyl	H	CF ₃	H
230	55,6-diclo-3-pyridyl	H	CF ₃	H
231	6-bromo-3-pyridyl	H	CF ₃	H
232	(I)	H	CF ₃	4-F
233	(I)	H	CF ₃	3-F
234	(I)	H	CHCl ₂	H
235	(I)	H	CCl ₃	H
236	(I)	H	CH ₂ Cl	H
237	(I)	Me	CF ₃	H
238	(I)	H	CHF ₂	H
239	(I)	H	CF ₂ Cl	H
240	(I)	H	CHClBr	H
241	(I)	H	CHBr ₂	H
242	(I)	H	CF ₂ CF ₃	H
243	22-clo-5-pyrimidinyl	H	CF ₃	H
244	(I)	H	CH ₂ Br	H

Các hợp chất được ưu tiên nhất là các hợp chất sau đây xuất hiện trong bảng 5:

Hợp chất số 212: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

Hợp chất số 227: N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

Hợp chất số 229: N-[1-((6-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

Hợp chất số 231: N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

Hợp chất số 237: N-[1-(1-(6-clopyridin-3-yl)etyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,

Hợp chất số 238: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,

Hợp chất số 239: 2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,

Hợp chất số 242: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentaflopropanamit, và

Hợp chất số 243: N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit.

Hợp chất số 212 trong bảng 5, N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit, có các đặc tính vật lý sau đây. Các đặc tính này không được bộc lộ trong bất kỳ giải pháp đã biết nào.

(a) Trong phép phân tích nhiễu xạ bột tia X, hợp chất có đỉnh góc nhiễu xạ ít nhất tại các góc nhiễu xạ sau đây (2θ): $8,6 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $17,5 \pm 0,2^\circ$, $18,3 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, $30,9 \pm 0,2^\circ$, $35,3 \pm 0,2^\circ$

(b) Trong phép đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC), hợp chất có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 155 đến 158°C .

Ví dụ về các loại vật gây hại mà tác nhân kiểm soát vật gây hại tác dụng lên nó chứa ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế có công thức hóa học (I) có tác dụng kiểm soát được đưa ra dưới đây.

Ví dụ về vật gây hại cho nông nghiệp/trồng trọt bao gồm vật gây hại có cánh vảy (ví dụ, sâu khoang, sâu cắn gié cải bắp, sâu cắn gié, sâu bướm cải bắp, sâu tơ, sâu cắn gié củ cải đường, sâu đục thân lúa, sâu cuốn lá cỏ, sâu róm xanh hại lúa, bướm ngài cuốn lá, bướm ngài cá tuyết, bướm ngài đục lá, bướm ngài bụi cỏ phương Đông, các vật gây hại thuộc giống *Agrotis* (*Agrotis spp.*), các vật gây hại thuộc giống *Helicoverpa* (*Helicoverpa spp.*), và các vật gây hại thuộc giống *Heliothis* (*Heliothis spp.*)), vật gây hại có cánh nửa (ví dụ, rệp (*Aphididae*, *Adelgidae*, *Phylloxeridae*) như rệp đào xanh, rệp hại bông, *Aphis fabae*, rệp hại lá ngô, rệp hại gân lá, rệp hại địa hoàng, *Aphis craccivora*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum avenae*, *Methopolophium dirhodum*, rệp hại ngũ cốc, *Schizaphis graminum*, rệp hại cải bắp, rệp hại củ cải, rệp hại mơ trên châu, rệp hại táo đỏ, rệp táo có lông, *Toxoptera aurantii* và rệp hại chanh nâu; rầy xanh đuôi đen như rầy xanh đuôi đen lúa xanh và rầy xanh đuôi đen cây chè xanh; rầy như rầy nâu nhỏ và rầy cây lúa lưng trắng; bọ xít như bọ xít đốm trắng, bọ xít xanh phương Nam, bọ xít xanh cánh nâu và bọ lá hại lúa; ruồi trắng (*Aleyrodidae*) như ruồi trắng lá bạc, ruồi trắng khoai lang và ruồi trắng nhà kính; và côn trùng có vảy như *Pseudococcus comstocki*, rệp sáp hại chanh, rệp hại cây đào trắng và rệp đỏ California (ví dụ, *Diaspididae*, *Margarodidae*, *Ortheziidae*, *Acleridae*, *Dactylopiidae*, *Kerridae*, *Pseudococcidae*, *Coccidae*, *Eriococcidae*, *Asterolecaniidae*, *Beesonidae*, *Lecanodiaspididae*, *Cerococcidae*)), vật gây hại có cánh cứng (ví dụ, mọt nước hại lúa, mọt hại đậu adzuki, mọt bột vàng, sâu hại rễ ngô phương Tây, sâu hại rễ ngô phương Nam, bọ da chứa đồng, bọ cánh cứng hại đậu tương, bọ nhậy có sọc, bọ ăn lá cây bí, bọ cánh cứng hại khoai tây Colorado, bọ ăn lá hại lúa, bướm ngài cá tuyết ấu trùng và bọ cánh cứng có sừng dài), động vật gây hại thuộc bộ *Acarina* (ví dụ, ve nhện hai đốm, ve nhện Kanzawa và *Panonychus citri*), vật gây hại bộ cánh màng (ví dụ, ong cắn lá), vật gây hại bộ cánh thẳng (ví dụ, châu chấu), vật gây hại hai cánh (ví dụ, ruồi và ruồi đục lá), vật gây hại cánh đuôi tơ (ví dụ, bọ trĩ dưa hấu và bọ trĩ hoa phương Tây), và giun tròn ký sinh trên thực vật (giun tròn nốt rỗ, giun tròn gây tổn thương rỗ, giun tròn đầu trắng của gạo và giun tròn gõ thông).

Ví dụ về vật gây hại ký sinh trên động vật bao gồm bét (ví dụ, bét ngôi sao cô đơn, bét Gulf Coast, bét bò, bét gỗ núi Rocky, bét West Coast, bét chó Mỹ, *Haemaphysalis campanulata*, *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis megaspinosa*, *Ixodes nipponensis*, *Ixodes ovatus*, bét chân đen phương Tây, *Ixodes persulcatus*, bét cây thầu dầu, bét chân đen, *Ornithodoros moubata* và bét chó nâu), *Cheyletidae* spp. (ví dụ, *Cheyletiella blackei* và *Cheyletiella yasguri*), bét demodex (ví dụ, *Demodex canis* và *Demodex cati*), *Psoroptidae* spp. (ví dụ, *Psoroptes communis*), bét gây ghẻ lở (ví dụ, *Chorioptes bovis* và *Otodectes cynotis*), *Dermanyssidae* spp. (ví dụ, *Ornithonyssus sylviae*), bét ký sinh, bét lông (ví dụ, *Menacanthus cornutus* và *Pterolichus obtusus*), *Trombiculidae* spp. (ví dụ, *Helicula miyagawai* và *Leptotrombidium akamusi*), bọ chét, (ví dụ, bọ chét mèo, dog chó, bọ chét trên đầu gà, bọ chét trên người và bọ chét trên chuột phương Đông), rận cắn (ví dụ, rận chó, rận gà), rận hút (ví dụ, rận lợn, rận hút ở chó, rận thân thể, *Pediculus humanus*, rận mu louse, rận giường chiếu thông thường), ruồi muscid, ruồi giòi, ruồi ngựa, con mòng, ruồi cát (ví dụ, ruồi cát cắn), ruồi xê xê, ruồi tabanid, muỗi aedin (ví dụ, muỗi Tiger và muỗi vàng gây sốt), muỗi culixin (ví dụ, *Culex pipiens pallens*), muỗi anophen, muỗi vằn cắn, muỗi kim trâu, bọ xít ăn sâu, kiến pha-ra-ông, giun tròn (ví dụ, *Strongyloididae*, *Ancylostomatoidea*, *Strongylida* (ví dụ, *Haemonchus contortus*, *Nippostrongylus brasiliensis*), *Trichostrongyloidea*, *Metastrongyloidea* (ví dụ, *Metastrongylus apr*, *Anriostongylus cantonesis*, *Aelurostrongylus abstrusus*), *Oxyuroidea*, *Haterakoidea* (ví dụ, *Ascaridiidae galli*), *Ascaridoidea* (ví dụ, *Anisakis simplex*, *Ascaris lumbricoides suum*, *Parascaris đương lượnguorum*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*), *Spirurida* (ví dụ, *Subuluroidea*, *Gnathostoma spinigerum*, *Physaloptea praeputialis*, *Ascarops strongylina*, *Draschia megastoma*, *Ascaria hamulosa*, *Dracunculus medinensis*), *Filaroidea* (ví dụ, *Dirofilaria immitis*, *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*), *Diectophymatoidea*, *Trichinelloidea* (ví dụ, *Trichuris vulpis*, *Trichinella spiralis*)), *Trematoda* (ví dụ, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola* spp.), *Acanthocephala*, *Cestoda* (ví dụ, *Pseudophyllidea* (ví dụ, *Spirometra erinaceieuropaei*), *Xyclophyllidea* (ví dụ, *Dipylidium caninum*)), và động vật nguyên sinh.

Vật gây hại cho sức khỏe, vật gây hại gây khó chịu, vật gây hại ngũ cốc khi bảo quản, vật gây hại thực phẩm khi bảo quản và vật gây hại trong phạm vi gia đình

bao gồm muỗi (ví dụ, muỗi Tiger và *Culex pipiens pallens*), gián (ví dụ, gián khói đen, *Periplaneta fuliginosa*, và gián Đức), rệp ngũ cốc (ví dụ, rệp ngũ cốc thông thường), các loại ruồi (ví dụ, ruồi nhà, Sarcophagidae spp., ruồi cát, ruồi hoa quả loại nhỏ và *Chironomidae* spp.), muỗi kim trâu, muỗi vằn cắn, côn trùng cánh màng (ví dụ, các loại kiến như *Camponotus japonicas* và kiến lửa, và ong bầu vàng như ong bầu vàng khổng lồ Nhật), động vật chân đốt thuộc bộ Isopoda (ví dụ, rận gỗ ráp, gián cầu tàu, rệp tròn), côn trùng cánh nửa (ví dụ, rận giường chiếu thông thường), động vật chân đốt thuộc dưới ngành *Myriapoda* (ví dụ, rết, *Chilopoda* spp., động vật nhiều chân), động vật chân đốt thuộc bộ *Araneae* (ví dụ, nhện săn), côn trùng cánh cứng (ví dụ, bọ cánh cứng sát đất), động vật chân đốt thuộc bộ *Collembola* (ví dụ, *Onychiurus folsomi*), côn trùng thuộc bộ *Dermaptera* (ví dụ, bọ đuôi nhắt khổng lồ), côn trùng thuộc bộ *Orthoptera* (ví dụ, *Stenopelmatidae* spp.), côn trùng thuộc bộ *Coleoptera* (ví dụ, mọt hại đậu adzuki, mọt gạo, mọt thóc lớn, bọ cánh cứng bột mì rỉ đỏ, nhện cánh cứng có dấu trắng, mọt atropot, bọ cánh cứng có vỏ, bọ cánh cứng dermestid, *Clophorus diadema*), côn trùng thuộc bộ *Lepidoptera* (ví dụ, bướm sâu đục thân, bướm phủ), *Hemipeplidae* spp., côn trùng thuộc bộ *Isoptera* (ví dụ, mối nhà, mối gỗ khô phương Tây, *Odontotermes formosanus*), và bộ *Thysanura* (ví dụ, cá vằn phương Đông).

Trong số đó, ví dụ được ưu tiên về vật gây hại mà việc sử dụng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế thích hợp trên nó có thể được thực hiện bao gồm vật gây hại có cánh vảy, vật gây hại có cánh nửa, vật gây hại cánh đuôi tơ, vật gây hại hai cánh, vật gây hại có cánh cứng, bọ chết và ve ký sinh trên động vật, và giun chỉ của chó (ví dụ, ít nhất một loại vật gây hại được chọn từ nhóm bao gồm sâu tơ, sâu khoang, rệp hại bông, rệp cây đào xanh, rầy nâu nhỏ, rầy gạo lức, rầy hại lúa lưng trắng, rầy xanh đuôi đen lúa xanh, rệp hại lá lúa, rệp xanh cánh nâu, bọ trĩ hoa phương Tây, bọ ăn lá hại lúa, mọt nước hại lúa, ruồi nhà, *Haemaphysalis longicornis* và giun chỉ của chó). Vật gây hại có cánh nửa, vật gây hại cánh cứng và bét là được ưu tiên. Rầy và rầy xanh đuôi đen lúa xanh là được đặc biệt ưu tiên.

Do đó, tác nhân kiểm soát vật gây hại được đề xuất theo sáng chế được minh họa bằng thuốc diệt côn trùng để sử dụng trong nông nghiệp và trồng trọt, tác nhân kiểm soát đối với ký sinh trùng bên trong động vật, tác nhân kiểm soát đối với ký sinh trùng bên ngoài động vật, tác nhân kiểm soát đối với vật gây hại liên quan đến vệ sinh,

tác nhân kiểm soát đối với vật gây hại gây khó chịu, tác nhân kiểm soát đối với ngũ cốc khi bảo quản/vật gây hại thực phẩm khi bảo quản, và tác nhân kiểm soát đối với vật gây hại trong phạm vi gia đình. Thuốc diệt côn trùng để sử dụng trong nông nghiệp và trồng trọt, tác nhân kiểm soát đối với ký sinh trùng bên trong động vật và tác nhân kiểm soát đối với ký sinh trùng bên ngoài động vật là được ưu tiên.

Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng, ngoài hợp chất có công thức hóa học (I), chất mang thích hợp cho phương pháp sử dụng dự định.

Khi tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế là tác nhân kiểm soát vật gây hại trong nông nghiệp, hoạt chất thường được trộn với chất mang rắn, chất mang lỏng, chất mang khí, chất hoạt động bề mặt, chất gây phân rã thích hợp và các tá dược khác, và tác nhân này được cung cấp ở dạng mong muốn bất kỳ, như dạng cô đặc có thể nhũ hóa, chế phẩm lỏng, dạng cô đặc huyền phù, dạng bột có thể được làm ẩm, dạng cô đặc có thể ép chảy, dạng bột, viên cốm, viên nén, dung dịch dầu, khí dung hoặc tác nhân dạng khói.

Ví dụ minh họa về chất mang rắn bao gồm bột đá talc, bentonit, đất sét, cao lanh, đất tảo, chất khoáng bón cây, cacbon trắng và canxi cacbonat.

Ví dụ minh họa về chất mang lỏng bao gồm rượu như metanol, n-hexanol và etylen glycol, keton như axeton, metyl etyl keton và xyclohexanon, hydrocacbon béo như n-hexan và kerosen, hydrocacbon thơm như toluen, xylen và metyl naphtalen, etc như dietyl ete, dioxan và tetrahydrofuran, este như etyl axetat, nitril như axetonitril và isobutyronitril, axit amit như dimetylformamit và dimetylxetamit, dầu thực vật như dầu đậu nành và dầu hạt bông, dimetylsulfoxit, và nước.

Ví dụ minh họa về chất mang khí bao gồm khí propan dạng lỏng, không khí, nito, cacbon dioxit và dimetyl ete.

Chất hoạt động bề mặt và chất gây phân rã mà có thể được sử dụng cho mục đích nhũ hóa, phân tán, kéo dài, dính và các mục đích tương tự khác bao gồm este của axit alkylsulfuric, muối của axit alkyl(aryl)sulfonic, polyoxyalkylen alkyl(aryl) ete, polyol este, và muối của axit ligninsulfonic.

Tá được mà có thể được sử dụng để làm cải thiện các đặc tính của chế phẩm bao gồm carboxymethylxenluloza, gôm arabic, polyetylen glycol và canxi stearat.

Các chất mang, chất hoạt động bề mặt, chất gây phân rã và tá được nêu trên có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp, nếu cần.

Hàm lượng hoạt chất có trong chế phẩm nêu trên, mặc dù không bị giới hạn cụ thể, thường nằm trong khoảng từ 1 đến 75% trọng lượng trong dịch cô đặc có thể nhũ hóa, từ 0,3 đến 25% trọng lượng trong bụi, từ 1 đến 90% trọng lượng trong bột có thể làm ẩm, và từ 0,5 đến 10% trọng lượng trong viên cốm.

Các hợp chất có công thức hóa học (I), chế phẩm chứa các hợp chất này, và hỗn hợp của các chất này với tác nhân kiểm soát vật gây hại khác có thể được ứng dụng một cách thích hợp cho, ví dụ, vật gây hại côn trùng, cây cối, chất nhân giống cây trồng (ví dụ, hạt giống, lá cây, rễ cây, mầm cây, và cây giống con), đất, dung dịch dinh dưỡng trong nước, môi trường rắn trong nước, hoặc buồng cần thiết để ngăn ngừa sự phá hoại của vật gây hại. Các cây trồng được đưa vào ứng dụng này bao gồm cả cây biến đổi gen.

Ứng dụng này có thể được thực hiện trước và sau sự phá hoại của vật gây hại.

Cụ thể, các hợp chất có công thức hóa học (Ie), chế phẩm chứa các hợp chất này, và hỗn hợp của chúng với các tác nhân kiểm soát vật gây hại khác, được ứng dụng ở mức liều hữu hiệu đối với đích được chọn từ nhóm bao gồm hạt giống, rễ, thân, củ, thân-rễ, cây mầm, cây giống con, đất, dung dịch dinh dưỡng trong nước và môi trường rắn trong nước, và do đó cho phép thâm nhập và di chuyển vào cây trồng, là có thể kiểm soát vật gây hại.

Trong trường hợp mà các đích ứng dụng nêu trên là hạt giống, rễ, thân, củ hoặc thân-rễ của cây, các ví dụ được ưu tiên về phương pháp ứng dụng là không bị giới hạn cụ thể với điều kiện việc thâm nhập và di chuyển là không bị cản trở và bao gồm, ví dụ, phương pháp ngâm, phương pháp phủ bụi, phương pháp bôi, phương pháp phun, phương pháp vẩy viên và phương pháp bao màng.

Trong trường hợp của hạt giống, ví dụ về phương pháp ứng dụng bao gồm ngâm, phủ bụi, bôi, phun, ứng dụng vẩy viên, bao màng và xông khói. Ngâm là phương pháp ngâm hạt giống vào trong dung dịch lỏng chứa tác nhân kiểm soát vật gây hại.

Phương pháp phủ bụi bao gồm phủ bụi khô, phương pháp này liên quan đến việc phủ tác nhân kiểm soát vật gây hại ở dạng bột lên hạt khô, và phủ bụi ướt, phương pháp này liên quan đến việc phủ tác nhân kiểm soát vật gây hại ở dạng bột vào hạt đã được làm ẩm một ít bằng nước. Các phương pháp khác là phương pháp bôi để sử dụng tác nhân kiểm soát vật gây hại ở dạng hỗn dịch lên bề mặt của hạt giống trong hỗn hợp, và phương pháp phun là để phun tác nhân kiểm soát vật gây hại lên bề mặt của hạt giống. Các phương pháp sử dụng khác bao gồm phương pháp vê viên, trong đó khi hạt giống được kết lại cùng với chất độn thành viên có kích cỡ và hình dạng đã cho, việc xử lý được thực hiện bằng cách trộn tác nhân kiểm soát vật gây hại với chất độn; phương pháp bao màng là phương pháp đòi hỏi việc bao hạt giống bằng màng chứa tác nhân kiểm soát vật gây hại; và phương pháp xông khói là phương pháp đòi hỏi việc xông hạt giống bằng tác nhân kiểm soát vật gây hại mà đã được khí hóa trong bình đậy kín.

Trong trường hợp ứng dụng cho cây mầm và cây giống con, các cây này có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng, nhờ việc xử lý toàn bộ hoặc xử lý một phần bằng cách ngâm, sau khi nảy mầm và sau khi trồi lên từ đất, nhưng trước khi cây ghép.

Trong trường hợp ứng dụng cho hạt giống, rễ, thân, củ hoặc thân-rễ, cần nhắc thêm là gieo trồng hoặc ngâm hạt giống, rễ, thân, củ hoặc thân-rễ trong thời gian thích hợp để cho phép thâm nhập và dịch chuyển tác nhân kiểm soát vật gây hại. Trong trường hợp này, thời gian và nhiệt độ mà tại đó việc ngâm được thực hiện có thể được xác định một cách thích hợp bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này theo mục đích của ứng dụng và loại và mức liều của hợp chất hóa học. Ngoài ra, thời gian thâm nhập và dịch chuyển không phải là vấn đề bị giới hạn cụ thể bất kỳ, và có thể, ví dụ là 1 giờ hoặc lâu hơn. Nhiệt độ trong suốt quá trình thâm nhập và dịch chuyển là, ví dụ, từ 5 đến 45°C.

Phương pháp ứng dụng cho đất trồng được minh họa bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế, chế phẩm chứa hợp chất này, hoặc viên cốm chứa hỗn hợp của các hợp chất này với các tác nhân kiểm soát vật gây hại khác, vào trong đất hoặc trên đất. Phương pháp ứng dụng cho đất được ưu tiên là phun, áp dụng vào dải, ứng dụng cho luống và xử lý lỗ trồng. Ở đây, xử lý phun là xử lý bề mặt trên toàn bộ diện tích bề mặt được xử lý, và bao hàm cả việc đưa máy móc tiếp theo vào đất trồng.

Phương pháp hữu hiệu khác để xử lý đất trồng liên quan đến việc ứng dụng bằng cách ngâm đất trồng bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế, chế phẩm chứa hợp chất này hoặc hỗn hợp của chúng với tác nhân kiểm soát vật gây hại khác mà được nhũ hóa hoặc được hòa tan trong nước.

Trong trường hợp ứng dụng cho dung dịch dinh dưỡng trong hệ dinh dưỡng nông nghiệp để tạo ra rau và các cây hoa, như trồng trọt môi trường rắn, bao gồm trồng cây trong nước, trồng trên cát, kỹ thuật màng dinh dưỡng (nutrient film technique: NFT) và kỹ thuật gieo mầm làm mọc len đá, rõ ràng rằng hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa chúng, hỗn hợp của các hợp chất này với tác nhân kiểm soát vật gây hại khác, có thể được áp dụng một cách trực tiếp vào môi trường trồng cây nhân tạo chứa chất khoáng bón cây hoặc môi trường rắn chứa thẩm nhân tạo để phát triển giống cây con.

Trong bước ứng dụng nêu trên, mức liều hữu hiệu của hợp chất có công thức (1) hoặc muối của nó, hoặc của hợp chất có công thức (Ie) hoặc muối của nó, tốt hơn nó là lượng thích hợp đối với hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (Ie) để thâm nhập và chuyển dịch trong bước thâm nhập và chuyển dịch tiếp theo.

Mức liều hữu hiệu này có thể được phân chia một cách thích hợp trong khi xem xét các yếu tố này như đặc tính của hợp chất, loại và lượng của đích ứng dụng, độ dài của bước thâm nhập và chuyển dịch tiếp theo, và nhiệt độ. Ví dụ, trong trường hợp ứng dụng cho hạt giống, mức liều của hợp chất có công thức (1) hoặc muối của nó, hoặc của hợp chất có công thức (Ie) hoặc muối của nó, tốt hơn nó là nằm trong khoảng từ 1g đến 10kg, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10g đến 1kg, trên mỗi 10kg hạt giống. Trong trường hợp ứng dụng cho đất trồng, mức liều của hợp chất có công thức (1) hoặc muối của nó, hoặc của hợp chất có công thức (Ie) hoặc muối của nó, tốt hơn nó là nằm trong khoảng từ 0,1g đến 10kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1g đến 10kg, trên mỗi 10 diện tích đất trồng. Trong trường hợp ứng dụng cho lá của cây trồng, mức liều của hợp chất có công thức (1) hoặc muối của nó, hoặc của hợp chất có công thức (Ie) hoặc muối của nó, tốt hơn nó là nằm trong khoảng từ 0,1g đến 10kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1g đến 1kg, trên mỗi 10 diện tích đất trồng.

Trong trường hợp mà tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế là tác nhân để kiểm soát vật gây hại ký sinh trên động vật, nó có thể được cho dưới dạng, ví dụ,

chế phẩm lỏng, dịch cô đặc có thể nhũ hóa, chế phẩm giọt hóa lỏng, dạng khí dung, chế phẩm dạng bột, viên nén, viên cốm, viên cốm mịn, dạng bụi, viên nang, chế phẩm nhai được, dạng để tiêm, viên đạn, kem, dạng dầu gội, nước rửa, chế phẩm nhựa, tác nhân khối hoặc dưới dạng môi độc. Dạng chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm lỏng để nhỏ giọt là được đặc biệt ưu tiên.

Ở dạng chế phẩm lỏng, các tá dược như tác nhân nhũ hóa thông thường, chất gây phân rã, chất giãn nở, tác nhân tạo ẩm, tác nhân tạo hỗn dịch, chất bảo quản và chất đẩy cũng có thể được bao gồm, ngoài tác nhân tạo màng thông thường mà cũng có thể được thêm vào. Chất hoạt động bề mặt mà có thể được sử dụng để nhũ hóa, phân rã, giãn nở, dính và quá trình tương tự khác bao gồm, xà phòng, polyoxyalkylen alkyl(aryl) ete, polyoxyetylen alkylallyl ete, polyoxyetylen este của axit béo, rượu cao và alkyl aryl sulfonat. Ví dụ về chất gây phân rã bao gồm casein, gelatin, polysaccarit, dẫn xuất lignin, đường và polyme tổng hợp tan trong nước. Ví dụ về chất giãn nở và tác nhân tạo ẩm bao gồm glyxerol và polyetylen glycol. Ví dụ về tác nhân tạo hỗn dịch bao gồm casein, gelatin, hydroxypropyl xenluloza và gôm arabic. Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm chất chống oxy hóa trên cơ sở phenol (ví dụ, BHT, BHA), chất chống oxy hóa trên cơ sở amin (ví dụ, diphenylamin), và chất chống oxy hóa trên cơ sở cơ lưu huỳnh. Ví dụ về chất bảo quản bao gồm metyl p-oxybenzoat, etyl p-oxybenzoat, propyl p-oxybenzoat và butyl p-oxybenzoat. Các chất mang, chất hoạt động bề mặt, chất gây phân rã và tá dược trên đây có thể được sử dụng, nếu cần, riêng rẽ hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, chất tạo hương và chất cường vận cũng có thể được thêm vào. Trong chế phẩm lỏng, lượng thích hợp đối với tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 1 đến 75% trọng lượng.

Chất mang được sử dụng để bào chế chế phẩm dạng kem được lấy làm ví dụ bằng các hydrocacbon không bay hơi (ví dụ, parafin lỏng), mỡ lỏng cừu được thêm vào cùng với nước và dầu, axit béo cao, este của axit béo, dầu thực vật, dầu silicon, và nước. Ngoài ra, tác nhân nhũ hóa, chất tạo ẩm, chất chống oxy hóa, chất tạo hương, borac và chất hấp thu tử ngoại cũng có thể được sử dụng, riêng rẽ hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng, nếu cần. Ví dụ về tác nhân nhũ hóa bao gồm sorbitan của axit béo, polyoxyetylen alkyl ete và polyoxyetylen của axit béo. Hàm lượng hoạt chất trong tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 70% trọng lượng là thích hợp trong chế phẩm dạng kem.

Trong trường hợp của viên nang, viên tròn hoặc viên nén, hoạt chất trong chế phẩm theo sáng chế được phân chia một cách thích hợp và được trộn với chất lỏng pha loãng hoặc chất mang như tinh bột, lactoza hoặc bột đá talc, ngoài chất gây phân rã như magie stearat và/hoặc chất gắn kết được thêm vào. Nếu cần, chế phẩm có thể được nén viên trước khi sử dụng.

Trong trường hợp dịch để tiêm, việc điều chế bắt buộc phải được thực hiện dưới dạng dung dịch vô trùng. Dịch để tiêm bao gồm muối hoặc glucoza thích hợp để làm cho dung dịch đẳng trương với máu. Ví dụ về chất mang mà có thể được sử dụng để điều chế dịch tiêm được bao gồm các dung môi hữu cơ như glyxerit, benzyl benzoat, isopropyl myristat, dẫn xuất axit béo của propylen glycol và este khác, và N-metylpyrrolidon và glyxerol formal. Hàm lượng hoạt chất trong tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng là thích hợp trong dịch để tiêm.

Ví dụ về chất mang để điều chế chế phẩm nhựa bao gồm polyme trên cơ sở vinyl clorua và polyurêtan. Nếu cần, chất dẻo hóa như este của axit phtalic, este của axit adipic hoặc axit stearic có thể được thêm vào làm chất nền cho chế phẩm này. Sau khi nhào trộn hoạt chất vào chất nền này, chế phẩm nhựa được tạo hình như bằng cách tạo khuôn để tiêm, ép đùn hoặc tạo khuôn dưới áp suất được cho. Ngoài ra, bằng cách nén thích hợp qua bước này như tạo khuôn hoặc cắt, chế phẩm có thể được làm thành thể ở tại cho động vật và vòng đeo kiểm soát vật gây hại cho động vật.

Ví dụ về chất mang cho môi độc bao gồm chất nuôi ăn và chất hấp dẫn (ví dụ, bột ngũ cốc như bột mỳ và bột ngô, tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây, đường như đường hột, nha lúa mạch và mật ong, chất điều vị thực phẩm như glyxerol, vị hành và vị sữa, bột trên cơ sở động vật như bột con tằm và bột cá, và các loại pheromon). Hàm lượng hoạt chất trong tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 90% trọng lượng là thích hợp trong môi gây độc.

Việc kiểm soát vật gây hại có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế trong phạm vi cơ thể của động vật đích, qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm, hoặc bằng cách áp dụng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế cho tất cả hoặc một phần của bề mặt cơ thể của động vật đích. Theo

cách khác, việc kiểm soát vật gây hại còn có thể được thực hiện bằng cách bao phủ những nơi mà nó được nghĩ là vật gây hại sẽ xâm lấn, ký sinh hoặc di chuyển qua bằng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế.

Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp như dạng của nó, hoặc, tùy thuộc vào trường hợp cụ thể, có thể được dùng sau khi pha loãng với, ví dụ, nước, chất mang lỏng, hoặc dạng dầu gội đầu, nước rửa, thức ăn hoặc lớp nệm cho động vật có bán sẵn trên thị trường.

Ngoài ra, tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế có thể được sử dụng trong hỗn hợp với các chất hóa học khác, như thuốc diệt nấm, thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt ve bét, thuốc diệt cỏ, chất điều hòa sự tăng trưởng của cây trồng và phân bón. Các chất hóa học mà có thể được sử dụng kết hợp bao gồm các hợp chất được trích dẫn trong tài liệu Pesticide Manual (13th edition, published by The British Crop Protection Council) và the Shibuya Index (13th edition, 2008, published by the Shibuya Index Research Group). Các ví dụ cụ thể của thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt ve bét và thuốc diệt giun tròn bao gồm các hợp chất phosphat hữu cơ như axephat, diclofos, EPN, fenitotion, fenamifos, prothiofos, profenofos, pyraclofos, clopyrifos-metyl, diazinon, fosthiazat và imixyafos; các hợp chất carbamat như metomyl, thiodicarb, aldicarb, oxamyl, propoxur, carbaryl, fenobucarb, ethiofencarb, fenothiocarb, pirimicarb, carbofuran và benfuracarb; dẫn xuất nereistoxin như cartap và thioxyclam; các hợp chất cơ clo như dicofol và tetradifon; các hợp chất pyrethroid như permethrin, tefluthrin, xylpermethrin, deltamethrin, xylhalothrin, fenvalerat, fluvalinat, etofenprox và silafluofen; các hợp chất benzoyl urêa như diflubenzuron, teflubenzuron, flufenoxuron và clofluaazuron; các hợp chất giống hormon trưởng thành như metopren; và các hợp chất giống hormon lột xác như cromafenozit. Ví dụ về các hợp chất khác bao gồm buprofezin, hexythiazox, amitraz, clodimeform, pyridaben, fenpyroxymat, pyrimidifen, tebufenpyrad, tolfenpyrad, fluacrypyrim, axequinoxyl, xyflumetofen, flubendizmit, ethiprol, fipronil, etoxazol, imidacloprid, clothianidin, thiamethoxam, axetamiprid, nitenpyram, thiazcloprid, dinotefuran, pymetrozin, bifenazat, spiroticlofen, spiromesifen, flonicamid, clofenapyr, pyriproxyfen, indoxacarb, pyridalyl, spinosad, avermectin, milbemycin, xyneopyrafen, spinetoram, pyrifluquinazon, cloranthraniliprol, xanthraniliprol, spirotetramat, lepimectin, metaflumizone, pyrafluprol, pyriprol, hydramethylnon, triazamat, sulfoxaflor,

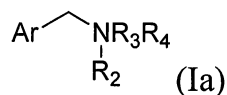
flupyradifuron, flometoquin, các hợp chất cơ kim, dinitro các hợp chất, các hợp chất cơ lưu huỳnh, các hợp chất urê, các hợp chất triazin và các hợp chất hydrazin.

Tác nhân kiểm soát vật gây hại theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với hoặc đồng thời với thuốc diệt vật gây hại là vi khuẩn như chế phẩm BT và chế phẩm virus là sâu bọ gây bệnh.

Ví dụ về thuốc diệt nấm mà có thể được sử dụng trong hỗn hợp hoặc đồng thời bao gồm các hợp chất strobilurin như azoxystrobin, kresoxym-metyl, trifloxystrobin, metominostrobin và orysastrobin; các hợp chất nilinopyrimidin như mepanipirim, pyrimetanil và xyprodinil; các hợp chất azol như triadimefon, bitertanol, triflumizol, metoconazol, propiconazol, penconazol, flusilazol, myclobutanil, xyproconazol, tebuconazol, hexaconazol, procloaz và simeconazol; các hợp chất quinoxalin như quinometionat; các hợp chất dithiocarbamat như maneb, zineb, mancozeb, polycarbamat và propineb; các hợp chất phenylcarbamat như diethofencarb; các hợp chất cơ clo như clothalonil và quintozen; các hợp chất benzimidazol như benomyl, thiophanat-metyl và carbendazol; các hợp chất phenylamit như metalaxyl, oxadixyl, ofurase, benalaxyl, furalaxyl và xyprofuram; các hợp chất axit sulfenic như diclofluanit; các hợp chất đồng như đồng hydroxit và oxin-đồng; các hợp chất isoxazol như hydroxyisoxazol; các hợp chất cơ phospho như fosetyl-nhôm và tolclofos-metyl; các hợp chất N-halogenothioalkyl như captan, captafol và folpet; các hợp chất dicarboxyimit như proxymidon, iprodion và vinclozolin; các hợp chất carboxyanilit như flutolanil, mepronil, furamepyr, thifluzamit, boscalit và pentiopyrat; các hợp chất morpholin như fenpropimorph và dimetomorph; các hợp chất organotin như fentin hydroxit và fentin axetat; các hợp chất xyanopyrol như fludioxonil và fenpiclonil; và cả trioxyclozol, pyroquilon, carpropamit, dicloxyt, fenoxanil, ftalit, fluazinam, xymoxanil, triforin, pyrifenoxy, fenarimol, fenpropidin, penxycuron, ferimzon, xyazofamit, iprovalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, iminoctadin-albesilat, xyflufenamit, kasugamyxin, validamyxin, streptomycin, axit oxolinic, tebufloquin, probenazol, tiadinil và isotianil.

Phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

(1) Các hợp chất có công thức hóa học (Ia) dưới đây:



(trong đó, Ar là nhóm phenyl mà có thể được thế, hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế;

R₂ là nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm CONR₆R₇ (trong đó, R₆ và R₇ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng halogen), nhóm C₁₋₆ O,O'-alkylphosphoryl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm formyl hoặc nhóm nitro;

R₃ là nhóm C₁₋₈ alkylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₂₋₈ alkenylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C₂₋₈ alkynylen mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm phenylen mà có thể được thế, hoặc nhóm dị vòng hóa trị hai có 5 hoặc 6 cạnh mà có thể được thế; và

R₄ là nguyên tử hydro, nhóm phenyl mà có thể được thế, vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 8 cạnh mà có thể được thế, nguyên tử halogen, OR₅, OCOR₅, OCOOR₅, COR₅, COOR₅, SR₅, SOR₅, SO₂R₅ (trong đó, R₅ là nhóm C₁₋₆ alkyl, aryl hoặc aralkyl, nhóm bất kỳ trong số các nhóm này có thể được thế bằng halogen), N-CO-OR₈, N-CO-SR₈, N-CS-OR₈, N-CS-SR₈, N-O-CO-R₈, O-CO-R₈, O-CO-OR₈, O-CO-SR₈, O-CS-OR₈, O-CS-SR₈, S-CS-OR₈, S-CS-SR₈, S-CO-OR₈, S-CO-SR₈ (trong đó, R₈ là nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế, nhóm thế là halogen, nhóm C₁₋₄ alkyloxycarbonyl, nhóm C₁₋₄ alkylcarbonyl, benzoyl mà có thể được thế bằng halogen hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng halogen, nhóm C₁₋₄ alkyloxy hoặc nhóm C₁₋₄ alkylthio), hoặc NR₉R₁₀ (trong đó, R₉ và R₁₀ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng halogen, nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁₋₆ alkylcarbonyloxy, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen);

với điều kiện là khi Ar là nhóm 2,6-diclo-4-pyridyl, R₂ không phải là nhóm C₁₋₆ alkyloxycarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen)

có thể thu được bằng cách cho, ví dụ, halogenua, anhydrit hoặc este của R_2 (R_2 có nghĩa giống như nghĩa như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên) phản ứng với hợp chất có công thức hóa học (II) sau đây:



(trong đó, Ar, R_3 và R_4 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Axit carboxylic halogenua, carboalkyloxy halogenua, sulfonyl halogenua, O,O'-alkylphosphoryl halogenua, anhydrit carboxylic, dialkyldicacbonat, este của axit carboxylic và este của axit carbonic có thể được sử dụng làm halogenua, anhydrit hoặc este của R_2 , ví dụ, việc sử dụng axetyl clorua, etyl cloroformat metansulfonyl clorua, dietyl clophosphat, anhydrit trifloaxetic hoặc etyl format là được ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan, cloroform hoặc các chất tương tự khác là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80 đến 100°C, và tốt hơn nó là được thực hiện trong khoảng từ 20 đến 50°C.

Khi R_2 trong hợp chất hóa học (Ia) trên đây là nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học (II) phản ứng với axit carboxylic có công thức $R_2\text{-COOH}$ (trong đó, R_2 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen) với sự có mặt của tác nhân loại nước-ngưng tụ.

Hợp chất carbodiimit như dicyclohexylcarbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua có thể được sử dụng làm tác nhân loại nước-ngưng tụ.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi. Ví dụ, amit như dimetylformamit và dimetylaxetamit, nitril như axetonitril, sulfoxit như dimetylsulfoxit, ete như dietyl ete và tetrahydrofuran, este như etyl axetat và butyl axetat, hydrocacbon thơm như benzen, xylen và toluen, keton như axeton và metyl etyl keton, hydrocacbon béo như hexan, heptan và octan, và hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, cloroform, clobenzen và diclobenzen có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng, ví dụ, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C , và tốt hơn nó là được thực hiện trong khoảng từ 20 đến 50°C .

Khi R_2 trong công thức hóa học (Ia) nêu trên là nhóm xyno, hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (II) với tác nhân xyanat đã biết, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

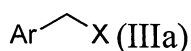
Tác nhân xyanat mà có thể được sử dụng cho mục đích này bao gồm xyanogen bromua, xyanogen iodia, 1-xynoimidazol, 1-xyanobenzotriazol, và benzensulfonyl xyanua được thế hoặc không được thế.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, axetat kim loại kiềm như natri axetat, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimethylaminopyridin.

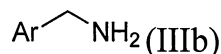
Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung

môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng ete như dietyl ete hoặc tetrahydrofuran, hoặc hydrocacbon được halogen hóa như diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên. Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 0 đến 100°C, mặc dù tốt hơn là thêm tác nhân xyanat hóa ở 0°C và tăng từ từ nhiệt độ đến khoảng từ 20 đến 50°C.

Hợp chất có công thức hóa học (II) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức hóa học (IIIa) hoặc công thức hóa học (IIIb) dưới đây:

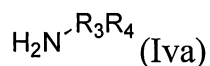


(trong đó, X là halogen, OTs hoặc Oms)



(trong đó, Ar có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên).

Khi bước tổng hợp được thực hiện từ hợp chất có công thức (IIIa), hợp chất có công thức (II) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (IIIa) phản ứng với hợp chất có công thức hóa học (IVa) dưới đây



(trong đó, R₃ và R₄ có nghĩa giống như được xác định trên đây trong công thức hóa học (I)), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

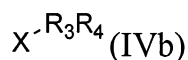
Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ được sử dụng cho mục đích này có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hoặc hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 0 đến 200°C, mặc dù tốt hơn là thêm chất phản ứng ở 0°C, tăng từ từ nhiệt độ đến khoảng từ 20 đến 50°C, rồi để nhiệt độ tăng đến nhiệt độ cao hơn như tiến triển của phản ứng.

Lượng hợp chất có công thức (IIIa) được thêm vào tốt hơn là không lớn hơn 1 mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (IVa).

Trong trường hợp tổng hợp từ hợp chất có công thức (IIIb), hợp chất có công thức (II) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học (IVb) sau đây phản ứng với hợp chất có công thức (IIIb):



(trong đó, R_3 và R_4 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên, và X là nguyên tử halogen, OTs hoặc OMs), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

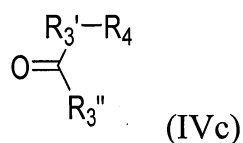
Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit),

nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 0 đến 200°C, mặc dù tốt hơn là thêm chất phản ứng ở 0°C, tăng từ từ nhiệt độ đến khoảng từ 20 đến 50°C, rồi để nhiệt độ tăng đến nhiệt độ cao hơn như tiến triển của phản ứng.

Lượng hợp chất có công thức (IVb) được thêm vào tốt hơn là không lớn hơn 1 mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (IIIb).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (II) có thể thu được bằng cách thêm hợp chất có công thức (IVc) dưới đây, với sự có mặt hoặc không có mặt của axit, vào hợp chất có công thức (IIIb) sao cho để tạo thành imin, tiếp đó thực hiện phản ứng khử.



(Trong công thức, R_3' và R_3'' , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-7} alkyl, và R_3' và R_3'' có thể cùng nhau tạo thành vòng, với điều kiện R_3' và R_3'' đều không phải là nguyên tử hydro và tổng số nguyên tử cacbon trên R_3' và R_3'' là nhỏ hơn 7; và R_4 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên.)

Tốt hơn là sử dụng dung môi trong phản ứng. Ví dụ minh họa về các dung môi mà có thể được sử dụng bao gồm rượu thấp (ví dụ, metanol, etanol), axetonitril, diclometan và dicloetan, với việc sử dụng metanol hoặc etanol là được ưu tiên.

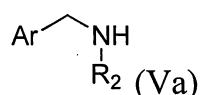
Trong trường hợp mà axit được sử dụng, axit có thể là, ví dụ, axit clohydric, axit benzensulfonic được thế hoặc không được thế, hoặc axit axetic.

Phản ứng khử có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân khử hydrua như natri bohydrua, natri xyanobohydrua hoặc natri triaxetoxibohydrua.

Theo cách khác, phản ứng khử có thể được thực hiện bằng phản ứng hydro hóa xúc tác bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại. Chất xúc tác kim loại mà có thể được sử dụng bao gồm paladi, platin rodi, niken và sắt.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 20 đến 100°C.

(2) Các hợp chất có công thức (Ia) có thể được tổng hợp từ các hợp chất có công thức hóa học (Va) sau đây:



(trong đó, Ar và R₂ có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (Ia) nêu trên)

Hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (Va) phản ứng với hợp chất có công thức X-R₃R₄ (trong đó, R₃ và R₄ có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên, và X là nguyên tử halogen), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin. Việc sử dụng hydrua kim loại kiềm như natri hydrua là được ưu tiên.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể

được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimethylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Hợp chất có công thức (Va) có thể thu được bằng cách cho phản ứng halogenua, anhydrit, este hoặc các chất tương tự khác có công thức R_2 (trong đó, R_2 có nghĩa giống như được xác định trong hợp chất hóa học (I) nêu trên) với hợp chất có công thức (IIIb), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Halogenua, anhydrit, este hoặc các chất tương tự khác có công thức R_2 mà được sử dụng có thể là, ví dụ, axit carboxylic halogenua, carboalkyloxy halogenua, sulfonyl halogenua, O,O'-alkylphosphoryl halogenua, anhydrit carboxylic, dialkyl dicarbonat, este của axit carboxylic, este của axit carbonic hoặc xyanohalogenua.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi, trong trường hợp này các dung môi như amit (ví dụ, dimethylformamit, dimethylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimethylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng ete như dietyl ete hoặc tetrahydrofuran là được ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

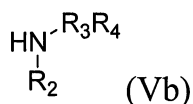
Hợp chất có công thức (Va) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức R_2-NH_2 (trong đó, R_2 có nghĩa giống như được xác định trong hợp chất hóa học (I) nêu trên) phản ứng với hợp chất có công thức (IIIa), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Việc sử dụng dung môi trong phản ứng là được ưu tiên, trong trường hợp này các dung môi như amit (ví dụ, dimethylformamit, dimethylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimethylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran),

este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng axetonitril hoặc các chất tương tự khác là được ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

(3) Các hợp chất có công thức (Ia) còn có thể được tổng hợp từ các hợp chất có công thức hóa học (Vb) sau đây:



(trong đó, R_2 , R_3 và R_4 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên).

Các hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (Vb) phản ứng với hợp chất có công thức $\text{Ar-CH}_2\text{-X}$ (trong đó, Ar có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên, và X là nguyên tử halogen, OTs hoặc OM), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin. Việc sử dụng hydrua kim loại kiềm như natri hydrua là được ưu tiên.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit),

nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Hợp chất có công thức (Vb) có thể thu được bằng cách cho halogenua, anhydrit, este hoặc các chất tương tự khác có công thức R_2 (trong đó, R_2 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên) phản ứng với hợp chất có công thức (IVa), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Ví dụ về halogenua, anhydrit và este có công thức R_2 mà có thể được sử dụng bao gồm axit carboxylic halogenua, carboalkyloxy halogenua, sulfonyl halogenua, O,O'-alkylphosphoryl halogenua, anhydrit carboxylic, dialkyloxy dicacbonat, este của axit carboxylic, este của axit carbonic và xyanogen halogenua.

Việc sử dụng dung môi trong phản ứng là được ưu tiên. Các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng ete như dietyl ete hoặc tetrahydrofuran là được ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

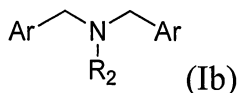
Theo cách khác, hợp chất có công thức (Vb) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức R_2-NH_2 (trong đó, R_2 có nghĩa giống như được xác định trong

hợp chất hóa học (I) nêu trên) phản ứng với hợp chất có công thức $X-R_3R_4$ (trong đó, R_3 và R_4 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên, và X là nguyên tử halogen), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Việc sử dụng dung môi trong phản ứng là được ưu tiên. Các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng axetonitril hoặc tetrahydrofuran là được ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

(4) Các hợp chất có công thức hóa học (Ib) dưới đây có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức $ArCH_2X$ (trong đó, X là nguyên tử halogen) phản ứng với hợp chất có công thức R_2NH_2 (trong đó, R_2 có nghĩa giống như được xác định trong hợp chất hóa học (I) nêu trên), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.



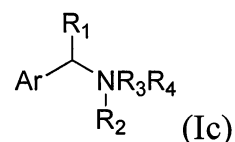
(Trong công thức, Ar và R_2 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên.)

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

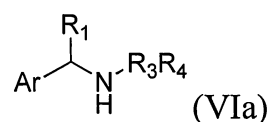
Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hoặc hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng axetonitril là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 0 đến 200°C, mặc dù tốt hơn là thêm chất phản ứng ở nhiệt độ từ 20 đến 40°C, và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ từ 60 đến 80°C.

(5) Các hợp chất có công thức hóa học sau đây (Ic):



(trong đó, R₁ là nhóm C₁₋₆ alkyl, và Ar, R₂, R₃ và R₄ có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên) có thể thu được bằng cách cho halogenua, anhydrit, este hoặc các chất tương tự khác có công thức R₂ (R₂ có nghĩa giống như nghĩa như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên) phản ứng với hợp chất có công thức (VIa) dưới đây, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.



(Trong công thức, R₁ là nhóm C₁₋₆ alkyl, và Ar, R₃ và R₄ có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên.)

Ví dụ về halogenua, anhydrit và este có công thức R₂ mà có thể được sử dụng bao gồm axit carboxylic halogenua, carboalkyloxy halogenua, sulfonyl halogenua, O,O'-alkylphosphoryl halogenua, anhydrit carboxylic, dialkyl dicacbonat, este của axit carboxylic và este của axit carbonic. Việc sử dụng, ví dụ, axetyl clorua, etyl

cloroformat metansulfonyl clorua, dietyl clophosphat, anhydrit trifloaxetic hoặc etyl format là được ưu tiên.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C , mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C .

Khi nhóm alkyl của R_2 trong hợp chất có công thức (Ic) là nhóm C_{1-6} alkyl carbonyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen, hợp chất có công thức (Ic) có thể thu được bằng cách cho axit carboxylic có công thức $\text{R}_2\text{-COOH}$ (trong đó, R_2 là nhóm C_{1-6} alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen) phản ứng với hợp chất có công thức (VIa) với sự có mặt của tác nhân loại nước-ngưng tụ.

Hợp chất carbodiimit như dicyclohexylcarbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua có thể được sử dụng làm tác nhân loại nước-ngưng tụ.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi. Các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), keton (ví dụ,

axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hoặc hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C, mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C.

Khi R_2 trong hợp chất có công thức (Ic) là nhóm xyano, hợp chất có công thức (Ic) có thể thu được bằng cách cho tác nhân xyanat đã biết phản ứng với hợp chất có công thức (IVa), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

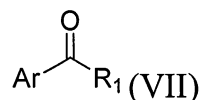
Tác nhân xyanat mà có thể được sử dụng cho mục đích này bao gồm xyanogen bromua, xyanogen iodia, 1-xyanoimidazol, 1-xyanobenzotriazol, và benzensulfonyl xyanua được thể hoặc không được thể.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ được sử dụng cho mục đích này có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, axetat kim loại kiềm như natri axetat, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thể hoặc không được thể như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng ete như dietyl ete hoặc tetrahydrofuran, hoặc hydrocacbon được halogen hóa như diclometan và cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 0 đến 100°C, mặc dù tốt hơn là thêm tác nhân xyanat hóa ở 0°C và tăng từ từ nhiệt độ đến khoảng từ 20 đến 50°C.

Hợp chất có công thức (VIa) có thể thu được bằng cách thêm hợp chất có công thức $H_2N-R_3R_4$ (trong đó, R_3 và R_4 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I)) vào hợp chất có công thức hóa học sau đây (VII):



(trong đó, R_1 là giống như trên đây) với sự có mặt hoặc không có mặt của axit sao cho để tạo thành imin, tiếp đó thực hiện phản ứng khử.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi. Tốt hơn là sử dụng rượu thấp như metanol hoặc etanol, hoặc diclometan hoặc cloroform làm dung môi, mặc dù việc sử dụng axetonitril cũng có khả năng.

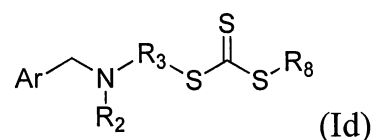
Khi axit được sử dụng, axit có thể là, ví dụ, hydroclorua axit, axit benzensulfonic được thế hoặc không được thế, hoặc axit axetic.

Phản ứng khử có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân khử hydrua như natri bohhydrua, natri xyanobohydrua hoặc natri triaxetoxibohydrua.

Phản ứng khử có thể được thực hiện bằng phản ứng hydro hóa xúc tác bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại. Chất xúc tác kim loại mà có thể được sử dụng bao gồm paladi, platin, rodi, niken và sắt.

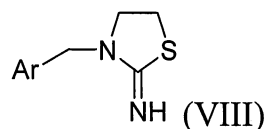
Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 100°C.

(6) Các hợp chất có công thức hóa học (Id) sau đây:



(trong đó, Ar, R_2 và R_8 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên) có thể thu được bằng cách cho cacbon disulfua và hợp chất có công thức R_8-X (trong đó, R_8 có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên, và X là nguyên tử halogen), với sự có mặt của bazơ, phản ứng với hợp chất có

công thức hóa học (VIII) dưới đây mà có thể được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu (Journal of Medicinal Chemistry 42(12), 2227-2234 (1999)).



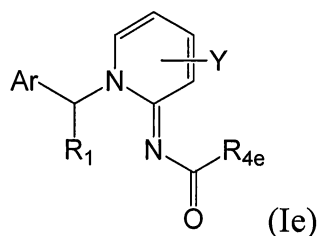
(Trong công thức, Ar có nghĩa giống như được xác định trong công thức hóa học (I) nêu trên)

Bazơ được sử dụng cho mục đích này có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc đồng cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, oxit kim loại như đồng oxit hoặc magie oxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin. Việc sử dụng bazơ mạnh như kali t-butylat là được ưu tiên.

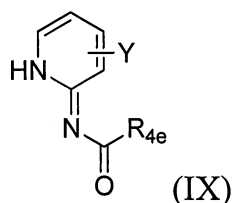
Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng ete như tetrahydrofuran là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C, mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C.

Hợp chất có công thức hóa học (Ie):



(trong đó, Ar, R₁, Y và R_{4e} là giống như được xác định trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (IX) dưới đây phản ứng với hợp chất có công thức ArCH(R₁)X (trong đó, Ar và R₁ là giống như được xác định trên đây, và X là halogen, OTs hoặc OMs), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.



(Trong phản ứng, Y và R_{4e} là giống như được xác định trên đây.)

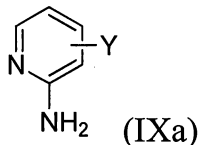
Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hoặc hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng axetonitril là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ 0 đến 200°C, mặc dù tốt hơn là thêm chất phản ứng ở nhiệt độ từ 20 đến 40°C, và thực hiện phản ứng ở 60 đến 80°C.

Các hợp chất có công thức (IX) trên đây có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức R_{4e}-C(=O)X, R_{4e}-C(=O)OC(=O)R_{4e} hoặc R_{4e}C(=O)OR' (trong đó, X là nguyên tử halogen, OTS hoặc OMs; R' là nhóm C₁₋₆ alkyl; và R_{4e} là như được xác

định trên đây) phản ứng với hợp chất có công thức (IXa) dưới đây, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.



(Trong công thức, Y là như được xác định trên đây)

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C, mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C.

Hợp chất có công thức (IX) trên đây còn có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (IXa) trên đây phản ứng với axit carboxylic có công thức $R_{4e}\text{-COOH}$ (trong đó, R_{4e} là giống như được xác định trên đây) bằng cách sử dụng tác nhân loại nước-ngưng tụ, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

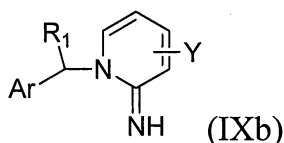
Hợp chất carbodiimit như dixyclohexylcarbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua có thể được sử dụng làm tác nhân loại nước-ngưng tụ.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, amin bậc ba như triethylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimethylaminopyridin.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi. Ví dụ, amit (ví dụ, dimethylformamid, dimethylacetamid), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimethylsulfoxit), ete (ví dụ, diethyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), keton (ví dụ, axeton, methyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hoặc hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C , mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C .

Các hợp chất có công thức (Ie) trên đây có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức $\text{R}_{4e}\text{-C(=O)X}$, $\text{R}_{4e}\text{-C(=O)OC(=O)R}_{4e}$ hoặc $\text{R}_{4e}\text{-C(=O)OR'}$ (trong đó, X là nguyên tử halogen, R' là nhóm C_{1-6} alkyl, và R_{4e} là như được xác định trên đây) phản ứng với hợp chất có công thức (IXb) dưới đây hoặc muối của nó, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.



(Trong công thức, Ar, R_1 và Y là như được xác định trên đây)

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như triethylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimethylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimethylformamid, dimethylacetamid), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimethylsulfoxit), ete (ví dụ, diethyl ete,

tetrahydrofuran), este (ví dụ, ethyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimethylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C , mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C .

Các hợp chất có công thức (Ie) trên đây còn có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (IXb) trên đây hoặc muối của nó phản ứng với axit carboxylic có công thức $\text{R}_{4e}\text{-COOH}$ (trong đó, R_{4e} là như được xác định trên đây) bằng cách sử dụng tác nhân loại nước-ngưng tụ, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Hợp chất carbodiimitt như dicyclohexylcarbodiimitt hoặc 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua có thể được sử dụng làm tác nhân loại nước-ngưng tụ.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, amin bậc ba như triethylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimethylaminopyridin.

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi. Ví dụ, amit (ví dụ, dimethylformamit, dimethylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimethylsulfoxit), ete (ví dụ, diethyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, ethyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylen, toluen), keton (ví dụ, axeton, methyl ethyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hoặc hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C , mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C .

Các hợp chất có công thức (IXb) trên đây có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (IXa) trên đây phản ứng với hợp chất có công thức $\text{ArCH(R}_1\text{)X}$

(trong đó, Ar, R₁ và X là như được xác định trên đây), với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ.

Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, bazơ có thể là, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, cacbonat như kali cacbonat hoặc natri cacbonat, hydroxit kim loại kiềm như kali hydroxit hoặc natri hydroxit, amin bậc ba như trietylamin, hoặc hợp chất pyridin được thế hoặc không được thế như pyridin hoặc 4-dimetylaminopyridin.

Phản ứng có thể được thực hiện mà không có mặt dung môi hoặc bằng cách sử dụng dung môi mà không làm ảnh hưởng đến phản ứng. Trong trường hợp mà dung môi được sử dụng, các dung môi như amit (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit), nitril (ví dụ, axetonitril), sulfoxit (ví dụ, dimetylsulfoxit), ete (ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran), este (ví dụ, etyl axetat, butyl axetat), hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, xylene, toluen), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol), keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton), hydrocacbon béo (ví dụ, hexan, heptan, octan), hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, diclometan, cloroform, clobenzen, diclobenzen), hoặc nước có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Việc sử dụng dimetylformamit, axetonitril, ete, diclometan hoặc cloroform là được ưu tiên.

Phản ứng thường có thể được thực hiện ở khoảng từ -80 đến 100°C, mặc dù tốt hơn là thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C.

Trong trường hợp mà hợp chất có công thức (Ie) được tổng hợp qua hợp chất có công thức (IX) từ hợp chất có công thức hóa học (IXa), hoặc trong trường hợp mà (Ie) được tổng hợp qua (IXb) từ hợp chất có công thức hóa học (IXa), phản ứng có thể được thực hiện liên tục mà không loại bỏ hợp chất có công thức (IX) hoặc (IXb), hoặc phản ứng từ hợp chất có công thức (IXa) thành (Ie) có thể được để tiến hành đồng thời trong cùng một bình phản ứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế sẽ được minh họa đầy đủ hơn dưới đây bằng các ví dụ thực hiện, mặc dù sáng chế không bị giới hạn bởi những ví dụ thực hiện này.

Ví dụ tham chiếu 1: 2-clo-5-[N-(2-metylthioetyl)]aminometylpyridin (hợp chất 23)

2-Metylthioetylamin (3,0g, 33mmol) được hòa tan trong 25ml dimetylformamit khan, tiếp theo đó 5,3g (33mmol) 2-clo-5-clometylpyridin, 1,6g natri hydrua 60% (trọng lượng tịnh, 950mg; 40mmol) được thêm vào theo trình tự này, và việc khuấy ở 70°C được thực hiện trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và phản ứng được hoàn thành bằng cách thêm khoảng 30ml nước từng ít một, sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng khoảng 50ml diclometan. Pha diclometan được làm khô trên magie sulfat khan, cô đặc, và tinh chế tiếp bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 1:1 → etyl axetat → diclometan/metanol = 1:19 → diclometan/metanol = 1:10), để thu được 4,6g hợp chất đích (hiệu suất, 64%).

Ví dụ tổng hợp 1: 2-clo-5-[N-xyano-N-(2-metylthioetyl)]aminometylpyridin (hợp chất 1)

Dietyl ete khan, 4ml, được thêm vào 123mg (1,16mmol) xyanogen bromua, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. 250mg (1,16mmol) 2-clo-5-[N-(2-metylthioetyl)]aminometylpyridin (ví dụ tham chiếu 1) được hòa tan trong 3ml dietyl ete khan, và 95mg (1,16mmol) natri axetat được thêm vào hỗn hợp này theo đúng trình tự, tiếp theo đó hệ phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo, khoảng 10ml dung dịch natri hydroxit 1% trong nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, tiếp theo đó khoảng 20ml dietyl ete được thêm vào và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha dietyl ete được rửa bằng, theo trình tự, khoảng 10ml nước và khoảng 10ml dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được 209mg hợp chất đích (hiệu suất, 75%).

Ví dụ tổng hợp 2: 2-clo-5-[N-formyl-N-(2-metylthioetyl)]aminometylpyridin (hợp chất 29)

Etyl format (10ml) được thêm vào 132mg (0,61mmol) 2-clo-5-[N-(2-metylthio)etyl]aminometylpyridin (ví dụ tham chiếu 1), và hệ phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Ngay lúc đó, hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng, dung môi được cất dưới áp suất giảm, và bước tinh chế được thực hiện bằng phép sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 7:3 → 1:1), để thu được 159mg hợp chất đích (hiệu suất, 81%).

Ví dụ tổng hợp 3: 2-Clo-5-[N-trifloaxetyl-N-etyl]aminometylpyridin (hợp chất 21)

Dung dịch chứa 140mg (0,67mmol) anhydrit trifloaxetic được hòa tan trong 5ml diclometan khan được thêm từng giọt trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch chứa 120mg (0,70mmol) etyl-(2-clo-5-pyridylmetyl)amin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2009306041 và 101mg (1mmol) triethylamin được hòa tan trong 5ml diclometan khan. Sau khi thêm từng giọt, hệ phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được rửa bằng, theo trình tự, dung dịch natri hydroxit 1% trong nước được làm lạnh bằng nước đá, nước, dung dịch axit clohydric 1%, rồi đến nước, và tiếp theo làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được cất dưới áp suất giảm, để thu được 107mg hợp chất đích (hiệu suất, 78%).

Ví dụ tổng hợp 4: 2-clo-5-(N-xyano-N-2-isopropyl)aminometylpyridin (hợp chất 15)

Axeton (2ml) và 1ml metanol được thêm vào 50mg (0,26mmol) 2-clo-5-aminoetylpyridin, 43mg (0,52mmol) natri axetat được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp theo, 30mg (0,78mmol) natri bohryua được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rồi được cô đặc, sau đó etyl axetat và nước được thêm vào và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, tiếp đó được cô đặc và tinh chế tiếp trên đĩa TLC (Thin Layer Chromatography: Sắc ký lớp mỏng) điều chế, để thu được 17mg 2-clo-5-[N-(2-isopropylaminometyl)]pyridin (hiệu suất, 36%).

Bằng cách sử dụng 57mg 2-clo-5-[N-(2-isopropylaminometyl)]pyridin tạo thành, 54mg hợp chất đích (hiệu suất, 47%) thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ tổng hợp 1.

Ví dụ tổng hợp 5: 2-clo-5-[N-xyano-N-(2-propargyl)]aminometylpyridin (hợp chất 42)

2-Clo-5-aminoetylpyridin (1,50g, 10,6mmol) được hòa tan trong 10ml dimetylformamit khan, tiếp đó 486mg (trọng lượng tịnh, 292mg; 12,7mmol) natri hydryua 60% và 1,25g (10,6mmol) propargyl bromua được thêm vào theo trình tự này, và việc khuấy được thực hiện ở 70°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng và phản ứng được ngừng bằng cách thêm từ từ nước, sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha etyl axetat được làm khô trên magie

sulfat khan và tiếp theo cô đặc, tiếp đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/ethyl axetat = 1:1), để thu được 892mg 2-clo-5-[N-(2-propargyl)]aminomethylpyridin (hiệu suất, 47%).

Bằng cách sử dụng 60mg 2-clo-5-[N-(2-propargyl)]aminomethylpyridin tạo thành, 20mg hợp chất đích (hiệu suất, 30%) thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ tổng hợp 1.

Ví dụ tổng hợp 6: 2-clo-5-[N-xyano-N-(6-clo-3-pyridylmetyl)]aminomethylpyridin (hợp chất 17)

6-Clo-3-clomethylpyridin (648mg, 4mmol), dung dịch amoni xyanua 50% trong nước (100mg), và kali cacbonat (590mg, 5mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (20ml), và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 40 giờ. Dịch cô đặc được lọc trong khi còn nóng, dịch lọc được cô đặc, và phần cặn được rửa bằng ete và nước. Hỗn hợp nhớt được tái kết tinh từ một lượng nhỏ metanol, để thu được 28mg hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,17 (4H, s), 7,40 (2H, d), 7,68 (2H, dd), 8,31 (2H, d);

IR (InfraRed: Hồng ngoại): 2207 (CN);

MS: $m/z = 293$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 7: 4-clo-[N-xyano-N-(4-clobenzyl)]aminomethylbenzen (hợp chất 55)

Hợp chất đích thu được với lượng 450mg (hiệu suất, 15%) từ 1,61g 4-clobenzyl clorua bằng phương pháp tương tự như phương pháp được nêu trong ví dụ tổng hợp 6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,10 (2H, s), 7,23 (2H, d), 7,36 (2H, d);

MS: $m/z = 291$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 8: N-[1-(6-clo-3-pyridyl)etyl]-N-xyanoethylamino (hợp chất 18)

6-Clo-3-axetylpyridin (1,03g, 0,3mmol) và dung dịch etylamin-metanol 30% (1,0ml) được trộn với 8ml cloroform, và hỗn hợp phản ứng được đưa vào hồi lưu. Sau 8 giờ, 1ml dung dịch etylamin-metanol 30% được thêm vào và việc khuấy được tiếp tục trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. Cloroform được cất và phần cặn được hòa tan trong

10ml metanol, tiếp đó được làm lạnh bằng nước đá. Natri bohdyrua (1g) được thêm vào từng ít một, và hệ phản ứng được khuấy qua đêm. Metanol được cất, và phần cặn được chiết bằng axetonitril. Tiếp theo, dịch chiết được cô đặc dưới áp suất giảm. Bước chiết bằng axetonitril và cô đặc dưới áp suất giảm được lặp lại hai lần nữa, tiếp theo đó phần cặn được hòa tan trong cloroform, được rửa bằng dung dịch NaOH 1% trong nước, và pha cloroform được làm khô trên KOH rắn. Cloroform được cất dưới áp suất giảm, để thu được 790mg sản phẩm N-[1-(6-clo-3-pyridyl)etyl]-N-etylamin thô (độ tinh khiết, 80%).

Bằng cách sử dụng 100mg N-[1-(6-clo-3-pyridyl)etyl]-N-etylamin thô vừa thu được, 55mg (hiệu suất, 60%) sản phẩm đích thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ tổng hợp 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 1,25 (3H, t), 1,66 (3H, d), 2,91 (2H, m), 4,14 (1H, q), 7,37 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,30 (1H, d);

IR: 2211 (CN), 2206 (CN).

Ví dụ tổng hợp 9: 2-[N-(6-clo-3-pyridylmetyl)xyanamit]etyl metylcarbonotrithioat (hợp chất 6)

Kali t-butylat (112mg, 1mmol) được thêm vào dung dịch chứa (6-clo-3-pyridylmetyl)-2-imino-1,3-thiazolidin (228mg, 1mmol), được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu (Journal of Medicinal Chemistry, 42(12), 2227 (1999)), trong 15ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, tiếp theo đó 228mg (3mmol) cacbon disulfua được thêm vào từng ít một và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ. Metyl iodua (142mg, 1mmol) được thêm từng giọt vào và hệ phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua Xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hợp chất đích được tách ra dưới dạng dầu màu vàng từ phần cặn nhớt bằng cách sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat/hexan (1:1 theo tỷ lệ thể tích) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất là 130mg (41%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 2,76 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,28 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, d);

IR: 2211 (CN).

Ví dụ tổng hợp 10: 2-clo-5-[N-triflosulfonyl-N-(2-propynyl)]aminometylpyridin (hợp chất 152)

Một lượng 104mg (0,58mmol) 2-clo-5-[N-(2-propynyl)]aminometylpyridin thu được theo phương pháp được mô tả trong ví dụ tổng hợp 5 được hòa tan trong 10ml diclometan khan, 191 μ l (1,16mmol, 326mg) anhydrit triflosulfonic được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách thêm diclometan, tiếp đó được rửa bằng, theo trình tự, dung dịch natri hydroxit 1% trong nước và dung dịch axit clohydric 1% trong nước, và tiếp theo làm khô trên magie sulfat khan, cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 2:8), để thu được 55mg hợp chất đích (hiệu suất, 30%).

Ví dụ tổng hợp 11: 2-clo-5-[N-xyano-N-(xyclopropylmetyl)]aminometylpyridin (hợp chất 71)

N-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]xyanamit (30mg, 0,18ml) được tổng hợp bằng phương pháp trong ví dụ so sánh được hòa tan trong 3ml dimetylformamit khan, 10mg natri hydrua 60% (trọng lượng tịnh, 6mg; 0,26mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Tiếp theo, 52 μ g (0,57mmol) (clometyl)xyclopropan và 5mg kali iodua được thêm vào theo trình tự này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được ngừng bằng cách thêm một lượng nhỏ nước vào hỗn hợp phản ứng, và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện bằng dung dịch axit clohydric 1% và etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan, cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế trên đĩa TLC điều chế (1 đĩa 0,5mm; được rửa giải bằng hexan/etyl axetat = 1:1, để thu được 18mg hợp chất đích (hiệu suất, 45%).

Ví dụ tổng hợp 12: 2-[N-(6-Clo-3-pyridylmetyl)]xyanamit]etyl O-ethylcarbonodithioat (hợp chất 86)

1,2-bis(tosyloxy)etan (8,86g; 24,0mmol) được hòa tan trong 100ml dimetylformamit khan, tiếp theo đó 2,00g (12,0mmol) N-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]xyanamit được tổng hợp bằng phương pháp trong ví dụ so sánh, 500mg NaH 60% (trọng lượng tịnh, 300mg; 13,2mmol) và 44mg KI được thêm vào theo trình tự

này trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 80 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, metanol được thêm vào từng ít một ở 0°C, tiếp đó phản ứng được ngừng bằng cách thêm nước. Tiếp theo, etyl axetat và dung dịch axit clohydric 1% được thêm vào hệ phản ứng và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1%, làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm, tiếp đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 2:8 → 6:4). Khi các phân đoạn chứa hợp chất đích được thu gom và cô đặc, dimethylformamit còn lại trong dịch cô đặc. Do đó, một lượng nhỏ etyl axetat được thêm vào và dịch cô đặc được rửa hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dimethylformamit, để thu được 1,43g 2-[N-(6-clo-3-pyridylmetyl)xyanamit]etyl 4-metylbenzensulfonat (hợp chất 84). Hiệu suất là 33%.

Axetonitril khan (3ml) được thêm vào 45mg (0,28mmol) kali etyl xantat, dung dịch chứa 50mg (0,14mmol) 2-[N-(6-clo-3-pyridylmetyl)xyanamit]etyl 4-metylbenzensulfonat được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trên đây được hòa tan trong 2ml axetonitril được thêm vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 50 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, etyl axetat và dung dịch axit clohydric 1% được thêm vào, và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất giảm, được tinh chế trên đĩa TLC điều chế (1 đĩa 0,5mm, bước chiết lỏng-lỏng with hexan/etyl axetat = 2:3), để thu được 23mg hợp chất đích (hiệu suất, 18%).

Ví dụ tổng hợp 13: 2-[N-(6-clo-3-pyridylmetyl)xyanamit]etyl benzyl(etyl)carbomodithioat (hợp chất 85)

Benzyl etyl amin (55mg, 0,41mmol) được hòa tan trong 5ml tetrahydrofuran khan, 46mg (0,41mmol) kali t-butylat được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Tiếp theo, 49µg (62mg, 0,41mmol) cacbon disulfua, 50mg (0,14mmol) 2-[N-(6-clo-3-pyridylmetyl)xyanamit]etyl 4-metylbenzensulfonat (hợp chất 84) được tổng hợp bằng phương pháp của ví dụ tổng hợp 12 được hòa tan trong 3ml tetrahydrofuran khan, và 5mg kali iodua được thêm vào theo trình tự này, và hệ phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn

thành phản ứng, một lượng nhỏ nước được thêm vào để ngừng phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng cách sử dụng Xelit, và dịch lọc được cô đặc. Dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/ethyl axetat = 7:3), để thu được 41mg hợp chất đích (hiệu suất, 72%).

Các bảng từ 6 đến 9 dưới đây thể hiện dữ liệu phổ trên các hợp chất thu được trong các ví dụ tổng hợp từ 1 đến 13 và trên các hợp chất khác thu được theo phương pháp tương tự

Trong các bảng này, các phương pháp tổng hợp là được tham chiếu như sau.

A: Phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong các ví dụ tổng hợp từ 1 đến 5 và 10;

B: Phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong các ví dụ tổng hợp 6 và 7;

C: Phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ tổng hợp 8;

D: Phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ tổng hợp 9;

E: Phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong ví dụ tổng hợp 11;

F: Phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong các ví dụ tổng hợp 12 và 13.

Bảng 6

Hợp chất số	Phương pháp tổng hợp	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) hoặc MS
1	A	2,40 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,35 (2H, s), 4,27 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2211 (CN)
2	A	1,32 (3H, t), 2,68 (2H, q), 2,87 (2H, t), 3,34 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	2211 (CN)
3	A	0,99 (3H, t), 1,69 (2H, m), 2,65 (2H, t), 2,86 (2H, t), 3,34 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2211 (CN)
4	A	0,97 (3H, t), 1,69 (2H, m), 2,92 (2H, t), 4,19 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	2209 (CN)
5	A	1,96 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,58 (2H, t), 3,11 (2H, t), 4,21 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	2210 (CN)
6	E	2,76 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,28 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	2211 (CN), m/z = 318 (M+H)
7	E	1,36 (3H, t), 3,30 (2H, t), 3,36 (2H, q), 3,61 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
8	E	1,02 (3H, t), 1,73 (2H, m), 3,30 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,61 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 346 (M+H)
9	E	1,37 (3H, t), 2,33 (2H, t), 3,38 (2H, q), 4,42 (2H, s), 7,51 (1H, s)	2213 (CN), m/z = 338 (M+H)
10	E	1,03 (3H, t), 1,75 (2H, q), 3,32 (2H, t), 3,36 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,42 (2H, s), 7,51 (1H, s)	2214 (CN), m/z = 352 (M+H)
11	A	3,19 (2H, t), 3,38 (3H, s), 3,61 (2H, t), 4,30 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	2212 (CN)
12	A	0,93 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,96 (2H, t), 4,19 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	2210 (CN)
13	A	2,83 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2208 (CN)
14	A	1,30 (3H, t), 3,03 (2H, q), 4,20 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2210 (CN)
15	A	1,29 (6H, d), 3,15 (1H, sept), 4,20 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2210 (CN)
16	A	2,23 (6H, s), 2,54 (2H, t), 3,06 (2H, t), 4,26 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2211 (CN)
17	B	1,66 (1H, m), 1,82 (2H, m), 2,20 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,17 (1H, m), 4,13 (1H, t), 7,22 (1H, m), 7,68 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,57 (1H, s)	2207 (CN)
18	C	1,24 (3H, t), 1,65 (3H, d), 2,91 (2H, m), 4,13 (1H, q), 7,36 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,30 (1H, d)	2206 (CN)
19	A	1,28 (3H, t), 3,03 (2H, q), 4,32 (2H, s), 7,47 (1H, s)	2213 (CN)
20	A	1,12, 1,17 (3H, t), 2,12, 2,17 (3H, s), 3,29, 3,41 (2H, q), 4,53, 4,55 (2H, s), 7,29, 7,35 (1H, d), 7,41, 7,63 (2H, dd), 8,27 (1H, d)	1635 (C=O)
21	A	1,13, 1,26 (3H, t), 3,36, 3,44 (2H, q), 4,60, 4,61 (2H, s), 7,31, 7,38 (1H, d), 7,54, 7,61 (1H, dd), 8,28, 8,30 (1H, d)	1691 (C=O)
22	A	1,10 (3H, m), 3,25 (2H, m), 3,74 (3H, m), 4,44 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,28 (1H, m)	1702 (C=O)
24	A	2,12, 2,13 (3H, s), 2,14, 2,21 (3H, s), 2,62, 2,67 (2H, t), 3,46, 3,54 (2H, t), 4,60, 4,63 (2H, s), 7,30, 7,36 (1H, d), 7,51, 7,63 (1H, dd), 8,27 (1H, d)	m/z = 259 (M+H)
25	A	2,12, 2,13 (3H, s), 2,72 (3H, t), 3,57, 3,58 (3H, t), 4,58, 4,69 (2H, s), 7,07-7,43 (6H, m), 7,68 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 337 (M+H)
26	A	1,98 (3H, s), 2,44 (2H, t), 3,29 (2H, t), 4,37 (2H, s), 7,33 (1H, d), 7,56 (2H, dd), 7,63 (1H, t), 7,74 (1H, dd), 7,84 (2H, dd), 8,23 (1H, d)	m/z = 357 (M+H)
27	A	2,10 (3H, s), 2,63 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,76 (3H, m), 4,52 (2H, s), 7,30 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,30 (1H, m)	m/z = 275 (M+H)
28	A	2,07 (3H, s), 2,58 (2H, t), 3,01 (3H, s), 3,38 (2H, t), 4,42 (2H, s), 7,36 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 295 (M+H)
29	A	2,09, 2,10 (3H, s), 2,57, 2,61 (2H, t), 3,37, 3,42 (2H, t), 4,52, 4,55 (2H, s), 7,32, 7,37 (1H, d), 7,56, 7,64 (1H, dd), 8,31, 8,32 (1H, d)	m/z = 245 (M+H)
30	A	1,80 (3H, m), 2,60 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,42 (5H, m), 7,53, 7,68 (1H, dd), 8,16 (1H, d)	m/z = 321 (M+H)
31	A	2,11, 2,13 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,50, 3,58 (2H, t), 4,67, 4,74 (2H, s), 7,34, 7,38 (1H, d), 7,55, 7,62 (1H, dd), 8,30, 8,32 (1H, d)	m/z = 313 (M+H)
33	A	1,33 (6H, t), 2,06 (3H, s), 2,56 (2H, t), 3,09 (2H, m), 4,08 (4H, m), 4,26 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 353 (M+H)
34	A	2,13 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,19 (2H, s), 7,44 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,47 (1H, d)	m/z = 361 (M+H)
35	A	1,26 (3H, t), 2,98 (2H, q), 4,19 (2H, s), 7,35 (5H, m)	m/z = 161 (M+H)
36	A	1,29 (3H, t), 3,02 (2H, q), 4,22 (2H, s), 7,36 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 8,56 (1H, d), 8,62 (1H, dd)	m/z = 162 (M+H)
37	A	1,27 (3H, t), 3,00 (2H, q), 4,16 (2H, s), 7,27 (2H, d), 7,35 (2H, d)	m/z = 195 (M+H)
39	A	1,12 (3H, t), 2,11, 2,18 (3H, s), 3,28, 3,43 (2H, t), 4,51, 4,59 (2H, s), 7,29 (5H, m)	
40	A	1,07 (3H, m), 3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,28 (5H, m)	
41	A	1,25 (3H, t), 2,99 (2H, q), 4,20 (2H, s), 7,11 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,36 (1H, m)	m/z = 167 (M+H)
42	A	2,54 (1H, t), 3,81 (2H, d), 4,30 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,39 (1H, d)	m/z = 206 (M+H)
43	A	3,62 (2H, dd), 4,19 (2H, s), 5,37 (2H, dd), 5,85 (1H, tdd), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 208 (M+H)
44	A	4,10 (2H, s), 4,17 (2H, s), 7,33 (6H, m), 7,65 (1H, dd), 8,23 (1H, d)	m/z = 258 (M+H)
45	A	1,32 (3H, t), 3,03 (2H, q), 4,23 (2H, s), 7,53 (1H, m), 7,64 (3H, m)	m/z = 186 (M+H)
46	A	1,32 (3H, t), 3,06 (2H, q), 4,31 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,68 (1H, d)	m/z = 230 (M+H)
47	A	2,14 (3H, s), 2,78 (2H, t), 3,25 (2H, t), 4,38 (2H, s), 7,76 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,72 (1H, d)	m/z = 276 (M+H)

Bảng 7

Hợp chất số	Phương pháp tổng hợp	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) hoặc MS
48	A	1,26 (3H, t), 2,56 (2H, m), 2,81 (2H, q), 3,24 (2H, t), 4,38 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,71 (1H, s)	m/z = 290 (M+H)
49	A	2,75 (2H, t), 3,05 (2H, t), 3,73 (2H, s), 4,20 (2H, s), 6,18 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,31 (1H, d)	m/z = 308 (M+H)
50	A	2,65 (2H, t), 2,99 (2H, t), 3,72 (2H, s), 4,11 (2H, s), 7,30 (6H, m), 7,64 (1H, dd), 8,26 (1H, d)	m/z = 318 (M+H)
51	A	3,44 (2H, m), 3,48 (2H, m), 4,23 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,61 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,91 (2H, m), 8,33 (1H, d)	m/z = 336 (M+H)
52	A	3,12 (2H, td), 3,17 (2H, td), 4,18 (2H, s), 7,31 (6H, m), 7,68 (1H, dd), 8,25 (1H, m)	m/z = 304 (M+H)
53	A	3,43 (2H, t), 4,19 (2H, t), 4,35 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,02 (1H, m), 7,31 (3H, m), 7,72 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 288 (M+H)
54	A	2,01 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,50 (2H, q), 4,24 (2H, s), 5,92 (1H, brs), 7,39 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 253 (M+H)
55	B	4,08 (4H, s), 7,23 (4H, d), 7,36 (4H, d)	m/z = 291 (M+H)
57	E	2,96 (2H, t), 3,20 (2H, t), 4,07 (2H, s), 7,17 (2H, m), 7,29 (4H, m), 7,48 (1H, dd), 8,18 (1H, d)	m/z = 272 (M+H)
58	E	3,43 (2H, t), 4,98 (2H, s), 4,53 (2H, t), 7,33 (1H, d), 7,47 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 8,03 (2H, m), 8,35 (1H, d)	m/z = 316 (M+H)
59	E	3,98 (2H, s), 4,36 (2H, s), 7,45 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,42 (1H, d)	m/z = 207 (M+H)
61	E	2,11 (3H, s), 3,28 (2H, t), 4,27 (4H, m), 7,40 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 254 (M+H)
62	E	2,25 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,33 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 228 (M+H)
68	E	2,21 (1H, dd), 2,58 (1H, dd), 3,08 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 4,31 (2H, dd), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	
69	E	2,60 (1H, dd), 2,88 (2H, m), 3,21 (1H, m), 3,49 (1H, dd), 4,31 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,39 (1H, d)	
70	E	2,70 (2H, t), 3,30 (2H, t), 3,73 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	
71	E	0,27 (2H, m), 0,66 (2H, m), 1,06 (1H, m), 2,88 (2H, d), 4,26 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 222 (M+H)
72	A	2,14 (3H, s), 2,77 (2H, t), 3,23 (2H, t), 4,28 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,28 (1H, d)	m/z = 276 (M+H)
73	C	1,69 (3H, d), 2,90 (3H, s), 2,77 (2H, m), 3,08 (2H, m), 4,23 (1H, q), 7,38 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 256 (M+H)
74	A	2,15 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,23 (2H, t), 4,24 (2H, s), 7,51 (1H, s)	m/z = 248 (M+H)
75	A	1,27 (3H, t), 2,58 (2H, q), 2,78 (2H, t), 3,21 (2H, t), 4,42 (2H, s), 7,51 (1H, s)	m/z = 262 (M+H)
76	A	2,22 (2H, m), 2,92 (4H, m), 3,63 (1H, m), 4,26 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 254 (M+H)
77	A	1,36 (3H, d), 2,11 (3H, d), 2,62 (1H, dd), 2,79 (1H, dd), 3,15 (1H, m), 4,29 (1H, d), 4,32 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 256 (M+H)
78	A	2,11 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,21 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,00 (1H, dd), 7,89 (1H, td), 8,19 (1H, d)	m/z = 226 (M+H)
79	A	2,14 (3H, s), 2,78 (2H, t), 3,23 (2H, t), 4,30 (2H, s), 7,59 (1H, dd), 8,21 (1H, s)	m/z = 260 (M+H)
80	A	1,30 (3H, t), 3,01 (2H, q), 4,21 (2H, s), 7,54 (1H, d), 8,19 (1H, s)	m/z = 214 (M+H)
81	A	3,60, 3,68, 3,70 (2H, dx2), 4,60, 4,69 (2H, tx2), 4,77, 4,78 (2H, sx2), 7,33, 7,39 (1H, dx2), 7,55, 7,63 (1H, ddx2), 8,30, 8,33 (1H, dx2)	m/z = 285 (M+H)
82	A	3,30 (2H, dt), 4,31 (2H, s), 4,31-4,73 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 214 (M+H)
83	E	4,18 (2H, s), 4,32 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 299 (M+H)
84	E	2,47 (3H, s), 3,31 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,23 (2H, s), 7,37 (3H, m), 7,68 (1H, dd), 7,79 (2H, d), 8,30 (1H, d)	m/z = 366 (M+H)
85	F	1,22 (3H, tx2), 3,36 (2H, tx2), 3,60 (2H, tx2), 3,71 (2H, q), 4,02 (2H, q), 4,28, 4,32 (2H, sx2), 4,94, 5,31 (2H, sx2), 7,32 (6H, m), 7,74 (1H, m), 8,38 (1H, m)	m/z = 405 (M+H)
86	F	1,42 (3H, t), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,28 (2H, s), 4,63 (2H, q), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 316 (M+H)
88	F	3,25, 3,47 (3H, sx2), 3,36 (2H, tx2), 3,60 (2H, tx2), 4,29, 4,32 (2H, sx2), 4,98, 5,33 (2H, sx2), 7,18-7,37 (6H, m), 7,73 (2H, m), 8,41 (1H, m)	m/z = 391 (M+H)
89	C	1,74 (3H, m), 3,19 (1H, m), 3,37-3,82 (1H, m), 4,31-4,66 (2H, m), 5,33 (1H, m), 7,37 (1H, dx2), 7,57, 7,70 (1H, ddx2), 8,35, 8,38 (1H, dx2)	m/z = 299 (M+H)
90	F	1,39 (6H, d), 3,30-3,40 (4H, m), 5,73 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
91	F	0,92 (3H, t), 1,37 (4H, m), 1,79 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,29 (2H, s), 4,57 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 358 (M+H)
92	C	1,70 (3H, d), 3,22 (2H, m), 4,29 (1H, q), 4,64 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 228 (M+H)
93	F	1,00 (3H, t), 1,38 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,29 (2H, s), 4,53 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
94	F	0,96 (3H, t), 1,41 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,28 (2H, s), 4,58 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 344 (M+H)
95	A	3,68, 3,76 (2H, tdx2), 4,78, 4,88 (2H, sx2), 5,85-6,15 (1H, m), 7,52, 7,56 (1H, sx2)	m/z = 309 (M+H)
96	C	1,73 (3H, d), 3,16, 3,49 (2H, mx2), 5,27, 5,37 (1H, qx2), 7,33, 7,40 (1H, dx2), 7,56, 7,70 (1H, dx2), 8,36 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
97	A	3,60, 3,71 (2H, tdx2), 4,79 (2H, s), 5,85-6,18 (1H, m), 7,36, 7,40 (1H, dx2), 7,53, 7,60 (1H, ddx2), 8,30, 8,36 (1H, dx2)	m/z = 303 (M+H)

Bảng 8

Hợp chất số	Phương pháp tổng hợp	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) hoặc MS
98	F	3,59, 3,87 (2H, tdx2), 4,76, 4,85 (2H, sx2), 5,86-6,17 (1H, m), 7,37, 7,41 (1H, dx2), 7,55, 7,62 (1H, dx2), 8,31, 8,32 (1H, sx2)	m/z = 319 (M+H)
99	A	3,59 (2H, m), 5,11 (2H, m), 6,10 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,32 (1H, s)	m/z = 351 (M+H)
100	F	2,03 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,09 (2H, t), 4,12 (2H, t), 4,18 (2H, s), 7,38 (3H, m), 7,70 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 8,33 (1H, d)	m/z = 380 (M+H)
101	F	1,43 (3H, t), 2,10 (2H, m), 3,10 (2H, t), 3,20 (2H, t), 4,21 (2H, s), 4,66 (2H, q), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
102	F	1,00 (2H, t), 1,83 (2H, q), 2,11 (2H, q), 3,09 (2H, t), 3,19 (2H, t), 4,21 (2H, s), 4,55 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 344 (M+H)
103	F	1,25 (3H, m), 2,12 (2H, m), 3,06, 3,12 (2H, tx2), 3,36, 3,40 (2H, tx2), 3,71, 4,05 (2H, qx2), 4,19, 4,23 (2H, sx2), 4,94, 5,33 (2H, sx2), 7,33 (7H, m), 7,72 (1H, m), 8,33 (1H, m)	m/z = 419 (M+H)
104	A	3,58 (2H, m), 4,67 (2H, m), 5,77-6,07 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	
105	C	1,01, 1,17 (3H, tx2), 1,72 (3H, dx2), 3,02-3,54 (2H, m), 5,28, 5,38 (1H, qx2), 7,34, 7,38 (1H, dx2), 7,57, 7,66 (1H, ddx2), 8,37 (1H, m)	m/z = 281 (M+H)
107	C	1,02 (3H, t), 1,72 (3H, d), 3,28 (2H, m), 5,26 (1H, q), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,44 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
108	C	1,70, 1,75 (3H, dx2), 3,16-3,58 (2H, m), 5,30 (1H, q), 5,61-5,96 (1H, m), 7,38, 7,41 (1H, dx2), 7,73 (1H, dd), 8,41, 8,44 (1H, dx2)	m/z = 353 (M+H)
109	C	1,01 (3H, m), 2,03, 2,24 (2H, mx2), 3,32, 3,72 (2H, mx2), 5,03 (1H, q), 5,60-6,20 (1H, m), 7,37, 7,41 (1H, dx2), 7,60, 7,76 (1H, ddx2), 8,39 (1H, d)	m/z = 331 (M+H)
110	C	0,97 (3H, t), 2,04-2,32 (2H, m), 3,30-3,60 (2H, m), 5,72-6,00 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,72 (1H, m), 8,44 (1H, s)	m/z = 367 (M+H)
111	C	1,02 (3H, m), 2,00-2,30 (2H, m), 3,14-3,38 (2H, m), 4,94-5,12 (1H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,607,76 (1H, m), 8,38 (1H, m)	m/z = 295 (M+H)
112	C	0,98, 1,05 (3H, t), 2,06, 2,24 (2H, mx2), 3,32 (2H, m), 4,90 (1H, q), 7,38 (1H, d), 7,75 (1H, m), 8,45 (1H, s)	m/z = 331 (M+H)
114	C	1,03 (3H, t), 1,78 (3H, d), 3,20-3,45 (2H, m), 5,32 (1H, q), 7,73 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,82 (1H, s)	m/z = 351 (M+H)
115	C	1,03, 1,23 (3H, tx2), 1,78 (3H, dx2), 3,00-3,60 (2H, m), 5,34 (1H, q), 7,69, 7,73 (1H, dx2), 7,80, 7,88 (1H, dx2), 8,70, 8,71 (1H, dx2)	m/z = 315 (M+H)
119	E	3,63 (2H, d), 4,33 (2H, s), 5,38 (2H, m), 5,83 (1H, m), 7,47 (1H, s)	m/z = 214 (M+H)
120	E	2,55 (1H, t), 3,83 (2H, d), 4,46 (2H, s), 7,55 (1H, s)	m/z = 212 (M+H)
121	E	2,86 (3H, s), 4,31 (2H, s), 7,50 (1H, s)	m/z = 188 (M+H)
122	E	0,98 (3H, t), 1,69 (2H, m), 2,95 (2H, t), 4,33 (2H, s), 7,49 (1H, s)	m/z = 216 (M+H)
124	C	0,95 (3H, m), 1,73 (3H, d), 3,47 (2H, m), 5,22 (1H, m), 7,25 (2H, m), 7,71 (1H, td), 8,58 (1H, d)	m/z = 283 (M+H)
128	A	2,50 (1H, t), 4,23 (2H, m), 4,71 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,41 (1H, d)	m/z = 313 (M+H)
129	A	3,96 (2H, m), 4,55 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,44 (1H, d)	m/z = 314 (M+H)
130	A	1,23 (3H, tx2), 3,49 (2H, qx2), 4,86 (2H, sx2), 7,56 (1H, dx2), 8,58 (1H, sx2), 8,74 (1H, dx2)	m/z = 301 (M+H)
131	A	1,20 (3H, t), 3,42 (2H, m), 4,64 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,70 (1H, d)	m/z = 337 (M+H)
132	C	1,04, 1,16, 1,31 (3H, tx3), 1,70 (3H, dx2), 2,90-3,58 (2H, m), 5,25, 5,40 (1H, qx2), 7,22, 7,34 (2H, dx2), 8,60, 8,65 (2H, dx2)	m/z = 247 (M+H)
133	C	0,97, 1,10 (3H, tx2), 1,73 (3H, d), 3,07-3,52 (2H, m), 5,32, 5,52 (1H, qx2), 7,34 (1H, m), 7,62, 7,70 (1H, dx2), 8,56, 8,60 (1H, dx2)	m/z = 247 (M+H)
134	C	0,92, 1,08 (3H, tx2), 1,71 (3H, d), 3,18-3,58 (2H, m), 5,28, 5,53 (1H, qx2), 7,20-7,36 (2H, m), 7,69 (1H, m), 8,57, 8,62 (1H, dx2)	m/z = 247 (M+H)
135	A	2,94 (3H, s), 4,52 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 289 (M+H)
136	E	2,47 (3H, s), 3,33 (2H, t), 4,22 (2H, t), 4,39 (2H, s), 7,38 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,81 (2H, d)	m/z = 372 (M+H)
137	F	1,43 (3H, t), 3,37 (4H, m), 4,43 (2H, s), 4,67 (2H, q), 7,51 (1H, s)	m/z = 322 (M+H)
138	F	1,26 (3H, t), 3,40 (2H, tx2), 3,60 (2H, tx2), 3,74, 4,06 (2H, qx2), 4,43, 4,48 (2H, sx2), 4,95, 5,30 (2H, sx2), 7,20-7,40 (5H, m), 7,53, 7,56 (1H, sx2)	m/z = 411,0286 (M+H)
139	A	2,70 (3H, s), 2,97 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,51 (2H, m), 4,31 (2H, dd), 7,40 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,40 (1H, d)	m/z = 258 (M+H)
140	A	1,53 (6H, d), 4,24 (1H, m), 4,54 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
141	A	0,83 (3H, t), 1,22 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,28 (2H, m), 4,61 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 331 (M+H)
142	A	3,23 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,60 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,24-7,83 (7H, m), 8,32 (1H, d)	m/z = 443 (M+H)
143	A	3,70 (2H, m), 4,11 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,81 (2H, m), 7,26 (1H, d), 7,34 (3H, m), 7,75 (1H, d), 8,41 (1H, s)	m/z = 395 (M+H)
144	A	1,16 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	m/z = 303 (M+H)
145	A	0,84 (3H, t), 1,53 (2H, m), 3,25 (2H, t), 4,55 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,32 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
146	A	3,99 (2H, m), 4,72 (2H, m), 5,22 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 5,71 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,29 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
147	A	4,44 (4H, m), 7,18 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,33 (2H, m), 7,53 (1H, dd), 8,03 (1H, d)	m/z = 365 (M+H)
148	A	1,30 (3H, t), 3,05 (2H, q), 4,21 (2H, s), 7,00 (1H, dd), 7,86 (1H, td), 8,18 (1H, d)	m/z = 180 (M+H)
149	A	1,29 (3H, t), 3,02 (2H, q), 4,18 (2H, s), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 8,32 (1H, d)	m/z = 240 (M+H)

Bảng 9

Hợp chất số	Phương pháp tổng hợp	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) hoặc MS
150	A	2,15 (6H, s), 3,36 (2H, t), 4,60 (4H, m), 7,38 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 346 (M+H)
151	A	1,04 (3H, t), 3,37 (2H, q), 4,52 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d)	m/z = 401 (M+H)
152	A	2,07 (1H, t), 2,43 (2H, m), 3,48 (2H, t), 4,69 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
153	A	1,32 (3H, t), 3,06 (2H, q), 4,21 (2H, s), 7,23 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 8,42 (1H, d)	m/z = 196 (M+H)
154	A	1,30 (3H, t), 3,14 (2H, q), 4,31 (2H, s), 7,30 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd)	m/z = 196 (M+H)
155	A	3,29 (3H, s), 3,45 (4H, m), 4,68 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 333 (M+H)
157	A	1,17, 1,31 (3H, tx2), 3,48, 3,63 (2H, qx2), 7,52 (1H, d), 7,60 (1H, d)	m/z = 268 (M+H)
158	A	1,30 (3H, t), 3,01 (2H, q), 4,13 (2H, s), 7,23 (2H, s), 7,35 (1H, s)	m/z = 229 (M+H)
159	A	2,58 (2H, m), 3,61 (2H, t), 4,52 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,41 (1H, d)	m/z = 328 (M+H)
160	A	3,75 (3H, s), 3,94 (2H, m), 4,71 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,29 (1H, d)	m/z = 347 (M+H)
161	A	4,03 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,31 (1H, d)	m/z = 333 (M+H)
163	A	4,26 (2H, m), 4,82 (2H, m), 7,63 (1H, s)	m/z = 320 (M+H)
165	A	4,02 (2H, m), 4,84 (2H, m), 7,79 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 8,78 (1H, d)	m/z = 348 (M+H)
167	A	4,20 (2H, m), 4,64 (2H, m), 7,58 (1H, dd), 8,27 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
170	C	1,90 (3H, d), 3,83 (1H, d), 4,27 (1H, d), 5,42 (1H, q), 7,43 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,47 (1H, d)	m/z = 328 (M+H)
171	C	1,86 (3H, d), 2,28 (1H, t), 3,78 (1H, d), 4,17 (1H, d), 5,34 (1H, q), 7,37 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,47 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
172	A	2,51 (1H, t), 4,25 (2H, m), 4,81 (2H, m), 7,56 (1H, s)	m/z = 319 (M+H)
176	A	1,62 (3H, t), 3,40 (2H, m), 4,03 (2H, m), 7,24 (2H, d), 7,36 (1H, d)	m/z = 335 (M)
177	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,57 (2H, m), 7,38 (5H, m)	
178	A	1,10 (3H, m), 3,31 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,43 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
179	A	2,51 (1H, t), 3,97 (4H, m), 4,52 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
180	A	1,14 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,26 (2H, m), 7,34 (3H, m)	m/z = 301 (M)
181	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,60 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,36 (2H, d)	m/z = 301 (M)
182	A	1,15 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,67 (3H, m)	m/z = 292 (M)
183	A	1,16 (2H, t), 3,42 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,54 (2H, d), 8,27 (2H, d)	m/z = 312 (M)
184	A	2,50 (1H, t), 4,00 (2H, m), 4,65 (2H, m), 7,27 (2H, m), 7,38 (1H, m)	m/z = 345 (M)
185	A	1,11 (3H, t), 2,36 (3H, t), 3,34 (2H, m), 4,49 (2H, m), 7,20 (2H, d), 7,24 (2H, d)	m/z = 281 (M)
186	A	1,14 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,62 (2H, m), 7,48 (2H, d), 7,69 (2H, d)	m/z = 292 (M)
187	A	1,11 (3H, t), 3,34 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,40 (2H, m), 6,88 (2H, d), 7,26 (2H, d)	m/z = 297 (M)
188	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,51 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,33 (2H, m)	m/z = 285 (M)
189	A	1,16 (3H, t), 3,40 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,43 (2H, d), 7,66 (1H, d)	
190	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,56 (2H, m), 7,24 (2H, d), 7,52 (2H, d)	m/z = 345 (M)
191	A	1,12 (3H, t), 2,32 (6H, s), 3,36 (2H, m), 4,51 (2H, m), 6,94 (2H, s), 6,97 (1H, s)	m/z = 295 (M)
192	A	1,17 (3H, t), 3,42 (2H, m), 4,63 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,22 (1H, d)	m/z = 312 (M)
193	A	1,17 (3H, t), 3,43 (2H, m), 4,62 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,74 (1H, d)	m/z = 423 (M)
194	A	1,92 (3H, t), 3,45 (2H, m), 4,60 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s)	m/z = 390 (M)
195	A	1,19 (3H, t), 3,43 (2H, m), 4,68 (2H, m), 7,81 (2H, s), 7,89 (1H, s)	m/z = 403 (M)
196	E	3,32 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,76 (3H, s), 4,19 (2H, s), 4,27 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	1740 (C=O), 2212 (CN)
198	E	3,32 (2H, t), 3,40 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,28 (2H, s), 5,46 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2212 (CN)
199	E	2,22 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,27 (2H, s), 4,46 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2212 (CN)
200	E	2,44 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,26 (2H, s), 4,89 (2H, s), 7,30 (2H, d), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,90 (2H, d), 8,34 (1H, d)	1684 (C=O), 2211 (CN)
201	A	1,29 (3H, t), 1,63 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,99 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,57 (1H, m), 3,76 (1H, q), 3,87 (2H, m)	2209 (CN)
202	A	1,64 (1H, m), 2,15 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,04 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,69 (1H, dd), 3,76 (1H, q), 3,86 (2H, m)	2207 (CN)
203	A	1,12 (3H, m), 3,25 (2H, m), 4,56 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,75 (1H, m), 8,37 (1H, m)	1632, 1458, 1388
204	A	1,16, 1,24 (3H, tx2), 3,31, 3,45 (2H, qx2), 4,58, 4,66 (2H, sx2), 6,16 (2H, td), 7,31, 7,36 (1H, dx2), 7,56, 7,61 (1H, ddx2), 8,30 (1H, d)	
205	A	1,14 (3H, t), 3,23 (2H, q), 4,48 (2H, s), 5,08 (2Hm brs), 7,29 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,27 (1H, s)	
206	A	1,13 (3H, t), 2,83 (3H, s), 3,20 (2H, q), 4,44 (1H, brs), 4,49 (2H, s), 7,27 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 8,27 (1H, s)	
207	A	1,14 (3H, t), 2,84 (6H, s), 3,14 (2H, m), 4,29 (2H, s), 7,25 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,30 (1H, s)	
208	A	1,19 (3H, t), 3,85 (2H, q), 5,06 (2H, s), 7,35 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,27 (1H, d)	m/z = 216 (M+H)
211	C	1,70 (3H, d), 2,81 (3H, s), 5,33 (1H, q), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,41 (1H, d)	1463, 1380, 1237

Ví dụ tổng hợp 14: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 212)

(1) 2-aminopyridin với lượng 25g (270mmol) được hòa tan trong 200ml diclometan khan, 41ml (30g, 300mmol) trietylamin được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Tiếp theo, 38ml (57g, 270mmol) anhydrit trifloaxetic được thêm từng giọt vào trong 15 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào khoảng 100ml nước đá và được khuấy trong 10 phút. Tiếp đó, hỗn hợp được chuyển vào phễu nạp và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 150ml nước, rửa hai lần bằng 150ml dung dịch HCl 1% trong nước, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được 36g 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (hiệu suất, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 7,20 (1H, ddd), 7,83 (1H, td), 8,20 (1H, d), 8,35 (1H, d), 10,07 (1H, brs);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 115,3, 115,5 (q), 121,6, 139,1, 147,9, 149,5, 155,3 (q);

MS: $m/z = 191$ (M+H).

(2) 2-clo-5-clometylpyridin với lượng 20g (126mmol) được hòa tan trong 200ml axetonitril khan, tiếp đó 24g (126mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được theo phương pháp trên đây và 21g (151mmol) kali cacbonat được thêm vào và bước hồi lưu trong điều kiện đun nóng được thực hiện trong 6 giờ, tiếp theo là 10 giờ khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dietyl ete được thêm vào dịch cô đặc để thực hiện kết tinh, và các tinh thể tạo thành được thu gom bằng cách lọc, tiếp đó được rửa kỹ bằng dietyl ete và nước. Các tinh thể vừa thu được được làm khô ở 60°C và được giảm áp suất trong 1 giờ, để thu được 26g hợp chất đích (hiệu suất, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,57 (2H, s), 6,92 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, td), 7,87 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,48 (2H, m);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 53,8, 115,5, 117,2 (q), 122,1, 124,7, 130,0, 139,2, 140,0, 142,5, 149,7, 151,8, 158,9, 163,5 (q);

MS: $m/z = 316$ (M+H).

(3) Phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X các tinh thể

Trong phép phân tích nhiễu xạ bột tia X, phép đo được thực hiện trong các điều kiện sau đây.

Thiết bị: RINT-2200 (Rigaku Corporation)

Tia X: Cu-K α (40 kV, 20 mA)

Phạm vi quét: 4 đến 40°

Độ rộng lấy mẫu: 0,02°

Tốc độ quét: 1°/min

Kết quả được cho dưới đây (FIG. 1).

Góc nhiễu xạ (2θ): 8,7°, 14,2°, 17,5°, 18,3°, 19,8°, 22,4°, 30,9°, 35,3°

(4) Phép đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC)

Trong phép đo nhiệt lượng quét vi phân, phép đo được thực hiện trong các điều kiện sau đây.

Thiết bị: DSC-60

Tế bào mẫu: nhôm

Khoảng nhiệt độ: từ 50 đến 250°C (tốc độ tăng nhiệt độ, 10°C/phút)

Các kết quả được thể hiện trong FIG. 2.

(5) Ngoài ra, các tinh thể tương tự thu được bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các mục từ (i) đến (iv) dưới đây (phương pháp điều chế từ thứ hai đến thứ năm) để thực hiện tái kết tinh. Các tinh thể tạo thành được đưa vào phân tích nhiễu xạ bột tia X và phép đo nhiệt lượng quét vi phân trong các điều kiện phép đo như được mô tả ở trên.

(i) Phương pháp điều chế thứ hai

Khoảng 25ml hexan và khoảng 25ml etyl axetat được thêm vào Hợp chất 212 (700mg) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 65°C trong thùng nước nóng, làm cho bước hòa tan hoàn thành. Dung dịch được đưa từ từ trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Các tinh thể mà kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng một lượng nhỏ dung dịch chứa hexan và etyl axetat với tỷ lệ 95:5. Các tinh thể đã rửa được đặt vào tủ sấy và được làm khô trong 2 giờ dưới áp suất giảm, để thu được 349mg tinh thể màu trắng.

Kết quả của phép phân tích nhiễu xạ bột tia X được thể hiện dưới đây (FIG. 3).

Góc nhiễu xạ (2θ): 8,5°, 14,0°, 17,3°, 18,1°, 19,6°, 22,2°, 30,8°, 35,2°

Kết quả của phép phân tích quét vi phân được thể hiện trong FIG. 4.

(ii) Phương pháp điều chế thứ ba

Một lượng 28ml 2-propanol được thêm vào Hợp chất 212 (1,0g) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 65°C trong thùng nước nóng, làm cho bước hòa tan hoàn thành. Dung dịch được đưa từ từ trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Các tinh thể mà kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng một lượng nhỏ 2-propanol. Các tinh thể đã rửa tiếp đó được đưa vào lò sấy và được làm khô trong 2 giờ dưới áp suất giảm, để thu được 695mg tinh thể màu trắng.

Kết quả của phép phân tích quét vi phân được thể hiện trong FIG. 5.

(iii) Phương pháp điều chế thứ tư

Khoảng 30ml toluen được thêm vào Hợp chất 212 (700mg) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 65°C trong thùng nước nóng, làm cho bước hòa tan hoàn thành. Dung dịch được đưa từ từ trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Các tinh thể mà kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng một lượng nhỏ toluen. Các tinh thể đã rửa tiếp đó được đưa vào lò sấy và được làm khô trong 2 giờ dưới áp suất giảm, để thu được 440mg tinh thể màu trắng.

Kết quả của phép phân tích nhiễu xạ bột tia X được thể hiện dưới đây (FIG. 6).

Góc nhiễu xạ (2θ): 8,6°, 14,2°, 17,5°, 18,3°, 19,7°, 22,3°, 30,9°, 35,3°

Kết quả của phép phân tích quét vi phân được thể hiện trong FIG. 7.

(iv) Phương pháp điều chế thứ năm

Khoảng 2ml metanol và khoảng 2ml nước được thêm vào Hợp chất 212 (50mg) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 65°C trong thùng nước nóng, làm hòa tan. Dung dịch được đưa trở lại nhiệt độ phòng và để yên qua đêm. Các tinh thể mà kết tủa được thu gom bằng cách lọc, để thu được 16mg tinh thể màu trắng.

Kết quả của phép phân tích quét vi phân được thể hiện trong FIG. 8.

Ví dụ tổng hợp 14

Phương pháp khác cho bước (1)

2-Aminopyridin với lượng 1,0g (10,6mmol) được hòa tan trong 10ml ethyl axetat, tiếp theo đó 1,78ml (1,2 đương lượng) triethylamin được thêm vào, tiếp đó 1,62ml (1,1 đương lượng) anhydrit trifloaxetic được thêm vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Tiếp đó, bước khuấy được thực hiện trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, tiếp đó 10ml ethyl axetat và 10ml nước được thêm vào, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy lại và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha ethyl axetat được rửa hai lần bằng 10ml nước, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được 1,56g 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamid (hiệu suất, 77,2%).

Ví dụ tổng hợp 14

Phương pháp 2 khác cho bước (1)

2-Aminopyridin với lượng 0,94g (10mmol) được hòa tan trong 20ml tetrahydrofuran (THF), tiếp theo đó 2,84g (20mmol) ethyl trifloaxetat và 1,22g (10mmol) dimethylaminopyridin được thêm vào, và bước hồi lưu được thực hiện trong 22 giờ. THF được loại bỏ bằng cách cất, tiếp theo đó bước tinh chế được thực hiện bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: 4:1 dung dịch chứa hexan và ethyl axetat), để thu được 0,26g 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamid (hiệu suất, 13,7%).

Ví dụ tổng hợp 14

Phương pháp khác

2-Clo-5-clomethylpyridin với lượng 3,00g (18,6mmol) được hòa tan trong 20ml dimethylformamid khan (DMF), 1,75g (18,6mmol) 2-aminopyridin được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 8 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, DMF được cất dưới áp suất giảm và axetonitril được thêm vào, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được

rửa kỹ bằng axetonitril, tiếp đó làm khô, để thu được 2,07g 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin hydroclorua (hiệu suất, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ , ppm): 5,65 (2H, s), 6,96 (1H, t), 7,23 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,91 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,49 (1H, d), 9,13 (2H, brs).

Một lượng 50mg (0,20mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin hydroclorua thu được theo phương pháp trên đây được hòa tan trong 5ml diclometan khan, 122mg (1,00mmol) DMAP và 50mg (0,24mmol) anhydrit trifloaxetic được thêm vào theo trình tự này trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan. Diclometan được loại bỏ bằng cách cất dưới áp suất giảm, để thu được hợp chất đích với lượng 42mg (hiệu suất, 67%). Phổ NMR là phù hợp với phổ của sản phẩm thu được theo phương pháp được mô tả trên đây.

Ví dụ tổng hợp 15:2,2-dibromo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-axetamit (hợp chất 241)

Một lượng 200mg (0,78mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin hydroclorua thu được trong phương pháp được mô tả ở mục “Ví dụ tổng hợp 14, Phương pháp khác” 238mg (1,95mmol) DMAP và 224mg (1,17mmol) EDC-HCl được hòa tan trong 10ml diclometan khan, tiếp theo đó 101 μ l (202mg, 1,17mmol) dibromoaxit axetic được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch HCl 1% trong nước, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được hợp chất đích với lượng 50mg (hiệu suất, 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5,56 (2H, s), 5,99 (1H, s), 6,78 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,69 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, d);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 44,6, 53,1, 113,7, 121,9, 124,8, 130,1, 138,2, 139,7, 141,2, 149,5, 152,0, 159,4, 172,2.

Ví dụ tổng hợp 16: N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 227)

2-Clo-3-flo-5-metylpyridin với lượng 4,00g (27,6mmol) được hòa tan trong 80ml cacbon tetraclorea, tiếp theo đó 7,37g (41,4mmol) N-bromosucxinimit và 20mg benzoyl peroxit được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm trong điều kiện đun nóng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 19:1), để thu được 3,06g 5-(bromometyl)-2-clo-3-flopyridin (hiệu suất, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,45 (2H, s), 7,54 (1H, dd), 8,23 (1H, s).

Một lượng 50mg (0,22mmol) 5-(bromometyl)-2-clo-3-flopyridin thu được theo phương pháp trên đây được hòa tan trong 5ml axetonitril khan, tiếp theo đó 42mg (0,22mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được theo phương pháp trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, Bước (1)” và 36mg (0,26mmol) kali cacbonat được thêm vào theo trình tự này và bước hồi lưu trong điều kiện đun nóng được thực hiện trong 7 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dietyl ete được thêm vào dịch cô đặc tạo thành, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete, tiếp đó làm khô dưới áp suất giảm trong lò sấy, để thu được hợp chất đích với lượng 29mg (hiệu suất, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,54 (2H, s), 6,89 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,80 (1H, td), 7,85 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,57 (1H, d);

MS: m/z = 334 (M+H).

Ví dụ tổng hợp 17: N-[1-((6-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden)-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 229)

2-Flo-5-metylpyridin với lượng 500mg (4,50mmol) được hòa tan trong 50ml cacbon tetraclorea, tiếp theo đó 1,20g (6,76mmol) N-bromosucxinimit và 20mg benzoyl peroxit được thêm vào và bước hồi lưu trong điều kiện đun nóng được thực hiện trong 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại

nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ bằng cách cất dưới áp suất giảm, và bước tinh chế được thực hiện bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/ethyl axetat = 19:1), để thu được 300mg 5-bromometyl-2-flopyridin (hiệu suất, 35%).

Một lượng 57mg (0,30mmol) 5-bromometyl-2-flopyridin thu được từ phương pháp trên đây được hòa tan trong 10ml axetonitril khan, tiếp theo đó 57mg (0,30mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit được tổng hợp bằng phương pháp trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, Bước (1)” và 69mg (0,50mmol) kali cacbonat được thêm vào theo trình tự này và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Bước tinh chế được thực hiện bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/ethyl axetat = 1:1 → 3:1), để thu được 21mg hợp chất đích (hiệu suất, 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,56 (2H, s), 6,89 (1H, td), 6,94 (1H, d), 7,79 (1H, td), 7,87 (1H, d), 8,03 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,54 (1H, d);

MS: $m/z = 300$ (M+H)/

Ví dụ tổng hợp 18: N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 231)

Một lượng 500mg (2,92mmol) 2-bromo-5-metylpyridin được hòa tan trong 15ml cacbon tetraclorea, tiếp theo đó 623mg (3,50mmol) N-bromosuccinimit và 10mg benzoyl peroxit được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 19 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm, tiếp đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/ethyl axetat = 19:1), để thu được 143mg 2-bromo-5-bromometylpyridin (hiệu suất, 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,42 (2H, s), 7,47 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 8,38 (1H, d).

Một lượng 70mg (0,28mmol) 2-bromo-5-bromometylpyridin thu được theo phương pháp trên đây được hòa tan trong 10ml axetonitril khan, tiếp theo đó 54mg (0,28mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, Bước (1)” và 46mg (0,34mmol) kali

cacbonat được thêm vào theo trình tự này và bước hồi lưu được thực hiện trong điều kiện đun nóng trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tiếp đó, diethyl ete được thêm vào đó, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diethyl ete, tiếp đó làm khô dưới áp suất giảm trong lò sấy, để thu được hợp chất đích với lượng 81mg (hiệu suất, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,52 (2H, s), 6,88 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,78 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,53 (1H, d);

MS: $m/z = 360$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 19: 2-Cl₂-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]axetamit (hợp chất 236)

Một lượng 70mg (0,27mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin hydroclorua thu được theo phương pháp được mô tả trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, Phương pháp khác” được hòa tan trong 4ml diclometan khan, tiếp theo đó 82mg (0,67mmol) DMAP, 25mg (0,27mmol) axit cloaxetic và 62mg (0,32mmol) EDC-HCl được thêm vào theo trình tự này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách thêm diclometan, được rửa bằng nước và dung dịch HCl 1% trong nước, và làm khô trên magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được hợp chất đích với lượng 4mg (hiệu suất, 5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,17 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,64 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, td), 7,64 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,45 (1H, d);

MS: $m/z = 296$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 20: N-[1-(1-(6-clopyridin-3-yl)etyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 237)

Một lượng 44mg (0,23mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được theo phương pháp trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, Bước (1)” được hòa tan trong 8ml axetonitril khan, tiếp theo đó 72mg (0,23mmol) 1-(6-clopyridin-3-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu

Biosci. Biotechnol. Biochem., 67(5), 980-988 (2003) và 38mg kali cacbonat được thêm vào, và bước hồi lưu trong điều kiện đun nóng được thực hiện trong 100 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 3:1), để thu được hợp chất đích với lượng 24mg (hiệu suất, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 1,89 (3H, d), 6,89 (1H, td), 7,08 (1H, q), 7,32 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,76 (2H, m), 8,44 (1H, d), 8,50 (1H, d);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 19,2, 55,1, 115,1, 117,4 (q), 122,0, 124,8, 133,7, 135,2, 138,4, 141,4, 148,6, 151,9, 159,1, 163,9 (q);

MS: $m/z = 330$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 21: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit (hợp chất 238)

2-Aminopyridin với lượng 400mg (4,26mmol) được hòa tan trong 10ml diclometan khan, tiếp theo đó 322 μl (490mg, 5,11mmol) axit difloaxetic, 982mg (5,10mmol) EDC-HCl và 622mg (5,11mmol) DMAP được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 61 giờ. Sau khi hoàn thành việc hòa tan, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch HCl 1% trong nước, rồi làm khô trên magie sulfat khan, và cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được 102mg 2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (hiệu suất, 14%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 6,03 (1H, t), 7,15 (1H, m), 7,78 (1H, td), 8,20 (1H, d), 8,34 (1H, dd), 8,72 (1H, brs).

Một lượng 100mg (0,58mmol) 2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được theo phương pháp trên đây được hòa tan trong 10ml axetonitril khan, tiếp đó 94mg (0,58mmol) 2-clo-5-clometylpyridin được hòa tan trong 5ml axetonitril khan được thêm vào, tiếp theo đó 84mg (0,63mmol) kali cacbonat được thêm vào, và bước hồi lưu trong điều kiện đun nóng được thực hiện trong 140 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Ete được thêm vào

dịch cô đặc, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô kỹ, để thu được 63mg hợp chất đích (hiệu suất, 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,52 (2H, s), 5,90 (1H, t), 6,79 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,50 (1H, d);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ,ppm): 53,0, 111,0 (t), 115,2, 120,7, 124,7, 131,7, 140,6, 141,6, 143,2, 150,4, 150,9, 158,3, 169,4 (t);

MS: $m/z = 298$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 22: 2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit (hợp chất 239)

2-Aminopyridin với lượng 200mg (2,13mmol) được hòa tan trong 5ml diclometan, tiếp theo đó 491mg (2,55mmol) EDC-HCl, 311mg (2,55mmol) DMAP và 187 μL (2,23mmol, 290mg) axit clodifloaxetic được thêm vào theo trình tự này và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan, để thu được 105mg 2-clo-2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit (hiệu suất, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 7,19 (1H, dd), 7,82 (1H, m), 8,18 (1H, d), 8,36 (1H, d), 9,35 (1H, brs).

Một lượng 53mg (0,33mmol) 2-clo-5-clometylpyridin được hòa tan trong 6ml axetonitril khan được thêm vào 68mg (0,33mmol) 2-clo-2,2-diflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit được tổng hợp bằng phương pháp trên, tiếp theo đó 50mg (0,36mmol) kali cacbonat được thêm vào và bước hồi lưu trong điều kiện đun nóng được thực hiện trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng rồi được cô đặc dưới áp suất giảm. Dietyl ete được thêm vào dịch cô đặc, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô, thu được hợp chất đích với lượng 49mg (hiệu suất, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,56 (2H, s), 6,92 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,48 (1H, d);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 53,8, 115,2, 120,1 (t), 122,1, 124, 8, 139,0, 140,0, 142,3, 150,0, 151,9, 159,1, 159,1, 165,8 (t);

MS: $m/z = 332$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 23: 2,2,2-triclo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]axetamit (hợp chất 235)

Một lượng 70mg (0,27mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin hydroclorua thu được theo phương pháp trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, phương pháp khác” được hòa tan trong 4ml diclometan khan, tiếp theo đó 94 μ l (0,68mmol, 68mg) trietylamin và 33 μ g (0,27mmol, 49mg) tricloaxetyl clorua được thêm vào theo trình tự này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào, làm ngừng phản ứng, và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Dietyl ete được thêm vào dịch cô đặc, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô, thu được hợp chất đích với lượng 61mg (hiệu suất, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,59 (2H, s), 6,86 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, td), 7,91 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, d);

MS: $m/z = 364$ (M+H).

Ví dụ tổng hợp 24: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentafloropropanamit (hợp chất 242)

2-Aminopyridin (300mg, 3,19mmol) được hòa tan trong 15ml diclometan khan, tiếp theo đó 919mg (4,78mmol) EDC-HCl, 583mg (4,78mmol) DMAP và 397 μ L (628mg, 3,83mmol) axit pentafloropropionic được thêm vào theo trình tự này và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1%, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm, thu được 85mg 2,2,3,3,3-pentaflor-N-(pyridin-2(1H)-yliden)propanamit (hiệu suất, 11%).

52mg (0,32mmol) 2-Clo-5-clometylpyridin được hòa tan trong 8ml axetonitril khan và 49mg (0,35mmol) kali cacbonat được thêm vào 77mg (0,32mmol) 2,2,3,3,3-pentaflor-N-(pyridin-2(1H)-yliden)propanamit thu được theo phương pháp trên đây,

sau đó hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 11 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 1:3), thu được hợp chất đích với lượng 12mg (hiệu suất, 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,56 (2H, s), 6,90 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, d);

MS: m/z = 366 (M+H).

Ví dụ tổng hợp 25: N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (hợp chất 243)

2-Clo-5-metylpyrimidin (1,04g, 8,13mmol) được hòa tan trong 30ml cacbon tetraclorea, 1,73g (9,75mmol) N-bromosuccinimit và 20mg benzoyl peroxit được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 3:1), thu được 641mg 5-bromometyl-2-clopyridin (hiệu suất, 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 4,42 (2H, s), 8,66 (2H, s).

Một lượng 104mg (0,50mmol) 5-bromometyl-2-clopyridin thu được theo phương pháp trên đây được hòa tan trong 6ml axetonitril khan, sau đó 96mg (0,50mmol) 2,2,2-triflo-N-(pyridin-2(1H)-yliden)axetamit thu được theo phương pháp trong mục “Ví dụ tổng hợp 14, Bước (1)” và 76mg (0,55mmol) kali cacbonat được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dietyl ete được thêm vào dịch cô đặc, ngay sau đó chất rắn được tách ra. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng dietyl ete, tiếp đó placed trong lò sấy và làm khô dưới áp suất giảm, thu được hợp chất đích với lượng 92mg (hiệu suất, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,54 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,83 (2H, m);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ,ppm): 60,0, 115,6, 117,1 (q), 122,1, 127,5, 139,2, 142,9, 158,8, 160,3 (2C), 161,4, 163,8 (q);

MS: $m/z = 317$ ($\text{M}+\text{H}$).

Dữ liệu phổ đối với các hợp chất thu được theo phương pháp tương tự với phương pháp in các ví dụ tổng hợp 14 đến 25 được thể hiện trong bảng 10 và 11.

Bảng 10

Hợp chất số	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) hoặc MS
212	5,57 (2H, s), 6,92 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, td), 7,87 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,48 (2H, m)	m/z = 316 (M+H)
213	5,61 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, td), 7,97 (1H, d), 8,53 (1H, d)	m/z = 322 (M+H)
214	3,74 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,45 (1H, td), 7,29 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,40 (1H, d)	m/z = 278 (M+H)
215	5,53 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,94 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,55 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
216	5,54 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,70 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 8,64 (1H, m)	m/z = 334 (M+H)
217	5,49 (2H, s), 6,85 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,44 (1H, d), 8,62 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
218	5,56 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 8,58 (1H, d)	m/z = 356 (M+H)
219	5,60 (2H, s), 7,69 (1H, s), 7,72 (1H, td), 7,86 (1H, m), 8,67 (1H, m)	m/z = 340 (M+H)
220	5,58 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,61 (1H, s)	m/z = 356 (M+H)
221	2,31 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,77 (2H, m), 8,42 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
222	2,40 (3H, S), 5,49 (2H, s), 6,70 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 8,37 (1H, s), 8,43 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
223	2,29 (3H, s), 5,52 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
224	5,58 (2H, s), 6,81 (1H, m), 7,37 (4H, m), 7,77 (2H, m), 8,50 (1H, d)	m/z = 281 (M+H)
225	5,52 (2H, s), 6,85 (1H, m), 7,30 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,75 (1H, td), 7,84 (1H, d), 8,47 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
226	5,57 (2H, s), 6,86 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,78 (1H, td), 7,86 (1H, m), 8,63 (2H, m), 8,67 (1H, d)	m/z = 282 (M+H)
227	5,54 (2H, s), 6,89 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,80 (1H, td), 7,85 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,57 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
228	5,62 (2H, s), 6,90 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,88 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,78 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
229	5,56 (2H, s), 6,89 (1H, td), 6,94 (1H, d), 7,79 (1H, td), 7,87 (1H, d), 8,03 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,54 (1H, d)	m/z = 300 (M+H)
230	5,49 (2H, s), 6,89 (1H, t), 7,79-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,56 (1H, m)	m/z = 350 (M+H)
231	5,52 (2H, s), 6,88 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,78 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,53 (1H, d)	m/z = 360 (M+H)
232	5,52 (2H, s), 6,71 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,94 (1H, m), 8,33 (1H, dd), 8,44 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
233	5,53 (2H, s), 6,74 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 8,07 (1H, m), 8,29 (1H, dd), 8,45 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
234	5,54 (2H, s), 6,02 (1H, s), 6,77 (1H, t), 7,32 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,89 (1H, m), 8,42 (1H, m), 8,49 (1H, s)	m/z = 330 (M+H)

Bảng 11

Hợp chất số	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) hoặc MS
235	5,59 (2H, s), 6,86 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, td), 7,91 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 364 (M+H)
236	4,17 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,64 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, td), 7,64 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,45 (1H, d)	m/z = 296 (M+H)
237	1,89 (3H, d), 6,89 (1H, td), 7,08 (1H, q), 7,32 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,76 (2H, m), 8,44 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
238	5,52 (2H, s), 5,90 (1H, t), 6,79 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 298 (M+H)
239	5,56 (2H, s), 6,92 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,48 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
240	5,53 (1H, d), 5,58 (1H, d), 6,06 (1H, s), 6,76 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,90 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 374 (M+H)
241	5,56 (2H, s), 5,99 (1H, s), 6,78 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,69 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 418 (M+H)
242	5,56 (2H, s), 6,90 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, d)	m/z = 366 (M+H)
243	5,54 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,83 (2H, m)	m/z = 317 (M+H)
244	4,17 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,63 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, td), 7,65 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,47 (1H, d)	

Ví dụ so sánh 1: N-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]xyanamit (JP 2003-26661 A, hợp chất 1)

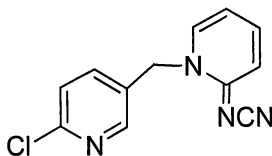
Xyanogen bromua (220mg, 2,09mmol) được hòa tan trong 10ml cloroform khan, và dung dịch được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa 500mg (3,49mmol) 2-clo-5-aminometylpyridin được hòa tan trong 10ml cloroform khan được thêm từng giọt vào dung dịch này, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rồi đến nước được thêm vào và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện, tiếp theo đó pha cloroform được làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 1:1), để thu được 122mg (hiệu suất, 35%) hợp chất đích.

¹H-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 4,21 (2H, s), 5,74 (1H, brs), 7,36 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,30 (1H, d);

¹³C-NMR (CDCl₃, δ,ppm): 46,5, 116,1, 124,8, 131,5, 138,9, 148,9, 151,4;

MS: m/z = 166 (M-H).

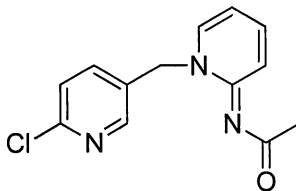
Ví dụ so sánh 2: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]xyanamit (Tài liệu sáng chế 6, hợp chất 20)



Một lượng 128mg (0,58mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin thu được theo phương pháp khác được mô tả trong ví dụ tổng hợp 14 được hòa tan trong 5ml dimetylformamit khan, NaH (dưới dạng thể phân tán 60% trong dầu) được thêm vào với lượng 40mg (trọng lượng tịnh, 24mg; 1,04mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiếp theo, 60mg (0,57mmol) xyanogen bromua được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế trên đĩa TLC (1 đĩa 0,5mm, được rửa giải bằng 100% etyl axetat), để thu được 14mg hợp chất đích (hiệu suất, 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 5,28 (2H, s), 6,55 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 8,40 (1H, d);

Ví dụ so sánh 3: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(2H)-yliden]axetamit (Tài liệu sáng chế 4, hợp chất 2)



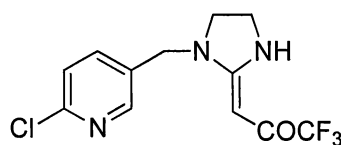
Diclotetan khan (20ml) được thêm vào 118mg (0,46mmol) 1-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]pyridin-2(1H)-imin hydroclorua thu được theo phương pháp khác được mô tả trong ví dụ tổng hợp 14, tiếp theo đó 159 μ l (1,16mmol, 116mg) trietylamin và 33 μ l axetyl clorua được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Phản ứng được chấm dứt bằng cách thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện bằng cloroform và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, tiếp đó được cô đặc. Với việc thêm

hexan vào đó, chất rắn được lắng xuống. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa, tiếp đó được làm khô kỹ, để thu được 21mg hợp chất đích (hiệu suất, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 2,21 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,46 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,75 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,45 (1H, dd);

MS: $m/z = 262$ (M+H).

Ví dụ so sánh 4: 3-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden]-1,1,1-triflopropan-2-on (Tài liệu sáng chế 5, ví dụ 4)



Dimetylformamit khan (15ml) được thêm vào 1,30g (33,9mmol, 780mg) NaH (dưới dạng thể phân tán 60% trong dầu), và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C . 1,52ml (1,90g, 17,0mmol) 1,1,1-trifloaxeton được thêm từng giọt vào dung dịch này, và bước khuấy được thực hiện ở 0°C trong 10 phút. 7,0ml (110mmol, 8,35g) cacbon disulfua được thêm vào dung dịch này, và việc khuấy được thực hiện ở 50°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C , 2,1ml (34,0mmol, 4,81g) metyl iodua được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và bước khuấy được thực hiện cho đến khi nước đá nóng chảy hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang phễu nạp và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, rồi làm khô trên magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (hexan/etyl axetat = 95:5), và các phân đoạn chứa hợp chất đích được thu gom và cô đặc dưới áp suất giảm. Hexan được thêm vào đó, ngay sau đó chất rắn được lắng xuống. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng hexan, tiếp đó được làm khô kỹ, để thu được 460mg (hiệu suất, 13%) 1,1,1-triflo-4,4-bis(metylthio)-3-buten-2-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 2,56 (3H, s), 2,58 (2H, s), 6,25 (1H, s).

Tiếp theo, 20ml etylendiamin được thêm vào 2,0g (12,4mmol) 2-clo-5-clometylpyridin, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó axetonitril được thêm

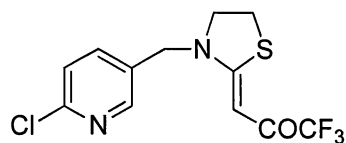
vào và chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được 2,45g (hiệu suất, 100%) N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)etan-1,2-diamin.

Dung dịch chứa 77mg (0,42mmol) N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)etan-1,2-diamin thu được theo phương pháp trên đây trong 8ml axetonitril khan được thêm vào 60mg (0,28mmol) 1,1,1-triflo-4,4-bis(metylthio)-3-buten-2-on thu được theo phương pháp trên đây, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 40 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm, sau đó etyl axetat và nước được thêm vào, và bước chiết lỏng-lỏng được thực hiện. Pha hữu cơ được rửa bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất giảm, và dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 3:1), để thu được 59mg hợp chất đích (hiệu suất, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 3,49 (2H, t), 3,78 (2H, t), 4,40 (2H, s), 5,13 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 9,34 (1H, brs);

$m/z = 306$ (M+H).

Ví dụ so sánh 5: 3-[3-((6-clopyridin-3-yl)metyl)thiazolidin-2-yliden]-1,1,1-triflopropan-2-on (Tài liệu sáng chế 5, ví dụ 3)



Dung dịch chứa 36mg (0,46mmol) 2-aminoethanthiol được hòa tan trong 10ml ethanol được thêm vào 100mg (0,46mmol) 1,1,1-triflo-4,4-bis(metylthio)-3-buten-2-on thu được theo phương pháp được mô tả trong ví dụ so sánh 4, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 6 giờ, tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 13 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, ethanol được cất dưới áp suất giảm, sau đó dịch cô đặc được hòa tan trong etyl axetat và được rửa một lần bằng nước. Sản phẩm đã được rửa được làm khô trên magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất giảm, để thu được 73mg (hiệu suất, 81%) 1,1,1-triflo-3-(thiazolidin-2-yliden)propan-2-on.

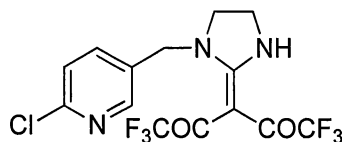
$^1\text{N-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 3,35 (2H, m), 4,02 (2H, m), 5,61 (1H, s), 10,40 (1H, brs).

2-Clo-5-clomethylpyridin (80mg, 0,50mmol) được hòa tan trong 8ml axetonitril khan, và kali cacbonat (69mg, 0,50mmol) được thêm vào 65mg (0,33mmol) 1,1,1-triflo-3-(thiaolidin-2-yliden)propan-2-on thu được theo phương pháp trên đây, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat = 1:1 → 1:3), để thu được 53mg hợp chất đích (hiệu suất, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 3,20 (2H, t), 3,73 (2H, t), 4,61 (2H, s), 5,80 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 8,31 (1H, d);

MS: m/z = 323 (M+H).

Ví dụ so sánh 6: 3-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden]-1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion (Tài liệu sáng chế 5, ví dụ 5)

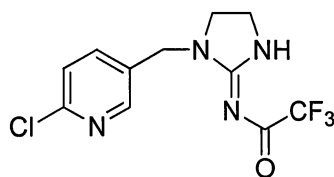


Một lượng 31mg (0,10mmol) 3-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden]-1,1,1-triflopropan-2-on thu được theo phương pháp được mô tả trong ví dụ so sánh 4 được hòa tan trong 2ml diclometan khan, tiếp đó 20 μ l (0,25mmol, 20mg) pyridin và 28 μ l (0,20mmol, 42mg) anhydrit trifloaxetic được thêm vào theo trình tự này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Diễn biến của phản ứng được kiểm tra bằng cách sắc ký lớp mỏng, ngay sau đó tìm thấy một số chất ban đầu còn lại trong hệ phản ứng. Kết quả là, 84 μ l (0,60mmol, 62mg) anhydrit trifloaxetic được thêm vào, và bước khuấy được thực hiện trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, tiếp đó được tinh chế trên đĩa TLC (1 đĩa 0,5mm, được rửa giải bằng hexan/etyl = 2:8), để thu được 30mg hợp chất đích (hiệu suất, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ,ppm): 3,87 (4H, m), 4,51 (2H, s), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 8,35 (1H, d);

MS: m/z = 402 (M+H).

Ví dụ so sánh 7: N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (Tài liệu sáng chế 5, ví dụ 7)



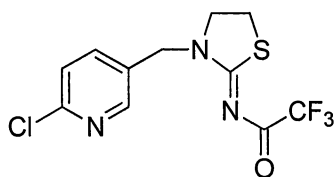
Clorua axit dimethylcarbonimidodithioat metansulfonic (4,25g, 18,2mmol) được hòa tan trong 30ml pyridin, 3,80ml (5,73g, 27,3mmol) anhydrit trifloaxetic được thêm vào từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và được đưa vào bước chiết lỏng-lỏng bằng cách sử dụng diclometan và nước. Pha hữu cơ tạo thành được làm khô trên magie sulfat khan, rồi được cô đặc, để thu được 5,36g dimetyl(2,2,2-trifloaxetyl) carbonimidodithioat (hiệu suất, 100%).

N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)etan-1,2-diamin (4,61g, 24,9mmol) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ so sánh 4. Chất này được hòa tan trong 40ml axetonitril khan, 4,60g (21,3mmol) dimetyl(2,2,2-tricloaxetyl)carbonimido-dithioat thu được theo phương pháp trên đây được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 90 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, sau đó dung môi được cất dưới áp suất giảm. Chất rắn mà lắng xuống được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng một lượng nhỏ axetonitril, để thu được 2,17g hợp chất đích (hiệu suất, 33%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ,ppm): 3,50 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,60 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,33 (1H, d);

Điểm nóng chảy: 168 đến 170°C.

Ví dụ so sánh 8: N-[3-((6-clopyridin-3-yl)metyl)thiazolidin-2-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (Tài liệu sáng chế 5, ví dụ 6)



Etanol (20ml) được thêm vào 77mg (1,0mmol) 2-aminoetanthiol, 216mmol (1,0mmol) dimetyl(2,2,2-trifloaxetyl)carbonimidodithioat được tổng hợp bằng phương

pháp được mô tả trong ví dụ so sánh 7 được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được cất dưới áp suất giảm, và bước tinh chế được thực hiện bằng cách sắc ký cột trên silicagel (hexan/ethyl axetat = 1:1), để thu được 100mg 2,2,2-triflo-N-(thiazolidin-2-yliden)axetamit (hiệu suất, 51%). Phản ứng này được thực hiện thêm một lần bằng phương pháp tổng hợp tương tự, để thu được lượng kết hợp của 350mg 2,2,2-triflo-N-(thiazolidin-2-yliden)axetamit.

Dimetylformamit (2ml) và tetrahydrofuran (18ml) được thêm vào 162mg (0,82mmol) 2,2,2-triflo-N-(thiazolidin-2-yliden)axetamit thu được theo phương pháp được mô tả trên đây, tiếp theo đó 198mg 2-clo-5-clometylpyridin và 150mg (1,09mmol) kali cacbonat được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong điều kiện đun nóng trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được lọc ra, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Dịch cô đặc được tinh chế trên đĩa TLC (hai đĩa 0,5 mm, được rửa giải bằng 100% ethyl axetat), để thu được 230mg hợp chất đích (hiệu suất, 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 3,27 (2H, m), 3,73 (2H, m), 4,86 (2H, s), 7,36 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,36 (1H, d);

Điểm nóng chảy: 96°C.

Ví dụ điều chế

Ví dụ điều chế 1: Viên cốm

Hợp chất 1	5% trọng lượng
Bentonit	40% trọng lượng
Bột đá talc	10% trọng lượng
Đất sét	43% trọng lượng
Canxi ligninsulfonat	2% trọng lượng

Các thành phần trên được nghiền kỹ và được trộn với nhau, tiếp theo đó nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được nhào trộn kỹ. Chất đã được nhào trộn được tạo hạt và làm khô, để thu được viên cốm.

Ví dụ điều chế 2: Viên cốm

Hợp chất 212	2% trọng lượng
Sanx P-252	5% trọng lượng
Chất gắn kết	1,5% trọng lượng
Chất tăng cường tạo hạt	0,5% trọng lượng
Đất sét	91% trọng lượng

Các thành phần trên được nghiền kỹ và được trộn với nhau, tiếp theo đó nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được nhào trộn kỹ. Chất đã được nhào trộn được tạo hạt và làm khô, để thu được viên cốm.

Ví dụ điều chế 3: Bột có thể được làm ẩm

Hợp chất 3	30% trọng lượng
Đất sét	50% trọng lượng
Cacbon trắng	2% trọng lượng
Đất tảo	13% trọng lượng
Canxi ligninsulfonat	4% trọng lượng
Natri lauryl sulfat	1% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau và được nghiền, để thu được bột có thể được làm ẩm.

Ví dụ điều chế 4: Viên cốm phân tán được trong nước

Hợp chất 212	30% trọng lượng
Đất sét	60% trọng lượng
Dextrin	5% trọng lượng
Axit alkyl-maleic copolymer	4% trọng lượng
Natri lauryl sulfat	1% trọng lượng

Các thành phần trên được nghiền kỹ và được trộn với nhau, tiếp theo đó nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được nhào trộn kỹ. Chất đã được nhào trộn được tạo hạt và làm khô, để thu được viên cốm phân tán được trong nước.

Ví dụ điều chế 5: Dịch cô đặc có thể chảy

Hợp chất 8	25% trọng lượng
POE polystyryl phenyl ete sulfat	5% trọng lượng
Propylen glycol	6% trọng lượng
Bentonit	1% trọng lượng
Gôm Xanthan, dung dịch 1% trong nước	3% trọng lượng
PRONAL EX-300 (<i>Toho Chemical Industry Co., Ltd.</i>)	0,05% trọng lượng
ADDAC 827 (<i>KI Chemical Industry Co., Ltd.</i>)	0,02% trọng lượng
Nước	được thêm vào đến 100% trọng lượng

Toàn bộ lượng các thành phần trên, trừ dung dịch chứa gôm Xanthan 1% trong nước và lượng nước thích hợp, được trộn sơ bộ với nhau, tiếp đó nghiền trong máy nghiền ướt. Tiếp đó, dung dịch chứa gôm Xanthan 1% trong nước và nước còn lại được thêm vào tổng lượng 100% trọng lượng, để thu được dịch cô đặc chảy được.

Ví dụ điều chế 6: Dịch cô đặc có thể được nhũ hóa

Hợp chất 1	15% trọng lượng
N,N-dimetylformamit	20% trọng lượng
Solvesso 150 (Exxon Mobil Yugen Kaisha)	55% trọng lượng
Polyoxyetylen alkyl aryl ete	10% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau và được hòa tan, để thu được dịch cô đặc có thể được nhũ hóa.

Ví dụ điều chế 7: Chế phẩm dạng bụi

Hợp chất 14	2% trọng lượng
Đất sét	60% trọng lượng
Bột đá talc	37% trọng lượng
Canxi stearat	1% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau, để thu được chế phẩm dạng bụi.

Ví dụ điều chế 8: Chế phẩm dạng bụi có độ dịch chuyển thấp

Hợp chất 1	2% trọng lượng
Đất sét có độ dịch chuyển thấp	94,5% trọng lượng
Cacbon trắng	2% trọng lượng
Canxi stearat	1% trọng lượng
Parafin lỏng nhẹ	0,5% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau, để thu được chế phẩm dạng bụi này.

Ví dụ điều chế 9: Viên cốm mịn F

Hợp chất 3	2% trọng lượng
Chất mang	94% trọng lượng
Cacbon trắng	2% trọng lượng
Hisol SAS-296	2% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau, để thu được viên cốm.

Ví dụ điều chế 10: Chế phẩm lỏng để nhỏ giọt

Hợp chất 1	10% trọng lượng
Rượu benzyl	74,9% trọng lượng
Propylen cacbonat	15% trọng lượng
BHT	0,1% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau, để thu được chế phẩm dạng nhỏ giọt đã hóa lỏng.

Ví dụ điều chế 11: Chế phẩm dạng lỏng để nhỏ giọt

Hợp chất 212	48% trọng lượng
Etanol	52% trọng lượng

Các thành phần trên được trộn đều với nhau, để thu được chế phẩm để nhỏ giọt đã hóa lỏng.

Ngoài ra, ví dụ về chế phẩm hỗn hợp chứa cả hợp chất theo sáng chế và tác nhân kiểm soát vật gây hại khác được nêu dưới đây.

Ví dụ điều chế 12: Viên cốm

Hợp chất 212	2% trọng lượng
Propenazol	24% trọng lượng
Chất gắn kết	3,0% trọng lượng
Chất tăng cường tạo hạt	0,5% trọng lượng
Đất sét	70,5% trọng lượng

Các thành phần trên được nghiền kỹ và được trộn với nhau, tiếp theo đó nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được nhào trộn kỹ. Chất đã được nhào trộn được tạo hạt và làm khô, để thu được viên cốm.

Ví dụ thử nghiệm

Thử nghiệm ứng dụng cho lá

Ví dụ thử nghiệm 1-1: Thử nghiệm kiểm soát sâu tơ

Khoanh lá có đường kính 5,0cm được cắt ra khỏi cây cải bắp được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ hai được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 500ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 9, 10, 49, 196, 211, 81, 82, 89, 92, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 128, 131, 140, 141, 144, 145, 146, 152, 165, 167, 170, 171, 172, 176, 179, 180, 181, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 193, 194, 212, 219, 226, 227, 229, 230, 234, 235, 237, 239, 240, 241, 242 và 243 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 1-2: Thử nghiệm kiểm soát sâu tơ

Khoanh lá 5,0cm có đường kính được cắt ra khỏi cây cải bắp được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ hai được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{số côn trùng chết} / (\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết})] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 81, 89, 92, 107, 111, 112, 114, 128, 152, 171, 183, 184, 186, 189, 190, 193, 194, 211, 212, 213, 215, 216, 218, 219, 227, 229, 230, 231, 234, 235, 237, 238, 239, 242 và 243 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm kiểm soát sâu khoang

Khoanh lá 5,0cm có đường kính được cắt ra khỏi cây cải bắp được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ ba được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{số côn trùng chết} / (\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết})] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 500ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 46, 202, 68, 82, 89, 92, 96, 104, 108, 128, 140, 176, 184, 189, 190, 193, 212, 219, 227, 229, 230 và 239 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 3-1: Thử nghiệm kiểm soát rệp hại bông

Khoanh lá 2,0cm có đường kính được cắt ra khỏi cây dưa chuột được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ nhất được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoảng ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 500ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 52, 58, 61, 68, 69, 71, 72, 73, 76, 77, 79, 81, 82, 83, 85, 88, 89, 92, 96, 100, 101, 102, 103, 104, 119, 122, 131, 132, 135, 139, 165, 167, 170, 179, 182, 183, 184, 186, 189, 192, 193, 194, 196, 199, 200, 202, 208, 210, 211, 212, 219, 221, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235, 237, 239 và 243 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ngược lại, khi hợp chất 1 (N-[(6-clopyridin-3-yl)methyl]xyanamit) trong Tài liệu sáng chế 1 (Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2003-26661) được thử nghiệm bằng phương pháp tương tự, tỷ lệ chết rệp hại bông từ ứng dụng cho lá ở 500ppm là 65%.

Ví dụ thử nghiệm 3-2: Thử nghiệm kiểm soát rệp hại bông

Khoanh lá 2,0cm có đường kính được cắt ra khỏi cây dưa chuột được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ nhất được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoảng ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

Tỷ lệ chết (%) = $\left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 245, 18, 21, 34, 43, 49, 50, 71, 76, 83, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 102, 105, 113, 128, 131, 137, 138, 139, 140, 141, 145, 149, 152, 157, 163, 183, 186, 196, 199, 200, 204, 208, 212, 213, 214, 215, 216, 219, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243 và 244 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 3-3: Thử nghiệm kiểm soát rệp hại bông

Khoanh lá 2,0cm có đường kính được cắt ra khỏi cây dưa chuột được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ nhất được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

Tỷ lệ chết (%) = $\left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$

Từ các kết quả này, với 20ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 14, 18, 21, 82, 86, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 128, 137, 138, 157, 199, 200, 212, 213, 214, 219, 226, 227, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243 và 244 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm kiểm soát rệp cây đào xanh

Khoanh lá 2,8cm có đường kính được cắt ra khỏi cây cải bắp được trồng trong chậu, và bốn con rệp trưởng thành được thả vào trên mỗi đĩa. Một ngày sau, các con trưởng thành được lấy ra, và số ấu trùng hình sao thứ nhất mà được động lại trên mỗi khoanh lá được điều chỉnh đến 10. Tiếp theo, khoanh lá được ký sinh bởi các ấu trùng hình sao thứ nhất này được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20).

Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó nắp được đặt lên đĩa Petri và khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm kiểm soát rầy nâu nhỏ

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào ứng dụng cho lá dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Giống cây đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ hai được thả vào trên giống cây. Tiếp đó, giống cây và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 212, 213, 215, 216, 227, 229 và 230 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm kiểm soát rầy gạo lúc

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào ứng dụng cho lá của dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Giống cây đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ hai được thả vào trên giống cây. Tiếp đó, giống cây và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Sáu ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7 và 8 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 7: Thử nghiệm kiểm soát rầy hại lúa lưng trắng

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào ứng dụng cho lá dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Giống cây đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ hai được thả vào trên giống cây. Tiếp đó, giống cây và ấu trùng được giữ trong khoảng ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Bốn ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, hợp chất 1 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 8: Thử nghiệm kiểm soát rầy xanh đuôi đen lúa xanh

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào ứng dụng cho lá của dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Giống cây đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ hai được thả vào trên giống cây. Tiếp đó, giống cây và ấu trùng được giữ trong khoảng ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Bốn ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 1 và 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 9: Thử nghiệm kiểm soát ruồi trắng nhà kính

Ruồi trắng nhà kính trưởng thành được thả vào trên cây dưa chuột được trồng trong chậu, và được để đẻ trứng qua đêm. Một ngày sau khi bắt đầu đẻ trứng, các con

trưởng thành được lấy ra, và cây và trứng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16- giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi kết thúc đẻ trứng, khoanh lá 2,0cm có đường kính được cắt ra khỏi cây dừa chuột và, sau khi đã khẳng định sự đẻ trứng trên đó, khoanh lá được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Sau khi phun, khoanh lá đã được xử lý được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). 14 ngày sau khi phun, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [(số\ trứng\ đã\ đẻ - số\ côn\ trùng\ sống) / số\ trứng\ đã\ đẻ] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 212, 229 và 230 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Với ứng dụng cho lá ở 20ppm, hợp chất 213 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 10-1: Thử nghiệm kiểm soát bọ trĩ hoa phương Tây

Khoanh lá 2,8cm có đường kính được cắt ra khỏi cây đậu được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ nhất được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [số\ côn\ trùng\ chết / (số\ côn\ trùng\ sống + số\ côn\ trùng\ chết)] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 500ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 49, 50, 85, 86, 90, 91, 93, 94, 104, 107, 108, 114, 128, 131, 135, 137, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 152, 167, 170, 171, 172, 176, 181, 182, 183, 184, 186, 189, 190, 193, 196, 199, 200, 208, 211, 212, 222, 226, 227, 229, 230, 231, 237, 240, 242 và 243 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%. Với 200ppm ứng dụng cho lá, các hợp

chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 và 10 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 10-2: Thử nghiệm kiểm soát bọ trĩ hoa phượng Tây

Khoanh lá 2,8cm có đường kính được cắt ra khỏi cây đậu được trồng trong chậu, và chúng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Khoanh lá đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp theo đó ấu trùng hình sao thứ nhất được giải phóng lên đĩa. Tiếp đó, khoanh lá và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Đây là thử nghiệm lặp lại hai lần.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 100ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 90, 91, 104, 128, 137, 186, 193, 212, 213, 216 và 238 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 11: Thử nghiệm kiểm soát rệp hại lá lúa

Mầm giống cây lúa mỳ 4 ngày sau khi gieo được ngâm trong 30 giây trong dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Giống cây đã được xử lý được làm khô trong không khí, tiếp đó mỗi loại được đưa vào xi lanh thủy tinh và hai ấu trùng rệp hại lá lúa hình sao thứ hai được giải phóng trong cùng xi lanh thủy tinh này. Sau khi giải phóng côn trùng, ống được đậy lại và được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Để cấp nước cho cây lúa mỳ trong suốt quá trình thử nghiệm, cây được để hấp thu nước từ dưới xi lanh thủy tinh. Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 50ppm ứng dụng cho lá, các hợp chất 132, 141, 144, 183, 184, 189, 190, 192, 193, 194, 212, 227, 229, 230, 231, 233, 236, 239, 242 và 243 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 12: Thử nghiệm kiểm soát rệp xanh cánh nâu

Táo non mà được thu hoạch từ cánh đồng được phun bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 50% axeton/nước (chứa 0,05% Tween 20). Các quả đã được xử lý được làm khô trong không khí, đặt vào cốc nhựa hai rệp xanh cánh nâu trưởng thành được thả vào trên mỗi cốc. Sau khi giải phóng côn trùng, quả và côn trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Sáu ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, với 50ppm ứng dụng cho lá, hợp chất 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 13: Bọ cánh cứng hại lá lúa thử nghiệm kiểm soát

Các hợp chất theo sáng chế được điều chế đến nồng độ xác định trước trong axeton được ứng dụng cục bộ với lượng 1μl (trên mỗi côn trùng) vào lưng của bọ cánh cứng trưởng thành được thu bắt trên cánh đồng bằng cách sử dụng xy-ranh loại siêu nhỏ. Sau khi xử lý hóa chất, các con bọ cánh cứng được đưa sang giống cây lúa, với 5 con bọ cánh cứng được đưa vào mỗi cây, và giống cây và bọ cánh cứng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). 48 giờ sau khi xử lý, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, ở mức liều 0,5 μg/côn trùng, các hợp chất 1, 8 và 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 14:

Thử nghiệm kiểm soát ruồi nhà

Các hợp chất theo sáng chế được điều chế đến nồng độ xác định trước trong axeton were applied với lượng 1µl (trên mỗi côn trùng) vào lưng của ruồi cái trưởng thành bắt được ở trong nhà. Sau khi xử lý hóa chất, các con ruồi được chuyển vào cốc nhựa, với 5 con ruồi được đặt trong mỗi cốc, và được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). 24 giờ sau khi xử lý, tình trạng gục ngã của các con ruồi được quan sát, và tỷ lệ gục được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

Tỷ lệ gục (%) = $\left[\frac{\text{số côn trùng bị đánh gục}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng bị đánh gục}} \right] \times 100$

Từ các kết quả này, ở mức liều 2 µg/côn trùng, các hợp chất 33, 212, 213, 214 và 216 thể hiện tác dụng diệt côn trùng cao có tỷ lệ gục là ít nhất 80%.

Thử nghiệm xử lý ngâm rễ

Ví dụ thử nghiệm 15: Thử nghiệm kiểm soát rầy nâu nhỏ

Rễ giống cây lúa mỳ 48 giờ sau khi gieo được xử lý bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 10% axeton/nước. Sau khi để rễ hấp thụ chất hóa học trong 72 giờ, mười ấu trùng rầy nâu nhỏ hình sao thứ hai được thả vào trên mỗi giống cây. Tiếp đó, giống cây đã được xử lý và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Bốn ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

Tỷ lệ chết (%) = $\left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$

Từ các kết quả này, ở mức liều 20 µg/giống cây, các hợp chất 212, 213, 215, 216, 222, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 235, 237, 212, 213, 214, 215, 216, 222, 223, 227, 228, 229, 231, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 240 và 241 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Thử nghiệm xử lý làm ướt sũng đất

Ví dụ thử nghiệm 16:

Thử nghiệm kiểm soát rầy nâu nhỏ

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào xử lý làm ướt sũng đất bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 10% axeton/nước. Ba ngày sau khi xử lý, mười ấu trùng rầy nâu nhỏ hình sao thứ hai được thả vào trên mỗi giống cây. Tiếp đó, giống cây đã được xử lý và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, ở mức liều 0,05mg/giống cây, các hợp chất 212, 227, 229, 231, 233, 237, 238, 239, 242 và 243 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%, và ở mức liều 0,005mg/giống cây, hợp chất 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết 95%.

Ví dụ thử nghiệm 17:

Thử nghiệm kiểm soát rầy hại lúa lưng trắng

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào xử lý làm ướt sũng đất bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 10% axeton/nước. Ba ngày sau khi xử lý, mười ấu trùng rầy hại lúa lưng trắng hình sao thứ hai được thả vào trên mỗi giống cây. Tiếp đó, giống cây đã được xử lý và ấu trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Từ các kết quả này, ở mức liều 0,05mg/giống cây, các hợp chất 212, 227, 229 và 231 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ví dụ thử nghiệm 18:

Thử nghiệm kiểm soát một nước hại lúa

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào xử lý làm ướt sũng đất bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 10% axeton/nước. Two days sau khi xử lý, năm con một nước hại lúa trưởng thành được thả vào trên mỗi giống cây. Tiếp đó, giống cây và côn trùng được giữ trong khoảng ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{số côn trùng chết} / (\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết})] \times 100$$

Từ các kết quả này, ở mức liều 0,1mg/giống cây, hợp chất 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Tác dụng lên vật gây hại có độ nhạy thấp với thuốc diệt côn trùng

Ví dụ thử nghiệm 19:

Thử nghiệm kiểm soát rầy gạo lúc

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào xử lý làm ướt sũng đất bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 10% axeton/nước. Ba ngày sau khi xử lý, mười ấu trùng rầy gạo lúc hình sao thứ hai có độ nhạy thấp với thuốc diệt côn trùng được thả vào trên mỗi giống cây. Tiếp đó, giống cây và côn trùng được giữ trong khoảng ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{số côn trùng chết} / (\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết})] \times 100$$

Vật gây hại được sử dụng trong thử nghiệm này là côn trùng mà được trưởng thành trong nhà với các thế hệ liên tiếp trong khoảng thời gian dài (dòng nhạy), và các con côn trùng mà được trưởng thành trong nhà với các thế hệ liên tiếp được bắt giữ (I) trong 2007 của Kumamoto Prefecturê và (II) trong 2005 của Fukuoka Prefecturê (dòng được bắt trên cánh đồng).

Kết quả là, hợp chất 212 thể hiện tỷ lệ chết là 100% trên tất cả các dòng khi xử lý ở mức liều 0,05mg/giống cây, và thể hiện tỷ lệ chết là ít nhất 90% trên tất cả các

dòng ở mức liều 0,005mg/giống cây. Ngược lại, khi ứng dụng ở mức liều 0,05mg/giống cây, imidacloprit thể hiện tỷ lệ chết là 100% ở dòng nhảy và tỷ lệ chết là 40% ở dòng (I) và 60% ở dòng (II).

Từ các kết quả này, hợp chất 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao chống lại rầy gạo lúc có độ nhảy thấp với imidacloprit.

Ví dụ thử nghiệm 20:

Thử nghiệm kiểm soát rầy nâu nhỏ

Giống cây lúa được trồng trong chậu được đưa vào xử lý làm ướt sũng đất bằng dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ xác định trước được điều chế đến 10% axeton/nước. Ba ngày sau khi xử lý, mười ấu trùng rầy nâu nhỏ hình sao thứ hai có độ nhảy thấp với thuốc diệt côn trùng được thả vào trên mỗi giống cây. Tiếp đó, giống cây và côn trùng được giữ trong khoang ủ ở 25°C (16-giờ kỳ sáng, 8-giờ kỳ tối). Ba ngày sau khi được giải phóng, số côn trùng sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm được thực hiện với hai lần lặp lại.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = \left[\frac{\text{số côn trùng chết}}{\text{số côn trùng sống} + \text{số côn trùng chết}} \right] \times 100$$

Vật gây hại được sử dụng trong thử nghiệm này côn trùng là côn trùng mà được trưởng thành trong nhà với các thể hệ liên tiếp trong khoảng thời gian dài (dòng nhảy), và các con côn trùng mà được trưởng thành trong nhà với các thể hệ liên tiếp được bắt giữ trong 2006 của Kumamoto Prefecturê (dòng được bắt trên cánh đồng).

Kết quả là, hợp chất 212 thể hiện tỷ lệ chết là 100% trên cả hai dòng ở mức liều 0,01mg/giống cây, và thể hiện tỷ lệ chết là ít nhất 90% trên cả hai dòng ở mức liều 0,005mg/giống cây. Ngược lại, khi ứng dụng ở mức liều 0,01mg/giống cây, imidacloprit thể hiện tỷ lệ chết là 100% ở dòng nhảy và tỷ lệ chết là 50% ở dòng được bắt trên cánh đồng. Khi ứng dụng ở mức liều 0,01mg/giống cây, fipronil thể hiện tỷ lệ chết là 100% ở dòng nhảy và tỷ lệ chết là 70% ở dòng được bắt trên cánh đồng.

Từ các kết quả này, hợp chất 212 thể hiện hoạt tính diệt côn trùng cao rầy nâu nhỏ có độ nhảy thấp với imidacloprit và fipronil.

Ví dụ thử nghiệm 21:

Thử nghiệm hợp chất 212 và Imidacloprit chuyển hóa in vitro bằng cách sử dụng dịch chiết enzym thô ruồi nhà

Như được nêu trong tài liệu Pest Management Science, 59(3), 347-352 (2003) và the Journal of Pesticide Science, 29(2), 110-116 (2004), imidacloprit được biết là không có hoạt tính bằng quá trình chuyển hóa oxy hóa hiện nay, quá trình được cho là một trong những cơ chế chuyển hóa đạt được sức đề kháng với tác nhân này. Thử nghiệm sau đây được thực hiện để khẳng định tác dụng lên vật gây hại mà có được sự kháng cự này.

Một lượng 10ml dung dịch đệm kali phosphat (độ pH = 7,4, chứa EDTA 1mM) được thêm vào ruồi nhà trưởng thành (0,645g), và các con ruồi được đồng hóa kỹ trong Physcotron (Niti-On Medical and Physical Instruments Manufacturing Co.). Tiếp đó, dịch đồng hóa được ly tâm ở 10.000g ($\times 10\text{m/s}^2$) trong 15 phút. Chất nổi lên trên tạo thành được ly tâm tiếp ở 100.000g ($\times 10\text{m/s}^2$) trong 60 phút, để thu được chất kết tủa. Chất kết tủa được hòa tan trong dung dịch đệm kali phosphat 1ml, và dung dịch tạo thành được sử dụng làm dịch chiết enzym thô. Bước thực hiện chiết enzym được thực hiện trên nước đá hoặc ở 4°C.

Các chất phản ứng được trộn với nhau với tỷ lệ sau đây trong ống 1,5ml, và phản ứng được thực hiện ở 25°C trong 40 giờ. Sau khi thực hiện phản ứng, 1ml axeton được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy, tiếp theo đó chất kết tủa tạo thành được ly tâm ở tốc độ 12.000 vòng/phút trong 5 phút. Axeton nổi lên trên được cất, và chất kết tủa được đưa vào phổ khối sắc ký lỏng (liquid chromatograph-mass spectrometer: LC/MS) và phân tích được thực hiện.

Dịch chiết enzym thô:	300 μ l
Dung dịch DMSO chứa compound:	5 μ l
Dung dịch axit glucoza 6 phosphoric:	5 μ l
Dung dịch NADP ⁺ :	5 μ l
Dung dịch axit glucose 6 phosphoric dehydrogenaza:	5 μ l
Dung dịch đệm kali phosphat (pH = 7,4, chứa EDTA 1mM):	180 μ l

Các điều kiện phân tích

Cột: Capcell Pak C18MG

Thành phần pha di động:

0 đến 3 phút: nước 85%, axetonitril 5%, dung dịch axit formic 10% trong nước (0,1% thể tích)

3 đến 30 phút: 85 → 25% nước, 5 → 65% axetonitril, dung dịch axit formic 10% trong nước (0,1% thể tích)

30,1 đến 36 phút: 90% axetonitril, dung dịch axit formic 10% trong nước (0,1% thể tích)

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ chảy: 0,35ml/phút

Lượng truyền vào: 100µl

Bước sóng UV: Hợp chất 212: 325nm

Imidacloprit: 300nm

Kết quả là, tổng phần trăm diện tích bề mặt đối với các chất chuyển hóa là 0,08% trong các trường hợp của hợp chất số 212 và 2,55% trong trường hợp của imidacloprit, cho thấy rằng lượng chất chuyển hóa của hợp chất số 212 là thấp hơn lượng chất chuyển hóa của imidacloprit. Các kết quả trên đây gợi ý rằng, hợp chất 212 có thể kiểm soát hữu hiệu thấp chí cả các vật gây hại kháng thuốc mà làm bất hoạt về mặt chuyển hóa imidacloprit.

Tác dụng kiểm soát lên vật gây hại ký sinh trên động vật

Ví dụ thử nghiệm 21:

Thử nghiệm kiểm soát ve bét (*Haemaphysalis longicornis*)

Lọ thủy tinh có dung tích 4ml được nạp đầy 30µl dung dịch axeton chứa 200ppm hoặc 10ppm các hợp chất mong muốn. Các lọ đã được nạp đầy này được đặt vào máy lắc và được làm khô trong không khí trong khi được quay, nhờ đó tạo ra lớp màng mỏng khô các hợp chất trên thành bên trong của lọ. Sau khi lọ được làm khô trong ít nhất 24 giờ, mười con ve dạng ấu trùng (*Haemaphysalis longicornis*) được thả

vào trên mỗi lọ, tiếp theo đó lọ được đậy lại. Tiếp đó, các lọ được để yên trong khoảng ủ ở 25°C, độ ẩm 85% và tối hoàn toàn. Một ngày sau khi được giải phóng, số ve sống và chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây. Thử nghiệm này được thực hiện với hai lần lặp lại.

$$\text{Tỷ lệ chết (\%)} = [\text{số ve chết} / (\text{số ve sống} + \text{số ve chết})] \times 100$$

Kết quả là, ở mức liều 200ppm, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 18, 19, 20, 21, 39, 41, 42, 43, 45, 49, 50, 53, 58, 61, 72, 86, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 101, 102, 105, 107, 108, 109, 111, 112, 114, 115, 119, 120, 130, 131, 132, 135, 137, 138, 165, 196, 199, 200, 204, 212, 213 và 214 thể hiện tác dụng diệt ve bét có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Ở mức liều 10ppm, các hợp chất 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 19, 42, 43, 58, 88, 91, 93, 94, 165, 196, 208, 212, 213 và 214 thể hiện tác dụng diệt ve bét có tỷ lệ chết ít nhất là 80%.

Trong thử nghiệm tương tự, tỷ lệ chết từ việc xử lý bằng 10ppm imidacloprit là 4%.

Ví dụ thử nghiệm 22:

Thử nghiệm kiểm soát ve (*Haemaphysalis longicornis*) trên bề mặt cơ thể chuột

Lông bụng được cạo ra khỏi vùng có đường kính khoảng 2cm ở chuột (ICR, chuột đực 5 tuần tuổi), và ống hình nón polystyren 15ml được cắt được chiều dài khoảng 1,5cm được gắn vào vùng đã được cạo lông bằng cách sử dụng chất dính ngay lập tức.

Một lượng 20µl dịch pha loãng 1000 lần của tác nhân kiểm soát vật gây hại được điều chế theo cách tương tự như cách trong ví dụ điều chế 11 được thêm từng giọt vào bề mặt cơ thể của chuột trong phạm vi ống được gắn vào. Sau đó, dung dịch được để khô kỹ, mười hoặc nhiều hơn mười con ve dạng ấu trùng (*Haemaphysalis longicornis*) được thả vào trên ống, rồi ống được đậy lại. Ba ngày sau khi được giải phóng, số lượng ve còn sống và đã chết được tính, và tỷ lệ chết được tính từ công thức sau đây.

Mức ức chế đưa vào máu (%) = $100 - \left[\frac{\text{số ve đưa vào}}{\text{số ve sống} + \text{số ve chết}} \right] \times 100$

Kết quả là, hợp chất 212 dưới đây thể hiện mức ức chế đưa vào máu 91%.

Ví dụ thử nghiệm 23:

Tác dụng trên giun chỉ của chó

Hoạt tính của các hợp chất được đánh giá dựa trên sự thay đổi về tỷ lệ chết của giun chỉ của chó. Các hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong môi trường nuôi cấy lỏng RPMI1640 đến nồng độ 3,13ppm, tiếp theo đó khoảng 20 giun chỉ của chó được đưa vào mỗi dịch nuôi cấy và được nuôi cấy ở 37°C. Tỷ lệ chết của giun chỉ của chó được quan sát trong 48 giờ sau khi bắt đầu nuôi cấy, và hoạt tính của các hợp chất được đánh giá theo tiêu chí sau đây.

Tiêu chí A: Ít nhất 2/3 số giun chỉ bị chết

Tiêu chí B: Hầu như tất cả số giun chỉ bị nhiễm theo cách này, hoặc ít nhất 1/3 số giun chỉ bị chết

Tiêu chí C: Không bị ảnh hưởng, hoặc ít hơn 1/3 số giun chỉ bị chết

Kết quả là, ở mức liều 3,13ppm, các hợp chất 1, 2, 6, 7, 8, 9 và 10 có tác dụng diệt giun chỉ ở hoặc cao hơn mức B.

Tác dụng diệt giun chỉ của hợp chất số 212, 227, 229, 231, 237, 238, 239, 242 và 243, mà là các hợp chất được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế, được tóm tắt trong bảng 12.

Ngoài ra, tác dụng chống lại các vật gây hại có độ nhạy thấp với thuốc diệt côn trùng bằng các hợp chất số 212, 227, 229, 231, 237, 238, 239, 242 và 243, mà là các hợp chất được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế, được tóm tắt trong bảng 13.

Bảng 13

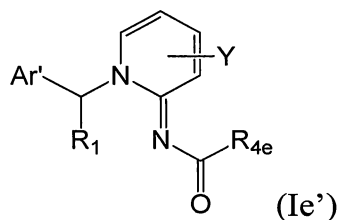
	Rây nâu nhỏ (làm ướt sũng đất trồng lúa)				Rây nâu ở lúa, độ nhạy thấp ở Kumamoto (làm ướt sũng đất trồng lúa)	
	0,05mg /chậu	0,01mg /chậu	0,005mg /chậu	0,002mg /chậu	0,05mg /chậu	0,005mg /chậu
212	100	100	95	85	100	90
227	90	100	75			
229	100	100	30			
231	100	100	70			
237	100	75				
23S	100	100	33			
239	100	80	30			
242	100					
243	100					
Ví dụ so sánh 2 (tài liệu sáng chế 6, hợp chất 20)	20					
Ví dụ so sánh 3 (tài liệu sáng chế 4, hợp chất 2)	10					
Ví dụ so sánh 4 (tài liệu sáng chế 5, ví dụ 4)	100	20			45	
Ví dụ so sánh 5 (tài liệu sáng chế 5, ví dụ 3)	95	15			25	
Ví dụ so sánh 6 (tài liệu sáng chế 5, ví dụ 5)	100	20			25	
Ví dụ so sánh 7 (tài liệu sáng chế 5, ví dụ 7)	63	5			20	
Ví dụ so sánh 8 (tài liệu sáng chế 5, ví dụ 6)	20					

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Dẫn xuất amin theo sáng chế có tác dụng diệt côn trùng chống lại sâu tơ, sâu khoang, rệp hại bông, rầy nâu nhỏ, rầy gạo lúc, rầy xanh đuôi đen lúa xanh, ve thể cứng *Haemaphysalis longicornis*, và nhiều loại vật gây hại khác. Ngoài ra, chúng còn có thể có tác dụng mạnh thậm chí chống lại cả các loại côn trùng có độ nhạy với thuốc diệt côn trùng thấp, đặc biệt là rầy delphacid. Ngoài ra, chúng còn hữu hiệu trong việc xử lý đất trùng và môi trường nuôi cấy cây trồng và, do chúng có thể làm giảm cơ hội tiếp xúc của công nhân với chất hóa học, chúng có thể là an toàn khi được sử dụng để kiểm soát vật gây hại. Do đó, sáng chế là có khả năng được áp dụng cao trong lĩnh vực kiểm soát vật gây hại.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dẫn xuất amin có công thức (Ie') dưới đây hoặc muối của nó.



trong đó, Ar' là nhóm pyridyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm cyano; hoặc nhóm nitro, hoặc

nhóm pyrimidyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm cyano; hoặc nhóm nitro;

R₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

Y là nguyên tử hydro,

nguyên tử halogen,

nhóm hydroxyl,

nhóm C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen,

nhóm C₁₋₆ alkyloxy mà có thể được thế bằng nguyên tử halogen,

nhóm xyano,

nhóm formyl hoặc

nhóm nitro; và

R_{4e} là nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng nguyên tử halogen;

với điều kiện là nếu Ar' là nhóm 6-clo-3-pyridyl, thì R₁ không phải là nguyên tử hydro, Y không phải là nhóm 5-metyl và R_{4e} không phải là triflometyl.

2. Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó, Y trong công thức (Ie') là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

3. Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó, hợp chất có công thức (Ie') là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
 N-[1-((6-clo-5-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-ylidin]-2,2,2-trifloaxetamit,
 N-[1-((6-flopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
 N-[1-((6-bromopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
 N-[1-(1-(6-clopyridin-3-yl)etyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit,
 N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,
 2-clo-N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2-difloaxetamit,
 N-[1-((2-clopyrimidin-5-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit
 và

N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,3,3,3-pentaflopropanamit.

4. Dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, tác nhân này có hoạt tính kiểm soát vật gây hại trên ít nhất một loại vật gây hại được chọn từ nhóm bao gồm vật gây hại có cánh vảy, vật gây hại có cánh nửa, vật gây hại cánh đuôi tơ, vật gây hại hai cánh, vật gây hại có cánh cứng, bọ chết và ve ký sinh trên động vật, và giun chỉ của chó.

5. Tác nhân kiểm soát vật gây hại bao gồm ít nhất một dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.

6. Phương pháp kiểm soát vật gây hại trong nông nghiệp/trồng trọt, phương pháp này bao gồm bước xử lý hạt giống, rễ, thân củ, thân hành, thân rễ, đất của cây trồng, dung dịch dinh dưỡng trong nuôi cấy dinh dưỡng, môi trường nuôi cấy rắn trong nuôi cấy dinh dưỡng, hoặc chất mang để trồng cây, bằng tác nhân kiểm soát vật gây hại theo điểm 5 hoặc dẫn xuất amin hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, nhờ đó làm cho hợp chất thâm nhập và dịch chuyển vào cây.

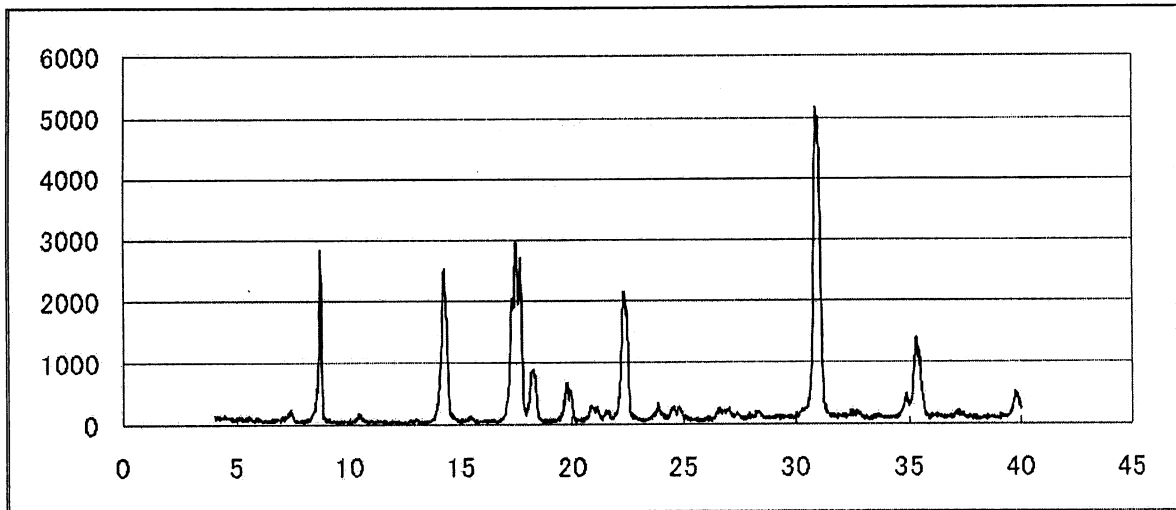


FIG.1

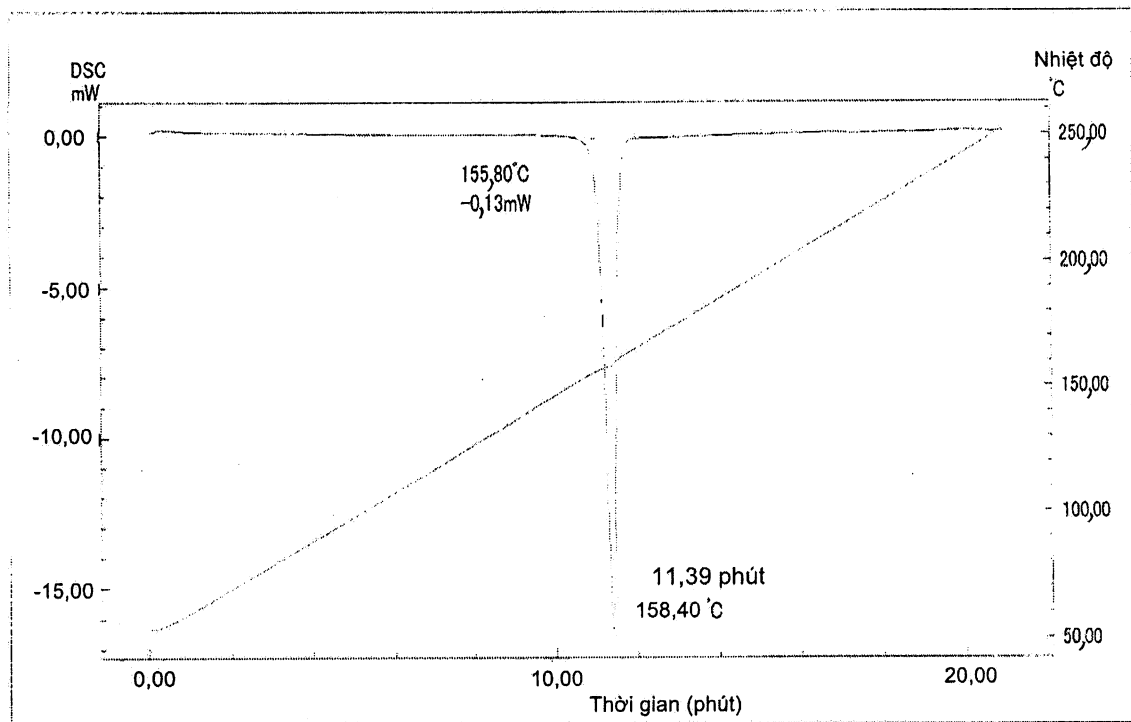


FIG.2

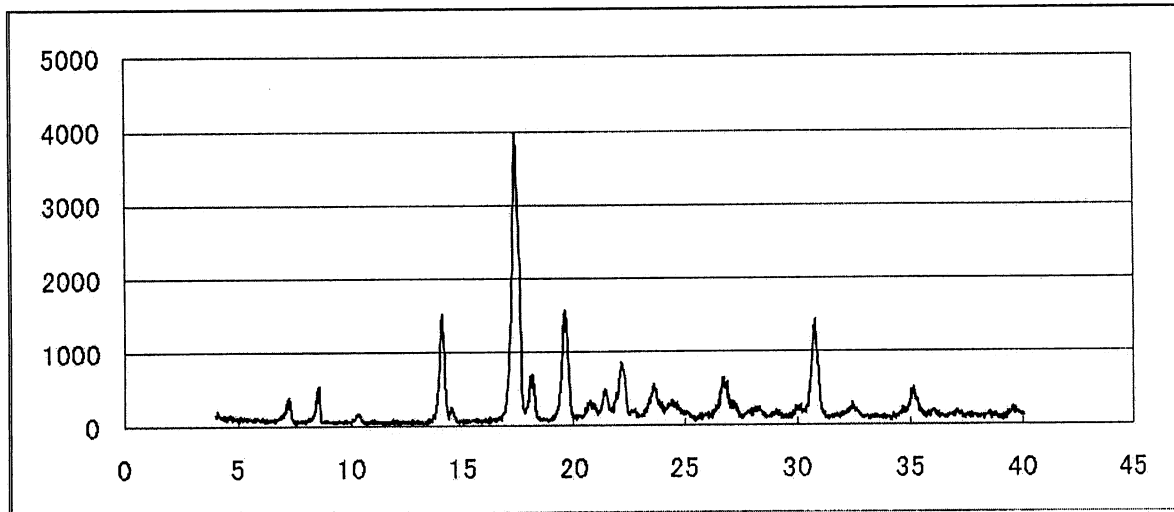


FIG.3

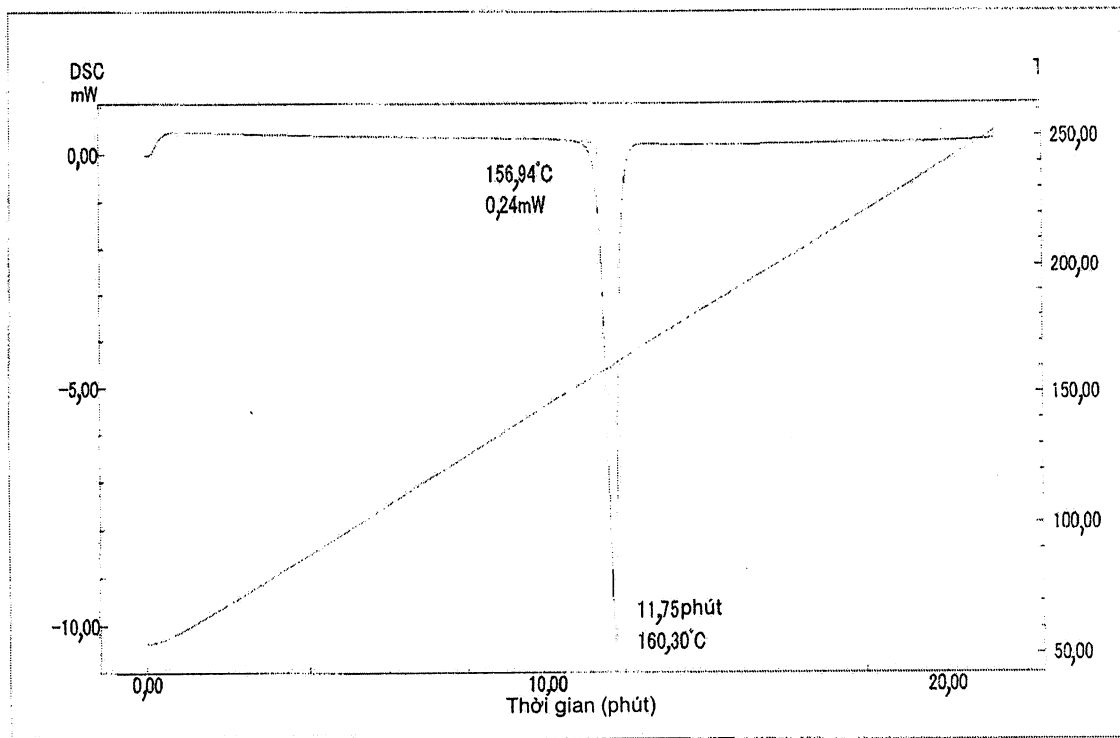


FIG.4

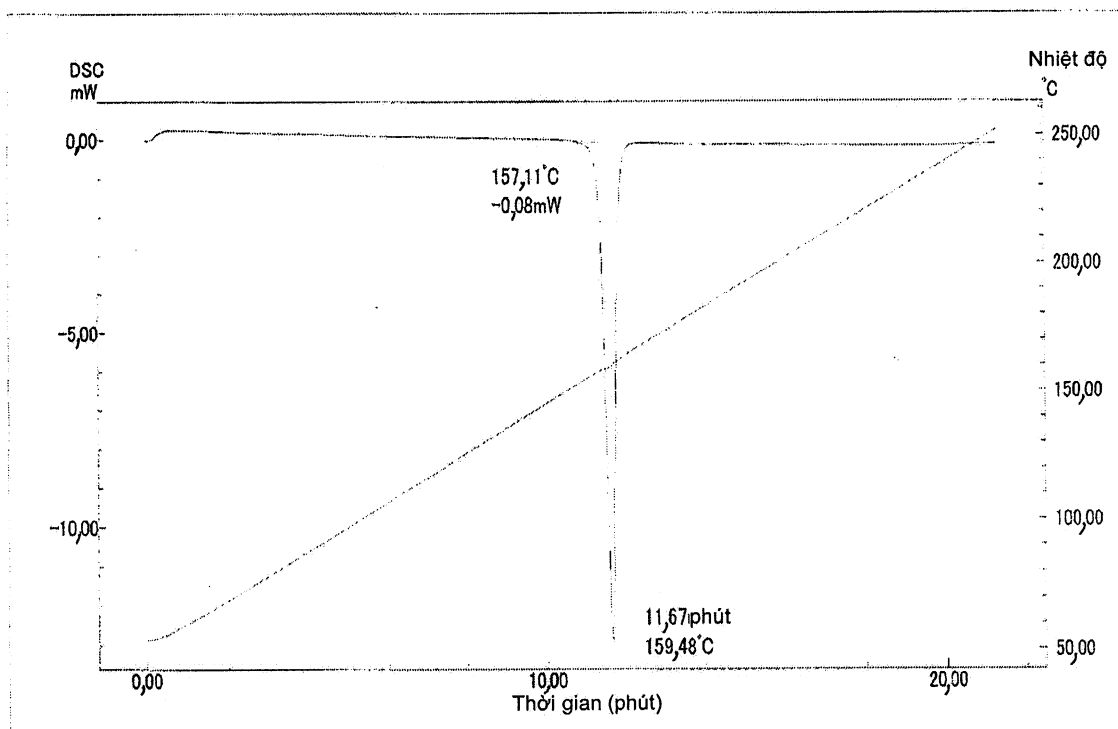


FIG.5

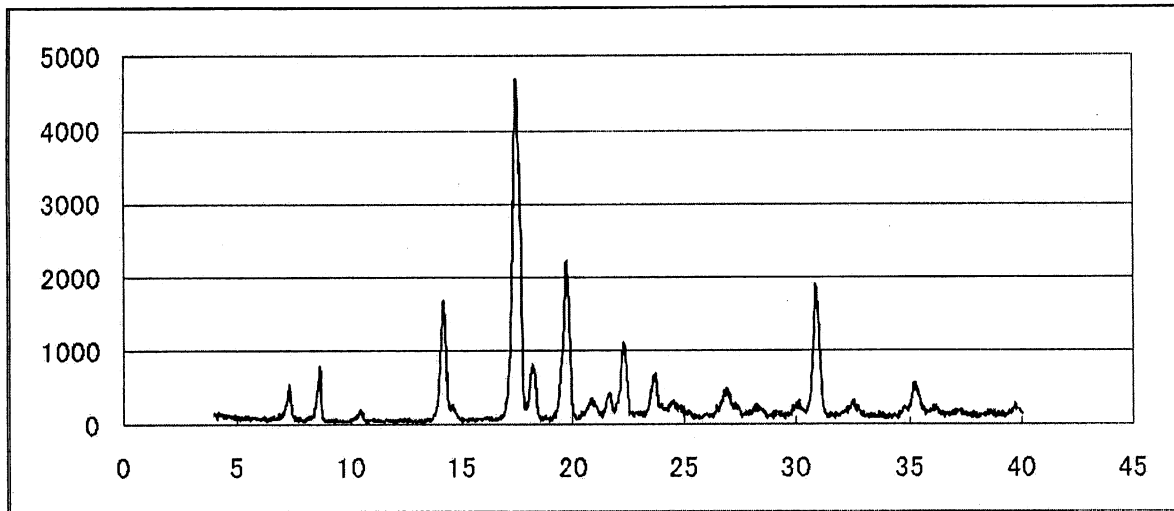


FIG.6

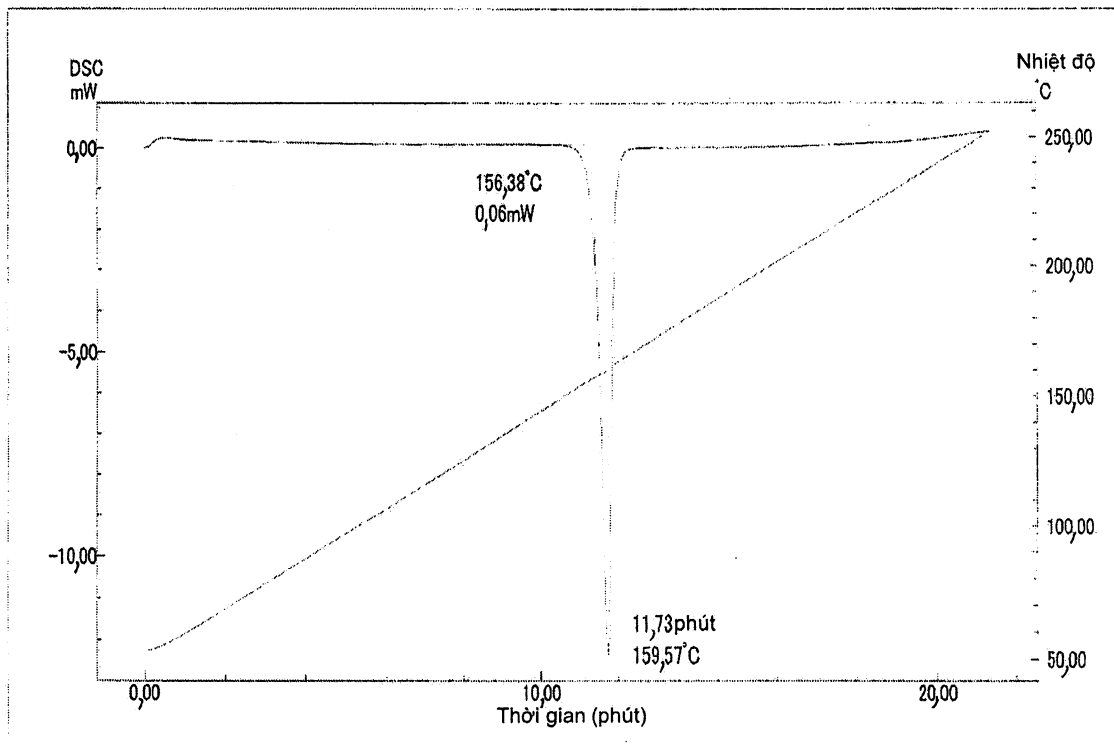


FIG.7

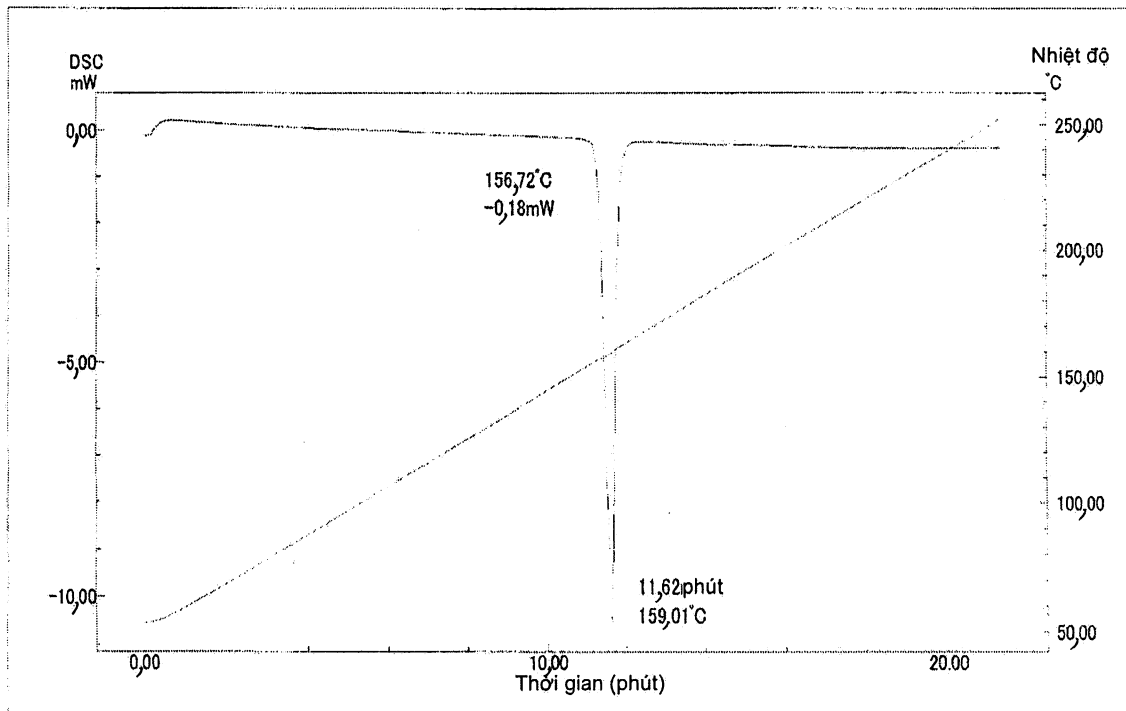


FIG.8