



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0051084

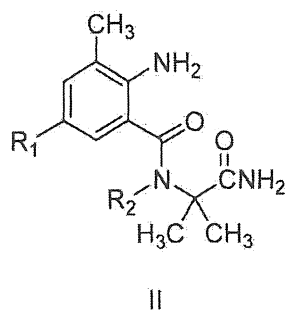
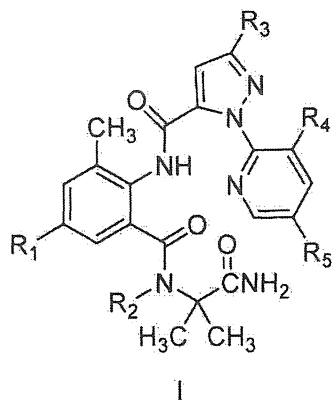
(51)^{2020.01} C07D 401/04; A01P 7/04; C07C 237/36; (13) B
A01N 43/56; C07C 231/14

-
- (21) 1-2020-04130 (22) 21/12/2018
(86) PCT/CN2018/122724 21/12/2018 (87) WO/2019/128872 04/07/2019
(30) 201711498597.7 29/12/2017 CN; 201811502022.2 07/12/2018 CN
(45) 25/09/2025 450 (43) 26/10/2020 391A
(73) JIANGSU FLAG CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (CN)
No. 309, Changfenghe Road, Nanjing Chemical Industry Park Nanjing, Jiangsu
210047, China
(72) FENG, Meili (CN); LI, Hongju (CN); SHI, Xinxin (CN).
(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)
-

- (54) HỢP CHẤT PYRAZOLAMIT CÓ HOẠT TÍNH DIỆT CÔN TRÙNG, CHẾ PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP DIỆT CÔN TRÙNG BẰNG CÁCH
SỬ DỤNG CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2020-04130

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolamit có công thức tổng quát I có hoạt tính diệt côn trùng và chất trung gian có công thức tổng quát II được sử dụng để điều chế hợp chất đó. Công thức tổng quát I, trong đó R_1 được chọn từ clo hoặc CN, R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl, R_3 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 haloalkyl, R_4 được chọn từ halo, và R_5 được chọn từ H hoặc halo. So với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hợp chất có Công thức tổng quát I theo sáng chế có hoạt tính cao hơn ở nồng độ thấp. Điều này giúp giảm lượng hợp chất đã sử dụng và cặn dư của hợp chất trong nông trại, và do đó thân thiện với môi trường.



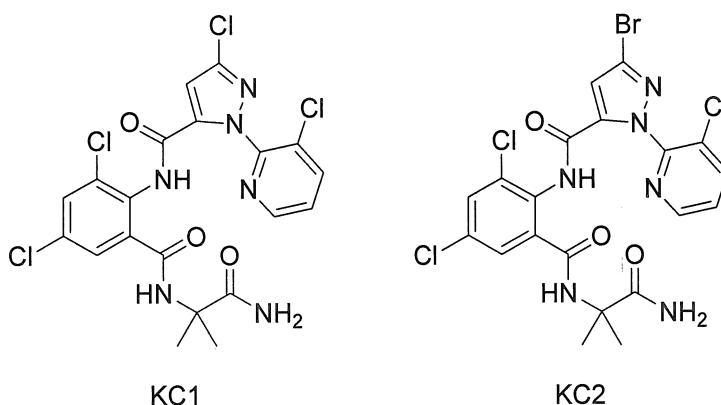
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc diệt côn trùng, và cụ thể là hợp chất pyrazolamit có hoạt tính diệt côn trùng và việc sử dụng nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự tăng tính kháng thuốc của côn trùng luôn là một vấn đề gây rắc rối. Đây cũng là một trong những lý do quan trọng nhất khiến các nhà nghiên cứu vẫn đang phát triển thuốc diệt côn trùng có các cơ chế hoạt động đặc biệt. Trong các năm qua, các nhà nghiên cứu về thuốc diệt côn trùng đã làm việc rất tích cực để tìm ra các thuốc diệt côn trùng có cơ chế hoạt động đặc biệt. Các hợp chất o-formamido-benzamit đã được DuPont phát triển là nhóm hợp chất mới có thụ thể đích ryanodin. Hợp chất đại diện chlorantraniliprol (Rynaxypyr™) thể hiện hoạt tính diệt côn trùng hoàn thiện tuyệt vời và hiệu quả, độ độc thấp đối với động vật có vú và tương thích tốt với môi trường.

Sáng chế Trung Quốc số CN 104447688 đề cập đến các hợp chất 2-benzamidopropionamit, trong đó các hợp chất KC1 và KC2 có công thức cấu trúc dưới đây có tác dụng tốt đối với *Plutella xylostella*, *Mythimna separata* và rệp.



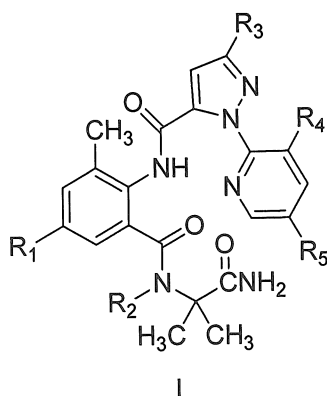
Trong tài liệu kỹ thuật đã biết, hợp chất benzamit và hoạt tính diệt côn trùng của nó theo

sáng chế chưa từng được bộc lộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất benzamit có cấu trúc mới có hiệu quả diệt côn trùng cao, hữu ích để kiểm soát côn trùng.

Các giải pháp kỹ thuật dưới đây được thực hiện theo sáng chế. Hợp chất benzamit có công thức tổng quát I được đề xuất:



Trong Công thức tổng quát I:

R_1 được chọn từ clo hoặc CN; R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl; R_3 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 haloalkyl; R_4 được chọn từ halo; và R_5 được chọn từ H hoặc halo. Các đặc tính vật lý của một số hợp chất có Công thức tổng quát I được nêu trong Fig. 1. Một số hợp chất có Công thức tổng quát I được thử nghiệm bằng khối phổ $^1\text{HNMR}$. Các kết quả của khối phổ $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) được nêu trong Fig. 3.

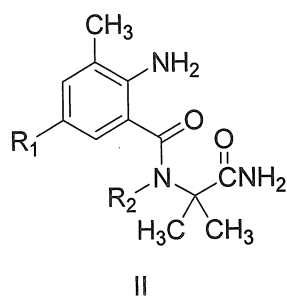
Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có Công thức tổng quát I trong đó

R_1 được chọn từ clo hoặc CN; R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 hoặc $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$; R_3 được chọn từ clo, brom hoặc triflometyl; R_4 được chọn từ clo; và R_5 được chọn từ H hoặc clo.

Các hợp chất được ưu tiên hơn là các hợp chất có Công thức tổng quát I trong đó R_1

được chọn từ clo; R_6 là H hoặc metyl; R_3 được chọn từ clo hoặc brom; R_4 được chọn từ clo; và R_5 được chọn từ H.

Sáng chế cũng đề cập đến chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất có Công thức tổng quát I. Chất trung gian này chưa từng được đề cập trước đây. Chất trung gian này có cấu trúc có Công thức tổng quát II:



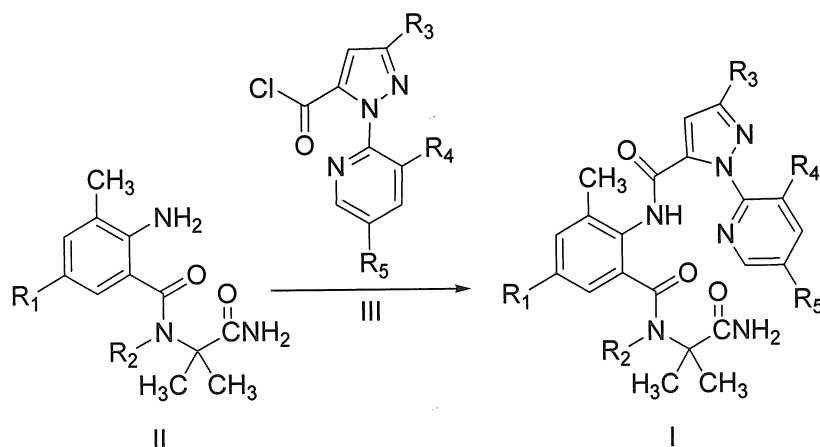
Trong Công thức tổng quát II:

R_1 được chọn từ halo hoặc CN; R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl. Các đặc tính vật lý của một số hợp chất có Công thức tổng quát II được nêu trong Fig. 2.

Dưới đây, phương pháp bào chế điển hình theo sáng chế được thể hiện, nhưng không làm hạn chế phạm vi sáng chế theo cách bất kỳ.

Hợp chất có Công thức tổng quát I có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng 1, trong đó các nhóm thế được xác định như nêu trên trừ khi có quy định cụ thể khác.

Sơ đồ phản ứng 1:



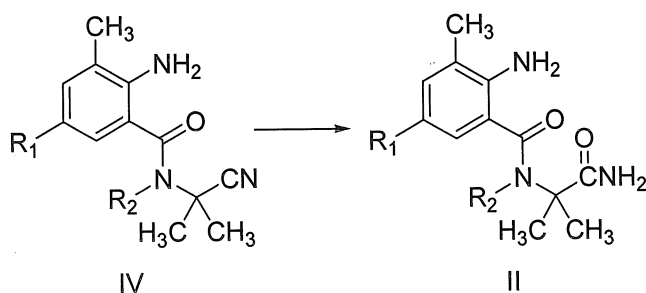
Trong dung môi thích hợp, hợp chất có Công thức tổng quát II phản ứng với hợp chất có Công thức tổng quát III khi có hoặc không có một bazơ để thu được hợp chất có Công thức tổng quát I.

Việc bổ sung một lượng thích hợp một bazơ là có lợi cho phản ứng. Các bazơ hữu cơ hữu dụng bao gồm, ví dụ, pyridin, triethylamin, kali tert-butoxit, 4-dimethylaminopyridin hoặc N-metylmorpholin. Các bazơ vô cơ hữu dụng bao gồm, ví dụ, natri hydrua, natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, và natri hydroxit. Phản ứng được thực hiện trong một dung môi trơ thích hợp như tetrahydrofuran, axetonitril, toluen, diclometan, và các chất tương tự.

Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng chứa sản phẩm mong muốn được tách theo phương pháp thông thường, và nếu cần, được tinh chế bằng cách làm kết tinh hoặc sắc ký cột, nhờ đó thu được sản phẩm mong muốn. Các phương pháp này đã được nêu trong các tài liệu kỹ thuật đã biết, ví dụ, J. Org. Chem. 32, 3069 (1967).

Hợp chất có Công thức tổng quát II có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng 2, trong đó các nhóm thế được xác định như nêu trên trừ khi có quy định cụ thể khác.

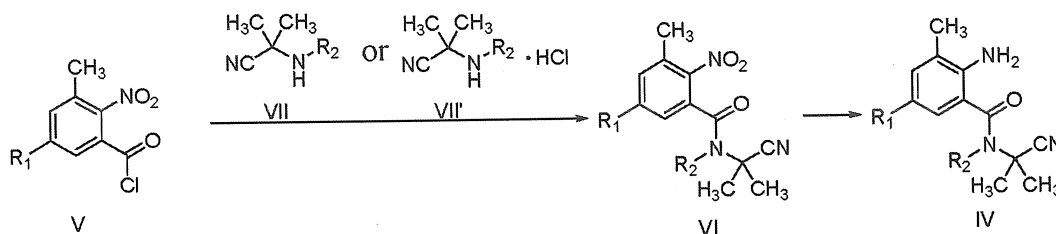
Sơ đồ phản ứng 2:



Hợp chất có Công thức tổng quát IV phản ứng với dung dịch hydro peroxit khi có mặt một bazơ, để thu được hợp chất có Công thức tổng quát III. Bazơ này được chọn từ natri hydroxit, hoặc kali hydroxit, v.v,... Phản ứng được thực hiện trong một dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, axetonitril, toluen, diclometan, và các chất tương tự. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng chứa sản phẩm mong muốn được tách theo phương pháp thông thường, và nếu cần, được tinh chế bằng cách làm kết tinh hoặc sắc ký cột, nhờ đó thu được sản phẩm mong muốn.

Hợp chất có Công thức tổng quát IV cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng 3, trong đó các nhóm thế được xác định như nêu trên trừ khi có quy định cụ thể khác.

Sơ đồ phản ứng 3:



Hợp chất có công thức tổng quát V có thể được điều chế theo phương pháp chung đã biết (ví dụ, Organic Syntheses, 9, 32 (1929)). Hợp chất có công thức tổng quát VI được dễ dàng điều chế bằng chất phản ứng cloformyl hóa có bán trên thị trường như closulfoxit, và oxalyl clorua.

Một số hợp chất có công thức tổng quát VII hoặc VII' có bán trên thị trường, và một số chất được điều chế theo phương pháp chung đã biết, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu J. Am. Chem. Soc., 75, 4841-4842(1953), và Chemical Communications, 48(50), 6253-6255(2012).

(1) Công thức tổng quát V → Công thức tổng quát VI

Hợp chất có công thức tổng quát V phản ứng với hợp chất có Công thức tổng quát IV để thu được hợp chất có công thức tổng quát VI. Phương pháp đã biết, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu J. Am. Chem. Soc., 135(12), 4628-4631(2013), có thể được sử dụng.

(2) Công thức tổng quát VI → Công thức tổng quát II

Phương pháp điển hình bao gồm việc khử hydro hóa trong dung môi hydroxylic như etanol, metanol, và isopropanol khi có mặt chất xúc tác kim loại như Pd/C, platin oxit hoặc Ni (ví dụ, trong tài liệu "Chinese Journal of Chemical Engineering", 24(9), 1195-1200 (2016)). Nó cũng có thể được điều chế bằng cách khử bằng các kim loại như bột kẽm và bột sắt khi có mặt chất xúc tác axit. Các phương pháp này nói chung đã được mô tả trong các tài liệu kỹ thuật, như WO 2010042699; và Dye Industry, 37(4): 16-18(2000).

Trong phân tử hữu cơ, việc thế (các) nguyên tử hydro hoặc halogen bằng nhóm methyl

cho electron hoặc các nhóm alkyl khác có thể thay đổi độ tan trong mỡ của phân tử. Từ các phân tích về số liệu từ hạt nhân có thể thấy rằng việc đưa metyl vào theo sáng chế đã gây ra các thay đổi về sự sắp xếp không gian của phân tử. Độ tan trong mỡ của phân tử liên quan chặt chẽ đến độ dẫn của phân tử ở thực vật, côn trùng, và các sinh vật khác. Sự thay đổi cấu trúc không gian của phân tử cũng tác động đến phân tử để liên kết với đích. Hai yếu tố này đóng một vai trò quan trọng trong tác dụng hiệu lực của chất. Tác dụng của độ tan trong mỡ và sự thay đổi cấu trúc không gian của phân tử đối với tính dẫn và khả năng của phân tử có hoạt tính sinh học để liên kết với đích là không đoán trước được và chỉ có thể xác định được sau nhiều nỗ lực sáng tạo.

Đã thấy rằng so sánh với các hợp chất benzamit đã biết, hợp chất có Công thức tổng quát I theo sáng chế có hoạt tính diệt côn trùng mạnh bất ngờ. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất có Công thức tổng quát I để kiểm soát sinh vật gây hại.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm diệt côn trùng có hợp chất có Công thức tổng quát I làm hoạt chất. Hàm lượng tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của hoạt chất trong chế phẩm diệt côn trùng là nằm trong khoảng từ 1-99%. Chế phẩm diệt côn trùng cũng có thể chứa thêm chất mang thích hợp sử dụng cho ngành nông nghiệp, lâm nghiệp và vệ sinh.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở một dạng công thức điều chế. Hợp chất có Công thức tổng quát I làm hoạt chất, có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong chất mang hoặc được điều chế thành một dạng công thức để khuếch tán dễ hơn khi sử dụng làm chất diệt côn trùng. Ví dụ, các chất hóa học này có thể được điều chế thành dạng bột ướt hoặc nhũ tương cô đặc. Trong các chế phẩm này, ít nhất một chất mang lỏng hoặc rắn được cho vào, và chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được cho vào khi cần.

Các giải pháp kỹ thuật theo sáng chế còn bao gồm phương pháp kiểm soát sinh vật gây hại bằng cách sử dụng chế phẩm diệt côn trùng theo sáng chế cho sinh vật gây hại hoặc môi trường sinh trưởng của chúng. Nói chung, lượng có hiệu quả thích hợp hơn là từ 10 đến 1000g cho mỗi hecta.

Đối với một số ứng dụng, ví dụ, trong nông nghiệp, một hoặc nhiều chất diệt nấm, chất diệt côn trùng, chất diệt cỏ, chất điều hòa tăng trưởng thực vật hoặc các loại phân bón có thể

được cho vào chế phẩm diệt côn trùng theo sáng chế, nhờ đó mang đến các lợi ích và hiệu quả bổ sung.

Sáng chế có các lợi ích sau đây. Sáng chế mô tả hai dạng hợp chất. So với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hợp chất có Công thức tổng quát I có hoạt tính kháng lại sinh vật gây hại như *Spodoptera litura*, *Jacobiasca formosana*, *Frankliniella intonsa*, *Nilaparvata lugens*, và *Helicoverpa armigera*, và có hoạt tính diệt côn trùng mạnh thậm chí ở nồng độ thấp hơn 40 phần triệu. So với các hợp chất tương tự đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hợp chất được sử dụng và cạnh thừa của hợp chất trong nông trại giảm đi, và do đó hợp chất theo sáng chế thân thiện với môi trường.

Hợp chất có Công thức tổng quát II là chất trung gian để tổng hợp hợp chất có Công thức tổng quát I. Phương pháp theo sáng chế để tổng hợp các hợp chất có Công thức tổng quát I và Công thức tổng quát II giải quyết các vấn đề bất tiện khi tổng hợp các hợp chất tương tự đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, thích hợp để áp dụng công nghiệp, và giảm giá thành sản phẩm cho người sản xuất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện các đặc tính vật lý của một số hợp chất có Công thức tổng quát I theo sáng chế.

Fig. 2 thể hiện các đặc tính vật lý của một số hợp chất có Công thức tổng quát II theo sáng chế.

Fig. 3 thể hiện các kết quả thử nghiệm của một số hợp chất có Công thức tổng quát I bằng khối phổ $^1\text{HNMR}$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây bằng cách tham khảo các phương án cụ thể, nhưng các phương án này không làm giới hạn sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ dưới đây được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ có nghĩa như được xác định dưới đây. "Alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon béo bão hòa, bao gồm dạng mạch thẳng và mạch nhánh, như metyl, etyl, propyl, isopropyl,

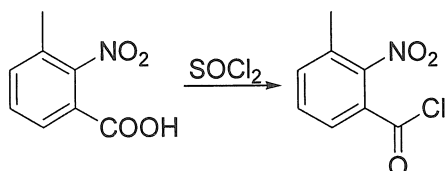
và các chất tương tự. "Haloalkyl" dùng để chỉ nhóm trong đó nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử hydro, như cloetyl, triflometyl, và các chất tương tự. "Alkoxyalkyl" dùng để chỉ nhóm có nguyên tử oxy gắn vào đầu cuối của nhóm alkyl, như metoxymetyl, metoxyetyl, etoxymetyl và các chất tương tự.

Ví dụ 1

Tổng hợp hợp chất 1.1:

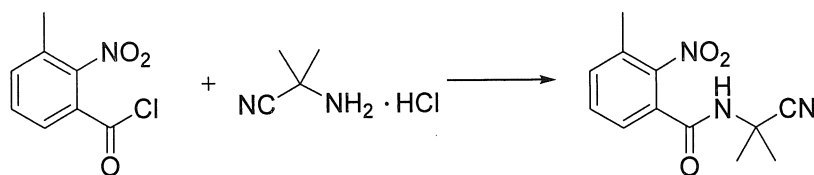
N-(2-N-((1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-formyl)-4-clo-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom -1H-pyrazol-5-cacboxamit

(1) Tổng hợp 2-nitro-3-metylbenzoyl clorua



axit 2-nitro-3-metylbenzoic (10,0g, 0,055mol), dicloetan (200ml), closulfoxit (23,8g, 0,2mol), và DMF (1 giọt) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 250ml, gia nhiệt đến hồi lưu và phản ứng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong áp suất tăng để thu được chất lỏng màu nâu (11,0 g, hiệu suất 100%). Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tiếp tục xử lý thêm.

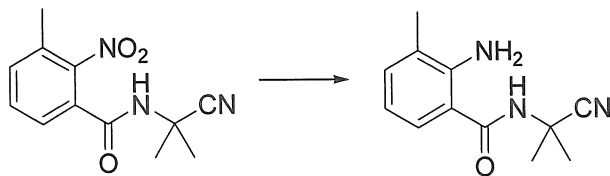
(2) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl) -3-metyl-2-nitrobenzamidit



2-metyl-2-(metylaminopropionitril hydroclorua (6,0g, 0,05mol), tetrahydrofuran (20ml), nước (20ml), và NaHCO_3 (8,4g, 0,1mol) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 250ml. 2-nitro-3-metylbenzoyl clorua (10g, 0,05mol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được cho vào từng giọt ở -10°C , và sau đó tiếp tục phản ứng trong thời gian 2 giờ đồng thời khuấy ở -10°C . Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (50ml), và được chiết bằng etyl axetat (20ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước

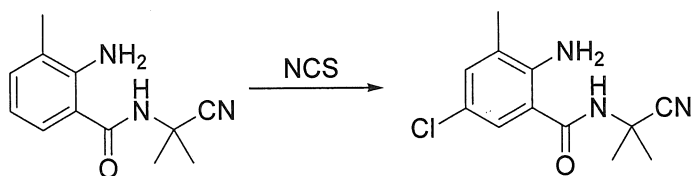
bảo hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu (6,0g, hiệu suất 48,2%).

(3) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl)-3-metyl-2-aminobenzamit



Nước (20ml), bột Fe khử (2,2g, 0,04mol), và axit hydrocloric 30% (1ml) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 100 ml, gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong thời gian 30 phút ở 80°C. Sau đó, N-(1-xyanoisopropyl)-3-metyl-2-nitrobenzamid (2,5g, 0,01mol) được cho vào theo từng mẻ, trong khi nhiệt độ vẫn được duy trì không cao hơn 80°C. Sau đó, phản ứng được khuấy liên tục ở nhiệt độ 80°C, đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, được bổ sung natri hydroxit (1,6g), và được lọc kết hợp hút. Bánh lọc được rửa bằng nước nóng, và chất lọc gom được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu (1,4g, hiệu suất 63,1%).

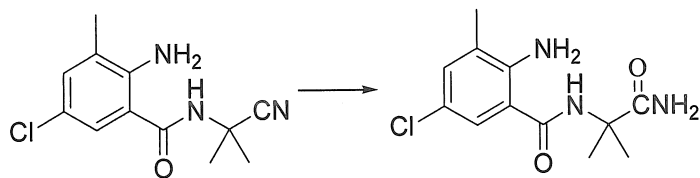
(4) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl)-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit



N-(1-xyanoisopropyl)-3-metyl-2-aminobenzamid (1,5g, 6,9mmol), N-closuxinimit (1,4g, 10,3 mmol) và DMF (20 ml) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 100ml, và cho phản ứng đồng thời khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (100ml), và được chiết bằng etyl axetat (20ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa lần lượt bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa và nước, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được

loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) để thu được chất rắn màu trắng (1,4 g, hiệu suất 80,1%).

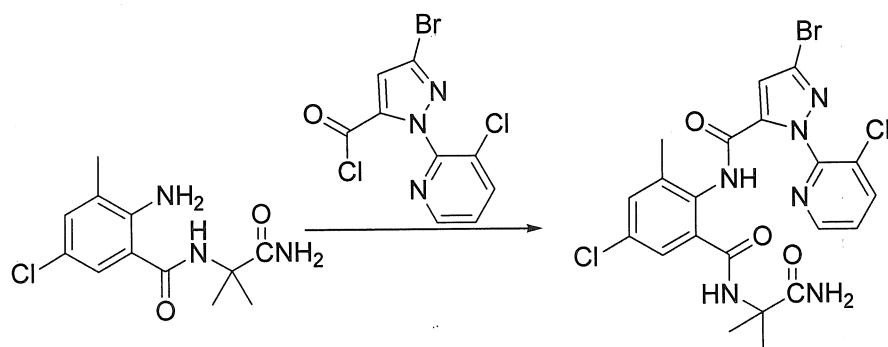
(5) Tổng hợp N-(1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit



Trong bể nước đá, N-(1-xyanoisopropyl)-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit (1g, 4,0mmol), tetrahydrofuran (10ml), natri hydroxit (0,24g, 6,0mmol) trong nước (5ml), và dung dịch hydro peroxit 30% (2g, 18mmol) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 100ml, để ấm lên tự nhiên đến nhiệt độ phòng, và cho phản ứng đồng thời khuấy, đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch phản ứng trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng hơi nâu. Chất rắn được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml x 2), và được lọc. Chất lọc được gom lại, và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:1) để thu được chất rắn màu trắng (0,39g, hiệu suất 40,1%).

(6) Tổng hợp hợp chất 1.1:

N-(2-N-((1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-formyl)-4-clo-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom-1H-pyrazol-5-cacboxamit



N-(1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-N-metyl-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit (0,27g, 1mmol), axetonitril (10ml), pyridin (0,1g, 1mmol), và 2-(3-clo-pyridin-2-yl)-5-brom-2H-pyrazol-3-carbonyl clorua (0,32g, 1mmol) (được điều chế theo phương pháp như được

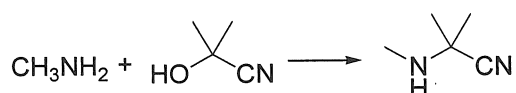
mô tả trong tài liệu WO 02/070483) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 50ml, và được khuấy ở nhiệt độ phòng, đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (50ml), và được chiết bằng diclometan (3 x 20 ml). Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, dung dịch natri clorua trong nước bão hòa và nước, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (chất giải hấp: etyl axetat: ete dầu mỏ = 3:1), để thu được chất rắn màu trắng (0,23g, hiệu suất 41,2%).

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất 1.3:

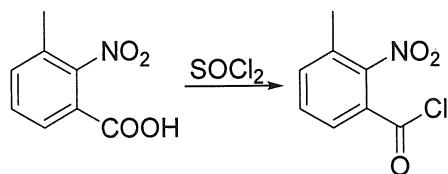
N-metyl-N-(2-N-((1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-formyl)-4-clo-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom-1H-pyrazol-5-cacboxamit

(1) Tổng hợp 2-metyl-2-(metylamin)propionitril



Axeton xyanohydrin (8,5g, 0,1mol) được cho vào bình nón bốn cổ dung tích 50ml, và sau đó khí metylamin (3,1g, 0,1mol) được đưa từ từ vào ở nhiệt độ phòng. Sau đó, phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được chiết bằng diclometan (10ml x 3). Pha hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất lỏng trong suốt không màu (6,18g, hiệu suất 63,0%).

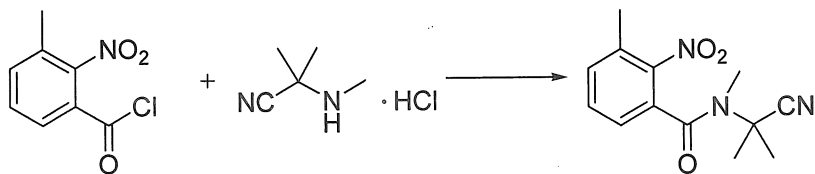
(2) Tổng hợp 2-nitro-3-metylbenzoyl clorua



axit 2-nitro-3-metylbenzoic (5,4g, 0,03mol), dicloetan (100 ml), closulfoxit (23,8g, 0,2mol), và DMF (1 giọt) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 250ml, gia nhiệt đến hồi lưu ụng và phản ứng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong áp

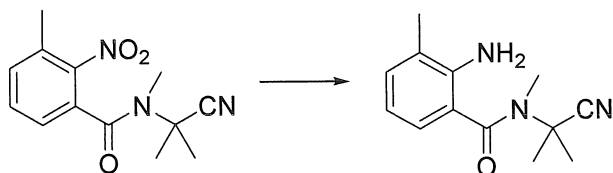
suất tăng để thu được chất lỏng màu nâu (5,7 g, hiệu suất 95,2%). Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tiếp tục xử lý thêm.

(3) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-nitrobenzamid



2-metyl-2-(metylaminopropionitril hydroclorua (4,0g, 0,03mol), tetrahydrofuran (10ml), nước (10ml), và NaHCO₃ (5,1g, 0,06mol) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 250ml. 2-nitro-3-metylbenzoyl clorua (5,7g) trong tetrahydrofuran (20ml) được cho vào từng giọt ở -10°C, và sau đó tiếp tục phản ứng trong thời gian 2 giờ đồng thời khuấy ở -10°C. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (50ml), và được chiết bằng etyl axetat (20ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu (4,4 g, hiệu suất 56,5%).

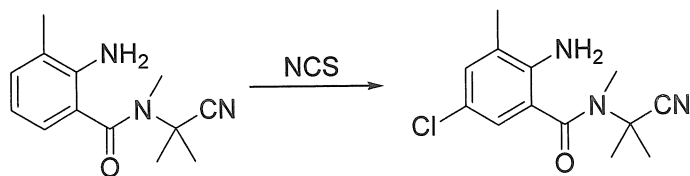
(4) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-aminobenzamid



Nước (20 ml), bột Fe khử (2,2 g, 0,04mol), và axit hydrocloric 30% (1ml) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 100ml, gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-nitrobenzamid (2,6g, 0,01mol) được cho vào theo từng mẻ, trong khi nhiệt độ vẫn được duy trì không cao hơn 80°C. Sau đó, phản ứng được khuấy liên tục ở nhiệt độ 80°C, đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, được bổ sung natri hydroxit (1,6g), và được lọc kết hợp hút. Bánh lọc được rửa bằng nước nóng, và chất lọc gom được chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri

cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu (1,68 g, hiệu suất 71,3%).

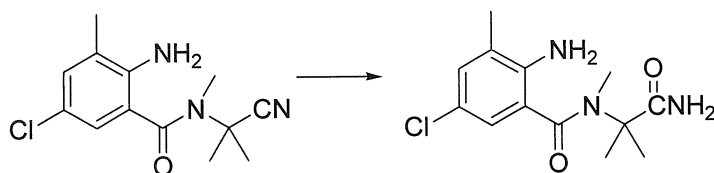
(5) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl)- N-metyl-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit



N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-aminobenzamit (1,6g, 6,9mmol), N-closuxinimit (1,4g, 10,3mmol) và DMF (20 ml) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 100ml, và cho phản ứng đồng thời khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (100ml), và được chiết bằng etyl axetat (20ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa lần lượt bằng dung dịch natri clorua trong nước bão hòa và nước, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng nhạt (1,52 g, hiệu suất 83,1%).

(6) Tổng hợp

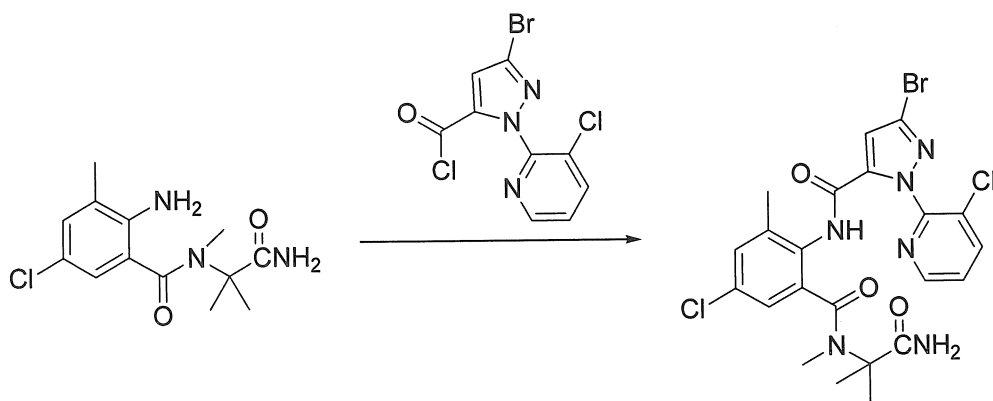
N-(1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-N-metyl-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit



Trong bể nước đá, N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-2-amino-3-metyl -5-clobenzamit (0,80g, 3,0mmol), tetrahydrofuran (10ml), kali hydroxit (0,35g, 6,0mmol) trong nước (5ml), và dung dịch hydro peroxit 30% (2g, 18mmol) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 100ml, để ấm lên tự nhiên đến nhiệt độ phòng, và cho phản ứng đồng thời khuấy, đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch phản ứng trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng hơi nâu. Chất rắn được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml x 2), và được lọc. Chất lọc được gom lại, và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:1) để

thu được chất rắn màu trắng (0,31 g, hiệu suất 36,7%).

(7) Tổng hợp N-metyl-N-(2-N-((1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-formyl)-4-clo-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom-1H-pyrazol-5-cacboxamit



N-(1-amino-2-metyl-1-axylpropan-2-yl)-N-metyl-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit (0,30g, 1mmol), axetonitril (10ml), pyridin (0,079g, 1mmol), và 2-(3-clo-pyridin-2-yl)-5-brom-2H-pyrazol-3-carbonyl clorua (0,32g, 1mmol) (được điều chế theo phương pháp như được mô tả trong tài liệu WO 02/070483) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 50ml, và được khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (50ml), và được chiết bằng diclometan (3 x 20ml). Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, dung dịch natri clorua trong nước bão hòa và nước, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (chất giải hấp: etyl axetat: ete dầu mỏ = 3:1), để thu được chất rắn màu trắng (0,24 g, hiệu suất 42,8%).

Các hợp chất khác có thể được tổng hợp theo phương pháp nêu trên.

Thử nghiệm hoạt tính sinh học

Các chất phản ứng thử nghiệm được hòa tan riêng từng chất trong dung môi hỗn hợp chứa Axeton:N'-N'-dimetylcacboxamit (1:1) để thu được dung dịch có nồng độ 1000mg/L. Tween-80 1% được cho vào làm chất nhũ hóa cho mỗi dung dịch. Sau đó các dung dịch này được hòa tan bằng dung dịch Tween-20 1% trong nước để thu được dung dịch thử nghiệm

có nồng độ mong muốn. Dung dịch trong nước chứa Tween-20 1% được sử dụng làm đối chứng.

Ví dụ 3: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Spodoptera litura*

Các ấu trùng *Spodoptera litura* tuổi 3 được sử dụng, và thử nghiệm về hiệu quả diệt côn trùng được thực hiện bằng cách nhúng các lá vào các hợp chất khác nhau. Các lá bắp cải chưa được tiếp xúc với thuốc diệt côn trùng được cắt thành các đĩa lá có kích thước 40 mm² bằng kéo. Các đĩa lá được nhúng trong mỗi dung dịch chứa hợp chất trong thời gian 30 giây. Sau đó các đĩa lá được đặt lên giấy thấm hút và được để khô trong không khí đến khi không còn vết nước rõ rệt trên các đĩa lá. Các đĩa lá thấm dẫm các chất phản ứng được đặt vào đĩa petri (7 cm), mỗi đĩa petri có 3 đĩa lá. Ấu trùng *Spodoptera litura* tuổi 3 lớn lên ở các cây bắp cải trong phòng được lấy nhẹ nhàng bằng bút lông và được đặt vào các đĩa lá trong đĩa petri, mỗi đĩa petri có 10-15 con côn trùng. Sau khi côn trùng được cấy, đĩa petri được đậy lại, và được đặt vào buồng cấy côn trùng ở nhiệt độ 25°C theo chu kỳ sáng là 16 giờ sáng/8 giờ tối. Số lượng côn trùng chết trong thời gian 5 ngày được kiểm tra, và tỉ lệ chết được tính.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 40 phần triệu, một số hợp chất như 1.1 có hiệu quả diệt tốt hơn đối với *Spodoptera litura*, lên đến hơn 80%.

Ví dụ 4: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Jacobiasca formosana*

Các lá cây (có cuống lá) trên cây đào được cắt, và có trên 10 con nhộng ở tuổi 2-4 (các con nhộng già được loại bỏ bằng kim nhọn) *Jacobiasca formosana* có mặt trên các lá cây. Các lá cây có nhộng được nhúng trong dung dịch thử nghiệm của mỗi chất phản ứng trong thời gian 20 giây, và sau đó lấy ra. Cuống lá được cuốn bằng vải bông thấm hút. Các lá cây nằm theo hướng ngang được đặt vào đĩa petri có giấy lọc, và nước trên bề mặt của các lá cây được hấp thụ bằng giấy lọc. Sau đó đĩa petri được đậy lại. Mỗi thử nghiệm được lặp lại 3 lần. Sau mỗi thử nghiệm, đĩa petri được đặt vào buồng nuôi cấy côn trùng ở 25°C theo chu kỳ sáng là 16 giờ sáng/8 giờ tối. 72 giờ sau khi côn trùng được cấy, các côn trùng *Jacobiasca formosana* chết được kiểm tra để tính toán tỉ lệ chết.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 40 phần triệu, một số hợp chất như 1.1 và

1.3 có hiệu quả diệt tốt hơn đối với *Jacobiasca formosana*, lên đến hơn 80%.

Ví dụ 5: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Frankliniella intonsa*

Đặt một mẫu giấy lọc có cùng đường kính được đặt vào đáy của đĩa petri thủy tinh có đường kính là 6cm. 1mL dung dịch chất phản ứng được hút bằng pipet và nhỏ giọt đều lên giấy lọc. Sau khi axeton bay hơi, nhộng *Frankliniella intonsa* được chuyển từ *Bombax ceiba* bằng bút lông sang giấy lọc trong đĩa petri. Sau thời gian từ 0,5 đến 1 giờ khi toàn bộ côn trùng được phủ đầy chất phản ứng thì các cánh hoa *Bombax ceiba* dài 3 cm được đặt vào và đĩa petri được đậy lại. Mỗi thử nghiệm được lặp lại 3 lần. Sau khi côn trùng được cấy, đĩa petri được đặt vào buồng cấy côn trùng ở nhiệt độ 25°C theo chu kỳ sáng là 16 giờ sáng/8 giờ tối. 72 giờ sau khi côn trùng được cấy, các côn trùng *Frankliniella intonsa* chết được kiểm tra để tính toán tỉ lệ chết.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 60 phần triệu, một số hợp chất như 1.1 có hiệu quả diệt tốt hơn đối với *Frankliniella intonsa*, lên đến hơn 80%.

Ví dụ 6: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Nilaparvata lugens*

Đất được rửa khỏi rễ của cây con 60 ngày tuổi và các lá cây được cắt bỏ. Sau khi làm khô, phần còn lại được nhúng trong thời gian 30 giây trong dung dịch thử nghiệm của mỗi chất phản ứng, sau đó lấy ra, đặt vào giấy thấm hút và được để khô trong không khí. Chóp rễ được cuốn bằng vải bông thấm hút, và rễ này được nhúng trong nước sạch qua nắp chai. Phần ở trên mặt đất được cho vào chai cấy côn trùng bằng chất dẻo (có lỗ diện tích 3 x 2 cm² ở cả hai phía và được bịt bằng lưới mịn); và được đặt vào cốc bằng chất dẻo. Mỗi thử nghiệm được lặp lại 3 lần. Các con nhộng *Nilaparvata lugens* tuổi 3-4 lớn lên trên cây mạ trồng trong nhà được lấy nhẹ nhàng bằng bút lông và được đặt các cây mạ trong các cốc chất dẻo, và mỗi cốc được cấy 10 con côn trùng. Sau khi côn trùng được cấy, cốc bằng chất dẻo được đặt vào buồng cấy côn trùng ở nhiệt độ 25°C theo chu kỳ sáng là 16 giờ sáng/8 giờ tối. 120 giờ sau khi côn trùng được cấy, số con côn trùng *Nilaparvata lugens* chết được kiểm tra để tính toán tỉ lệ chết.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 40 phần triệu, một số hợp chất như 1.1 và 1.2 có hiệu quả diệt tốt hơn đối với *Nilaparvata lugens*, lên đến hơn 80%.

Ví dụ 7: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Helicoverpa armigera*

Ấu trùng *Helicoverpa armigera* tuổi 3 được sử dụng, và thử nghiệm về hiệu quả diệt côn trùng được thực hiện bằng cách nhúng các lá vào các hợp chất khác nhau. Các lá bắp cải chưa được tiếp xúc với thuốc diệt côn trùng were được đục lỗ vào đĩa lá có đường kính là 1,5mm. Các đĩa lá được nhúng trong mỗi dung dịch chứa hợp chất trong thời gian 30 giây. Sau đó các đĩa lá được đặt lên giấy thấm hút và được để khô trong không khí đến khi không còn vết nước rõ rệt trên các đĩa lá. Chuẩn bị các đĩa 24 lỗ đã được rửa, và cho khoảng 1ml môi trường thạch nước vào mỗi lỗ. Sau khi đông rắn, đĩa lá đã được xử lý được đặt lên môi trường trong đĩa 24 lỗ, và sau đó ấu trùng *Helicoverpa armigera* tuổi 1 - 3 được cấy vào trong mỗi lỗ. Đĩa 24 lỗ được đặt lại sau khi cấy nhiễm, được đặt vào buồng nuôi cấy côn trùng ở nhiệt độ 25°C theo chu kỳ sáng là 16 giờ sáng/8 giờ tối. Số lượng côn trùng chết trong thời gian 3 ngày được kiểm tra, và tỉ lệ chết được tính.

Một số kết quả thử nghiệm là như sau:

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 40 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Helicoverpa armigera* tuổi 3 gây ra bởi các hợp chất như 1.1, 1.2, và 1.3 là 80% hoặc cao hơn.

Theo phương pháp nêu trên, Các hợp chất so sánh KC1 (Hợp chất 1.3 trong tài liệu CN 104447688) và KC2 (Hợp chất 1.4 trong tài liệu CN 104447688) đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có cấu trúc giống nhất với hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính diệt côn trùng đối với *Helicoverpa armigera*. Các kết quả thử nghiệm được nêu trong bảng 4 dưới đây.

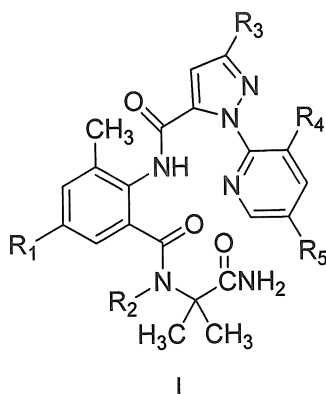
So sánh song song hoạt tính diệt côn trùng của các Hợp chất 1.1 và 1.2 theo sáng chế với Hợp chất KC1 và KC2 đã biết đối với *Helicoverpa armigera* (tỉ lệ chết (%))

Nồng độ (phần triệu) Hoạt tính diệt Hợp chất côn trùng	15	5
1.1	87,5	75,0
1.2	90,0	75,9
KC1	46,7	10,0
KC2	37,5	16,7

Từ bảng nêu trên có thể thấy là khi được sử dụng để diệt *Helicoverpa armigera*, so với Hợp chất KC1 và Hợp chất KC2 đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này, thì tỉ lệ diệt của hợp chất theo sáng chế đối với *Helicoverpa armigera* có thể đạt tới 70% ở nồng độ thấp hơn 20 phần triệu, thậm chí ở nồng độ 5 phần triệu. Do đó, so với Hợp chất KC1 và KC2 đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoạt tính của hợp chất theo sáng chế cao hơn rất nhiều.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất pyrazolamit có công thức tổng quát I, có hoạt tính diệt côn trùng:



trong đó

R_1 được chọn từ clo hoặc CN;

R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl;

R_3 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 haloalkyl;

R_4 được chọn từ halo; và

R_5 được chọn từ H hoặc halo.

2. Hợp chất pyrazolamit có hoạt tính diệt côn trùng theo điểm 1, trong đó trong hợp chất có Công thức tổng quát I:

R_1 được chọn từ clo hoặc CN;

R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, CH_2OCH_3 , $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 hoặc $CF(CF_3)_2$;

R_3 được chọn từ clo, brom hoặc triflometyl;

R_4 được chọn từ clo; và

R_5 được chọn từ H hoặc clo.

3. Hợp chất pyrazolamit có hoạt tính diệt côn trùng theo điểm 1, trong đó trong hợp chất có Công thức tổng quát I:

R_1 được chọn từ clo;

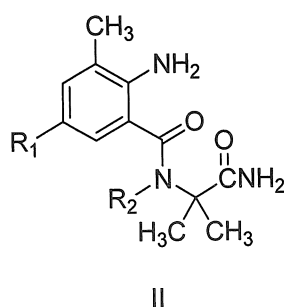
R_2 được chọn từ H hoặc metyl;

R_3 được chọn từ clo hoặc brom;

R_4 được chọn từ clo; và

R_5 được chọn từ H.

4. Chất trung gian để điều chế hợp chất pyrazolamit có công thức tổng quát I có hoạt tính diệt côn trùng theo điểm 1, hợp chất này có Công thức tổng quát II:



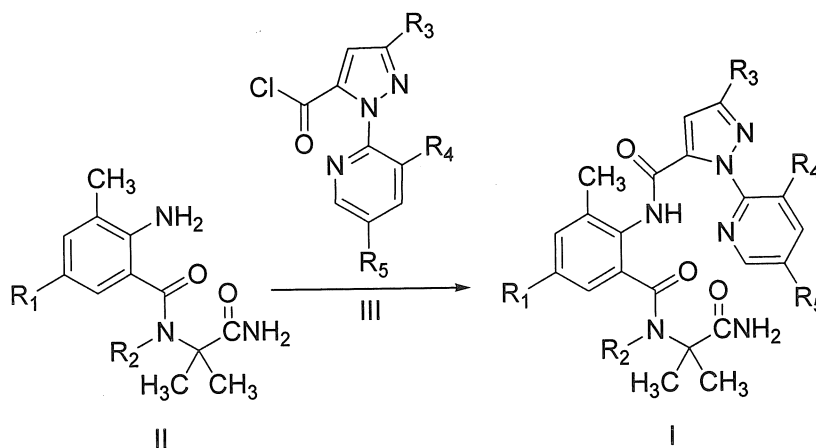
trong đó

R_1 được chọn từ clo hoặc CN; và

R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl.

5. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức tổng quát I theo điểm 1, bao gồm các bước:

cho hợp chất có Công thức tổng quát II phản ứng với hợp chất có Công thức tổng quát III để thu được hợp chất có Công thức tổng quát I, trong đó sơ đồ phản ứng được thể hiện dưới đây:



trong đó

R_1 được chọn từ clo hoặc CN;

R_2 được chọn từ H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl;

R_3 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 haloalkyl;

R_4 được chọn từ halo; và

R_5 được chọn từ H hoặc halo.

6. Chế phẩm diệt côn trùng, chứa hợp chất có Công thức tổng quát I theo điểm 1, và chất mang thích hợp sử dụng cho ngành nông nghiệp, lâm nghiệp và vệ sinh, trong đó hàm lượng tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của hoạt chất trong chế phẩm là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 99,5%.

7. Phương pháp kiểm soát sinh vật gây hại, bao gồm việc sử dụng chế phẩm diệt côn trùng theo điểm 6 cho sinh vật gây hại hoặc môi trường sinh trưởng của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 10g/hm² đến 1000g/hm².

Hợp chất No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Hình thức (Điểm nóng chảy (°C))
1.1	Cl	H	Br	Cl	H	Chất rắn màu trắng (263,1-263,9)
1.2	Cl	H	Cl	Cl	H	Chất rắn màu trắng (264,1-264,6)
1.3	Cl	CH ₃	Br	Cl	H	Chất rắn màu trắng (273,9-274,1)
1.4	Cl	CH ₃	Cl	Cl	H	
1.5	Cl	CH ₃	CF ₃	Cl	Cl	
1.6	Cl	CH ₂ OCH ₃	Br	Cl	H	
1.7	Cl	CH ₂ CH ₂ F	Cl	Cl	H	
1.8	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br	Cl	Cl	
1.9	CN	CH ₃	Br	Cl	H	
1.10	CN	CH ₃	Cl	Cl	H	
1.11	CN	H	Cl	Cl	H	
1.12	CN	H	Br	Cl	H	
1.13	CN	CF ₃	Br	Cl	H	
1.14	CN	CF ₃	Br	Br	Cl	

FIG. 1

Hợp chất No.	R ₁	R ₂	Hình thức (Điểm nóng chảy (°C))
2.1	Cl	H	Chất rắn màu trắng (175,3-176,2)
2.2	Cl	CH ₃	
2.3	Cl	CH ₂ CF ₃	
2.4	Cl	CH ₂ OCH ₃	
2.5	Cl	CF ₃	
2.6	CN	CH ₃	
2.7	CN	CF ₃	

FIG. 2

Hợp chất No.	^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz)
1.1	1,29 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 10,23 (s, 1H),
1.2	1,30 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 10,25 (s, 1H),
1.3	1,13-1,29 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H),
2.1	1,40 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,12 (s, 1H),

FIG. 3