



(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



1-0051143

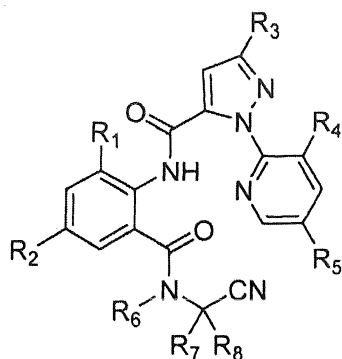
(51)^{2020.01} C07D 401/04; A01P 5/00; C07D 231/14; (13) B
A01N 43/50; A01P 7/04

-
- (21) 1-2020-04129 (22) 21/12/2018
(86) PCT/CN2018/122721 21/12/2018 (87) WO/2019/128871 04/07/2019
(30) 201711498982.1 29/12/2017 CN; 201811502023.7 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); WANG, Linbo (CN); YAO,
Kaicheng (CN).
(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)
-

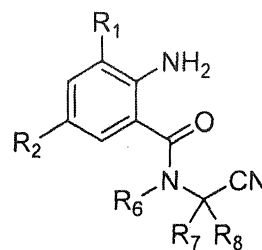
- (54) HỢP CHẤT N-AKYL-N-XYANOALKYLBENZAMIT CÓ HOẠT TÍNH DIỆT
CÔN TRÙNG, CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP DIỆT
CÔN TRÙNG BẰNG CÁCH SỬ DỤNG CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2020-04129

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamidit có Công thức chung I, chất trung gian có Công thức chung II được sử dụng để điều chế hợp chất, trong đó R_1 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 alkyl; R_2 được chọn từ halo hoặc CN; R_3 được chọn từ halo, hoặc C_1 - C_3 haloalkyl; R_4 được chọn từ halo; R_5 được chọn từ H hoặc halo; R_6 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl; R_7 được chọn từ C_1 - C_5 alkyl; và R_8 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_5 alkyl. So với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hợp chất có Công thức chung I có hoạt tính cao hơn ở nồng độ thấp. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế vẫn có hoạt tính diệt côn trùng 60% hoặc cao hơn ở nồng độ thấp hơn 1 phần triệu. Điều này làm giảm đáng kể lượng hợp chất được sử dụng và cặn dư của hợp chất trong các nông trại, và do đó thân thiện với môi trường.



I



II

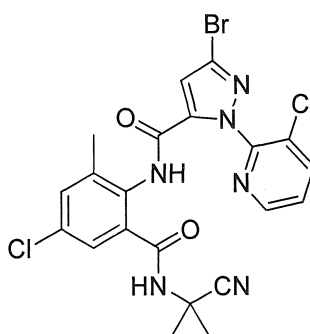
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực thuốc diệt côn trùng, và cụ thể là đề cập đến hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamidit 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 cho các nhân viên trong ngành bảo vệ thực vật. Để giải quyết vấn đề này, cần liên tục phát triển các loại thuốc diệt côn trùng mới. Hợp chất benzamidit được phát triển bởi DuPont là lớp mới của các hợp chất có đích là thụ thể ryanodin. Hợp chất đại diện diencloarantraniliprol (RynaxypyrTM) thể hiện hoạt tính diệt côn trùng và hiệu quả hoàn toàn tuyệt vời, độ độc thấp với động vật có vú và độ tương thích với môi trường tốt.

Công bố đơn sáng chế số WO 2008134969 mô tả hợp chất N-xyanoalkyl o-amino benzamidit, là Hợp chất 1.14 (KC1) có hoạt tính diệt côn trùng mạnh.



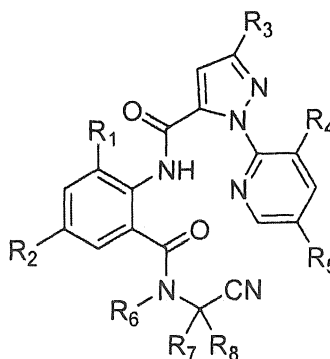
KC1

Đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamidit theo sáng chế chưa từng được mô tả.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamidit có cấu trúc mới và hiệu quả diệt côn trùng cao, hữu dụng để kiểm soát sinh vật gây hại.

Dưới đây là các giải pháp kỹ thuật theo sáng chế. Sáng chế đề xuất hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamidit có Công thức chung I:



(I)

Trong Công thức chung I:

R₁ được chọn từ halo hoặc C₁-C₃ alkyl; R₂ được chọn từ halo hoặc CN; R₃ được chọn từ halo hoặc C₁-C₃ haloalkyl; R₄ được chọn từ halo; R₅ được chọn từ H hoặc halo; R₆ được chọn từ C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, hoặc C₁-C₅ alkoxyalkyl; R₇ được chọn từ C₁-C₅ alkyl; và R₈ được chọn từ hydro hoặc C₁-C₅ alkyl. Các đặc tính vật lý của một số hợp chất có Công thức chung I được nêu trong Fig. 1. Một số hợp chất có Công thức chung I được thử nghiệm bằng khối phổ ¹HNMR. Các kết quả của khối phổ ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) được nêu trong Fig. 3.

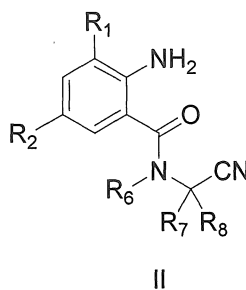
Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có Công thức chung I trong đó:

R₁ được chọn từ clo, brom hoặc metyl; R₂ được chọn từ clo, brom, flo hoặc CN; R₃ được chọn từ clo, brom hoặc triflometyl; R₄ được chọn từ clo; R₅ được chọn từ H

hoặc clo; R_6 được chọn từ 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_7 được chọn từ metyl; và R_8 được chọn từ hydro hoặc metyl.

Các hợp chất được ưu tiên hơn là các hợp chất có Công thức chung I trong đó R_1 được chọn từ clo, brom hoặc metyl; R_2 được chọn từ clo, brom, flo hoặc CN; R_3 được chọn từ clo hoặc brom; R_4 được chọn từ clo; R_5 được chọn từ H; R_6 được chọn từ metyl; R_7 được chọn từ metyl; và R_8 được chọn từ metyl.

Sáng chế cũng đề cập đến chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất có Công thức chung I, có Công thức cấu tạo chung II:



Trong Công thức chung II:

R_1 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 alkyl; R_2 được chọn từ halo hoặc CN; R_6 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl; R_7 được chọn từ C_1 - C_5 alkyl; và R_8 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_5 alkyl. Các đặc tính vật lý của một số hợp chất có Công thức chung II được nêu trong Fig. 2.

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 nêu dưới đây.

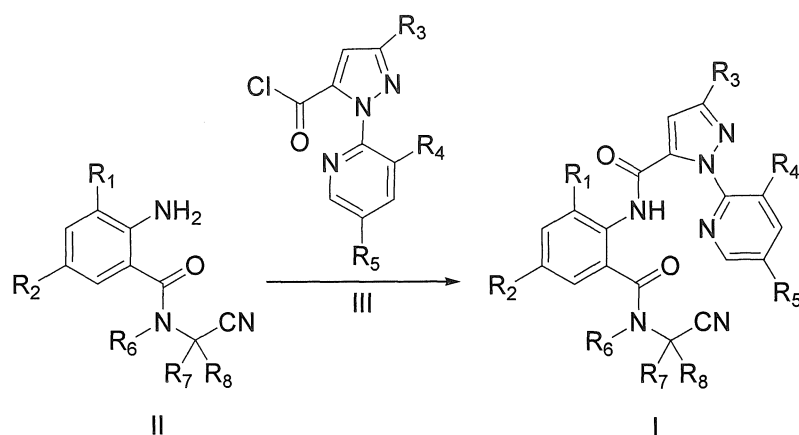
"Alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon béo bão hòa, bao gồm dạng mạch thẳng và mạch nhánh, như metyl, etyl, propyl, isopropyl và các chất tương tự. "Haloalkyl"

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. "Alkoxy" dùng để chỉ nhóm có nguyên tử oxy gắn vào đầu cuối của nhóm alkyl, như metoxy, etoxy, và các chất tương tự.

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

Hợp chất có Công thức chung 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:



Phương pháp theo Sơ đồ phản ứng 1 bao gồm cho hợp chất có Công thức chung II phản ứng với hợp chất có Công thức chung III khi có hoặc không có một bazơ để thu được hợp chất có Công thức chung I.

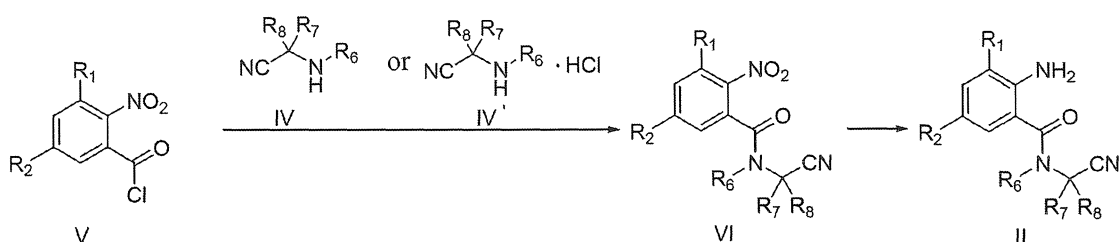
Việc bổ sung một lượng thích hợp một bazơ là có lợi cho phản ứng. Các bazơ hữu cơ hữu dụng bao gồm: pyridin, trietylamin, kali tert-butoxit, 4-dimetylaminopyridin hoặc N-metylmorpholin. Các bazơ vô cơ hữu dụng bao gồm: natri hydrua, natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, và natri hydroxit. Phản

ứng được thực hiện một cách thích hợp trong dung môi 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 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 chung II cũng 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 chung V có thể được điều chế theo phương pháp chung đã biết (ví dụ, Organic Syntheses, 9, 32 (1929)). Hợp chất có công thức chung V được 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 chung IV hoặc IV' 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 chung V $\rightarrow$ Công thức chung VI

Hợp chất có công thức chung V phản ứng với hợp chất có Công thức chung IV để thu được hợp chất có công thức chung 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 chung VI $\rightarrow$ Công thức chung 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, 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 bằng metyl hoặc các nhóm alkyl khác có thể làm tăng độ tan trong mỡ của phân tử. Từ các số liệu phân tích từ hạt nhân có thể thấy là 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 trong thực vật, côn trùng, và các sinh vật khác. Sự thay đổi cấu trúc không gian của phân tử cũng ảnh hưởng đến khả năng của phân tử để liên kết với đích. Hai yếu tố này đóng một vai trò quan trọng trong hiệu quả của chế phẩm. 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 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 với các hợp chất benzamido-axetonitril đã biết, hợp chất có Công thức chung 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 chung 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 chung 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 đến 99%. Chế phẩm diệt côn trùng cũng chứa 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 dạng chế phẩm điều chế. Hợp chất có Công thức chung I, làm hoạt chất, có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong chất mang hoặc được điều chế ở dạng chế ở dạng chế phẩm điều chế để phân tán hơn khi sử dụng làm thuốc 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 1000 g 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 chung I có hoạt

tính cao hơn ở nồng độ thấp. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế vẫn giữ hoạt tính diệt côn trùng là 60% hoặc cao hơn ở nồng độ thấp hơn 1 phần triệu. Điều này làm giảm đáng kể lượng hợp chất cần sử dụng và cặn dư của hợp chất ở nồng độ thấp, và do đó thân thiện với môi trường.

Hợp chất có Công thức chung II là chất trung gian để tổng hợp hợp chất có Công thức chung III. Phương pháp theo sáng chế để tổng hợp các hợp chất có Công thức chung I và Công thức chung II có quy trình ngắn và hiệu suất cao. Mục đích của sáng chế là đề xuất cách tổng hợp mới để tổng hợp hợp chất có Công thức chung I. Sáng chế giải quyết các vấn đề bất cập khi tổng hợp các hợp chất tương tự đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, làm giảm đáng kể giá chi phí sản xuất hợp chất có Công thức chung I, thích hợp để áp dụng công nghiệp và giảm giá thành sản phẩm cho nhà sản xuất.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

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

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

Fig. 3 thể hiện các kết quả thử nghiệm của một số hợp chất có Công thức chung I theo sáng chế bằng khối phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz).

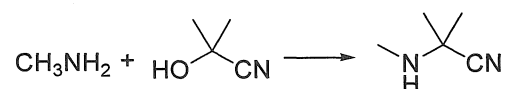
Mô tả chi tiết sáng chế

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.

Ví dụ 1

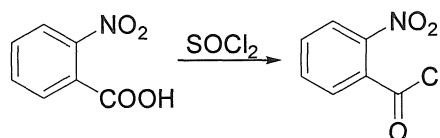
Hợp chất 1.15: Tổng hợp N-(6-N-((2-xyanopropan-2-yl)-N-methylcarbamoyl)-2,4-diclophenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom-1H-pyrazol-5-cacboxamit

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



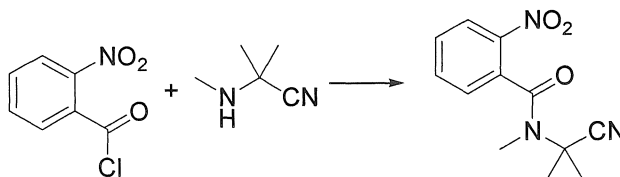
Axeton xyanohydrin (8,5g, 0,1mol) được cho vào bình nón bốn cổ dung tích 50ml, và sau đó khí metylamin (3,1g, 0,1mol) được đưa từ từ vào ở nhiệt độ phòng. Sau đó, phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được chiết bằng diclometan (10ml x 3). Pha hữu cơ được kết hợp lại và được làm 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-nitrobenzoyl clorua



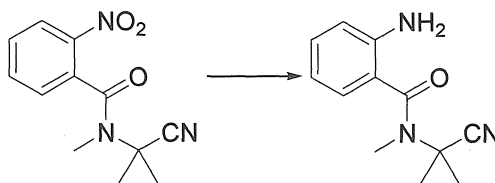
axit 2-nitrobenzoic (8,4g, 0,05mol), dicloetan (100 ml), closulfoxit (17,8g, 0,15 mol), và DMF (1 giọt) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 250ml, gia nhiệt đến hồi lưu và phản ứng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất lỏng màu vàng (8,9g, hiệu suất 95,9%). Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tiếp tục xử lý thêm.

(3) Tổng hợp 2-nitro-N-metyl-N-(2-xyanopropan-2-yl)benzamidit



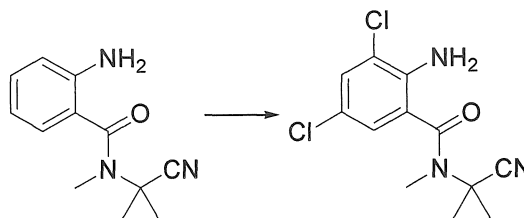
2-metyl-2-(metylamin)propionitril (4,9g, 0,05mol), diclometan (20ml), và trietyl amin (5,1g, 0,05mol) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 250ml. Sau đó 2-nitrobenzoyl clorua (8,9g, 0,048mol) trong diclometan (20 ml) được cho vào từng giọt ở 0°C, và sau đó tiếp tục phản ứng trong thời gian 2 giờ đồng thời khuấy ở 0°C. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (50 ml), và được chiết bằng diclometan (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 vàng (9,1g, hiệu suất 76,6%).

(4) Tổng hợp 2-amino-N-metyl-N-(2-xyanopropan-2-yl)benzamid



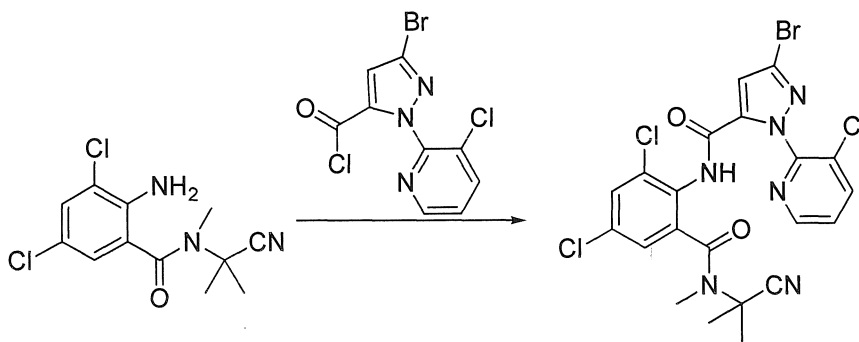
Nước (20 ml), bột Fe khử (2,2g, 0,04mol), và axit hydrocloric 30% (1ml) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 100ml, gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ 80°C, và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, 2-nitro-N-metyl-N-(2-xyanopropan-2-yl)benzamid (2,5g, 0,01mol) được cho vào theo 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 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 lỏng màu nâu (1,37g, hiệu suất 63,3%).

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



2-amino-N-metyl-N- (2-xyanopropan-2-yl)benzamidit (1,1g, 5mmol), N-closucxinimit (2,2 g, 12,5 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 ở nhiệt độ phòng đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (100 ml), và được chiết bằng etyl axetat (20 ml 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 vàng nhạt (1,1g, hiệu suất 78,6%).

(6) Tổng hợp N-(6-N-((2-xyanopropan-2-yl)-N-metylcarbamoyl)-2,4-diclophenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom -1H-pyrazol-5-cacboxamidit



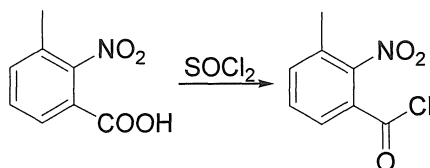
2-amino-3,5-diclo-N-metyl-N- (2-xyanopropan-2-yl)benzamidit (1g, 0,00376 mol), tetrahydrofuran (10 ml), và pyridin (0,3g, 0,00376 mol) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 50ml. 2-(3-clo-pyridin-2-yl)-5-brom -2H-pyrazol-3-carbonyl clorua (1,2g, 0,00376 mol) (được điều chế theo phương pháp như được mô tả trong tài liệu WO 02/070483) trong tetrahydrofuran (10 ml)

được cho vào từng giọt trong bể nước đá. Phản ứng được khuấy qua đêm trong bể nước đá, trong thời gian đó, tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (50 ml), 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 (0,85g, hiệu suất 41,9%).

Ví dụ 2

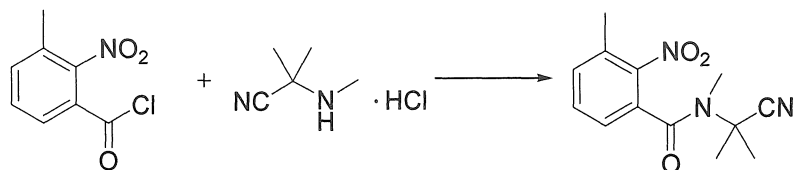
Hợp chất 1.1: Tổng hợp N-(2-N-((2-xyanopropan-2-yl)-N-metylcarbamoyl)-4-clo-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom -1H-pyrazol-5-cacboxamit

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



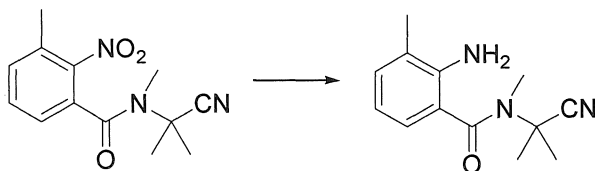
axit 2-nitro-3-metylbenzoic (5,4g, 0,03mol), dicloetan (100ml), closulfoxit (23,8 g, 0,2mol), và DMF (1 giọt) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 250ml, gia nhiệt đến hồi lưu và phản ứng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong áp suất tăng để thu được chất lỏng màu nâu (5,7g, hiệu suất 95,2%). Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tiếp tục xử lý thêm.

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



2-metyl-2-(metyl-amino)propionitril hydroclorua (4,0g, 0,03mol), tetrahydrofuran (10ml), nước (10ml), và NaHCO_3 (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 (50 ml), và được chiết bằng etyl axetat (20 ml 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%).

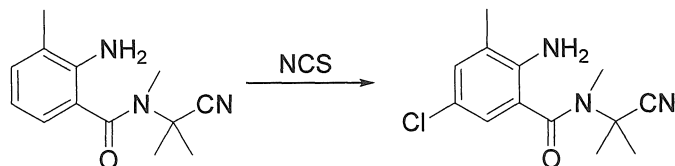
(3) Tổng hợp N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-aminobenzamit



Nước (20 ml), bột Fe khử (2,2g, 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-nitrobenzamit (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

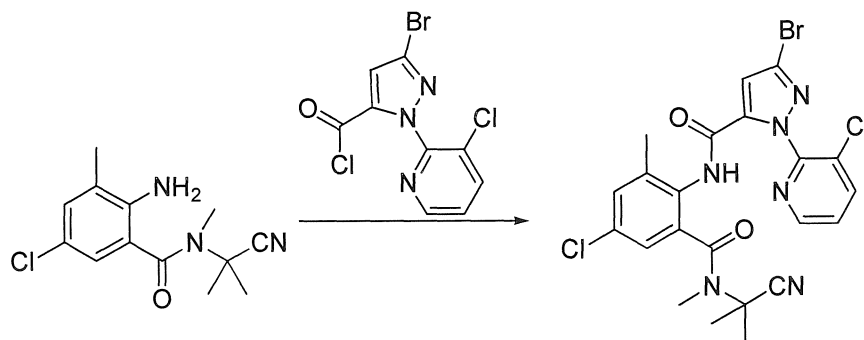
được rửa bằng nước, dung dịch natri cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu (1,68 g, hiệu suất 71,3%).

(4) 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-closucxinimit (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 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%).

(5) Tổng hợp N-(2-N-((2-xyanopropan-2-yl)-N-metylcarbamoyl)-4-clo-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-brom-1H-pyrazol-5-cacboxamit



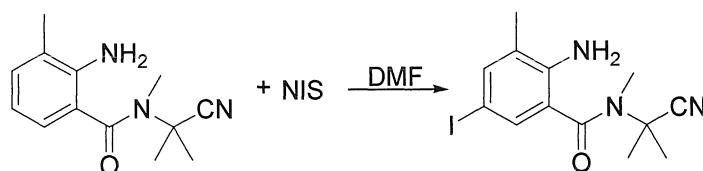
N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-2-amino-3-metyl-5-clobenzamit (0,3g, 1mmol),

diclometan (10ml), trietyl amin (0,1g, 1mmol), và 2-(3-clo-pyridin-2-yl)-5-brom-2H-pyrazol-3-carbonyl clorua (0,32 g, 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 (0,20g, hiệu suất 36,1%).

Ví dụ 3

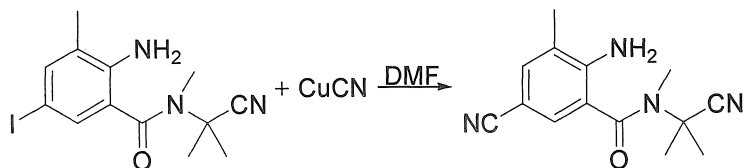
Hợp chất 1.6: Tổng hợp N-(2-N-((2-xyanopropan-2-yl)-N-metylcarbamoyl)-4-xyno-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-clo-1H-pyrazol-5-cacboxamit

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



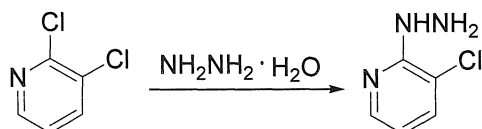
N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-aminobenzamid (76.3 g, 0.33 mol) và DMF (250ml) được lần lượt cho vào bình nón bốn cổ dung tích 500ml. N-closuxinimit (78,2g, 0,35mol) được cho vào từ từ đồng thời khuấy ở nhiệt độ phòng, gia nhiệt đến nhiệt độ 75°C, và cho phản ứng đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (500ml), và một lượng lớn chất rắn kết tủa, được lọc kết hợp hút, làm khô để thu được chất rắn dạng bột màu tím nhạt (69,1 g, hiệu suất 58,6%).

(2) Tổng hợp axit 2-amino-3-metyl-5-xyanobenzoic



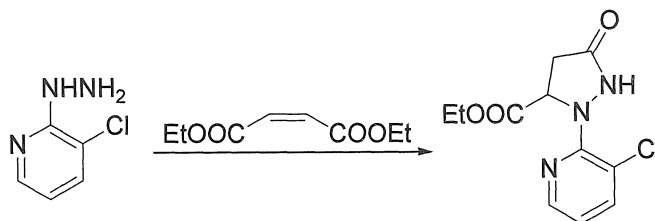
2-amino-3-metyl-5-iodo-N-(1-xyanoisopropyl)-N-metylbenzamidit (60g, 0,17 mol), CuCN (33g, 0,37mol) và DMF (300ml) được lần lượt cho vào 500ml bình nón bốn cổ, gia nhiệt đến nhiệt độ 145°C, và cho phản ứng đến khi phản ứng hoàn thành được xác định bằng HPLC. Sau khi gần như toàn bộ dung môi được loại bỏ, nước (720 ml) và etylendiamin (15,8g) được cho vào. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc và hút, và sau đó axit hydrocloric 30% (64 g) được cho từ từ vào chất lọc để điều chỉnh độ pH thành axit yếu. Một lượng lớn chất rắn màu trắng kết tủa, và được lọc kết hợp hút. Bánh lọc được làm khô để thu được chất rắn màu trắng (18,8 g, hiệu suất 43,2%).

(3) Tổng hợp 3-clo-2-pyridinylhydrazin



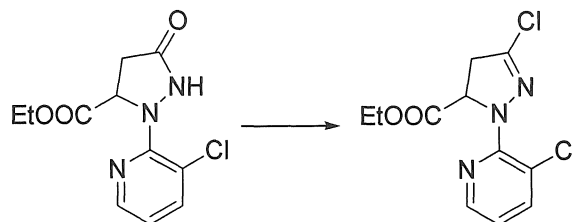
2,3-diclopyridin (185g, 1,25 mol) được cho vào n-butanol (800ml), và sau đó hydrazin hydrat (315g) được cho vào, gia nhiệt đến hồi lưu, và phản ứng trong thời gian từ 35 đến 40 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc, làm khô để thu được tinh thể màu trắng (120g, hiệu suất 66,9%).

(4) Tổng hợp etyl 2-(3-clo-2-pyridyl)-5-carbonylpyrazolon-3-cacboxylat



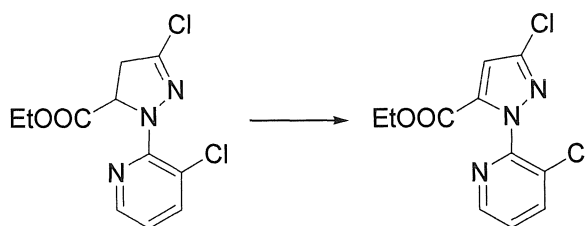
Các viên natri được cắt nhỏ (24 g, 1,04 mol) được cho vào ethanol tuyệt đối (920 g) theo từng phần và được làm ấm đến hồi lưu một cách tự nhiên. Sau khi natri được hòa tan hoàn toàn, dung dịch được để nguội xuống dưới 40°C, và 3-clo-2-pyridinylhydrazin (120g, 0,836mol) được cho vào cùng một lúc. Diethyl maleat (210g, 1,22 mol) được cho vào từng giọt trong vòng 1 giờ trong khi nhiệt độ được duy trì ở 40-45°C. Phản ứng được tiếp tục trong thời gian 4 giờ trong khi nhiệt độ được duy trì ở 40-45°C. Sau đó, dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, và rót vào axit axetic băng trong nước lạnh theo từng mẻ kết hợp khuấy. Ethanol (650-700ml) chung cất để loại bỏ trong áp suất giảm, và sau đó dung dịch được để nguội đến nhiệt độ phòng, để yên, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng ethanol (65ml x 2), gom lại, làm khô để thu được sản phẩm cuối cùng (120g). Chất lọc và nước rửa được kết hợp lại, và được cô trong áp suất giảm để loại bỏ hầu hết tất cả ethanol và thu được lượng lớn dung dịch màu xanh lá đậm có chất rắn màu đen. Dung dịch được chiết bằng cloform (200ml), làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và được cô đến khô. Toluene (50ml) được cho vào, và gia nhiệt để thu được dung dịch đồng nhất. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ phòng, để đông băng trong tủ lạnh qua đêm, được lọc, rửa bằng toluen (15ml), làm khô để thu được chất rắn màu xanh lá đậm (9g, tổng hiệu suất 57,2%).

(5) Tổng hợp etyl 3-clo-1-(3-clo-2-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol-5-cacboxylat



Photpho oxyclorea (109,8g, 0,716mol) được cho vào axetonitril (430g), và sau đó etyl 2-(3-clo-2-pyridyl)-5-carbonilpyrazolon-3-cacboxylat (134,5g, 0,499mol) được cho vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu và phản ứng trong thời gian 4-5 giờ. Sau đó dung dịch phản ứng được rót vào nước đá (1200g), chiết hai lần bằng cloform (400ml), và được rửa một lần bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước 10% (300ml). Pha hữu cơ được tách, được làm khô trên natri sulfat khan trong 5 giờ, được lọc, và cô đến khi gần như khô trong áp suất giảm. Etanol tuyệt đối (200ml) được cho vào, gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C, và được khuấy đều. Dung dịch phản ứng được loại bỏ trong khi vẫn nóng, để đông băng qua đêm ở -18°C, được lọc, rửa bằng etanol khan, làm khô để thu được tinh thể màu tím nhạt (113,7g, hiệu suất 79,1%).

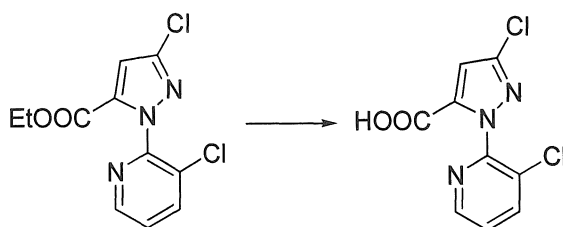
(6) Tổng hợp etyl 3-clo-1- (3-clo-2-pyridyl)-pyrazol-5-cacboxylat



Etyl 3-clo-1- (3-clo-2-pyridyl)-4,5-dihydropyrazol-5-cacboxylat (110,1g, 0,382 mol) được cho vào axetonitril (910 mL), và được khuấy đến khi hòa tan. Axit sulfuric cô đặc (65,1g, 0,664 mol) và sau đó kali persulfat (181g, 0,67mol) được cho vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu, và phản ứng trong thời gian 15 giờ trong hồi lưu kết hợp khuấy. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được rót vào nước đá (1500g), chiết hai lần bằng cloform (500ml), rửa bằng natri bicacbonat 10% (100

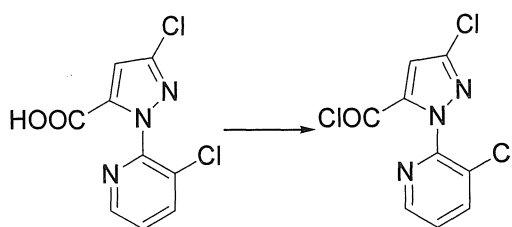
mL), làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và được cô đến khô trong áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng nhạt (85,8g, hiệu suất 76,5%).

(7) Tổng hợp axit 3-clo-1-(3-clo-2-pyridyl)-pyrazol-5-carboxylic



(57,2g, 0,2mol) được tạo hỗn dịch trong ethanol (850 g), và gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Sau đó kali hydroxit (28.6 g, 0.511 mol) trong nước (250ml) được cho vào từng giọt trong 30 phút. Phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ 50-55°C trong 5 giờ. Tất cả ethanol được loại bỏ bằng cách cô trong áp suất giảm, và sau đó nước (300ml) được cho vào. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, và dung dịch được chiết bằng ethyl axetat (100ml). Pha nước được chưng cất trong áp suất giảm để loại bỏ ethyl axetat cạn, và để nguội đến nhiệt độ phòng. axit hydrocloric 15% được cho vào từ từ từng giọt kết hợp khuấy đến khi độ pH của dung dịch bằng 2. Dung dịch tiếp tục được khuấy trong thời gian 2 giờ, được lọc, rửa bằng nước, làm khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt (46,1g, hiệu suất 89,3%).

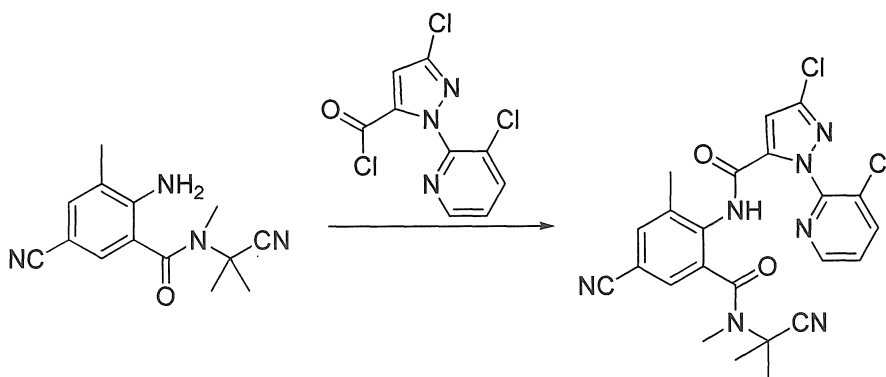
(10) Tổng hợp 3-brom-1-(3-clo-2-pyridyl)-pyrazol-5-formyl clorua



Axit 3-clo-1-(3-clo-2-pyridyl)-pyrazol-5-carboxylic (30g, 0,33mol) được tạo hỗn dịch trong diclometan (1500ml), và sau đó DMF (1ml) được cho vào. Sau khoảng 4 giờ, oxalyl clorua (63g, 0,496mol) được cho vào từng giọt vào hỗn dịch

nên trên, và cho phản ứng qua đêm kết hợp khuấy để thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch này được cô đến khô trong áp suất giảm để thu được chất bán rắn, được gói kín để sử dụng.

(11) Tổng hợp N-(2-N-((2-xyanopropan-2-yl)-N-metylcarbamoyl)-4-xyano-6-metylphenyl)-1-(3-clopyridin-2-yl)-3-clo-1H-pyrazol-5-cacboxamit



N-(1-xyanoisopropyl)-N-metyl-3-metyl-2-amino-5-xyanobenzamit (0,26g, 1 mmol), axetonitril (10ml), và trietylamin (0,1g, 1mmol) được lần lượt cho vào bình nón một cổ dung tích 50ml, và gia nhiệt đến hồi lưu. Ở nhiệt độ hồi lưu, 2-(3-clo-pyridin-2-yl)-5-clo-2H-pyrazol-3-carbonyl clorua (0,28g, 1mmol) trong axetonitril (2ml) được cho vào cùng một lúc và phản ứng liên tục trong hồi lưu kết hợp khuấy, 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 (0,28g, hiệu suất 56,7%).

Thử nghiệm hoạt tính sinh học

Các chất phản ứng thử nghiệm đều được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa Axeton:N`N`-dimethylcacboxamit (1:1) để thu được dung dịch nồng độ 1000 mg/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 4: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Spodoptera exigua*

Các lá bắp cải được đục lỗ vào đĩa lá với đường kính là 1cm, và được phun Airbrush. Hợp chất thử nghiệm với nồng độ nhất định được phun lên cả phía trước và phía sau của mỗi đĩa lá với thể tích 0,5 ml. Sau khi để khô trong bóng râm, đối với mỗi thử nghiệm, 10 con côn trùng thử nghiệm (ấu trùng tuổi 3) được cấy vào, và mỗi thử nghiệm được lặp lại 3 lần. Sau khi thử nghiệm, chúng được nuôi cấy trong buồng cấy ở nhiệt độ 25°C với độ ẩm tương đối là 60% đến 70% trong bóng tối. Sau 120 giờ, số lượng côn trùng sống sót được kiểm tra để tính toán tỉ lệ chết.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 10 phần triệu, một số hợp chất như 1.1, 1.15, 1.23, 1.32 và 1.33 có hiệu quả diệt tốt hơn đối với *Spodoptera exigua*, lên đến hơn 80%.

Ví dụ 5: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Spodoptera litura*

Các lá bắp cải chưa được tiếp xúc với thuốc diệt côn trùng được cắt thành các lá đĩa 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 ẩm các chất phản ứng được đặt vào đĩa petri (7cm), 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. Sau 120 giờ, số lượng côn trùng sống sót được kiểm tra để tính toán tỉ lệ chết.

Một số kết quả thử nghiệm như sau:

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 4 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Spodoptera litura* tuổi 3 gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.9, 1.15, 1.23, 1.32 và 1.33 là 80% hoặc cao hơn.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 1 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Spodoptera litura* tuổi 3 gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.9, 1.15, và 1.23 là 80% hoặc cao hơn.

Ví dụ 6: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Helicoverpa armigera*

Đĩa lá bắp cải tươi vừa được chuẩn bị được nhúng vào dung dịch hợp chất thử nghiệm có nồng độ nhất định trong 10 giây, để khô một cách tự nhiên. Sử dụng đĩa 24 lỗ, một đĩa lá đã được sử lý được đặt vào mỗi lỗ, và 1 ấu trùng *Helicoverpa armigera* tuổi 3 được cấy vào và duy trì độ ẩm. Sau 120 giờ, số lượng côn trùng sống sót được kiểm tra để tính toán tỉ lệ chết.

Một số kết quả thử nghiệm là như sau:

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 4 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Helicoverpa armigera* tuổi 3 gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.15, 1.32, và 1.33 là 80% hoặc cao hơn.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 1 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Helicoverpa armigera* tuổi 3 gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.5, 1.15, và 1.33 là 80% hoặc cao hơn.

Ví dụ 7: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Cnaphalocrocis medinalis*

Các cây mạ chưa được tiếp xúc với thuốc diệt côn trùng được nhổ lên, và đất được rửa khỏi rễ. Sau khi không còn vết nước rõ rệt trên các đĩa lá, cuống và lá của cây mạ được nhúng vào các dung dịch chất phản ứng với các nồng độ khác nhau (trong đó dung dịch chất phản ứng được đựng trong các ống thử nghiệm, và cuống và lá mạ được nhúng xuống các dung dịch đó). Sau khi nhúng trong 30 giây, chúng được lấy ra, được đặt vào giấy thấm hút, và để khô trong không khí đến khi không còn vết nước trên các lá cây. Giấy lọc được đặt vào trong đĩa petri (7 cm), và làm ẩm bằng nước sạch. Đĩa petri được lật ngược cho đến khi không nước giọt nước nào chảy ra. Từ các cây mạ đã được xử lý, các lá cây được cắt thành các miếng có đường kính gần bằng đường kính của đĩa petri. Các đoạn lá được trải lên giấy lọc trong đĩa petri, mỗi đĩa petri có 15-20 đoạn lá.

Các ấu trùng *Cnaphalocrocis medinalis* tuổi 3-4 lớn lên trên cây lúa mì trồng trong nhà được lấy nhẹ nhàng bằng bút lông và được đặt vào các miếng lá trong đĩa petri, mỗi đĩa petri có 10 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. Côn trùng *Cnaphalocrocis medinalis* chết được kiểm tra vào thời điểm 72 giờ sau khi côn trùng được cấy.

Một số kết quả thử nghiệm là như sau:

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 20 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Cnaphalocrocis medinalis* tuổi 3-4 gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.9, 1.15, 1.23, 1.32 và 1.33 là 80% hoặc cao hơn.

Khi nồng độ của dung dịch chất phản ứng là 10 phần triệu, tỉ lệ chết của ấu trùng *Cnaphalocrocis medinalis* tuổi 3-4 gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.15, và 1.32 là 80% hoặc cao hơn.

Ví dụ 8: Tác dụng diệt côn trùng đối với *Plutella xylostella*

Ấu trùng *Plutella xylostella* tuổi 3 được sử dụng. Bắp cải được rửa, làm khô trong không khí, được đục lỗ vào đĩa lá, nhúng trong dung dịch chất phản ứng trong thời gian 10 giây, lấy ra, để khô tự nhiên và sau đó được đặt vào đĩa Petri. 10 ấu trùng *Plutella xylostella* tuổi 3 được cấy vào mỗi đĩa petri, và thử nghiệm được lặp lại 3 lần. 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 1 phần triệu, tỉ lệ chết of *Plutella xylostella* gây ra bởi một số hợp chất như 1.1, 1.9, 1.15, 1.23, 1.24, 1.28-1.30, 1.32 và 1.33 là 90% hoặc cao hơn.

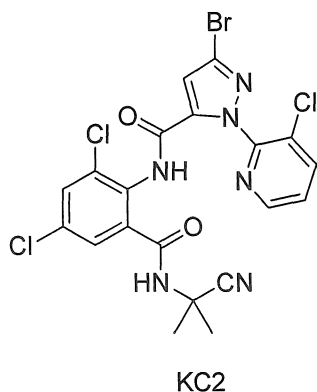
Theo phương pháp nêu trên, các hợp chất so sánh KC1 (Hợp chất 1.14 trong tài liệu WO 2008134969) và KC2 (Hợp chất 1.18 trong tài liệu WO 2008134969) đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có cấu trúc giống nhất với hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính diệt côn trùng đối với *Plutella xylostella*. Các kết quả thử nghiệm được nêu trong bảng dưới đây.

So sánh song song hoạt tính diệt côn trùng của Hợp chất 1.15 theo sáng chế với Hợp chất KC1 và KC2 đã biết đối với *Plutella xylostella* (tỉ lệ chết (%))

Hợp chất)	Nồng độ (phần triệu)		
	0,5	0,05	0,01
1.15	100	86,67	66,67
KC1	71,88	45,71	
KC2	88,24	51,43	28,13

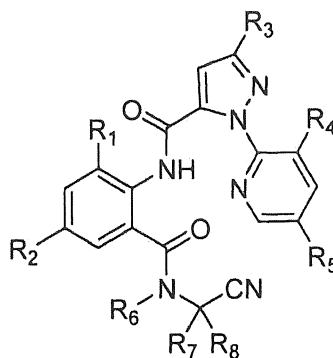
Từ số liệu của bảng nêu trên có thể thấy là khi được sử dụng để diệt *Plutella xylostella*, so với Hợp chất KC1 và Hợp chất KC2 đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này, hợp chất theo sáng chế vẫn có hoạt tính cao hơn ở nồng độ thấp hơn 1 phần triệu. So với các kết quả thử nghiệm of KC1 và KC2, hợp chất theo sáng chế có liều thấp hơn, nhưng có hoạt tính cao hơn.

Công thức cấu tạo của KC2 như sau:



Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamid có Công thức chung I:



(I)

trong đó

R_1 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 alkyl;

R_2 được chọn từ halo hoặc CN;

R_3 được chọn từ halo, C_1 - C_3 haloalkyl;

R_4 được chọn từ halo;

R_5 được chọn từ H hoặc halo;

R_6 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl;

R_7 được chọn từ C_1 - C_5 alkyl; và

R_8 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_5 alkyl.

2. Hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamid theo điểm 1, trong đó, trong các hợp chất có Công thức chung I,

R_1 được chọn từ clo, brom hoặc metyl;

R_2 được chọn từ clo, brom, flo hoặc CN;

R_3 được chọn từ clo, brom hoặc triflometyl;

R_4 được chọn từ clo;

R_5 được chọn từ H hoặc clo;

R_6 được chọn từ 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_7 được chọn từ metyl; và

R_8 được chọn từ hydro hoặc metyl.

3. Hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamid theo điểm 1, trong đó, trong các hợp chất có Công thức chung I,

R_1 được chọn từ clo, brom hoặc metyl;

R_2 được chọn từ clo, brom, flo hoặc CN;

R_3 được chọn từ clo hoặc brom;

R_4 được chọn từ clo;

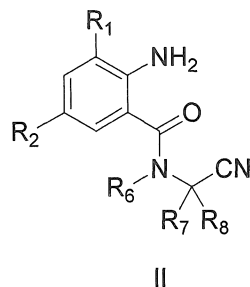
R_5 được chọn từ H;

R_6 được chọn từ metyl;

R_7 được chọn từ metyl; và

R_8 được chọn từ metyl.

4. Chất trung gian để điều chế hợp chất N-alkyl-N-xyanoalkylbenzamid theo điểm 1, trong đó Chất trung gian này là hợp chất có Công thức chung II:



trong đó R_1 được chọn từ halo hoặc C_1 - C_3 alkyl;

R_2 được chọn từ halo hoặc CN;

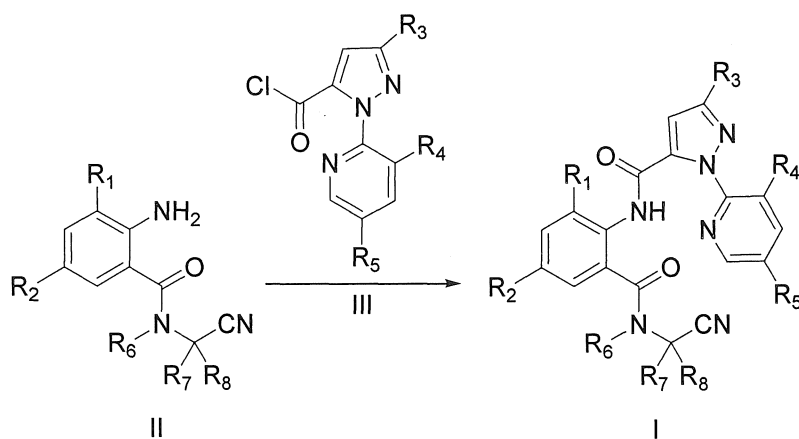
R_6 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxyalkyl;

R_7 được chọn từ C_1 - C_5 alkyl; và

R_8 được chọn từ hydro hoặc C_1 - C_5 alkyl.

5. Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức chung I bằng hợp chất có Công thức chung II theo điểm 4, bao gồm các bước:

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



trong đó

R_3 được chọn từ halo, và 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 chung 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 bước sử dụng chế phẩm diệt côn trùng theo điểm 6 cho sinh vật gây hại hoặc môi trường sinh trưởng của chúng với lượng sử dụng là nằm trong khoảng từ 10g/hm^2 đến 1000g/hm^2 .

Hợp chất	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Hình thức (Điểm nóng chảy (°C))
1.1	CH ₃	Cl	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (244,9-245,4)
1.2	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.3	CH ₃	Cl	CF ₃	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	H	
1.4	CH ₃	Cl	Br	Cl	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.5	CH ₃	CN	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (256,3-257,0)
1.6	CH ₃	CN	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (263,2-264,9)
1.7	CH ₃	CN	Br	Cl	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	
1.8	CH ₃	CN	Br	Br	Cl	CF ₃	CH ₃	H	
1.9	CH ₃	Br	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (149,8-152,9)
1.10	CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.11	CH ₃	Br	Br	Cl	H	CF ₃	CH ₃	H	
1.12	CH ₃	Br	Br	Cl	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	
1.13	CH ₃	Br	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (153,4-155,0)
1.14	CH ₃	Br	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	
1.15	Cl	Cl	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (228,1-229,4)
1.16	Cl	Cl	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	
1.17	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.18	Cl	Cl	CF ₃	Cl	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.19	Cl	Cl	Br	Cl	H	CH ₂ CF ₃	CH ₃	CH ₃	
1.20	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	CH ₃	

1.21	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	
1.22	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Cl	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.23	Cl	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (209,0-210,2)
1.24	Cl	CN	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (246,6-248,5)
1.25	Cl	CN	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (248,2-249,4)
1.26	Cl	CN	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	
1.27	Cl	CN	Cl	Cl	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	
1.28	Cl	Br	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (162,5-165,0)
1.29	Cl	Br	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (229,9-231,4)
1.30	Cl	F	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (284,1-284,3)
1.31	Cl	F	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
1.32	Br	Cl	Br	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (221,8-222,4)
1.33	Br	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (208,8-209,9)

FIG. 1

Hợp chất No.	R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	R ₈	Appearance (Điểm nóng chảy (°C))
2.1	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (121,3-123,7)
2.2	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	H	
2.3	CH ₃	Cl	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
2.4	CH ₃	Cl	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	
2.5	CH ₃	CN	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (116,9-118,7)
2.6	CH ₃	CN	CF ₃	CH ₃	CH ₃	
2.7	CH ₃	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
2.8	CH ₃	Br	CF ₃	CH ₃	CH ₃	
2.9	CH ₃	Br	CF ₃	CH ₃	H	
2.10	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu vàng (125,3-126,7)
2.11	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	
2.12	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃	CH ₃	CH ₃	
2.13	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	CH ₃	
2.14	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	
2.15	Cl	Cl	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃	
2.16	Cl	CN	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu trắng (110,2-110,8)
2.17	Cl	CN	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	
2.18	Cl	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu vàng (119,7-120,8)
2.19	Cl	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu vàng (117,8-119,1)
2.20	Br	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Chất rắn màu vàng (126,3-126,8)

FIG. 2

No.	Số liệu $^1\text{HNMR}$
1.1	1,50-1,66 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,40 (s, 1H),
1.5	1,45 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,59 (s, 1H),
1.6	1,47 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,62 (s, 1H),
1.9	1,49-1,67 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,38 (s, 1H),
1.14	1,49-1,67 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,42 (s, 1H),
1.15	1,51-1,66 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,67 (s, 1H),
1.23	1,46-1,67 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,77 (s, 1H),
1.24	1,45 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,91 (s, 1H),
1.25	1,45 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,93 (s, 1H),
1.28	1,48 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,67 (s, 1H),
1.29	1,49 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,70 (s, 1H),
1.30	1,52-1,66 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 10,77 (s, 1H),
1.32	1,48 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 10,67 (s, 1H),
1.33	1,49 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 10,69 (s, 1H),
2.10	1,74 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,50 (d, 1H),
2.16	1,74 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 6,39 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,88 (d, 1H),
2.18	1,78 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,58 (d, 1H),
2.19	1,74 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H),
2.20	1,74 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,63 (d, 1H),

FIG. 3