



(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)



1-0032712

(51)⁷ C07D 401/04; A01P 7/04; A01N 43/40; (13) B
A01P 3/00

(21) 1-2019-00118

(22) 27/07/2017

(86) PCT/CN2017/094655 27/07/2017

(87) WO 2018/019268 01/02/2018

(30) 201610599227.1 27/07/2016 CN

(45) 25/07/2022 412

(43) 27/05/2019 374A

(73) SHENYANG SINOCHEM AGROCHEMICALS R&D CO., LTD. (CN)

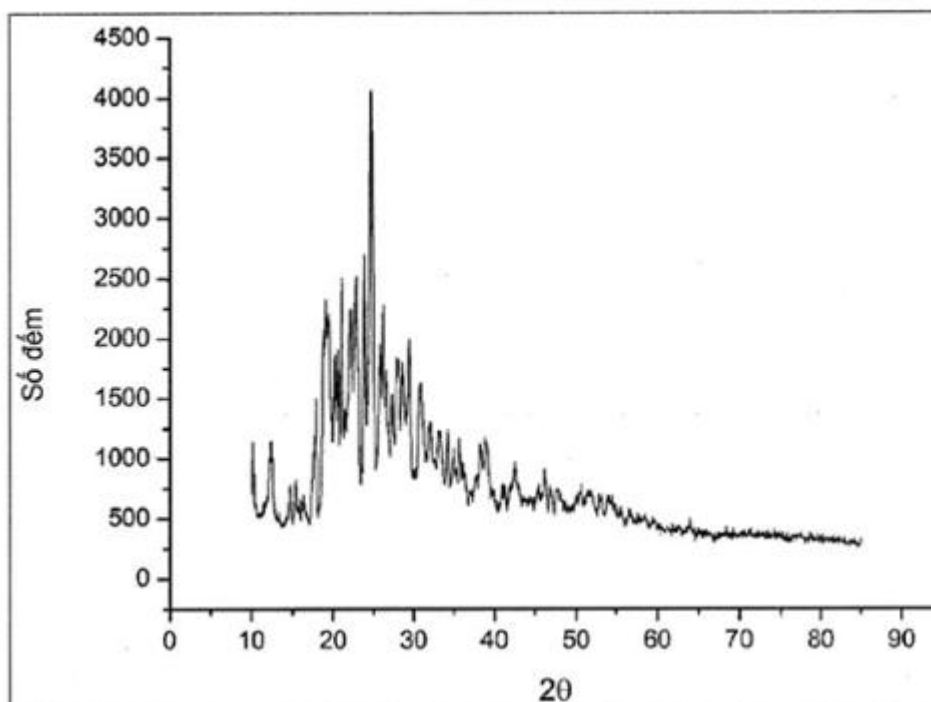
No.8-1 Shenliao Dong Road, Tiexi District, Shenyang, Liaoning 110021, P.R.China

(72) YU, Haibo (CN); ZHAO, Guimin (CN); ZHANG, Guosheng (CN); YING, Junwu (CN); YANG, Huibin (CN); LI, Bin (CN).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) HỢP CHẤT BENZAMIT DẠNG ĐA HÌNH, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzamit dạng đa hình và phương pháp điều chế và chế phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất benzamit được thể hiện là hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylamino)cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit. Hợp chất dạng đa hình này dùng để điều chế chế phẩm có hiệu quả rất tốt. Ưu điểm của dạng đa hình A trong các khía cạnh như độ bền hóa học, khả năng lọc được, độ tan, tính hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, mật độ chất rắn và tính chảy có thể có ảnh hưởng đáng kể đến sự phát triển của phương pháp sản xuất và chế phẩm cũng như chất lượng và hiệu quả của chất xử lý ở cây trồng.

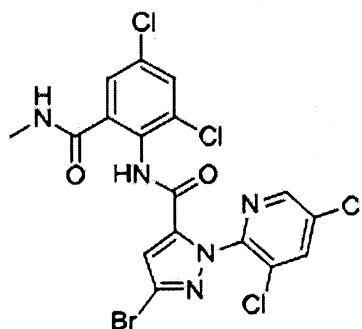


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này thuộc về lĩnh vực thuốc trừ sâu và trừ nấm, và cụ thể là sáng chế đề cập đến hợp chất benzamit dạng đa hình và phương pháp điều chế và chế phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất 1) có hoạt tính trừ sâu cao, và đã được phát triển làm thuốc trừ sâu bởi công ty Shenyang Sinochem Agrochemical R & D Co., Ltd. Tetrachlorantraniliprole là tên thông thường của hợp chất 1. Cấu trúc hóa học cụ thể của hợp chất 1 là như sau:



Tetrachlorantraniliprole (Hợp chất 1)

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010003350A1 và Công bố đơn sáng chế Trung Quốc số CN102020633A bộc lộ phương pháp điều chế hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất 1), cũng như sử dụng hợp chất này làm thuốc trừ sâu.

Tetrachlorantraniliprole có hiệu quả trừ sâu rất tốt và được nông dân sử dụng rộng rãi và ưa chuộng. Tuy nhiên, với sự phát triển của khoa học và công nghệ, các yêu cầu đối với các chế phẩm diệt sinh vật gây hại cũng cao hơn. Phương pháp cải thiện tính năng của chế phẩm chứa tetrachlorantraniliprole là yêu cầu cấp bách trong lĩnh vực này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất 1) dạng đa hình mới, phương pháp điều chế và sử dụng hợp chất dạng đa hình mới này trong việc phòng trừ sâu và bệnh ở cây trồng.

Nhằm mục đích nêu trên, giải pháp kỹ thuật của sáng chế là như sau:

Sáng chế đề xuất hợp chất benzamit dạng đa hình, trong đó dạng đa hình của hợp chất benzamit này là dạng đa hình A của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit. Bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α , dạng đa hình A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ bằng: 10,24, 12,40, 17,84, 18,96, 19,12, 22,76, 23,92, 24,72, 25,92, 26,12, 28,64, 31,96, 34,00, 38,92, 42,20 và 46,24.

Theo cách tùy ý, bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α , dạng đa hình A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ ít nhất bằng:

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
10,6	18,48	23,76	31,56
11,28	18,52	25,24	32,48
12,88	19,28	25,36	32,52
12,92	19,36	25,44	32,56
12,96	19,4	27,76	33,68
13,56	19,44	28,08	36,84
13,6	19,48	28,12	36,88
15,64	19,52	28,88	36,92
15,96	19,64	28,92	39,76
16	20,68	29,92	39,8
16,04	21,24	30,12	39,88
16,48	23,48	30,2	44,72
17,16	23,56	30,24	44,8
17,36	23,6	30,28	49,36
18,36	23,68	31,52	54,4

Theo cách tùy ý khác, dạng đa hình A có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

Sáng chế đề xuất hỗn hợp dạng đa hình của hợp chất benzamit. Hỗn hợp này gồm vài dạng đa hình của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit.

Hỗn hợp cụ thể bao gồm dạng đa hình A của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit và dạng đa hình B của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit.

Theo cách tùy ý, bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α , dạng đa hình B được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ ít nhất bằng: 10,60, 11,28, 12,92, 13,56, 15,64, 16,48, 17,36, 18,48, 19,40, 20,68, 21,24, 23,68, 25,24, 27,76, 28,88 và 29,92.

Theo cách tùy ý khác, dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất benzamit dạng đa hình, bao gồm các bước: trộn lẫn hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc để thu được dạng đa hình A sau khi gia nhiệt.

Hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn chứa hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit dạng đa hình B.

Dạng đa hình B nêu trên có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A. Khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, dung môi phản ứng được chọn từ toluen. Sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm ngay để thu được dạng đa hình B.

Theo cách tùy ý khác, trong phương pháp điều chế này, bước trộn lẫn hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc còn bao gồm công đoạn cho thêm dạng đa hình A vào huyền phù đặc này để làm tăng tỷ lệ chuyển hóa từ dạng rắn thành dạng đa hình A trong quá trình phản ứng.

Theo cách tùy ý khác, tỷ lệ khối lượng của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

dạng rắn với dung môi bằng 1:1-15.

Theo cách tùy ý khác, hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metyl amino) cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn được trộn lẫn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc, và huyền phù đặc này được gia nhiệt trong khi khuấy đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến điểm sôi của dung môi; hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng thời gian từ 1 đến 10 giờ; và sau đó huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 35°C để thu được dạng đa hình A.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metyl amino) cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn với dung môi bằng 1:3-12.

Theo cách tùy ý khác, hợp chất 3-brom-1-(3,5-dichlor-2-pyridyl)-N-[2,4-diclo-6-[(metyl amino) cacbonyl] phenyl]-1H-pyrazol-5-formylamin dạng rắn được trộn lẫn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc, và huyền phù đặc này được gia nhiệt trong khi khuấy đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 110°C; hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng thời gian từ 2 đến 6 giờ; và sau đó huyền phù đặc được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 30°C để thu được dạng đa hình A.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metyl amino) cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn với dung môi bằng 1:4-10.

Theo cách tùy ý khác, hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metyl amino) cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn được trộn lẫn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc, và huyền phù đặc này được gia nhiệt trong khi khuấy đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C; hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng thời gian từ 4 đến 10 giờ; và sau đó, huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C để thu được dạng đa hình A.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metyl amino) cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit dạng rắn với dung môi bằng 1:5-8.

Dung môi được chọn từ dung môi rượu và/hoặc nước.

Dung môi rượu có thể được chọn từ một hoặc nhiều rượu có từ 1 đến 20 nguyên

từ cacbon, và tốt hơn nếu là một hoặc nhiều rượu trong số metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và n-pentanol.

Tốt hơn, nếu dung môi là nước và/hoặc etanol. Khi nước và etanol được trộn lẫn, tỷ lệ theo % trọng lượng bằng 4-1:1.

Theo sáng chế, huyền phù đặc chứa dạng đa hình B của hợp chất 1 được gia nhiệt với sự có mặt của dung môi để chuyển hóa thành dạng đa hình A của hợp chất 1. Dung môi được chọn từ dung môi rượu và/hoặc nước. Dung môi rượu được chọn từ metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và n-pentanol. Dung môi đã chọn có thể chuyển hóa tốt dạng đa hình B thành dạng đa hình A. Ngoài ra, nước làm dung môi được sử dụng để chuyển hóa tốt dạng đa hình B thành dạng đa hình A. Hơn nữa, trong quá trình chuyển hóa, ở nhiệt độ không cao hơn 100°C, đạt được sự chuyển hóa gần như 100% với hiệu suất cao trong thời gian thích hợp. Khi chọn dung môi, nước được chọn để làm giảm hữu hiệu chi phí so với dung môi hữu cơ. Ngoài ra, dạng đa hình A có độ tan rất thấp trong nước và có thể được tách ra dễ dàng bằng cách lọc. Theo cách khác, nếu dạng đa hình A với nồng độ cao có mặt trong nước, dạng đa hình A này có thể được tách ra bằng cách làm bay hơi nước.

Theo cách tùy ý khác, hỗn hợp của dạng đa hình B của hợp chất 1 dạng rắn và nước, ở dạng huyền phù hoặc huyền phù đặc, được cho vào bình chứa có kích thước thích hợp để trộn lẫn và gia nhiệt hỗn hợp này. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đồng thời trộn lẫn để chuyển hóa hoàn toàn dạng đa hình B thành dạng đa hình A. Hơn nữa, trong hệ phản ứng này, trước khi gia nhiệt, tinh thể mầm của dạng đa hình A được cho vào hỗn hợp chứa dạng đa hình B, có lợi hơn cho sự chuyển hóa từ dạng đa hình B thành dạng đa hình A, nghĩa là tỷ lệ chuyển hóa của dạng đa hình B được tăng lên. Việc cho thêm tinh thể mầm làm giảm tổng thời gian chuyển hóa và làm giảm nhiệt độ cần thiết trong quá trình chuyển hóa. Sau khi sự chuyển hóa dạng đa hình B thành dạng đa hình A kết thúc, huyền phù được lọc để tách hợp chất dạng rắn. Sản phẩm dạng rắn hoặc bột được ép ước được làm khô thêm để thu được sản phẩm dạng tinh thể thích hợp để điều chế chế phẩm không chứa nước hoặc được sử dụng trực tiếp để điều chế chế phẩm chứa nước (ví dụ, huyền phù trong nước).

Dạng đa hình của hợp chất formylamin có thể được điều chế bằng nhiều cách và có các đặc tính của nguyên liệu dạng đa hình. Các dạng rắn bao gồm dạng tinh thể, trong đó các phân tử thành phần được bố trí theo trật tự và kiểu lặp lại theo cả ba

hướng không gian. Có thể thấy rằng dạng đa hình A của hợp chất 1 có thể có hiệu quả rất tốt về các khía cạnh bao gồm điều chế chế phẩm và cải thiện đặc tính sinh học so với dạng đa hình khác của hợp chất 1 hoặc hỗn hợp các dạng đa hình.

Các ưu điểm của dạng đa hình A theo các khía cạnh như độ bền hóa học, khả năng lọc được, độ tan, tính hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, mật độ chất rắn và tính chảy có thể có ảnh hưởng đáng kể đến sự phát triển phương pháp sản xuất và chế phẩm, chất lượng và hiệu quả của chất xử lý ở cây trồng. Cụ thể, các nhà nghiên cứu đã phát hiện được rằng dạng đa hình B, khi được cho tiếp xúc với độ ẩm không khí thay đổi, có tính hút ẩm rõ ràng. Khác với dạng đa hình B, dạng đa hình A không có đặc tính hút ẩm rõ ràng khi có sự thay đổi độ ẩm không khí. Hơn nữa, trong khi bảo quản trong thời gian dài, dạng đa hình A có tính ổn định rất tốt và không chuyển hóa thành các dạng tinh thể khác. Tính ổn định này là có lợi để xác định độ đặc của hợp chất 1. Các dấu hiệu này cho phép dạng đa hình A của hợp chất 1 đặc biệt thích hợp để điều chế các chế phẩm dạng rắn có độ ổn định và hiệu quả trong thời gian dài sao cho dạng đa hình A có hàm lượng ổn định của thành phần có hoạt tính.

Phương pháp nhiễu xạ bột tia X được sử dụng để xác định các pha kết tinh của cả dạng đa hình A và B của hợp chất 1, bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế bột Philips X'PERT tự động và bức xạ Cu-K α (45Kv, 40mA). Các mẫu được chuẩn bị dưới dạng vết bôi khô trên giá kẹp mẫu bằng thủy tinh nền thấp. Các số liệu được thu thập ở vị trí góc 2 θ nằm trong khoảng từ 10 đến 90° bằng cách quét liên tục với kích thước bước tương đương bằng 0,03° và thời gian đếm bằng 2,0 giây trong mỗi bước.

Các giá trị lớn nhất của tia X ở vị trí góc 2 θ của dạng đa hình A của hợp chất 1 được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
10,24	22,64	26,16	35,92
12,32	22,72	26,2	38,88
12,36	22,76	26,56	38,92
12,4	22,8	26,6	39,04
12,44	22,84	26,64	39,08
17,84	22,88	27,44	42,2
17,88	22,92	28,6	42,48
18,84	22,96	28,64	42,84
18,88	23,88	28,68	46,24
18,92	23,92	29,48	46,36
18,96	23,96	31,88	47,84
19	24,68	31,96	50,64
19,04	24,72	32	51,36
19,08	24,76	32,08	51,92
19,12	24,8	32,12	52,08
20,24	24,84	34	55,52
21,04	25,92	34,16	
21,76	26,12	35,92	

Các giá trị lớn nhất của tia X ở vị trí góc 2 θ của dạng đa hình B của hợp chất 1 được thể hiện ở trong Bảng 2

Bảng 2

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
10,6	18,48	23,76	31,56
11,28	18,52	25,24	32,48
12,88	19,28	25,36	32,52
12,92	19,36	25,44	32,56
12,96	19,4	27,76	33,68
13,56	19,44	28,08	36,84
13,6	19,48	28,12	36,88
15,64	19,52	28,88	36,92

15,96	19,64	28,92	39,76
16	20,68	29,92	39,8
16,04	21,24	30,12	39,88
16,48	23,48	30,2	44,72
17,16	23,56	30,24	44,8
17,36	23,6	30,28	49,36
18,36	23,68	31,52	54,4

Trong khi đó, các dạng đa hình A và B của hợp chất 1 được xác định tính chất bằng phổ hồng ngoại. Cụ thể, phổ hồng ngoại này được xác định bằng cách sử dụng phổ kế hồng ngoại loại Impact 400. Số liệu phổ hồng ngoại của dạng đa hình A của hợp chất 1 được liệt kê trong Bảng 3. Số liệu phổ hồng ngoại của dạng đa hình B của hợp chất 1 được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 3: số liệu phổ hồng ngoại của dạng đa hình A:

Số sóng (cm^{-1})	Số sóng (cm^{-1})	Số sóng (cm^{-1})	Số sóng (cm^{-1})
3427	1684	1408	877
3193	1643	1357	838
3139	1567	1295	749
3057	1530	1119	609
2921	1500	1019	568
2851	1469	962	508

Bảng 4: số liệu phổ hồng ngoại của dạng đa hình B:

Số sóng (cm^{-1})	Số sóng (cm^{-1})	Số sóng (cm^{-1})	Số sóng (cm^{-1})
3300	1667	1313	962
3143	1537	1272	889
3056	1463	1170	872
2975	1410	1131	852
2940	1380	1070	838
1682	1353	1022	741

Dạng đa hình B của hợp chất còn được xác định tính chất bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể tia X. Hợp chất 1 (0,1g) được cho vào toluen (5ml), và dung dịch

trong suốt thu được được làm bay hơi từ từ ở nhiệt độ trong phòng để thu được các tinh thể không màu dạng thô của dạng đa hình B. Các đơn tinh thể có kích thước khoảng $0,28\text{ mm} \times 0,22\text{ mm} \times 0,20\text{ mm}$ được chọn từ các tinh thể không màu dạng thô để sử dụng trong thử nghiệm nhiễu xạ. Các thông số của mạng tinh thể được thiết lập như sau: $a=15,3311(16)\text{\AA}$, $b=16,7319(16)\text{\AA}$ và $c=19,6687(19)\text{\AA}$, thể tích $=4825,2(8)\text{\AA}^3$. Thu được khoảng góc 2θ nằm trong khoảng từ 1,50 đến 26,00 bằng cách giảm số liệu. Số điểm nhiễu xạ bằng 26933, trong đó là số lượng điểm nhiễu xạ độc lập là 9492 ($R_{\text{int}}=0,037$). 9492 điểm nhiễu xạ quan sát được ($I>2\sigma(I)$) được sử dụng để xác định và hiệu chỉnh cấu trúc. Toàn bộ việc tính toán được thực hiện theo quy trình SHELXL-97 để thu được các hệ số độ lệch cuối $R = 0,0468$ và $wR = 0,1069$. Các tọa độ của phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương được liệt kê trong Bảng 5 và Bảng 6, trong đó $U(\text{eq})$ được xác định dưới dạng một phần ba của đường tenxơ U_{ij} trục giao, và độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 5: các tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của dạng đa hình B của hợp chất 1

Nguyên tử	X	Y	Z	U (đương lượng)
Br(1)	2542(1)	4294(1)	3872(1)	109(1)
Br(2)	293(1)	1400(1)	1667(1)	88(1)
Cl(1)	-472(1)	7181(1)	6477(1)	115(1)
Cl(2)	-1009(1)	5758(1)	3943(1)	119(1)
Cl(3)	-1768(1)	6759(1)	1815(1)	69(1)
Cl(4)	-1520(1)	9650(1)	737(1)	107(1)
Cl(5)	767(1)	-1084(1)	5876(1)	71(1)
Cl(6)	2075(1)	1574(1)	4999(1)	68(1)
Cl(7)	4105(1)	3120(1)	4824(1)	70(1)
Cl(8)	7578(1)	2236(1)	5498(1)	65(1)
O(1)	332(2)	7505(2)	3599(1)	54(1)
O(2)	1789(2)	7851(2)	2086(1)	59(1)
O(3)	3430(2)	472(1)	4381(1)	44(1)
O(4)	4656(2)	504(1)	3267(1)	53(1)
N(1)	1163(2)	6592(2)	5338(2)	56(1)

N(2)	1008(2)	5984(2)	4252(1)	45(1)
N(3)	1534(2)	5323(2)	4436(2)	59(1)
N(4)	218(2)	6938(2)	2532(1)	43(1)
N(5)	1668(2)	8818(2)	2833(2)	48(1)
N(6)	1063(2)	-439(2)	4032(2)	43(1)
N(7)	1557(2)	686(2)	3571(1)	39(1)
N(8)	809(2)	741(2)	3002(2)	48(1)
N(9)	3735(2)	1661(2)	3947(1)	42(1)
N(10)	5390(2)	-244(2)	4203(1)	42(1)
C(1)	813(3)	6843(3)	5848(2)	65(1)
C(2)	-82(3)	6808(3)	5798(2)	68(1)
C(3)	-671(3)	6486(3)	5205(2)	75(1)
C(4)	-316(3)	6212(3)	4678(2)	61(1)
C(5)	599(3)	6290(2)	4767(2)	45(1)
C(6)	1784(3)	5159(3)	3870(2)	60(1)
C(7)	1439(3)	5684(2)	3319(2)	51(1)
C(8)	932(2)	6212(2)	3573(2)	40(1)
C(9)	456(2)	6942(2)	3247(2)	38(1)
C(10)	-201(2)	7599(2)	2111(2)	38(1)
C(11)	-1119(2)	7583(2)	1746(2)	44(1)
C(12)	-1522(3)	8211(3)	1321(2)	55(1)
C(13)	-1018(3)	8866(2)	1279(2)	56(1)
C(14)	-109(3)	8912(2)	1642(2)	49(1)
C(15)	300(2)	8270(2)	2052(2)	38(1)
C(16)	1311(2)	8285(2)	2342(2)	39(1)
C(17)	2641(3)	8931(3)	3106(2)	61(1)
C(18)	868(3)	-842(2)	4555(2)	48(1)
C(19)	1060(3)	-543(2)	5228(2)	46(1)
C(20)	1466(3)	194(2)	5381(2)	49(1)
C(21)	1646(2)	621(2)	4839(2)	43(1)
C(22)	1443(2)	277(2)	4173(2)	38(1)
C(23)	1099(2)	1169(2)	2551(2)	48(1)
C(24)	2004(2)	1389(2)	2794(2)	45(1)

C(25)	2287(2)	1073(2)	3459(2)	37(1)
C(26)	3203(2)	1038(2)	3977(2)	38(1)
C(27)	4651(2)	1741(2)	4352(2)	36(1)
C(28)	4913(2)	2429(2)	4754(2)	42(1)
C(29)	5806(2)	2584(2)	5109(2)	46(1)
C(30)	6451(2)	2023(2)	5089(2)	43(1)
C(31)	6211(2)	1310(2)	4733(2)	40(1)
C(32)	5315(2)	1173(2)	4357(2)	36(1)
C(33)	5089(2)	445(2)	3896(2)	39(1)
C(34)	5218(3)	-998(2)	3828(2)	60(1)
C(35)	8294(6)	8443(6)	3111(3)	117(3)
C(36)	7407(7)	8358(5)	2980(3)	111(2)
C(37)	8649(7)	9098(9)	2956(5)	155(5)
C(38)	8087(15)	9704(7)	2663(5)	210(9)
C(39)	7195(14)	9686(11)	2520(7)	257(14)
C(40)	6868(6)	8976(8)	2685(5)	159(4)
C(41)	7061(9)	7583(7)	3146(5)	246(6)

Bảng 6: các tọa độ của hydro ($\times 10^4$) và thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($A^2 \times 10^3$) của dạng đa hình B của hợp chất 1

Nguyên tử	X	Y	Z	U (đương lượng)
H(4)	325	6514	2321	52
H(5)	1312	9110	2997	58
H(9)	3502	2042	3659	50
H(10)	5699	-244	4642	50
H(1)	1205	7053	6259	78
H(3)	-1291	6453	5160	90
H(7)	1532	5678	2872	62
H(12)	-2133	8186	1065	66
H(14)	225	9368	1611	59
H(17A)	2939	8421	3160	91
H(17B)	2775	9194	3558	91
H(17C)	2853	9255	2782	91

H(18)	593	-1341	4459	57
H(20)	1615	399	5839	59
H(24)	2341	1686	2558	54
H(29)	5969	3059	5358	55
H(31)	6650	922	4746	48
H(34A)	4719	-1265	3936	90
H(34B)	5751	-1328	3971	90
H(34C)	5070	-902	3327	90
H(35)	8674	8024	3319	140
H(37)	9276	9149	3044	186
H(38)	8350	10170	2553	252
H(39)	6824	10116	2325	308
H(40)	6242	8915	2589	190
H(41A)	6677	7350	2720	369
H(41B)	6716	7662	3480	369
H(41C)	7562	7231	3348	369

Sáng chế đề cập đến chế phẩm. Chế phẩm này có thể bao gồm dạng đa hình A, chất mang và ít nhất một chất phụ gia. Tốt hơn, nếu chế phẩm này là thể phân tán. Ví dụ, các chế phẩm hóa học này có thể được điều chế thành dạng bột có thể thấm ướt hoặc dung dịch nước. Trong các chế phẩm này, ít nhất một chất mang dạng lỏng hoặc dạng rắn được thêm vào, và các chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được thêm vào, nếu cần.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm trừ sâu chứa dạng đa hình A làm thành phần hoạt tính. Tỷ lệ % trọng lượng của thành phần hoạt tính trong chế phẩm trừ sâu nằm trong khoảng từ 1 đến 99%. Chế phẩm trừ sâu này còn chứa các chất mang chấp nhận được trong nông nghiệp, lâm nghiệp hoặc y tế.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm trừ nấm chứa dạng đa hình A làm thành phần hoạt tính. Tỷ lệ % trọng lượng của thành phần hoạt tính trong chế phẩm trừ nấm nằm trong khoảng từ 1 đến 99%. Chế phẩm trừ nấm này còn chứa chất mang chấp nhận được trong nông nghiệp, lâm nghiệp hoặc y tế.

Chế phẩm trừ sâu và chế phẩm trừ nấm theo sáng chế cũng có thể còn chứa các thành phần hoạt tính khác và/hoặc chất phụ trợ khác. Ví dụ, chế phẩm trừ sâu có thể

chứa các thành phần có hoạt tính từ sâu khác, và chế phẩm trừ nấm có thể chứa các thành phần trừ nấm khác.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dạng đa hình A để phòng trừ vật gây hại là côn trùng và bệnh ở cây trồng.

Giải pháp kỹ thuật của sáng chế còn bao gồm phương pháp phòng trừ vật gây hại là côn trùng, phương pháp này bao gồm bước sử dụng dạng đa hình A hoặc chế phẩm chứa dạng đa hình này lên vật gây hại hoặc môi trường sinh trưởng của vật gây hại này. Liều dùng hữu hiệu thích hợp hơn thường được chọn trong khoảng từ 10 đến 1000g/hecta, và tốt hơn nếu liều dùng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 20 đến 500g/hecta.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp phòng trừ bệnh ở cây trồng, phương pháp này bao gồm bước sử dụng dạng đa hình A hoặc chế phẩm chứa dạng đa hình này cho bệnh ở cây trồng hoặc môi trường sinh trưởng của bệnh này. Liều dùng hữu hiệu thích hợp hơn thường được chọn trong khoảng từ 100 đến 2000g/hecta, và tốt hơn nếu liều dùng hữu hiệu này nằm trong khoảng từ 200 đến 1000g/hecta.

Giải pháp kỹ thuật của sáng chế thích hợp để phòng trừ các vật gây hại quan trọng khác nhau trong nông nghiệp và lâm nghiệp, côn trùng hại hạt khi bảo quản và các vật gây hại liên quan đến vệ sinh đô thị bao gồm các loài *Holotrichia parallela*, *Holotrichia diomphalia bates*, *Anomala corpulenta*, *Anomala exoleta*, *Gryllotalpa orientalis burmeister*, *Gryllotalpa unispina saussure*, *Gryllotlp unispin sussure*, *Agrotis ypsilon*, *Agrotis segetum*, *Agrotis tokionis*, *Pleonomus canaliculatus*, *Agriotes fuscicollis miwa*, *Gryllusmitratus burmeister*, *Teleogryllus emma*, *Teleogryllus infernalis*, *Sympiezomias velatus*, *Stibaropus formosanus takado et yanagihara*, *Opatrum subaratum faldermann*, *Gonocephalum reticulatum motschulsky*, *Bradysia odoriphaga yang et zhang*, *Hylemyia platura meigen*, sâu bướm ở cây cải trắng Trung Quốc, ruồi ở cây hành, *Hylemyia pilip ygavilleneuve*, bọ trĩ ở cây lúa, bọ trĩ ở cây thuốc lá, *Anaphothrips obscurus*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lissorhoptrus oryzophilus kuschel*, *Tryporyza incertulas*, *Sesamia inferens*, *Sesamia inferens walker*, *Taiwai muscosalis*, *Oulema oryzae*, bọ vòi vòi ở rễ cây lúa, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Pachnephorus lewisii baly*, bọ ban miêu ở cây đậu, *Psylliodes attenuata koch*, sâu cuốn lá lúa, *Parnara guttata*, *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera*, *Laodelphax striatellus*, rầy xanh đuôi đen ở cây lúa, *Oxya chinensis*, *Orseolia oryzae*, rệp đen ở cây

lúa, sâu róm xanh lục ở cây lúa, *Nephotettix cincticeps*, *Erythroneura subrufa*, *Cicadella viridis*, *Erythroneura* sp., *Erythroneura sudra*, *Nephotettix virescens*, *Chlorita biguttula*, *Recilia dorsalis*, *Lycorma delicatula*, *Cryptotympana atrata fabricius*, côn trùng hai cánh ở cây lúa, *Chlorops oryzae matsumura*, *Hydrellia griseola*, *Ephydramacellaria* egg, *Sitobion avenae*, *Schizaphis graminum*, *Rhopalosiphum padi*, *Rhopalosiphum maidis*, *Acarus hordei*, *Mythimna separata*, *Sitodiplosis mosellanagehin*, *Homoeosoma electellum*, *Mampava bipunctella ragonot*, giòi đục thân cây lúa mì châu Âu, ong cắn lá cây lúa mì, *Locusta migratoria manilensis*, *Locusta migratoria migratoria*, *Locusta migratoria tibetensis chen*, *Oxya intricata*, *Haplotropis brunneriana sauss*, *Epacromius coerulipes*, *Shirakiacris shirakii*, *Calliptamus abbreviatus*, *Pararcyptera micropatera merideonalis*, *Oedaleus decorus asiaticus*, *Oedaleus infernalis saussure*, *Acrida cinerea*, *Atractomorpha sinensis bolivar*, *Aiolopus tamulus*, *Myrmeleotettix palpalis*, *Bryodema luctuosum luctuosum*, *Ostrinia nubilalis*, Valley flea beetle, *Proceras venosatus*, *Melanaphis sacchari*, *Dryocosmus kuriphilus yasumatsu*, *Herse convolvuli*, *Brachmia macroscopa meyrick*, *Loxostege sticticalis*, *Chilotraea infuscatellus*, bọ vòi vòi ở cây khoai lang, *Phthorimaea operculella zell*, sâu đục thân cây đậu tương, *Maruca testulalis geyer*, *Etiella zinckenella*, *Melanagromyza sojae*, *Clanis bilineata tsingtauca*, *Melanagromyza dolichostigma de meijere*, *Bradybaena ravida*, *Bradybaena similis*, *Limax*, *Aphis gossypii glover*, *Tetranychus cinnabarinus*, bọ xít xanh, *Adelphocoris suturalis*, *Adelphocoris lineolatus*, *Adelphocoris fasciaticollis reuter*, *Dolycoris baccarum*, *Halyomorpha halys*, *Stephanitis nashi esaki et takeya*, *Pectinophora gossypiella*, *Sylepta derogata fabricius*, *Locastra muscosalis*, *Helicoverpa armigera*, *Anomis flava*, *Sylepta derogata fabricius*, *Chlorita biguttula*, *Thrips tabaci*, *Earias fabia stoll*, *Earias cupreoviridis walker*, *Earias insulana*, *Myzus persicae*, *Lipaphis erysimi*, *Brevicoryne brassicae*, rệp cây đậu tương, rệp cây lạc, *Acyrtosiphon pisum*, *Uroleucon formosanum*, *Pieris rapae*, *Colias erate*, *Papilio xuthus*, *Papilio polytes*, *Plutella xylostella*, *Spodoptera exigua*, *Prodenia litura*, *Mamestra brassicae*, *Plusia agnata staudinger*, *Ilattia cephusalis walker*, *Hellula undalis fabricius*, *Phyllotreta striolata fabricius*, *Henosepilachna vigintioctomaculata*, *Henosepilachna vigintioctopunctata*, *Aulacophora indica*, ong cắn lá lúa mì, *Liriomyza sativae blanchard*, *Liriomyza bryoniae kaltenbach*, *Liriomyza huidobrensis*, *Liriomyza trifolii*,

Manduca sexta, *Leucoptera scitella*, *Lithocolletis ringoniella*, *Lyonetia clerkella*,
Acrocercops astanrola, *Rhynchites foreipennis*, *Aulacophora femoralis*, *Bemisia*
tabaci, *Trialeurodes vaporariorum* westwood, *Polyphagotarsonemus latus* banks,
Phaedon, *Thrips palmi* karny, *Diaphania indica* saunders, *Saccharosydne procerus*,
Cryptothelea variegata, *Cnidocampa flavescens* walker, *Parasa consocia*, *Porthesia*
similis, *Hyphantria cunea* drury, *Spilarctia subcarnea*, *Phalera flavescens*, *Ascotis*
selenaria, *Culcula Panterinaria bremer et grey*, *Sucra jujuba* chu, *Percnia giraffata*,
Cotton pearl scale, *Drosicha corpulenta*, *Parthenolecanium corni* bouche, *Eulecanium*
kuwanai, *Ceroplastes japonicus* green, *Pseudococcus comstocki* kuwana, *Cottoney*
apple scale, *Soybean root scale*, *Eriococcus kaki* kuwana, *Nipaecoccus vastator*
maskell, rệp sáp ở cây nho, *Lopholeucaspis japonica* cokerell, *Pseudaulacaspis*
pentagona, *Lepidosaphes ulmi.*, *Unaspis yanonensis*, *Icerya purchasi* maskell,
Didesmococcus koreanus borchs, *Anoplophora chinensis*, *Marunba gaschkewitschii*
bremer et grey, *Apriona germari*, *Anoplophora glabripennis*, *Aromia bungii*, *Batocera*
horsfieldi, *Bacchisa fortunei*, bọ cánh cứng Tiger longicorn ở cây nho, *Thyestilla*
gebleri faldermann, *Oberea japonica* thumb, *Phytoecia rufiventris*, *Nola distributa*
walker, sâu bướm ở cây nho, *Ampelophaga rubiginosa* bremer et grey, *Paranthrene*
regale butler, *Phylloxera*, *Aphis citricola* van der goot, *Eriosoma lanigerum*,
Macrosiphum rosirvorum zhang, *Schizaphis piricola*, *Aphanostigma jakusuiense*,
Lachnus tropicalis, *Tuberculatus margituberculatus*, *Toxoptera citricidus*,
Grapholitha molesta, *Carposina niponensis* walsingham, *Janus piri* okamoto et
muramatsu, *Sinitinea pyrigalla* yang, *Cossus cossus* linnaeus, *Zeuzera coffeae* niether,
Conopia hector butler, *Lampra limbata* gebler, *Agrilus mali* mats., *Grapholita*
funebrana, *Spilonota albicana* matsumura, *Adoxophyes congruana* walker, *Acleris*
fimbriana thunberg, *Adoxophyes cyrtosema* meyrick, *Telphusa chloroderces* meyrich,
Hyponomeuta malinellus, *Illiberis pruni*, *Contarinia datifolia* jiang, *Spilonota*
lechriaspis, *Carposina sasakii*, *Dichocrocis punctiferalis*, *Psylla chinese* yang et li,
Aleurocanthus spiniferus quaintance, *Panonychus citri* mcgregor, *Eotetranychus*
kankitus ehara, *Phyllocoptruta oleivora* ashmead, *Aceria sheldoni*, *Tetranychus*
viennesis zacher, *Tetrangchus urticae* koch, *Panonychus ulmi*, *Tetranychus truncatus*
ehara, *Petrobia latens* muller, *Oligonychus ununguis*, *Brevipalpus obovatus*
donnadieu, *Epitrimerus zizyph-agus* keifer, *Rhizoglyphus echinopus*, *Penthaleus major*,

Phyllocnistis citrella stainton, *Bactrocera dorsalis*, *Diaphorina citri kuwayama*, *Conopomorpha sinensis bradley*, *Tessaratomya papillosa drury*, *Aceria litchii keifer*, *Aristobia festuovoet*, *Chlumetia transversa*, sâu đục rễ ở cây chuối, *Persimma fruit worm*, *Atrijuglans hetaohei yang*, *Alcidodes juglans chao*, *Curculio davidi fairmaire*, *Chilo infuscatellus snellen*, *Tetramesa schistaceana snellen*, *Tryporyza nivella fabricius*, *Alissonotum impressicollis arrow*, *Ceratovacuna lanigera zehntner*, *Fulmekiola serrata*, rệp sáp ở cây mía, *Sitophilus zeamais*, *Rhizopertha dominica*, *Trogoderma granarium everts*, bọ cánh cứng hại hạt có răng cưa, mọt gạo đầu dài, *Araecerus fasciculatus*, *Callosobruchus maculatus*, *Ephestia elutella*, *Ephestia kuehniella*, *Aglossa dimidiata hswoth*, *Aphomia gularis zeller*, *Pyralis farinalis*, *Cryptolestes pusillus*, *Tribolium castaneum*, *Cadelle*, bọ cánh cứng hại hạt có răng cưa, *Rice flat grain*, *Tribolium microhylidae*, *Cryptolestes turcicus*, *Cryptolestes ferrugineus*, *Alphitobius diaperinus*, *Tenebrio obscurus*, *Tenebrio molitor*, *Callosobruchus chinensis*, *Bruchus pisorum*, *Bruchus rufimanus bohemian*, *Plodia interpunctella*, *Sitotroga cerealella olivier*, *Plodia interpunctella*, sâu bướm ở cây hạnh nhân, *Booklice*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Carpophilus dimidiatus*, rệp ở cây dứa, *Lasioderma serricorne*, *Stegobium paniceum*, *Trogoderma variabile*, *Trogoderma glabrum*, *Ptinus japonicus reitter*, *Gibbium aequinoctiale boieldieu*, ruồi nhà, ruồi xanh, *Lucilia*, *Calliphoridae*, nhặng, *Phormia regina*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta brunnea burmeister*, *Pyrenoscopus surinamensis*, kiến đỏ, *Monomorium pharaonis*, *Monomorium floricola*, *Anopheles*, *Culex* và *Aedes*.

Thuật ngữ "dạng đa hình" để chỉ dạng tinh thể cụ thể của hợp chất (nghĩa là cấu trúc của mạng tinh thể) có thể tồn tại ở trạng thái rắn và ở nhiều hơn một dạng tinh thể.

Sáng chế có các ưu điểm sau đây:

Sáng chế đề cập đến dạng đa hình A mới thể rắn của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid (Hợp chất 1). Dạng đa hình của hợp chất 1 có hiệu quả rất tốt ở các khía cạnh như sử dụng trong việc điều chế chế phẩm. Các ưu điểm của dạng đa hình A ở các khía cạnh như độ bền hóa học, khả năng lọc được, độ tan, tính hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, mật độ chất rắn và tính chảy có thể có ảnh hưởng đáng kể đến sự phát triển

phương pháp sản xuất và chế phẩm và chất lượng và hiệu quả của chất xử lý ở cây trồng. Khác với dạng đa hình B, dạng đa hình A không có đặc tính hút ẩm rõ ràng khi có sự thay đổi độ ẩm không khí. Hơn nữa, trong khi bảo quản trong thời gian dài, dạng đa hình A có tính ổn định rất tốt và có thể không bị chuyển hóa thành các dạng tinh thể khác. Các đặc điểm này cho phép dạng đa hình A của hợp chất 1 rất thích hợp để điều chế chế phẩm dạng rắn có độ ổn định và hiệu quả trong thời gian dài sao cho dạng đa hình A có hàm lượng ổn định của thành phần hoạt tính.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình A của hợp chất 1 được mô tả trong các phương án của sáng chế, thể hiện số đếm cường độ tuyệt đối được vẽ đồ thị so với các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2θ .

Fig.2 là đồ thị nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình B của hợp chất 1 được mô tả trong các phương án của sáng chế, thể hiện số đếm cường độ tuyệt đối được vẽ đồ thị so với các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2θ .

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được nêu trong phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế, để làm gia tăng tính năng diệt sinh vật gây hại, nhiệm vụ cấp bách trong lĩnh vực này là cần phải phát triển thêm chất diệt sinh vật gây hại hiện nay để làm gia tăng tính năng diệt sinh vật gây hại.

Đã biết rõ trong lĩnh vực này rằng một số hợp chất dạng tinh thể có thể tồn tại dưới dạng đa hình. Thuật ngữ "dạng đa hình" để chỉ các dạng tinh thể cụ thể của các hợp chất được kết tinh ở các dạng tinh thể khác nhau. Các dạng tinh thể này có sự sắp xếp phân tử hoặc cấu dạng khác nhau trong mạng tinh thể. Mặc dù các dạng đa hình có cùng thành phần hóa học, các dạng đa hình này cũng có thể có thành phần khác nhau do sự tồn tại của nước hoặc các phân tử khác được kết tinh đồng thời, chúng có thể là liên kết mạnh hoặc yếu trong mạng tinh thể. Các dạng đa hình có thể có các đặc tính hóa học, lý học và sinh học khác nhau như hình dạng tinh thể, mật độ, độ cứng, độ bền hóa học, nhiệt độ nóng chảy, tính hút ẩm, khả năng tạo huyền phù, tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng.

Trong nghiên cứu hiện nay đối với chất diệt sinh vật gây hại tetrachlorantraniliprole, mặc dù Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010003350A1

và đơn sáng chế Trung Quốc số CN102020633A bộc lộ rằng Hợp chất 1 tồn tại ở dạng rắn, cho đến nay, vẫn chưa dự đoán được sự xuất hiện và số lượng dạng đa hình của chất diệt sinh vật gây hại tetrachlorantraniliprole và khó dự đoán các đặc tính hóa lý cụ thể của dạng đa hình bất kỳ. Theo sáng chế, các tác giả sáng chế đã phát triển hợp chất tetrachlorantraniliprole và tạo ra dạng đa hình của tetrachlorantraniliprole. So với dạng đã biết hiện nay của tetrachlorantraniliprole, dạng đa hình có nhiều ưu điểm nổi bật hơn về các khía cạnh như độ bền hóa học, khả năng lọc được, độ tan, tính hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, mật độ chất rắn và tính chảy có thể có ảnh hưởng đáng kể đến việc phát triển phương pháp sản xuất và chế phẩm và đối với chất lượng và hiệu quả của chất xử lý ở cây trồng. Do đó, dạng đa hình rất thích hợp để điều chế chế phẩm dạng rắn ổn định và có hiệu quả lâu dài để làm tăng hàm lượng của các thành phần hoạt tính ổn định của chế phẩm dạng rắn chứa chất diệt sinh vật gây hại.

Không cần mô tả thêm, chắc chắn là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể sử dụng sáng chế với phạm vi đầy đủ nhất của nó bằng cách sử dụng phần mô tả trên đây. Do đó, các ví dụ sau đây cần được hiểu là chỉ minh họa và không làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Các ví dụ cụ thể của dạng đa hình A của hợp chất 1 được đưa ra dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế dạng đa hình A của hợp chất 1 (bằng cách sử dụng nước làm dung môi)

Cho 210g nước vào bình phản ứng có dung tích 500ml, sau đó bột ép của dạng đa hình B của hợp chất 1 (70g, theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A, dung môi phản ứng được chọn từ toluen khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, và sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm trực tiếp xuống 0°C, sau đó được lọc (xem Fig.2)) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. Sau 5 giờ, bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 25°C, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để thu được dạng đa hình A (xem Fig.1) (64,0g, xác định được hàm lượng của dạng đa hình A bằng 98% bằng phương pháp phân tích hồng ngoại).

Ví dụ 2

Điều chế dạng đa hình A của hợp chất 1 (bằng cách sử dụng nước làm dung

môi)

Cho 250g nước vào bình phản ứng có dung tích 500ml, sau đó bột ép của dạng đa hình B của hợp chất 1 (75g, theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A, dung môi phản ứng được chọn từ toluen khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, và sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm ngay đến 0°C, sau đó được lọc) được thêm vào. Dạng đa hình A (2g) làm tinh thể mầm được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. Sau 4 giờ, bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 25°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để thu được dạng đa hình A (68,3g, xác định được hàm lượng của dạng đa hình A bằng 98,2% bằng phương pháp phân tích hồng ngoại).

Ví dụ 3

Điều chế dạng đa hình A của hợp chất 1 (bằng cách sử dụng etanol làm dung môi)

Cho 200g etanol vào bình phản ứng có dung tích 500ml, sau đó bột ép của dạng đa hình B của hợp chất 1 (35g, theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A, dung môi phản ứng được chọn từ toluen khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, và sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm trực tiếp đến 0°C, sau đó được lọc, không cần xử lý thêm) được thêm vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 8 giờ. Bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 0°C; sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để thu được dạng đa hình A (25,8g, xác định được hàm lượng của dạng đa hình A bằng 96,8% bằng phương pháp phân tích hồng ngoại).

Ví dụ 4

Điều chế dạng đa hình A của hợp chất 1 (bằng cách sử dụng etanol làm dung môi)

Cho 200g etanol vào bình phản ứng có dung tích 500ml; sau đó bột ép của dạng đa hình B của hợp chất 1 (35g, theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A, dung môi phản ứng được chọn từ toluen khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, và sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm ngay đến 0°C, sau đó được lọc, không cần xử lý thêm) được thêm vào. Dạng đa hình A (2g) dưới dạng tinh thể mầm được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. Sau 4 giờ, bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để thu được dạng đa hình A (26,2g, xác định được hàm lượng của dạng đa

hình A bằng 97,2% bằng phương pháp phân tích hồng ngoại).

Ví dụ 5

Điều chế dạng đa hình A của hợp chất 1 (bằng cách sử dụng etanol/nước làm dung môi)

Cho 100g etanol và 100g nước vào bình phản ứng có dung tích 500ml, Sau đó, bột ép của dạng đa hình B của hợp chất 1 (72g, theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A, dung môi phản ứng được chọn từ toluen khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, và sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm ngay đến 0°C, sau đó được lọc, không cần xử lý thêm) được thêm vào. Dạng đa hình A (2g) dưới dạng tinh thể mầm được cho thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. Sau 4 giờ, bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để thu được dạng đa hình A (65,0g, xác định được hàm lượng của dạng đa hình A bằng 98,0% bằng phương pháp phân tích hồng ngoại).

Ví dụ 6

Điều chế dạng đa hình A của hợp chất 1 (bằng cách sử dụng n-propanol làm dung môi)

Cho 200g n-propanol vào bình phản ứng có dung tích 500ml, sau đó bột ép của dạng đa hình B của hợp chất 1 (35g, theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu CN102020633A, dung môi phản ứng được chọn từ toluen khi axyl clorua được ngưng tụ với anilin, và sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được giảm ngay đến 0°C, sau đó được lọc, không cần xử lý thêm) được thêm vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 10 giờ. Bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 0°C; sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để thu được dạng đa hình A (24,2g, xác định được hàm lượng của dạng đa hình A bằng 96,4% bằng phương pháp phân tích hồng ngoại).

Ví dụ 7

Trong quá trình điều chế chế phẩm, dạng đa hình A có các đặc tính vật lý tốt hơn dạng đa hình B, như khả năng tạo huyền phù tốt hơn và khả năng chảy tốt hơn. Ngoài ra, dạng đa hình A còn có tính ổn định dược lực học, như hoạt tính trừ sâu, tốt hơn. Số liệu so sánh về tính năng khi chế phẩm chứa các dạng đa hình A và B được liệt kê trong Bảng 7. Dạng đa hình A còn có tính năng tốt hơn so với hợp chất 1 được

điều chế theo phương pháp (ví dụ 5) trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010003350A1 về khía cạnh các đặc tính vật lý của chế phẩm. Số liệu so sánh được liệt kê trong Bảng 8.

Chế phẩm bao gồm thành phần sau đây: 10 phần dạng đa hình A của hợp chất 1 hoặc dạng đa hình B của hợp chất 1 thu được trong các ví dụ trên đây, 3 phần sản phẩm ngưng tụ natri naphtalen sulfonat formaldehyt, 3 phần muối natri của sản phẩm đa ngưng tụ axit alkyl naphtalen sulfonic, 0,1 phần muối cacbon trắng, 0,1 phần gồm xanthan, 2 phần chất nhũ hóa 0201B diệt sinh vật gây hại, 5 phần glycol, 0,2 phần WJX-1 và nước được dùng để bổ sung với lượng cho đủ 100 phần theo trọng lượng được cho lần lượt vào thùng trộn để trộn lẫn. Sau khi tiến hành nghiền thô và làm đồng nhất bằng cách cắt ở tốc độ cao, hỗn hợp này được nghiền trong máy nghiền cát và xác định cỡ hạt của nguyên liệu dạng cát bằng biểu đồ chất kết tủa. Sau khi cỡ hạt đáp ứng yêu cầu tiêu chuẩn, hỗn hợp này được lọc để thu được chất tạo huyền phù trong nước 10% của dạng đa hình A của hợp chất 1 hoặc dạng đa hình B của hợp chất 1.

Bảng 7: số liệu so sánh về tính năng của chế phẩm chứa dạng đa hình A và B

Đặc tính vật lý toàn diện	Dạng đa hình B	Dạng đa hình A
Duy trì ở nhiệt độ bình thường	Quan sát sau khi duy trì trong 2 giờ, mẫu chế phẩm của chất tạo huyền phù bị hóa rắn và không thể lắc.	Sau khi duy trì trong hai năm, mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có tính chảy tốt và độ nhớt gần như không thay đổi.
Bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng ($54\pm 2^{\circ}\text{C}$)	Quan sát sau khi bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng trong 1 giờ, mẫu chế phẩm của chất tạo huyền phù bị hóa rắn và không thể lắc.	Sau khi duy trì trong 14 ngày (ở nhiệt độ $54\pm 2^{\circ}\text{C}$), mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có tính chảy tốt và độ nhớt gần như không thay đổi.
Khả năng chảy	Mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù không chảy; sau khi được rót, lượng còn lại của nó không đáp ứng yêu	Mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có tính chảy tốt; sau khi rót, lượng còn lại nhỏ hơn hoặc bằng 5%, và sau khi rửa, lượng còn lại

	cầu, và sau khi rửa, lượng còn lại không đáp ứng yêu cầu.	nhỏ hơn hoặc bằng 0,5%; khả năng chảy đáp ứng yêu cầu.
Sự phân bố cỡ hạt	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 1 tuần, số lượng các hạt lớn tăng lên và sự phân bố cỡ hạt rộng.	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 2 năm và được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng ($54\pm 2^{\circ}\text{C}/14$ ngày), sự phân bố cỡ hạt gần như không thay đổi.
Khả năng phân tán	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 2 giờ, mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có khả năng phân tán kém và khó lắc.	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 2 năm và được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng ($54\pm 2^{\circ}\text{C}/14$ ngày), mẫu chế phẩm có khả năng phân tán tốt và tính chảy tốt.

Bảng 8: số liệu so sánh về tính năng của chế phẩm chứa dạng đa hình A và Hợp chất 1 được điều chế bằng phương pháp theo Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2010003350A1

Đặc tính vật lý toàn diện	Hợp chất 1 được điều chế bằng phương pháp theo tài liệu WO2010003350A1	Dạng đa hình A
Duy trì ở nhiệt độ bình thường	Sau khi duy trì trong 1 tuần, mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có tính chảy kém.	Sau khi duy trì trong 2 năm, mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có tính chảy tốt và độ nhớt gần như không thay đổi.
Bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng ($54\pm 2^{\circ}\text{C}$)	Quan sát sau khi bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng trong 3 ngày, mẫu chế phẩm của chất tạo huyền phù bị hóa rắn và không thể lắc.	Sau khi duy trì trong 14 ngày (ở nhiệt độ $54\pm 2^{\circ}\text{C}$), mẫu chế phẩm của chất tạo huyền phù có tính chảy tốt và độ nhớt gần như không thay đổi.
Khả năng	Mẫu chế phẩm chứa chất tạo	Mẫu chế phẩm chứa chất tạo

chảy	huyền phù có tính chảy kém; sau khi rót, lượng còn lại không đáp ứng yêu cầu, và sau khi rửa, lượng còn lại không đáp ứng yêu cầu.	huyền phù có tính chảy tốt; sau khi rót, lượng còn lại nhỏ hơn hoặc bằng 5%, và sau khi rửa, lượng còn lại nhỏ hơn hoặc bằng 0,5%; khả năng chảy đáp ứng yêu cầu.
Sự phân bố cỡ hạt	Sự phân bố cỡ hạt rộng.	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 2 năm và được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng ($54\pm 2^{\circ}\text{C}/14$ ngày), sự phân bố cỡ hạt gần như không thay đổi.
Khả năng phân tán	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 1 tuần, mẫu chế phẩm chứa chất tạo huyền phù có khả năng phân tán kém và khó lắc.	Sau khi duy trì ở nhiệt độ bình thường trong 2 năm và được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ tăng ($54\pm 2^{\circ}\text{C}/14$ ngày), mẫu chế phẩm có khả năng phân tán tốt và tính chảy tốt.

Ngoài ra, các dạng đa hình thu được bằng phương pháp trên đây, chế phẩm và sản phẩm thu được bằng cách sử dụng dạng đa hình này làm thành phần hoạt tính có thể phòng trừ nhiều loại côn trùng khác nhau trong nông nghiệp và lâm nghiệp, các côn trùng hại hạt khi bảo quản và các vật gây hại liên quan đến vệ sinh đô thị. Các hỗn hợp và chế phẩm được sử dụng theo cách hiện nay đối với các vật gây hại thuộc bộ Lepidoptera như *Ostrinia nubilalis*, *Mythimna separata*, *Spodoptera exigua*, *Agrotis ypsilon*, *Mamestra brassicae*, sâu cuốn lá lúa, *Chilo suppressalis*, *Tryporyza incertulas*, *Cydia pomonella*, *Carposina niponensis walsingham*, *Grapholitha molesta*, *Helicoverpa armigera*, *Anarsia lineatella* và *phthorimaea operculella zell*; các vật gây hại thuộc bộ Coleopteran như *Lissorhoptrus oryzophilus kuschel*, *Holotrichia parallela*, *Holotrichia diomphalia bates*, *Anomala corpulenta* và *Anomala exoleta*; các vật gây hại thuộc bộ Homopteran như *Macrosiphum pisi*, *Aphis craccivora*, *Aphis gossypii glover*, *Aphis pomi*, rệp cây đậu đen, rệp cây lúa mì, *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera*, *Laodelphax striatellus*, rầy xanh đuôi đen ở cây lúa, *Nephotettix*

cincticeps, *Erythroneura subrufa*, *Cicadella viridis*, *Erythroneura* sp., *Erythroneura sudra* và *Nephotettix virescens*; các vật gây hại thuộc bộ Acari như *Panonychus citri mcgregor*, *Eotetranychus kankitus ehara*, *Phyllocoptruta oleivora ashmead*, *Aceria sheldoni*, *Tetranychus viennensis zacher*, *Tetranychus urticae koch*, *Panonychus ulmi*, *Tetranychus truncatus ehara*, *Petrobia latens muller*, *Oligonychus ununguis*, *Brevipalpus obovatus donnadieu*, *Epitrimerus zizyph-agus keifer*, *Rhizoglyphus echinopus* và *penthaleus major*; các vật gây hại thuộc bộ Blattodea như *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta brunnea burmeister* và *pyenoscelus surinamensis*; các vật gây hại thuộc bộ Thysanoptera như *Thrips tabaci*, bọ trĩ ở cây lúa, bọ trĩ ở cây thuốc lá và *Anaphothrips obscurus*; và các vật gây hại thuộc bộ Hymenoptera, như kiến đỏ, *Monomorium pharaonis* và *Monomorium floricola*. Hoạt tính ở tất cả các cây trồng này là tương đương với liều dùng nằm trong khoảng từ 30 đến 60g/hecta, các chất thu được trên đây có hiệu quả phòng trừ trên 80% đối với các loài *Plutella xylostella*, *Beet armyworm*, *Adoxophyes congruana walker*, sâu róm ở cây cải bắp, sâu cuốn lá lúa, sâu đục thân hại lúa *Chilo suppressalis*, *Ostrinia nubilalis*, *Agrotis ypsilon*, *Carposina niponensis walsingham* và *Helicoverpa armigera*.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất benzamit dạng đa hình, trong đó dạng đa hình của hợp chất benzamit là dạng đa hình A của hợp chất benzamit 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylamino)cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit; bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α , dạng đa hình A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ bằng: 10,24, 12,40, 17,84, 18,96, 19,12, 22,76, 23,92, 24,72, 25,92, 26,12, 28,64, 31,96, 34,00, 38,92, 42,20 và 46,24.

2. Hợp chất benzamit dạng đa hình theo điểm 1, trong đó dạng đa hình A có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

3. Phương pháp điều chế hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylamino)cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit dạng đa hình bao gồm bước trộn lẫn hợp chất benzamit này dạng rắn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc chứa lượng có thể thu hồi được của dạng đa hình A, tinh thể đa hình được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ bằng: 10,24, 12,40, 17,84, 18,96, 19,12, 22,76, 23,92, 24,72, 25,92, 26,12, 28,64, 31,96, 34,00, 38,92, 42,20 và 46,24, bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α , trong đó dạng rắn của hợp chất benzamit bao gồm dạng đa hình B của hợp chất -bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylamino)cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit; trong đó dạng đa hình B này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ bằng: 10,60, 11,28, 12,92, 13,56, 15,64, 16,48, 17,36, 18,48, 19,40, 20,68, 21,24, 23,68, 25,24, 27,76, 28,88 và 29,92, bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

4. Phương pháp điều chế hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylamino)cacbonyl]phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit dạng đa hình bao gồm bước trộn lẫn hợp chất benzamit này dạng rắn với dung môi trong các điều kiện thích hợp để tạo ra huyền phù đặc chứa dạng đa hình A có thể thu hồi được, tinh thể đa hình được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ bằng: 10,24, 12,40, 17,84, 18,96, 19,12, 22,76, 23,92, 24,72, 25,92, 26,12, 28,64,

31,96, 34,00, 38,92, 42,20 và 46,24, bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ; trong đó dạng rắn của hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid bao gồm dạng đa hình B; trong đó dạng đa hình B này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh nhiễu xạ ở vị trí góc 2 θ bằng: 10,60, 11,28, 12,92, 13,56, 15,64, 16,48, 17,36, 18,48, 19,40, 20,68, 21,24, 23,68, 25,24, 27,76, 28,88 và 29,92, bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α và trong đó bước trộn lẫn hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid dạng rắn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc còn bao gồm công đoạn cho thêm dạng đa hình A vào huyền phù đặc này.

5. Phương pháp điều chế hợp chất benzamid dạng đa hình theo điểm 3, trong đó sau khi hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid dạng rắn được trộn lẫn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc, huyền phù đặc này được gia nhiệt trong khi khuấy đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến điểm sôi của dung môi; hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng thời gian từ 1 đến 10 giờ; và sau đó huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 35°C để thu được dạng đa hình A.

6. Phương pháp điều chế hợp chất benzamid dạng đa hình theo điểm 5, trong đó hợp chất 3-bromo-N-[2,4-diclo-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1-(3,5-diclo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid dạng rắn được trộn lẫn với dung môi để tạo ra huyền phù đặc, và huyền phù đặc này được gia nhiệt trong khi khuấy đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 110°C; hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng thời gian từ 2 đến 6 giờ; và sau đó huyền phù đặc này được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 30°C để thu được dạng đa hình A.

7. Phương pháp điều chế hợp chất benzamid dạng đa hình theo điểm 3, trong đó dung môi được chọn từ dung môi rượu và/hoặc nước.

8. Chế phẩm trong đó chế phẩm này chứa hợp chất benzamid dạng đa hình theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

9. Chế phẩm trừ sâu và diệt nấm, trong đó chế phẩm này chứa hợp chất benzamit dạng đa hình theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

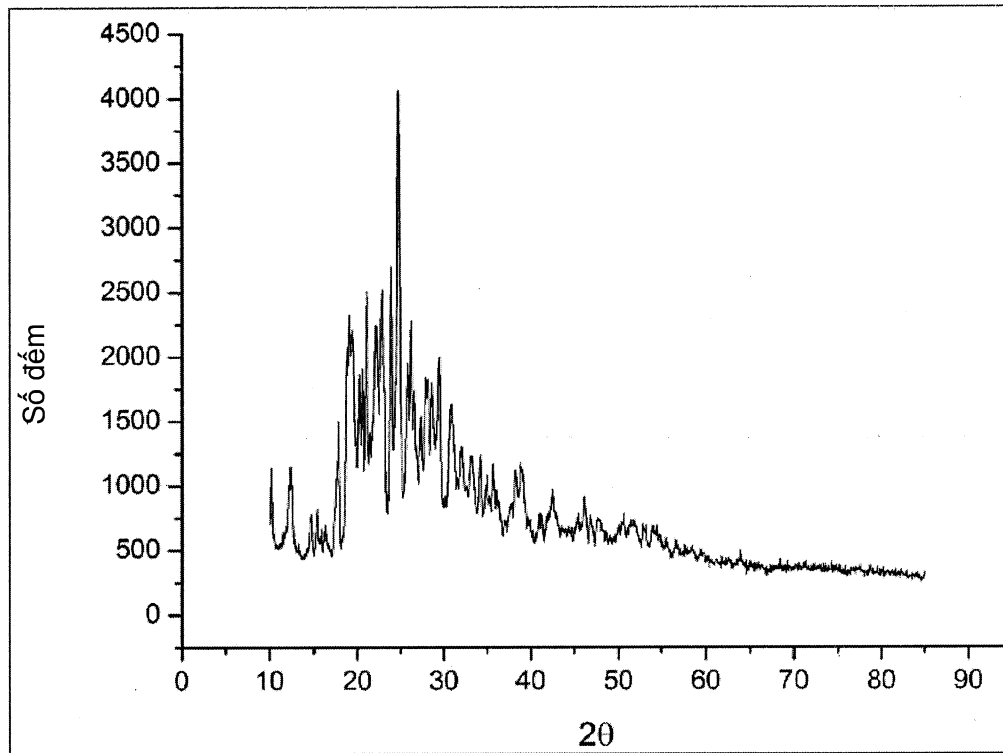


Fig.1

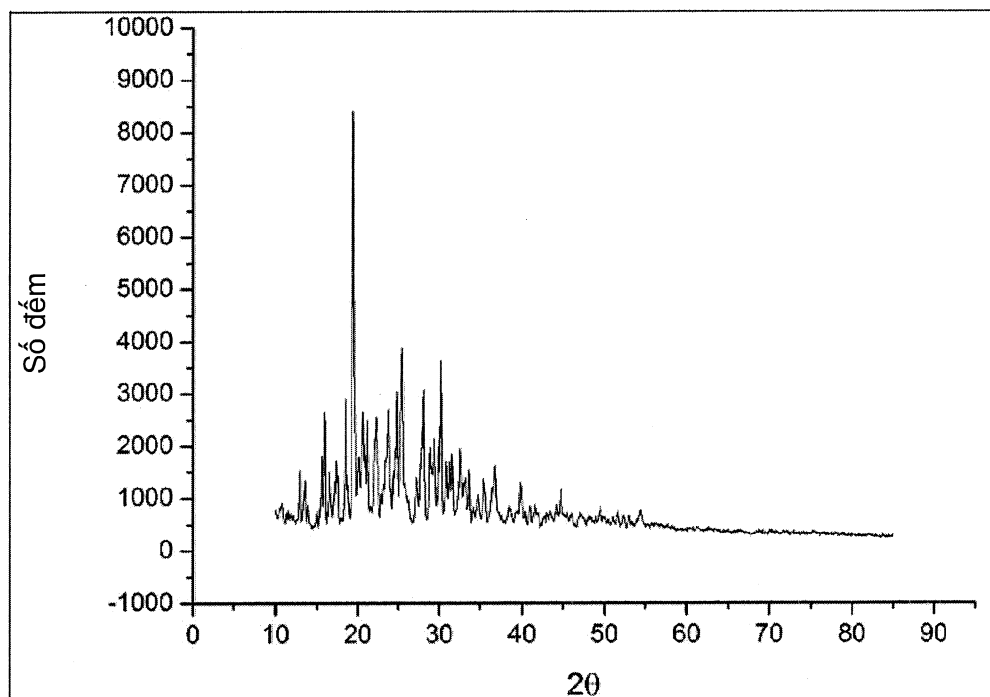


Fig.2