



(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) 
1-0022155

(51)⁷ **C07C 249/02, A01N 43/50, 43/54, A01P 7/00, C07C 233/20, 239/06, 257/10, C07D 401/12, 405/14, 409/14, 413/12, 417/14**

-
- (21) 1-2011-01913 (22) 18.12.2009
(86) PCT/CN2009/075693 18.12.2009 (87) WO2010/069266A1 24.06.2010
(30) 200810207355.2 19.12.2008 CN
(45) 25.11.2019 380 (43) 26.12.2011 285
(73) 1. EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (CN)
130 Meilong Rd., Shanghai 200237, China
2. SHANGHAI SHENGNONG PESTICIDE CO., LTD. (CN)
51 Dongzhou Rd., Dongjing Town, Songjiang Shanghai 201619, China
(72) LI, Zhong (CN), QIAN, Xuhong (CN), SHAO, Xusheng (CN), XU, Xiaoyong (CN),
TAO, Liming (CN), SONG, Gonghua (CN)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) **HỢP CHẤT NEONICOTINOIT VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng chứa nitơ hoặc oxy có công thức (A), (B), (C) hoặc (D) được tạo thành từ dialdehyt, chất đồng phân quang học của chúng, chất đồng phân cis- và trans-, hoặc muối nông hóa dụng, phương pháp điều chế chúng, chế phẩm nông hóa chứa hợp chất này và sử dụng hợp chất này. Các hợp chất và dẫn xuất của chúng có hoạt tính trừ sâu ở mức cao đối với vài sinh vật gây hại trong nông trại và lâm nghiệp bao gồm sinh vật gây hại thuộc bộ cánh đều và cánh vẩy như rệp, rầy, ruồi trắng, rầy lá, bọ trĩ thông thường, sâu đục quả bông, bướm cải bắp, sâu cải bắp, sâu lá bông, sâu cắn gié và v.v..

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất neonicotinoit mới, phương pháp điều chế và sử dụng dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Được đại diện bởi Imidacloprid, thuốc trừ sâu neonicotinoit đã được coi là một phát hiện về thuốc trừ sâu rất được quan tâm, có đặc trưng là có hoạt tính trừ sâu ở mức cao, phổ trừ sâu rộng, độc tố thấp đối với động vật có vú và động vật dưới nước, các đặc tính hệ thống tốt, độ ổn định ở cánh đồng tốt và thân thiện với môi trường. Sau Imidacloprid, một loạt thuốc trừ sâu neonicotinoit như Thiacloprid, Clothianidin, Thiamethoxam, Acetamiprid, Nitenpyram và Dinotefuran đã được phát triển (EP 247477, 296453, 685477, 235725, 235725, 315826, 192060, 244777, 0386565, 580553, 1031566, JP 62292765, 8259568, 8291171 và 7242633).

Tuy nhiên, việc áp dụng và phát triển các hợp chất này bị giới hạn do việc sử dụng thường xuyên Imidacloprid gây ra vấn đề kháng thuốc nghiêm trọng và kháng chéo giữa thuốc trừ sâu neonicotinoit do sự tương đồng về cấu trúc gây ra. Trong khi đó, thuốc trừ sâu neonicotinoit chủ yếu thể hiện hoạt tính đối với sinh vật gây hại thuộc Bộ cánh đều và Bộ cánh cứng và phổ trừ sâu hẹp làm giới hạn việc áp dụng rộng rãi của chúng trong phòng trừ sinh vật gây hại.

Do đó, cần phải phát triển các hợp chất có các hoạt tính hiệu quả từ hợp chất nitrometylen có hoạt tính ở mức cao để giải quyết vấn đề kháng thuốc, mở rộng phổ trừ sâu và áp dụng các hợp chất này trong các chế phẩm thuốc trừ sâu.

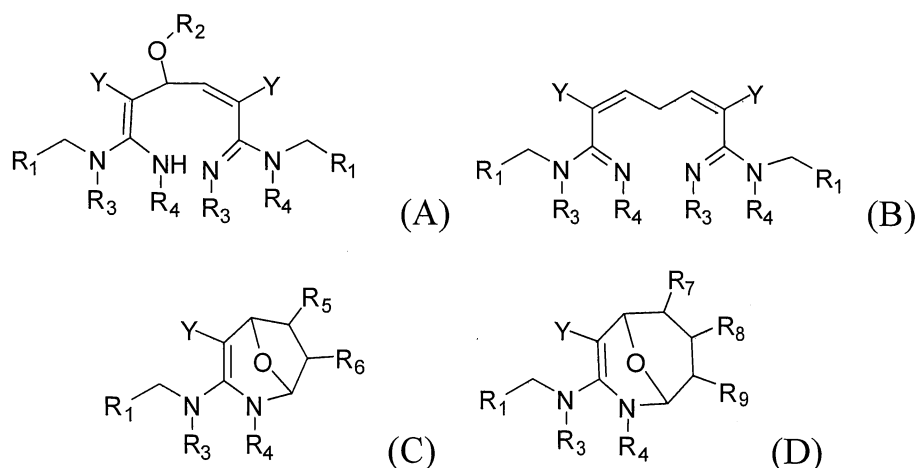
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất thuốc trừ sâu có hiệu quả mới, giải quyết vấn đề kháng thuốc trừ sâu neonicotinoit, mở rộng phổ trừ sâu và giải quyết các vấn đề còn tồn tại trong lĩnh vực này.

Mục đích của sáng chế là đề xuất các dẫn xuất để phòng trừ sinh vật gây hại có hiệu quả và điều chế chúng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất việc bảo vệ sự phát triển và thực vật được thu hoạch và ngăn ngừa chúng khỏi sự phá hoại của sinh vật gây hại.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (A), (B), (C) hoặc (D), chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân cis-trans hoặc muối nông hóa dụng của nó



trong đó R_1 là hợp chất dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa nguyên tử nitơ, oxy và/hoặc lưu huỳnh, hợp chất dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế halo chứa nguyên tử nitơ, oxy và/hoặc lưu huỳnh, phenyl được thế hoặc không được thế, trong đó các phần tử thế là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, C_{1-4} halo-alkyl hoặc C_{1-4} clo-alkoxyl;

R_2 là H, C_{1-8} alkyl no hoặc không no, C_{1-8} alkyl no hoặc không no được thế halo, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, C_{1-8} alkoxyl no hoặc không no, phenyl, benzyl, C_{1-4} alkyl-cacbonyl hoặc C_{1-4} alkyl-sulfonyl;

R_3 và R_4 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, allyl, benzyl, C_{1-4} alkoxyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxyl-cacbonyl, phenoxycacbonyl, C_{2-6} alkynyl-cacbonyl, C_{2-3} alkenyl-cacbonyl, C_{3-6} xycloalkyl-cacbonyl, nhóm benzoyl không được thế hoặc nhóm benzoyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halo-alkyl, C_{1-4} alkoxyl hoặc C_{1-4} alkyl-cacbonyl, furan cacbonyl hoặc

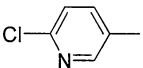
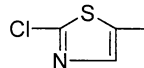
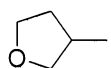
N,N-dimetyl cacbonyl; hoặc R_3 và R_4 cùng với nhau tạo thành $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{XR}-\text{CH}_2-$, trong đó X là N, O, S hoặc nguyên tử khác loại khác; R là phần tử thế đối với X và được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, allyl, benzyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-cacbonyl, phenoxycacbonyl, C_{2-6} alkynyl-cacbonyl, C_{2-3} alkenyl-cacbonyl, C_{3-6} xycloalkyl-cacbonyl, nhóm benzoyl không được thế hoặc nhóm benzoyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, C_{1-4} halo-alkyl, C_{1-8} alkyl no hoặc không no hoặc alkoxy, hoặc C_{1-4} alkyl-cacbonyl, furan cacbonyl hoặc N, N-dimetyl cacbonyl.

R_5, R_6, R_7, R_8 và R_9 là H, C_{1-4} alkyl no hoặc không no, halogen, C_{1-8} alkoxy no hoặc không no, C_{1-4} halo-alkoxy no hoặc không no, C_{1-4} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-este, C_{1-4} alkyl-sulfonyl, phenyl hoặc benzyl;

Y là nitro, xyano, triflometyl, trifloaxetyl, hoặc triflometylsulfonyl.

Theo một phương án, R_1 được chọn từ pyridyl, thiazolyl, pyrimidinyl, tetrahydrofuryl, oxazolyl, hoặc các nhóm được halogen hóa của nó.

Theo một phương án, tốt hơn là R_1 là halopyridyl, halothiazolyl, halopyrimidinyl, halotetrahydrofuryl, hoặc halooxazolyl. Tốt hơn là, các nhóm được halogen hóa là clorua.

Theo phương án khác, R_1 là ,  or .

Theo phương án khác, R_2 là H, C_{1-4} alkyl no hoặc không no, C_{1-4} halo-alkyl no hoặc không no, C_{1-4} alkyl-cacbonyl, benzyl không được thế hoặc benzyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_{1-4} halo-alkyl hoặc C_{1-4} clo-alkoxy.

Theo một phương án, R_2 là H hoặc C_{1-3} alkyl. Tốt hơn nữa là, R_2 là H hoặc metyl.

Theo phương án khác, R_3 và R_4 là H, C_{1-6} alkyl, hoặc R_3 và R_4 cùng với nhau tạo thành $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, R_3 và R_4 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, và tốt

hơn là H, metyl hoặc etyl. Theo cách khác, R_3 và R_4 cùng với nhau tạo thành $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Theo phương án khác, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 và R_9 là H, C_{1-2} alkyl no hoặc không no, halogen, C_{1-4} alkoxy no hoặc không no, C_{1-2} halo-alkoxy no hoặc không no, nhóm C_{1-4} alkyl-este ($\text{RCOO}-$), C_{1-2} alkyl-sulfonyl hoặc nhóm triflometansulfonyl este.

Theo một phương án, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 và R_9 là H, metyl, nguyên tử clorua, nguyên tử bromua, metoxyl hoặc etoxyl và tốt hơn là H, metyl và metoxyl.

Theo phương án khác, Y là nhóm nitro hoặc nhóm xyano.

Theo một phương án, Y là nhóm nitro.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất chế phẩm nông hóa bao gồm:

(a) từ 0,001 đến 99,99% trọng lượng hợp chất được nêu trên đây, chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân cis-trans, muối nông hóa dụng của nó hoặc hỗn hợp của chúng; và

(b) chất mang hoặc tá dược nông hóa dụng.

Theo một phương án, nồng độ của hợp phần (a) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 99,9% trọng lượng và tốt hơn là từ 0,05 đến 90% trọng lượng.

Theo một phương án, chế phẩm nông hóa được sử dụng để giết hoặc phòng trừ côn trùng được chọn từ nhóm bao gồm Coleoptera, Lepidoptera, Hemiptera, Orthoptera, Isoptera và côn trùng hai cánh.

Theo một phương án, côn trùng gây hại có phần miệng loại hút sắc hoặc loại cào xước.

Theo phương án khác, sinh vật gây hại bao gồm rệp, rầy, ruồi trắng, rầy lá, bọ trĩ, sâu đục quả bông, bướm Cải bắp, sâu bướm Diamondback hoặc sâu cắn gié.

Theo phương án khác, chế phẩm nông hóa còn bao gồm các hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm thuốc trừ sâu, cobait, thuốc diệt vi khuẩn, thuốc diệt ve bét, thuốc diệt giun tròn, thuốc diệt nấm và chất kiểm soát sự phát triển.

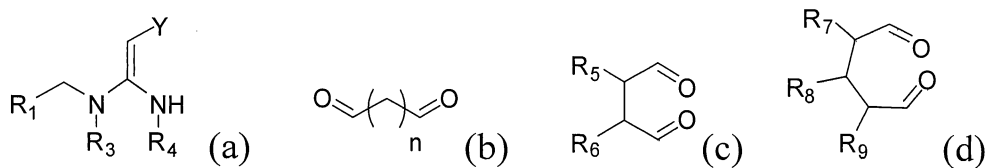
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm nông hóa để giết hoặc phòng trừ sinh vật gây hại nông nghiệp, sinh vật gây hại gây bệnh và sinh vật gây hại nguy hiểm cho sức khỏe động vật; hoặc chế phẩm nông hóa được sử dụng làm chế phẩm thuốc trừ sâu để giết chết hoặc phòng trừ sinh vật gây hại nông nghiệp, sinh vật gây hại gây bệnh và sinh vật gây hại nguy hiểm cho sức khỏe động vật.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất phương pháp giết hoặc phòng trừ sinh vật gây hại nông nghiệp, sinh vật gây hại gây bệnh và sinh vật gây hại nguy hiểm cho sức khỏe động vật, trong đó phương pháp này bao gồm áp dụng chế phẩm nông hóa hoặc thuốc trừ sâu cho thực vật, đất quanh cây trồng hoặc môi trường bị côn trùng tấn công hoặc sẽ bị côn trùng tấn công.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, muối nông hóa dụng hoặc chế phẩm chứa nó trong bào chế chế phẩm thuốc trừ sâu.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng, trong đó phương pháp này bao gồm các bước sau đây:

Với sự có mặt của chất xúc tác axit và ở 0-60°C, cho hợp chất có công thức (a) phản ứng với hợp chất (b), (c) hoặc (d), nhờ đó tạo thành hợp chất (A), (B), (C) hoặc (D), trong đó R₂ là H,



trong đó R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ và Y là được xác định như trên đây, và n là 0 hoặc 1.

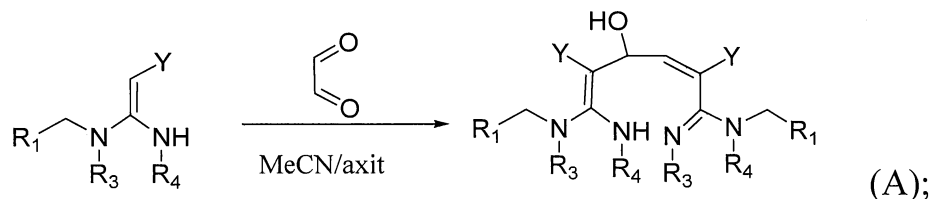
Theo một phương án, nhiệt độ của phản ứng là 15-45°C, và tốt hơn là từ 20 đến 30°C.

Theo phương án khác, dung môi được chọn từ axetonitril hoặc etanol, và tốt hơn là axetonitril.

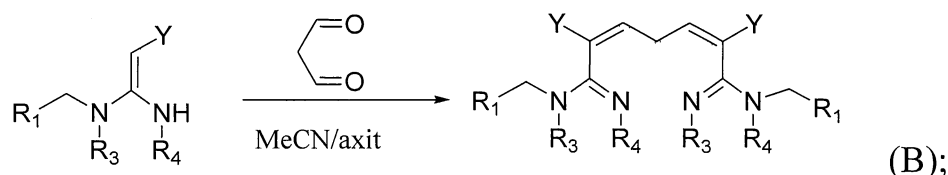
Theo phương án khác, chất xúc tác axit được chọn từ axit clohydric đậm đặc, axit sulfuric đậm đặc và tốt hơn là axit clohydric đậm đặc.

Theo một phương án, phương pháp này bao gồm:

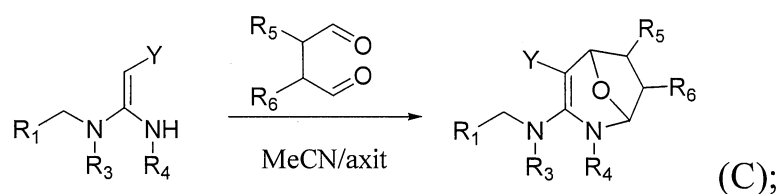
với sự có mặt của chất xúc tác axit, phản ứng sau đây được thực hiện ở 20-30°C trong axetonitril trong 2-24 giờ, nhờ đó tạo thành hợp chất (A), trong đó R₂ là H:



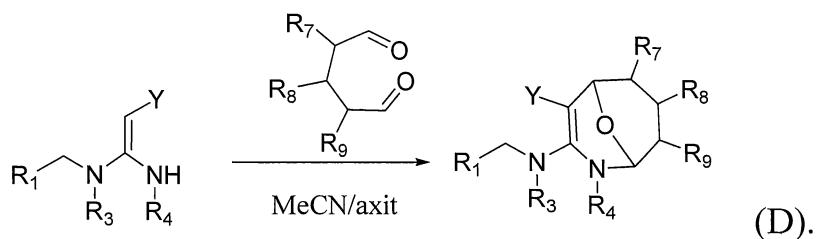
với sự có mặt của chất xúc tác axit, phản ứng sau đây được thực hiện ở 20-30°C trong axetonitril trong 2-24 giờ, nhờ đó tạo thành hợp chất (B):



với sự có mặt của chất xúc tác axit, phản ứng sau đây được thực hiện ở 10-50°C trong axetonitril trong 2-24 giờ, nhờ đó tạo thành hợp chất (C):



với sự có mặt của chất xúc tác axit, phản ứng sau đây được thực hiện ở 10-50°C trong axetonitril trong 2-24 giờ, nhờ đó tạo thành hợp chất (D):



Mô tả chi tiết sáng chế

Sau khi nghiên cứu trong thời gian dài và chuyên sâu, các tác giả sáng chế

đã tổng hợp được một loại dẫn xuất neonicotinoit mới, mà thu được bằng phản ứng của hợp chất nitrometylen với dialdehyt dựa trên nhóm nitrometylen gồm thuốc trừ sâu nitrometylen neonicotinoit hiện có. Các dẫn xuất mới này có hoạt tính cao đáng kể và phổ trừ sâu rộng. Các tác giả sáng chế đã hoàn thiện sáng chế dựa trên các phát hiện này.

Định nghĩa về các phần tử thế

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” đề cập đến alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 cacbon như metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl hoặc một số nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkoxy” đề cập đến alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 cacbon như metoxyl, etoxyl, propoxyl, *iso*-propoxyl, butoxyl, *iso*-butoxyl, *sec*-butoxyl, *tert*-butoxyl hoặc một số nhóm tương tự.

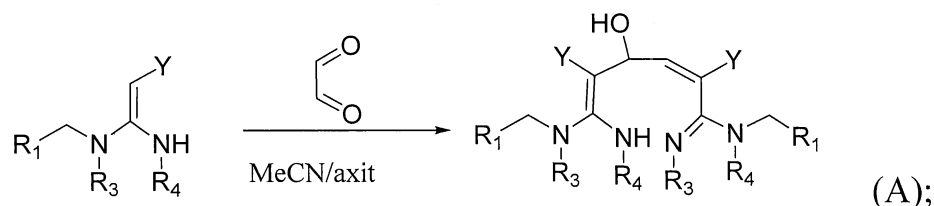
Thuật ngữ “halogen” đề cập đến flo, clo, brom hoặc iot. Thuật ngữ “được halogen hóa” đề cập đến một hoặc nhiều sự thay thế với “halogen” giống nhau hoặc khác nhau như được nêu trên đây, như triflometyl, pentafluetyl hoặc các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkyl dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh” đề cập đến alkyl vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, như pyridyl, thiazyl, pyrimidinyl, tetrahydrofuryl, oxazolyl v.v.

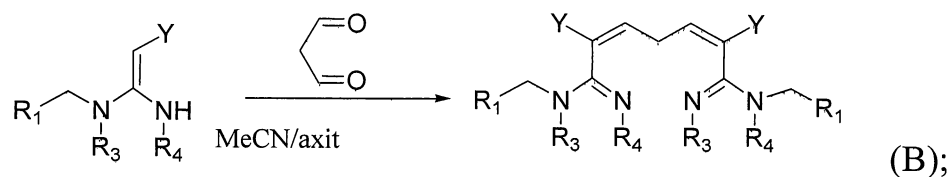
Điều chế hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp như được mô tả trên đây. Hợp chất (a) có thể thu được theo các tham chiếu kỹ thuật trong lĩnh vực này, như WO2006056108A1, WO2007101369A1 và PCT/CN2008/071115.

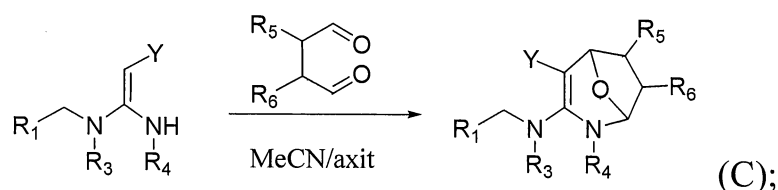
Theo một phương án, hợp chất có công thức (A) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây, trong đó R₂ là H:



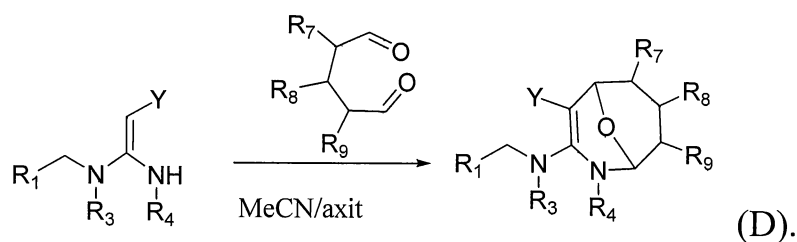
Theo một phương án, hợp chất có công thức (B) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (C) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (D) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (A) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:

(1) Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 2-clo-5-(clometyl)pyridin trong axetonitril vào 5-10 mol dung dịch diamin. Phản ứng được thực hiện ở 0-50°C trong 5-10 giờ. Sau khi kết thúc, chưng cất hỗn hợp dưới áp suất giảm để loại bỏ diamin, hòa tan trong etyl axetat và làm bay hơi để thu được N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)diamin.

(2) Hòa tan hỗn hợp gồm N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)diamin và 1,1-dimetylthio-2-nitroethen trong etanol và hồi lưu trong 4-8 giờ để thu được hợp chất nitrometylen.

(3) Với sự có mặt của chất xúc tác axit như axit clohydric, axit sulfuric, heteropolyaxit v.v., hợp chất nitrometylen phản ứng với oxaldehyt (glyoxal) để

thu được hợp chất có công thức (A).

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (B) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:

(1) Thêm lượng thích hợp của axetonitril vào dung dịch nước etylamin. Sau đó, thêm nhỏ giọt 2-clo-5-(clometyl)pyridin trong axetonitril vào bể nước đá. Phản ứng được kiểm soát bởi TLC. Sau khi kết thúc, thêm lượng lớn nước vào hỗn hợp này, chiết bởi DCM, làm khô, lọc và làm bay hơi để thu được N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)ethenamin là chất dầu.

(2) Hòa tan hỗn hợp gồm N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)ethenamin và 1,1-dimetylthio-2-nitroethen trong etanol và hồi lưu trong 4-8 giờ. Sau khi kết thúc, cô đặc hỗn hợp và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-1-(metylthio)-2-nitroetenamin.

(3) Hòa tan hỗn hợp gồm dung dịch rượu metylamin và N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-1-(metylthio)-2-nitroetenamin trong etanol và được phản ứng trong 4-8 giờ trong bể nước đá. Sau khi kết thúc, cô đặc hỗn hợp và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-N'-metyl-2-nitroeten-1,1-diamin.

(4) Với sự có mặt của chất xúc tác axit như axit clohydric, axit sulfuric, heteropolyaxit v.v., N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-N'-metyl-2-nitroeten-1,1-diamin phản ứng với malonaldehyt để thu được hợp chất có công thức (B).

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (C) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:

(1) Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 2-clo-5-(clometyl)pyridin trong axetonitril vào 5-10 mol dung dịch diamin. Phản ứng được thực hiện ở 0-50°C trong 5-10 giờ. Sau khi kết thúc, chưng cất hỗn hợp dưới áp suất giảm để loại bỏ diamin, hòa tan trong etyl axetat và làm bay hơi để thu được N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)diamin.

(2) Hòa tan hỗn hợp gồm N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)diamin và

1,1-dimethylthio-2-nitroeten trong etanol và hồi lưu trong 4-8 giờ để thu được hợp chất nitrometylen.

(3) Với sự có mặt của chất xúc tác axit như axit clohydric, axit sulfuric, heteropolyaxit v.v., hợp chất nitrometylen phản ứng với succinaldehyt để thu được hợp chất có công thức (C).

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (D) có thể được tổng hợp theo quy trình sau đây:

(1) Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 2-clo-5-(clometyl)pyridin trong axetonitril vào 5-10 mol dung dịch diamin. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C trong 5-10 giờ. Sau khi kết thúc, chưng cất hỗn hợp dưới áp suất giảm để loại bỏ diamin, hòa tan trong etyl axetat và làm bay hơi để thu được N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)diamin.

(2) Hòa tan hỗn hợp gồm N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)diamin và 1,1-dimethylthio-2-nitroeten trong etanol và hồi lưu trong 4-8 giờ để thu được hợp chất nitrometylen.

(3) Với sự có mặt của chất xúc tác axit như axit clohydric, axit sulfuric, heteropolyaxit v.v., hợp chất nitrometylen phản ứng với glutaraldehyt để thu được hợp chất có công thức (D).

Hoạt tính trừ sâu của hoạt chất theo sáng chế

Thuật ngữ “thành phần hoạt tính theo sáng chế” hoặc “hoạt chất theo sáng chế” là hợp chất theo sáng chế, chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng của nó. “Hoạt chất theo sáng chế” có hoạt tính gia tăng đáng kể và phổ trừ sâu rộng.

Thuật ngữ “muối nông hóa dụng” có nghĩa là anion của muối là đã biết hoặc có thể sử dụng khi tạo thành muối có thể trừ sâu. Tốt hơn là, muối có thể hòa tan trong nước. Muối được tạo thành bởi các hợp chất có công thức (A), (B), (C) và (D) bao gồm các muối được tạo thành với axit vô cơ (chẳng hạn, hydroclorat, phosphat, sulfat và nitrat) và các muối được tạo thành với axit hữu cơ (chẳng hạn, axetat và benzoat).

Hoạt chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ và giết côn trùng gây hại nông nghiệp và thực vật nói chung, côn trùng gây hại ngũ cốc bảo quản, côn trùng gây hại cho sức khỏe cộng đồng và côn trùng gây hại cho sức khỏe động vật. Theo sáng chế, thuật ngữ “thuốc trừ sâu” là hợp chất bất kỳ mà ngăn ngừa hoặc phòng trừ côn trùng bất kỳ trong số các côn trùng được nêu trên đây. Các côn trùng ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn đến:

Bộ cánh cứng: Mọt ngô (*Sitophilus zeamai*), mọt thóc đỏ (*Tribolium castaneum*), nhóm bọ rùa ăn thực vật (*Henosepilachna vigintioctomaculata*), bọ rùa ăn gỗ (*Henosepilachna sparsa*), sâu ăn lá lúa mạch (*Agriotes fuscicollis*), bọ cánh cam (*Anomala cupripes*), bọ cánh cứng (*Popillia quadriguttata*), bọ hung (*Monolepta hieroglyphica*), xén tóc hại gỗ (*Monochamus alternatus*), bọ đầu dài (*Echinocnemus squameus*), bọ cánh cứng ăn lá (*Basiprionota bisignata*), sâu đục thân (*Anoplophora chinensis*), bọ cánh cứng râu dài (*Apriona germari*), bọ cánh cứng (*Scolytus schevy*), sâu ăn lá lúa mạch (*Agriotes fuscicollis*).

Bộ cánh vảy: Bướm đêm (*Lymantria dispar*), bướm (*Malacosoma neustria testacea*), bướm cây (*Diaphania perspectalis*), bướm (*Clania variegata*), sên màu vàng (*Cnidocampa flauescens*), sâu róm thông (*Dendrolimus punctatus*), sâu róm ăn lá (*Orgyia gonostigma*), bướm đêm (*Paranthrene tabaniformis*), sâu ăn tạp (*Spodoptera litura*), sâu đục thân sọc nâu đầu nâu hại lúa (*Chilo suppressalis*), sâu đục thân ngô (*Ostrinia nubilalis*), ngài bột diêm (*Ephestia cautella*), bướm đêm (*Adoxophyes orana*), sâu (*Laspyresia splendana*), sâu ngài đêm (*Agrotis fucosa*), bướm sáp lớn (*Galleria mellonella*), sâu tơ hại cải (*Plutella xylostella*), sâu vẽ bùa gây hại (*Phyllocnistis citrella*), hoặc sâu cắn gié (*Mythimna separate*).

Bộ cánh đều: Rầy xanh hại lúa (*Nephotettix cincticeps*), rầy nâu hại lúa (*Nilaparvata lugens*), rầy bông hại chuối (*Pseudococcus comstocki*), rệp (*Unaspis yanonensis*), rệp thuốc lá (*Myzus persicae*), rệp dưa (*Aphis gossypii*), rệp (*Lipaphis erysimi pseudobrassicae*), rệp (*Stephanitis nashi*), hoặc rệp phấn trắng (*Bemisia tabaci*).

Bộ cánh thẳng: Gián Đức (*Blattella germanica*), gián Mỹ (*Periplaneta*

americana), đê nhũi (*Gryllotalpa africana*), hoặc cào cào di cư (*Locusta migratoria*).

Mối: Kiến lửa đỏ (*Solenopsis invicta*), mối đất (*Coptotermes formosanus*).

Bộ hai cánh: Ruồi nhà (*Musca domestica*), muỗi vằn (*Aedes aegypti*), giòi hạt giống (*Delia platura*), muỗi (*Culex sp.*), muỗi sốt rét nước lợ (*Anopheles sinensis*).

Côn trùng gây hại cho sức khỏe động vật: Ve bò (*Boophilus microplus*), ve (*Haemaphysalis longicornis*), ve (*Hyalomma anatolicum*), ruồi nhặng ở gia súc (*Hypoderma spp.*), sán lá gan lớn (*Fasciola hepatica*), sán dây (*Moniezia Blanchard*), giun (*Ostertagia spp.*), tiên mao trùng (*Trypanosoma enansi*), lê dạng trùng (*Babesia bigemina*), v.v..

Các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả đạt hiệu đối với côn trùng gây hại nông nghiệp và thực vật có phần miệng loại hút sắc hoặc loại cào xước, như rệp, rầy lá, rầy, sâu cây, bọ trĩ, ruồi trắng và v.v..

Chế phẩm thuốc trừ sâu chứa hợp chất theo sáng chế

Hoạt chất theo sáng chế có thể thường được điều chế thành chế phẩm thuốc trừ sâu. Các hoạt chất theo sáng chế có thể được điều chế thành các chế phẩm thông thường, như dung dịch, nhũ hóa, huyền phù, bột, bột, bột nhão, hạt, sol khí các vật liệu tự nhiên và tổng hợp được trộn với các hoạt chất và vi nang polyme, phức hợp bao ngoài đối với hạt, chế phẩm được sử dụng với thiết bị đốt cháy (như cylindrantherae tạo khói, hộp tạo khói và đĩa tạo khói) và ULV làm lạnh chế phẩm mù sương và làm ẩm chế phẩm mù sương.

Các chế phẩm này có thể được sản xuất theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách trộn các hoạt chất với chất nở, mà là chất lỏng hoặc khí hóa lỏng, chất pha loãng hoặc chất mang rắn, tùy ý kèm sử dụng các chất có hoạt tính bề mặt, là các chất tạo nhũ hóa và/hoặc chất gây phân rã và/hoặc chất tạo bọt. Trong trường hợp sử dụng nước làm chất nở, dung môi hữu cơ cũng có thể được sử dụng làm dung môi phụ trợ.

Thường thích hợp để sử dụng các dung môi dạng lỏng làm chất pha loãng

hoặc chất mang, ví dụ các hydrocacbon thơm, như xylen, toluen và alkyl naphthalen; hydrocacbon thơm được clorin hóa hoặc béo được clorin hóa, như clobenzen, cloetylen và metylen clorua; các hydrocacbon béo, như xyclohexan hoặc parafin, ví dụ, phân đoạn dầu khoáng; rượu như etanol hoặc glycol cũng như các ete và este của chúng; keton như axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton hoặc xyclohexanon; hoặc các dung môi phân cực khác thường, như dimetylformamit và dimetylsulfoxit, cũng như nước. Các chất pha loãng hoặc chất mang khí hóa lỏng có nghĩa là các chất pha loãng mà là khí ở nhiệt độ bình thường dưới áp suất bình thường, ví dụ, chất đẩy sol khí, như hydrocacbon được halogen hóa cũng như butan, propan, nitơ và cacbon dioxit.

Chất mang rắn bao gồm các chất khoáng tự nhiên, như kaolin, đất sét, bột tan, thạch anh, attapulgit, montmorillonit hoặc đất tảo cát; các chất khoáng tổng hợp, như axit silic được phân tán ở mức cao, alumin và silicat. Chất mang rắn được sử dụng đối với hạt là các khối đá tự nhiên được nghiền và phân đoạn như canxit, cẩm thạch, đá bột, sepiolit và dolomit, cũng như các hạt tổng hợp bột thô vô cơ và hữu cơ, và hạt vật liệu hữu cơ như mùn cưa, vỏ dừa, lõi ngô và thân cây thuốc lá và tương tự.

Các chất tạo nhũ hóa không ion và và anion có thể được sử dụng làm các chất tạo nhũ hóa và/hoặc tạo bột, như, este của axit béo polyoxyetylen, ete rượu béo polyoxyetylen, ví dụ, alkylaryl polyglycol ete, alkylsulfonat, alkylsulfat, arylsulfonat cũng như các sản phẩm thủy phân albumin. Các chất gây phân tán bao gồm, ví dụ, chất thải lỏng lignin sulfit và metyl xenluloza.

Các chất bám dính như cacboxymetyl xenluloza và các polyme tự nhiên và tổng hợp, (như gôm arabic, rượu polyvinyl và polyvinyl axetat) ở dạng bột, hạt và nhũ hóa có thể được sử dụng trong các chế phẩm này. Có thể sử dụng chất tạo màu như thuốc nhuộm vô cơ, ví dụ, sắt oxit, coban oxit và xanh Prussian, và thuốc nhuộm hữu cơ như thuốc nhuộm diazo hoặc thuốc nhuộm phthalo-xyanin kim loại và chất dinh dưỡng vi lượng, như muối sắt, mangan, bo, đồng, cô ban, nhôm và kẽm.

Hoạt chất theo sáng chế có thể thể hiện như là hỗn hợp với các hoạt chất

khác trong chế phẩm bán trên thị trường hoặc dạng sử dụng được điều chế từ chế phẩm bán trên thị trường. Các hợp chất khác có thể là thuốc trừ sâu, thuốc diệt vi khuẩn, thuốc diệt ve bét, thuốc diệt giun tròn, thuốc diệt nấm, chất kiểm soát phát triển và tương tự. Thuốc trừ sâu bao gồm, chẳng hạn, phosphat, carbamat, pyrethroid, hydrocacbon được clorin hóa, benzoylure, nereistoxin và vật liệu được tạo ra bởi vi sinh như avermectin.

Ngoài ra, hoạt chất theo sáng chế có thể thể hiện như là hỗn hợp với chất tăng cường trong chế phẩm bán trên thị trường hoặc dạng sử dụng được điều chế từ chế phẩm bán trên thị trường. Chất tăng cường được sử dụng để tăng cường tác dụng của hoạt chất, như tự bản thân hợp chất có hoạt tính tùy ý để sử dụng chất tăng cường.

Thông thường, các chế phẩm chứa từ 0,001 đến 99,99% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 99,9% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 90% trọng lượng hoạt chất theo sáng chế. Nồng độ hoạt chất ở dạng sử dụng được điều chế từ chế phẩm bán trên thị trường có thể thay đổi trong khoảng rộng. Nồng độ hoạt chất của chế phẩm để sử dụng, ví dụ từ 0,0000001 đến 100% (g/thể tích), và tốt hơn là từ 0,0001 đến 1%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây nhằm minh họa sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Đối với các phương pháp thử nghiệm trong các ví dụ sau đây, chúng được thực hiện dưới các điều kiện thông thường hoặc như được hướng dẫn bởi nhà sản xuất, trừ phi có quy định khác. Phần trăm và các phần được tính toán theo trọng lượng. Thuật ngữ “r.t.” là nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 1

Tổng hợp

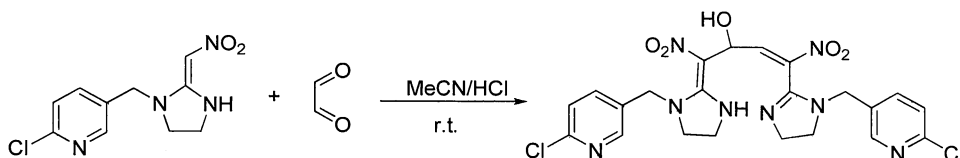
4-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden)-1,4-dinitrobut-3-en-2-ol (hợp chất 13)

Theo phương pháp được mô tả trong WO 2006056108A1 và WO2007101369A1, 2-clo-5-((2-(nitrometylen)imidazolidin-1-yl)metyl)pyridin

được điều chế từ 2-clo-5-(clometyl)pyridin (0,03mol) với hiệu suất 56%. R_f = 0,46 (ete dầu mỏ: EtOAc = 1:1); nhiệt độ nóng chảy = 156,9°C-161,8°C; GC MS(m/s): 220 (25), 126(100), 90(9).

Tổng hợp

4-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden)-1,4-dinitrobut-3-en-2-ol



Thêm 1,27g (0,005mol)

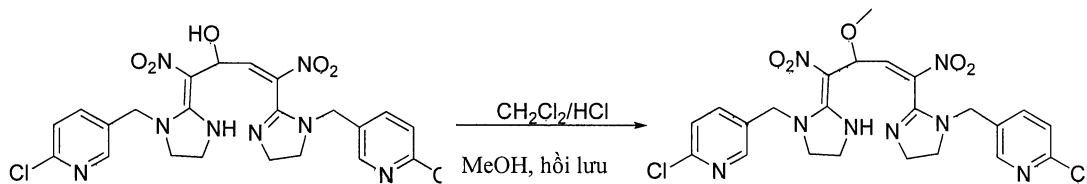
2-clo-5-((2-(nitrometylen)imidazolidin-1-yl)metyl)pyridin, 30ml axetonitril và 3ml 30% dung dịch nước oxaldehyt vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, thêm HCl đậm đặc làm xúc tác vào. Sau đó, khuấy phản ứng và kiểm soát bởi TLC cho đến khi kết thúc. Sau đó, lọc hỗn hợp để thu được bột màu trắng, mà được tạo kết tủa để thu được 1,05g sản phẩm cuối cùng tinh khiết là chất bột màu trắng. Hiệu suất: khoảng 76%.

Nhiệt độ nóng chảy = 164,6-165,3°C; ¹H NMR (400 Mz, DMSO-d₆): δ 9,01 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 7,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,86-3,95 (m, 2H), 3,61-3,80 (m, 5H), 3,40-3,47 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (100 Mz, DMSO-d₆): δ 162,7, 158,7, 148,3, 148,2, 148,0, 147,7, 138,1, 137,7, 130,9, 130,2, 123,1, 123,0, 102,5, 101,4, 81,4, 53,8, 52,6, 49,4, 48,8, 46,4, 41,2, 41,0 ppm; HRMS (ES⁺) được tính toán đối với C₂₂H₂₃N₈O₅³⁵Cl₂ (M+H)⁺, 549,1168; phát hiện, 549,1178, được tính toán đối với C₂₂H₂₃N₈O₅³⁵Cl³⁷Cl (M+H)⁺, 551,1139; phát hiện, 551,1152, được tính toán đối với C₂₂H₂₃N₈O₅³⁷Cl₂ (M+H)⁺, 553,1109; phát hiện, 553,1108.

Ví dụ 2

Tổng hợp 2-clo-5-((4-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-

yliden)-2-metoxi-1,4-dinitrobut-3-enyl)-4,5-dihydroimidazol-1-yl)methyl)pyridin (hợp chất 14)



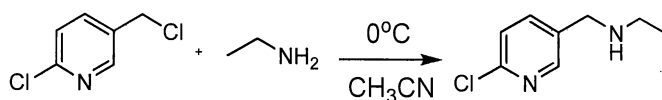
Thêm 0,549g (0,001mol) hợp chất 13, 10ml metanol, 50ml diclometan và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy bằng 50ml. Tạo hồi lưu phản ứng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi phản ứng để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng (62% hiệu suất).

Nhiệt độ nóng chảy = 151,6-153,1°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 9,03 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J_1 = 7,2$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,61-3,85 (m, 5H), 3,38-3,41 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 162,6, 158,7, 148,9, 148,3, 148,1, 147,6, 138,1, 137,8, 130,9, 129,9, 122,8, 123,1, 102,2, 101,6, 81,6, 58,7, 53,8, 52,6, 49,6, 48,9, 46,4, 41,3, 41,0 ppm; HRMS (ES $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_5^{35}\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 563,1325; phát hiện, 563,1311, được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_5^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 565,1295.

Ví dụ 3

Tổng hợp N^1, N^7 -bis((6-clopyridin-3-yl)methyl)- N^1, N^7 -diethyl- $\text{N}^{1'}, \text{N}^{7'}$ -dimethyl-2,6-dinitrohepta-2,5-dienediamidin (Hợp chất 37)

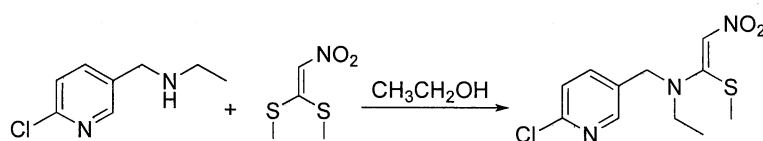
(1): tổng hợp N-((6-clopyridin-3-yl)methyl)etanamin



Thêm 65-70% dung dịch etylamin (70 g, 1mol), axetonitril 50mL vào bình thót cổ đáy tròn ba cổ được gắn phễu nhỏ giọt cân bằng áp xuất và nhiệt kế. Khuấy dung dịch trong bể nước đá trong 15 phút để kiểm soát nhiệt độ gần 0°C.

Sau đó, thêm 2-clo-5-(clometyl)pyridin (16,10g, 0,10mol) trong 25ml axetonitril bằng phễu nhỏ giọt làm cân bằng áp xuất trong 3,5 giờ với tốc độ 3 giọt/phút. Sau khi kết thúc, thêm nước vào và chiết hỗn hợp phản ứng với DCM. Gom pha hữu cơ, nhờ đó thu được 14g N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)etanamin là chất dầu với hiệu suất 70%. GC-MS: m/z (%) = 170 ([M]⁺, 20), 155 (80), 126 (100), 114 (10), 90 (12).

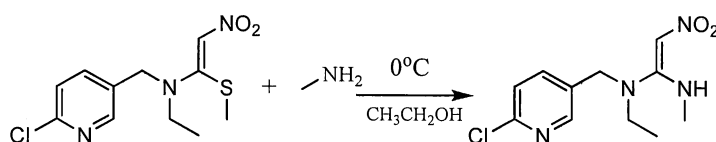
(2): Tổng hợp N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-1-(metylthio)-2-nitroetenamin



Thêm N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)etanamin (17,0g, 0,1mol), (2-nitroeten-1,1-diyl)bis(metylsulfan) (15,0g, 0,09mol), etanol khô (50 mL) vào bình thót ổ đáy tròn ba cổ 100ml. Tạo hồi lưu hỗn hợp. Sau khi kết thúc, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp xuất giảm để thu được sản phẩm thô là chất dầu, mà được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 5,3g N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-1-(metylthio)-2-nitroetenamin với hiệu suất 18,5%.

GC-MS: m/z (%) = 242 ([M]⁺-46, 53), 227 (15), 213 (100), 169 (45), 155 (28), 141 (29), 126 (91), 90 (12).

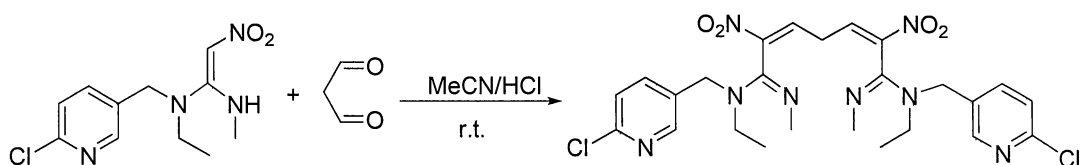
(3): Tổng hợp N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-N'-metyl-2-nitroeten-1,1-diamin



Thêm N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-1-(metylthio)-2-nitroetenamin (5g, 0,017mol), dung dịch rượu metylamin (1,8g, 0,017mol), etanol khô (30mL) vào bình thót ổ đáy tròn 100ml. Khuấy hỗn hợp trong bể nước đá để làm giảm nhiệt độ đến 0°C và tiếp tục khuấy cho đến khi kết thúc. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng dưới áp xuất giảm để loại bỏ dung môi và cô đặc để thu được xi-rô mà

được hòa tan trong DCM và tinh chế bằng cách sắc ký cột bằng cách sử dụng DCM/MeOH= 25:1 là rửa giải và silic oxit làm chất làm đầy. 0,9g N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-N-metyl-2-nitroeten-1,1-diamin thu được với hiệu suất 19,1%. R_f = 0,23 (DCM/Axeton = 5:1,); nhiệt độ nóng chảy = 78-80 °C, (lit[67] 79-81°C); GC-MS: m/z (%) = 236 ([M]⁺-34, 32), 207 (49), 169 (52), 126 (49), 110 (20), 90 (16), 67 (100). 16,65.

(4): Tổng hợp N¹,N⁷-bis((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N¹,N⁷-dietyl-N¹,N⁷-dimetyl-2,6-dinitrohepta-2,5-diendiamidin (hợp chất 37)



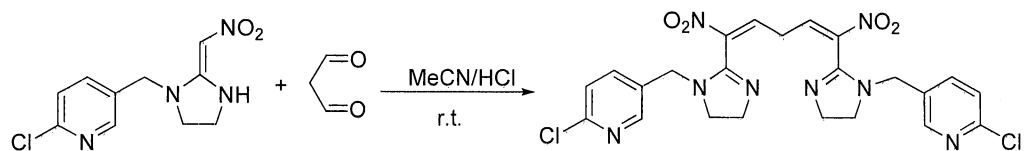
Thêm 1,35g (0,005mol)

N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-N-metyl-2-nitroeten-1,1-diamin, 30ml axetonitril khô, 0,72g (0,01mol) malonaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 56%.

Nhiệt độ nóng chảy = 117,3-118,7°C; ¹H NMR (400 Mz, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,88 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,97 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,95-3,99 (m, 4H), 3,66-3,78 (m, 6H), 3,12-3,21 (m, 2H), 1,91-1,93 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (100 Mz, DMSO-d₆): δ 156,3, 148,5, 148,1, 137,3, 131,9, 122,5, 104,8, 49,2, 48,9, 48,0, 48,5, 28,1, 20,2 ppm; HRMS (EI⁺) được tính toán đối với C₂₅H₃₀N₈O₄³⁵Cl₂ (M⁺), 576,1767; phát hiện, 576,1751.

Ví dụ 4

Tổng hợp 2-clo-5-((5-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,5-dinitropenta-1,4-dienyl)-4,5-dihydroimidazol-1-yl)metyl)pyridin (hợp chất 39)



Thêm 1,27g (0,005mol)

2-clo-5-((2-(nitrometylen)imidazolidin-1-yl)metyl)pyridin, 30ml axetonitril khô, 0,720g (0,01mol) malonaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 52%.

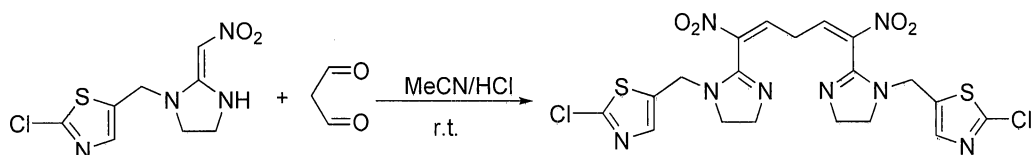
Nhiệt độ nóng chảy = 136,5-137,8°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,96 (t, $J = 2,8$ Hz, 2H), 4,81 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 3,92-3,97 (m, 4H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 1,92-1,93 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,3, 147,9, 147,8, 138,0, 130,9, 122,7, 104,8, 50,2, 48,9, 48,5, 48,5, 28,1 ppm; HRMS (ES $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_4^{35}\text{Cl}_2$ (M+H) $^+$, 545,1219; phát hiện, 545,1201, được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_4^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ (M+H) $^+$, 547,1190; phát hiện, 547,1178, được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_4^{37}\text{Cl}_2$ (M+H) $^+$, 549,1160; phát hiện, 549,1181.

Ví dụ 5

Tổng hợp 1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-5-(1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,5-dinitropenta-1,4-dienyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol (hợp chất 41)

Theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, 0,03mol 2-clo-5-(clometyl)thiazol thay cho 2-clo-5-(clometyl)pyridin được sử dụng làm vật liệu khởi đầu và 1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-2-(nitrometylen)imidazolidin thu được với hiệu suất 56%. GC MS(m/s) 226(24), 132(100), 77(9).

Tổng hợp 1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-5-(1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,5-dinitropenta-1,4-dienyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol



Thêm 1,30g (0,005mol)

1-((2-chloro-5-thiazolyl)methyl)-2-(nitromethyl)imidazolidine, 30ml axetonitril khô, 0,720g (0,01mol) malonaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 44%.

Nhiệt độ nóng chảy = 138,6-139,9°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,63 (s, 1H), 4,98 (t, $J = 2,8$ Hz, 2H), 4,85 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 4,43 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 3,96-3,99 (m, 4H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 1,95-1,97 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 157,6, 149,3, 138,3, 105,8, 50,6, 48,9, 48,4, 48,1, 29,1 ppm; HRMS (ES $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2^{35}\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 557,0348; phát hiện, 557,0363, được tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 559,0318; phát hiện, 559,0620.

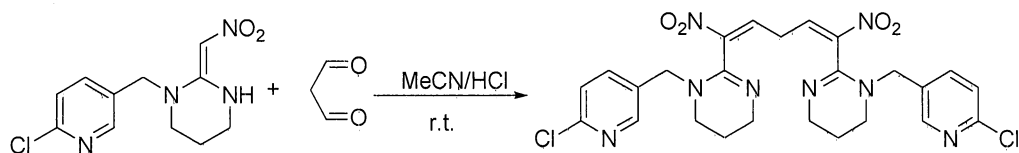
Ví dụ 6

Tổng hợp 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-5-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)-1,5-dinitropenta-1,4-dienyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin (hợp chất 43)

Theo phương pháp được mô tả trong WO 2006056108A1 và WO2007101369A1,

1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-(nitrometylen)-hexahydropyrimidin được điều chế từ 2,42g (0,015mmol) 2-clo-5-(clometyl)pyridin với hiệu suất 56%; $R_f = 0.19$ (EtOH: DCM = 1:1); nhiệt độ nóng chảy = 175,7°C-182,6°C; GC MS(m/s): 225(100), 196(9), 154(10), 139(11), 126(31), 113(10), 90(31).

Tổng hợp 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-5-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)-1,5-dinitropenta-1,4-dienyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin



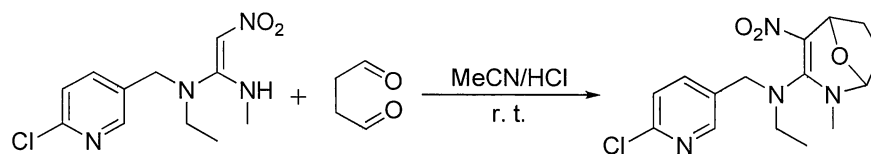
Thêm 1,34g (0,005mol)

1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-(nitrometylen)-hexahydropyrimidin, 30ml axetonitril khô và 0,720g (0,01mol) malonaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 55%.

Nhiệt độ nóng chảy = 133,7-134,9 °C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,81 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,93 (t, $J = 2,8$ Hz, 2H), 4,78 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 3,91-3,96 (m, 4H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,49-3,53 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 2H), 1,92-1,93 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,6, 148,3, 147,9, 138,0, 130,7, 122,7, 105,1, 50,2, 48,8, 48,5, 48,1, 36,2, 28,0 ppm; HRMS (ES $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_4^{35}\text{Cl}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 572,1454; phát hiện, 572,1468, được tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_4^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 574,1425; phát hiện, 574,1416.

Ví dụ 7

Tổng hợp N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-2-metyl-4-nitro-8-oxa-2-aza-bixyclo[3.2.1]oct-3-en-3-amin (hợp chất 46)



Thêm 1,35g (0,005mol)

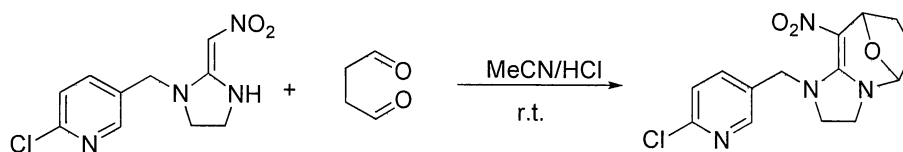
N-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-N-etyl-N'-metyl-2-nitroeten-1,1-diamin, 30ml axetonitril khô, 0,860g (0,01mol) succinaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và

tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 40%.

Nhiệt độ nóng chảy = 125,3-125,7°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,72 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,25-5,30 (s, 2H), 4,41-4,50 (m, 2H), 2,96-3,26 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 1,81-1,5 (m, 4H), 1,16-1,26 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 158,5, 154,4, 151,6, 150,8, 148,1, 139,3, 137,1, 107,8, 89,5, 65,8, 49,8, 46,9, 40,6, 21,9, 20,3 ppm; HRMS (EI $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M^+), 339,1224; phát hiện, 339,1257, được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M^+), 341,1194; phát hiện, 341,1213.

Ví dụ 8

Tổng hợp 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-9-nitro-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-5,8-epoxyimidazo[1,2-a]azepin (hợp chất 52)



Thêm 1,27g (0,005mol)

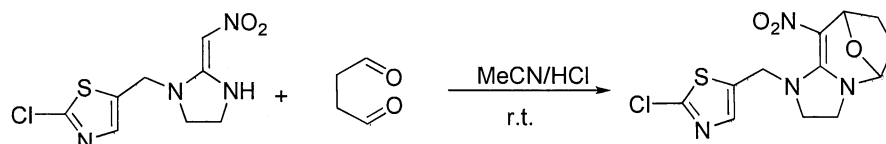
2-clo-5-((2-(nitrometylen)imidazolidin-1-yl)metyl)pyridin, 30ml axetonitril khô, 0,860g (0,01mol) succinaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 71%.

Nhiệt độ nóng chảy = 149,0-150,0°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,36-5,39 (s, 2H), 5,00 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,57-3,73 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,6, 149,7, 149,6, 139,7, 132,6, 124,5, 109,6, 87,0, 75,1, 51,2, 50,3, 46,6, 31,9, 31,7 ppm; HRMS (ES $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 323,0911; phát hiện, 323,0912, được tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$),

325,0811; phát hiện, 325,0895, được tính toán đối với $C_{14}H_{15}N_4O_3^{35}ClNa$ $(M+Na)^+$, 345,0730; phát hiện, 345,0722, được tính toán đối với $C_{14}H_{15}N_4O_3^{37}ClNa$ $(M+Na)^{++}$, 347,0701; phát hiện, 347,0692.

Ví dụ 9

Tổng hợp 1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-9-nitro-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-5,8-epoxyimidazo[1,2-a]azepin (hợp chất 53)



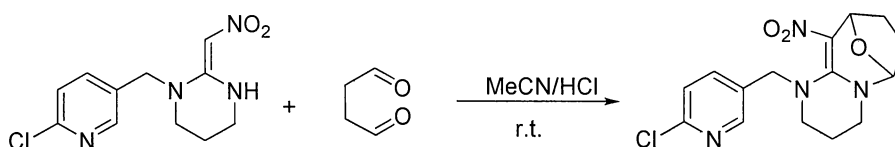
Thêm 1,30g (0,005mol)

1-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-2-(nitrometylen)imidazolidin, 30ml axetonitril khô, 0,860g (0,01mol) succinaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 63%.

Nhiệt độ nóng chảy = 151,7-152,1°C; 1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,65 (s, 1H), 5,33-5,37 (s, 2H), 5,01 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 1,90-2,01 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,2, 149,6, 139,1, 124,5, 110,6, 87,1, 75,6, 51,3, 50,6, 46,9, 31,9, 31,2 ppm; HRMS (ES+) được tính toán đối với $C_{12}H_{15}N_4O_3S^{35}Cl$ $(M+H)^+$, 329,0475; phát hiện, 329,0412, được tính toán đối với $C_{12}H_{15}N_4O_3S^{37}Cl$ $(M+H)^+$, 331,0446; phát hiện, 331,0423.

Ví dụ 10

Tổng hợp 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-10-nitro-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-6,9-epoxypyrimido[1,2-a]azepin (hợp chất 61)



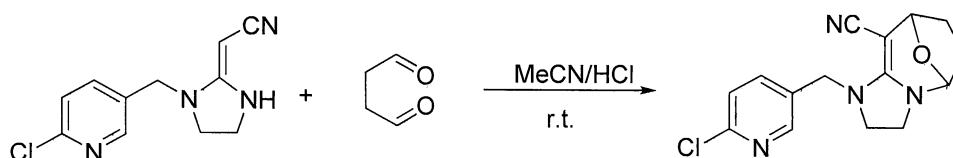
Thêm 1,34g (0,005mol)

(E)-1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-(nitrometylen)-hexahydropyrimidin, 30ml axetonitril khô và 0,860g (0,01mol) succinaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 38%.

Nhiệt độ nóng chảy = 143,2-144,9°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,32-5,35 (s, 2H), 5,00 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,51-3,68 (m, 4H), 2,33-2,41 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,5, 149,6, 149,3, 139,7, 132,6, 124,1, 109,3, 86,6, 75,1, 51,2, 50,7, 46,6, 32,1, 31,7, 26,9 ppm; HRMS (ES+) được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl} (\text{M}+\text{H})^+$, 337,1067; phát hiện, 337,1015, được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl} (\text{M}+\text{H})^+$, 339,1038; phát hiện, 339,0995.

Ví dụ 11

Tổng hợp 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-5,8-epoxyimidazo[1,2-a]azepine-9-cacbonitril (hợp chất 64)



Thêm 1,17g (0,005mol)

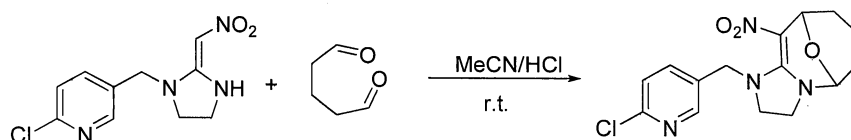
2-(1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)imidazolidin-2-yliden)axetonitril, 30ml axetonitril khô và 0,860g (0,01mol) succinaldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 66%.

Nhiệt độ nóng chảy = 125,1-126,8°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$

Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,56-3,78 (m, 4H), 1,91-2,00 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 153,6, 149,0, 148,6, 139,7, 132,3, 121,5, 99,6, 87,3, 75,7, 51,3, 50,2, 46,6, 31,5, 29,7 ppm; HRMS (ES $^{+}$) được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}^{35}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$, 303,1013; phát hiện, 303,0992, được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}^{37}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$, 305,0983; phát hiện, 305,0957.

Ví dụ 12

Tổng hợp 1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-10-nitro-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-epoxyimidazo[1,2-a]azoxin (hợp chất 77)



Thêm 1,27g (0,005mol)

2-clo-5-((2-(nitrometylen)imidazolidin-1-yl)metyl)pyridin, 30ml axetonitril, 3ml 25% dung dịch nước glutaraldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng nhạt với hiệu suất 86%.

Nhiệt độ nóng chảy = 174,7-175,4°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,38 (dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,04-5,05 (m, 1H), 4,97 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,62-3,74 (m, 4H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 156,6, 149,7, 149,6, 139,7, 132,9, 124,5, 105,8, 81,7, 68,9, 51,7, 50,0, 46,3, 28,8, 27,2, 14,8 ppm; HRMS (EI $^{+}$) được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M^{+}), 336,0989; phát hiện, 336,0988, được tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M^{+}), 338,0960; phát hiện, 338,0968.

Ví dụ 13

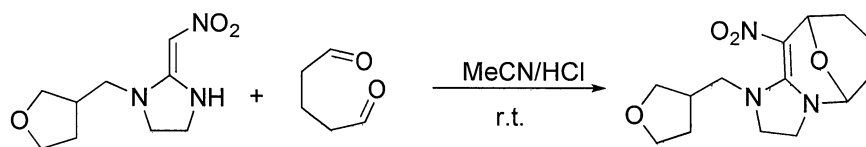
Tổng hợp 10-nitro-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-epoxyimidazo[1,2-a]azoxin (hợp chất 80)

Theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, 0,2 mol 3-(clometyl)tetrahydrofuran thay cho 2-clo-5-(clometyl)pyridin được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu.

2-(nitrometylen)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)imidazolidin thu được với hiệu suất 51%. GC MS(m/s) 177(29), 99(100), 56(9).

Tổng hợp

10-nitro-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-5,9-epoxyimidazo[1,2-a]azoxin



Thêm 1,065g (0,005mol)

2-(nitrometylen)-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)imidazolidin, 30ml axetonitril, 3ml 25% dung dịch nước glutaraldehyt và HCl đậm đặc làm xúc tác vào bình thót cổ đáy tròn 50ml. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và kiểm soát bằng TLC. Sau khi kết thúc, làm bay hơi hỗn hợp để loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được sản phẩm cuối cùng là bột màu vàng với hiệu suất 36%.

Nhiệt độ nóng chảy = 115,3-116,9°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 5,11 (s, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,63 -1,64 (m, 2H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 81,7, 80,6, 78,5, 68,9, 50,0, 49,7, 46,9, 44,6, 36,8, 33,9, 28,8, 27,2, 17,8, 14,8ppm; HRMS (EI $^+$) được tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M^+), 295,1532; phát hiện, 295,1598.

Ví dụ 14

Thử nghiệm hoạt tính trừ sâu của các hợp chất theo sáng chế

(1) Thử nghiệm hoạt tính trừ rệp Cowpea (*Aphis craccivoral*)

Rệp thuộc bộ cánh đều và có phần miệng hút sắc, là côn trùng phổ biến đối với cây trồng nông nghiệp. *Aphis craccivoral* được thử nghiệm theo cách ngâm.

Phương pháp thử nghiệm: các mẫu khác nhau được xác định trọng lượng chính xác được lập được thêm vào N,N-dimetylformamit để tạo thành 10g/L dung dịch gốc. Pha loãng hỗn hợp với dung dịch nước 0.2mL/L Triton X-100 đến nồng độ 500ppm. Sau khi hút ổn định trên mầm đậu, rệp trưởng thành không có cánh cùng với mầm đậu được ngâm vào 500ppm dung dịch pha loãng, lấy ra sau 5 giây và dung dịch pha loãng dư được hút khỏi bằng giấy thấm và rệp trưởng thành không có cánh được ủ trong bình sạch ở nhiệt độ không đổi 23°C. Mỗi nồng độ được lặp lại trong 3 lần và nhóm đối chứng chứa 0,2mL/L dung dịch nước Triton X-100. Đếm số lượng rệp bị chết sau 24 giờ để tính toán tỷ lệ chết theo công thức sau:

Tỷ lệ chết(%) = (rệp sống đối chứng - rệp sống được xử lý) / rệp sống đối chứng x 100%.

Kết quả được thể hiện trong các bảng 1-4 dưới đây.

(2) Thử nghiệm hoạt tính trừ rầy (*Nilaparvata lugens*)

Rầy, thuộc bộ cánh đều và có phần miệng hút sắc, là côn trùng phổ biến đối với cây trồng nông nghiệp. *Nilaparvata lugens* được thử nghiệm bằng cách phun.

Phương pháp thử nghiệm: hợp chất thử nghiệm được điều chế một cách chính xác thành dung dịch chứa axeton đến nồng độ cuối cùng là 500, 250, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,57 và 0,79 ppm. Dung dịch nước axeton được sử dụng làm đối chứng. Mỗi quy trình được lặp lại trong 3 cốc (3 lần). Phun 2mL dung dịch đồng nhất vào mỗi cốc bằng thiết bị phun nhỏ bằng tay. 10 *Nilaparvata lugens* được ủ trong chậu cứ mỗi 6 giờ trước khi phun. Ba loạt thử nghiệm được thực hiện. Số lượng *Nilaparvata lugens* bị giết được đếm sau 24 giờ để tính toán sự tử vong bằng cách sử dụng công thức được nêu trên đây. Kết quả được thể

hiện trong các Bảng 1-4 dưới đây.

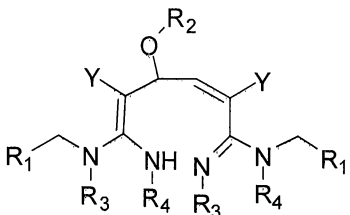
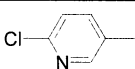
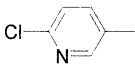
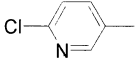
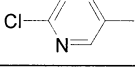
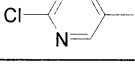
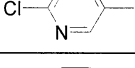
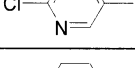
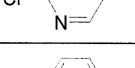
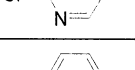
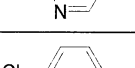
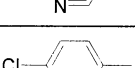
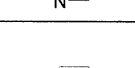
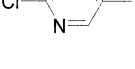
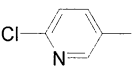
(3) Thử nghiệm hoạt tính trừ sâu cắn gié (*Pseudaletia separate Walker*)

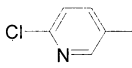
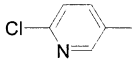
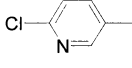
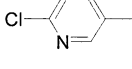
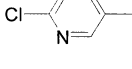
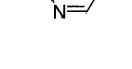
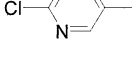
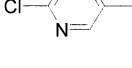
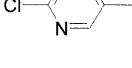
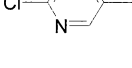
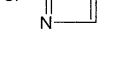
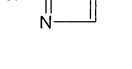
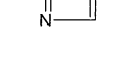
Sâu cắn gié được thử nghiệm theo cách cho ăn lá được ngâm. Hợp chất thử nghiệm được điều chế chính xác thành dung dịch chứa axeton đến nồng độ 500, 250, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13 và 1,57 ppm. Dung dịch nước axeton được sử dụng làm đối chứng. Lá ngô sạch được ngâm trong dung dịch trong 3 giây và làm khô ở nhiệt độ trong phòng và được sử dụng làm thức ăn cho côn trùng được thử nghiệm. Mỗi quy trình được lặp lại trong 3 lần trong khi 10 sâu cắn gié được thử nghiệm trong mỗi thử nghiệm. Số lượng Sâu cắn gié bị giết được đếm sau 24 giờ để tính toán sự tử vong bằng cách sử dụng công thức được nêu trên đây. Kết quả được thể hiện trong các Bảng 1-4 dưới đây.

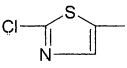
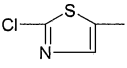
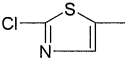
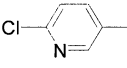
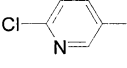
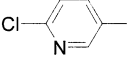
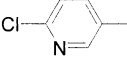
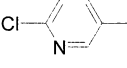
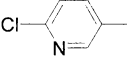
(4) Thử nghiệm trừ sâu tơ (*Plutella xylostella*)

Sâu tơ được thử nghiệm theo cách cho ăn lá được ngâm. Lá cải bắp sạch được ngâm trong dung dịch được nêu trên đây trong 3 giây và làm khô ở nhiệt độ trong phòng và được sử dụng làm thức ăn cho côn trùng thử nghiệm. Mỗi quy trình được lặp lại trong 3 cốc (3 lần) trong khi 10 sâu tơ được thử nghiệm trong mỗi thử nghiệm, trong khi nước được sử dụng làm đối chứng. Số lượng sâu tơ bị giết được đếm sau 24 giờ để tính toán sự tử vong bằng cách sử dụng công thức được nêu trên đây. Kết quả được thể hiện trong các Bảng 1-4 dưới đây.

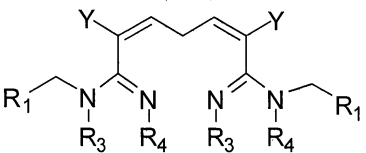
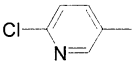
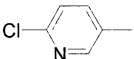
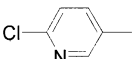
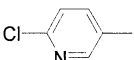
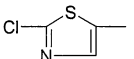
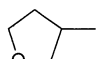
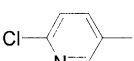
Bảng 1. Hoạt tính trừ sâu của hợp chất có công thức (A)

 (A)									
Hợp chất số	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y	Hoạt tính trừ sâu			
						Rệp Cowpea	Rầy	Sâu cắn gié	Sâu tơ
						Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm
1		H	C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	80	91	100	100
2		CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
3		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
4		C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
5		<i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
6		benzyl	C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
7		H	H	CH ₃	NO ₂	24	35	35	21
8		CH ₃	H	CH ₃	NO ₂	45	44	67	56
9		C ₂ H ₅	H	CH ₃	NO ₂	89	87	100	100
10		C ₃ H ₇	H	CH ₃	NO ₂	45	36	87	90
11		<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	CH ₃	NO ₂	76	90	95	100
12		benzyl	H	CH ₃	NO ₂	67	92	97	100
13		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		NO ₂	78	85	100	100
14		CH ₃	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		NO ₂	100	100	100	100

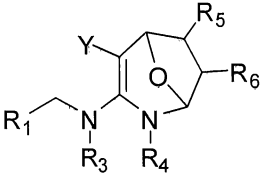
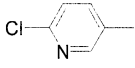
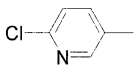
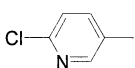
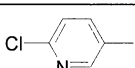
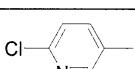
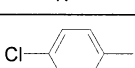
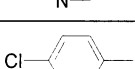
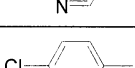
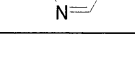
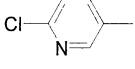
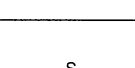
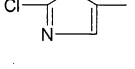
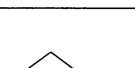
15		C ₂ H ₅	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
16		C ₃ H ₇	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
17		<i>i</i> -C ₃ H ₇	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
18		benzyl	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
19		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CN	90	100	100	100
20		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CN	98	100	100	100
21		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CN	100	100	100	100
22		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CN	73	100	92	100
23		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CN	56	87	87	100
24		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CN	65	83	90	100
25		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	89	87	100	100
26		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
27		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100

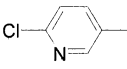
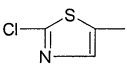
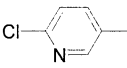
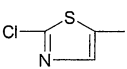
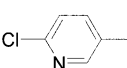
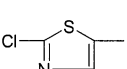
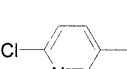
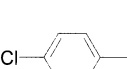
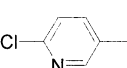
28		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
29		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
30		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	100	100	100	100
31		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	46	77	77	83
32		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	65	61	87	92
33		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	32	50	58	52
34		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	76	88	90	86
35		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	76	90	68	77
36		H	R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	87	97	100	100

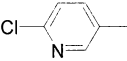
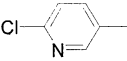
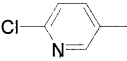
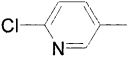
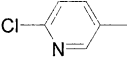
Bảng 2. Hoạt tính trừ sâu của hợp chất có công thức (B)

 (B)								
Hợp chất số	R ₁	R ₃	R ₄	Y	Hoạt tính trừ sâu			
					Rệp Cowpea	Rầy	Sâu cắn gié	Sâu tơ
					Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm
37		C ₂ H ₅	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
38		H	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
39		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		NO ₂	100	100	100	100
40		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		CN	56	87	87	100
41		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		NO ₂	100	100	100	100
42		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		NO ₂	100	100	100	100
43		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		NO ₂	78	87	100	96

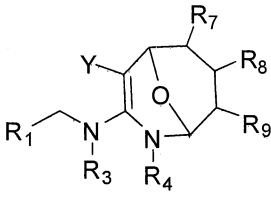
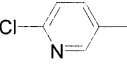
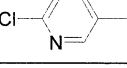
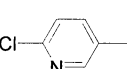
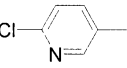
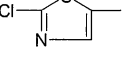
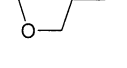
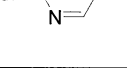
Bảng 3. Hoạt tính trừ sâu của hợp chất có công thức (C)

 (C)										
Hợp chất số	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Y	Hoạt tính trừ sâu			
							Rệp Cowpea	Rầy	Sâu cắn gié	Sâu tơ
							Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm
44		H	CH ₃	H	H	NO ₂	100	100	100	100
45		CH ₃	CH ₃	H	H	NO ₂	100	100	100	100
46		C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	NO ₂	100	100	100	100
47		H	H	H	H	NO ₂	100	100	100	100
48		CH ₃	H	H	H	NO ₂	100	100	100	100
49		C ₂ H ₅	H	H	H	NO ₂	100	100	100	100
50		CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	100	100	100	100
51		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	NO ₂	100	100	100	100
52		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	H	NO ₂	100	100	100	100
53		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	H	NO ₂	100	100	100	100
54		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	H	NO ₂	100	100	100	100
55		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		CH ₃	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
56		R ₃ và R ₄ cùng với		CH ₃	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100

		nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -							
57		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	NO ₂	100	100	100	100
58		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	F	F	NO ₂	100	100	100	100
59		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	F	F	NO ₂	100	100	100	100
60		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	F	F	NO ₂	100	100	100	100
61		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	NO ₂	65	75	76	35
62		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	NO ₂	75	50	89	33
63		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	NO ₂	37	76	53	87
64		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	CN	96	56	100	100
65		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	CN	80	86	98	100
66		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	CN	37	44	50	41
67		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H	CH ₃ O	NO ₂	100	100	100	100
68		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H	C ₂ H ₅ O	NO ₂	100	100	100	100
69		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành	CH ₃ O	H	NO ₂	100	100	100	100

		-CH ₂ -CH ₂ -							
70		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	C_2H_5 O	H	NO ₂	100	100	100	100
71		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	NO ₂	100	100	100	100
72		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	NO ₂	100	100	100	100
73		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H		NO ₂	100	100	100	100
74		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -	H		NO ₂	100	100	100	100

Bảng 4. Hoạt tính trừ sâu của hợp chất có công thức (D)

 (D)									
Hợp chất số	R ₁	R ₃	R ₄	R ₇ , R ₈ , R ₉	Y	Hoạt tính trừ sâu			
						Rệp Cowpea	Rầy	Sâu cắn gié	Sâu tơ
						Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm	Tử vong (100%) 500ppm
75		C ₂ H ₅	CH ₃	H	NO ₂	100	100	100	100
76		H	CH ₃	H	NO ₂	100	100	100	100
77		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	NO ₂	100	100	100	100
78		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	CN	56	87	87	100
79		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	NO ₂	100	100	100	100
80		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -		H	NO ₂	100	100	100	100
81		R ₃ và R ₄ cùng với nhau tạo thành -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		H	NO ₂	78	87	100	96

Ví dụ 15

Điều chế chế phẩm trừ sâu chứa hoạt chất theo sáng chế

(a) Huyền phù có tính dầu

Các hợp phần sau đây được điều chế: 25% trọng lượng hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất 1-73; 5% trọng lượng polyoxyetylen sorbital hexaoleat và 70% trọng lượng dầu hydrocarbon béo bậc cao. Tất cả hợp phần được nghiền trong máy nghiền cát cho đến khi các hạt rắn giảm đến nhỏ hơn

khoảng 5 micromet. Huyền phù nhót thu được có thể được sử dụng trực tiếp hoặc có thể được sử dụng sau khi nó được tạo nhũ tương trong nước.

(b) Huyền phù trong nước

Các hợp phần sau đây được điều chế: 25% trọng lượng hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất 1-73; 3% trọng lượng hydrat attapulagit; 10% trọng lượng canxi lignosulphonat; 0,5% trọng lượng natri dihydro phosphat và 61,5% trọng lượng nước. Tất cả hợp phần được nghiền trong máy nghiền cuộn cho đến khi các hạt rắn giảm đến nhỏ hơn khoảng 10 micromet. Huyền phù trong nước có thể được sử dụng trực tiếp.

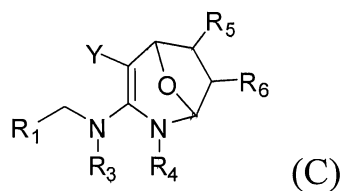
(c) Chế phẩm môi

Các hợp phần sau đây được điều chế: 0,1-10% trọng lượng hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất 1-73; 80% trọng lượng bột mì và 19,9-10% trọng lượng mật đường. Tất cả hợp phần được trộn kỹ và được tạo hình dạng theo nhu cầu. Môi có thể ăn có thể được ăn qua đường miệng hoặc được phân phát đến gia đình hoặc khu công nghiệp như nhà bếp, bệnh viện, nhà kho và khu vực ngoài trời bị nhiễm bởi côn trùng gây hại cho sức khỏe cộng đồng.

Ngoài ra, sẽ thích hợp rằng, theo phần mô tả trên đây của sáng chế, chuyên gia trong lĩnh vực này có thể thực hiện các thay đổi hoặc biến đổi khác nhau theo sáng chế, và các thể tương đương vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân cis-trans hoặc muối nông hóa dụng của nó,



trong đó:

R_1 là hợp chất dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa nguyên tử nitơ, oxy và/hoặc lưu huỳnh, hợp chất dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế halo chứa nguyên tử nitơ, oxy và/hoặc lưu huỳnh, phenyl được thế hoặc không được thế, trong đó các phần tử thế là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, C_{1-4} halo-alkyl hoặc C_{1-4} clo-alkoxyl;

R_3 và R_4 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, allyl, benzyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-cacbonyl, phenoxycacbonyl, C_{2-6} alkynyl-cacbonyl, C_{2-3} alkenyl-cacbonyl, C_{3-6} xycloalkyl-cacbonyl, nhóm benzoyl không được thế hoặc nhóm benzoyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halo-alkyl, C_{1-4} alkoxy hoặc C_{1-4} alkyl-cacbonyl, furan cacbonyl hoặc N,N-dimetyl cacbonyl; hoặc R_3 và R_4 cùng với nhau tạo thành $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-XR-CH_2-$, trong đó X là nguyên tử khác loại; R là phần tử thế đối với X và được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, allyl, benzyl, phenyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-cacbonyl, phenoxycacbonyl, C_{2-6} alkynyl-cacbonyl, C_{2-3} alkenyl-cacbonyl, C_{3-6} xycloalkyl-cacbonyl, nhóm benzoyl không được thế hoặc nhóm benzoyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, C_{1-4} halo-alkyl, C_{1-8} alkyl no hoặc không no hoặc alkoxy, hoặc C_{1-4} alkyl-cacbonyl, furan cacbonyl hoặc N,N-dimetyl cacbonyl;

R_5 và R_6 là H, C_{1-4} alkyl no hoặc không no, halogen, C_{1-8} alkoxy no hoặc không no, C_{1-4} halo-alkoxy no hoặc không no, C_{1-4} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-este, C_{1-4} alkyl-sulfonyl, phenyl hoặc benzyl; và

Y là nitro, xyano, triflometyl, trifloaxetyl, hoặc triflometylsulfonyl.

2. Hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_1 được chọn từ pyridyl, thiazolyl, pyrimidinyl, tetrahydrofuryl, oxazolyl, hoặc các nhóm được halogen hóa của nó.

3. Hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_3 và R_4 là H, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R_3 và R_4 cùng với nhau tạo thành $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

4. Hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_5 và R_6 là H, C_{1-2} alkyl no hoặc không no, halogen, C_{1-4} alkoxyl no hoặc không no, C_{1-2} halo-alkoxyl no hoặc không no, nhóm C_{1-4} alkyl-este ($RCOO-$), C_{1-2} alkyl-sulfonyl hoặc nhóm triflometansulfonyl este.

5. Hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng của nó theo điểm 1, trong đó Y là nhóm nitro hoặc nhóm xyano.

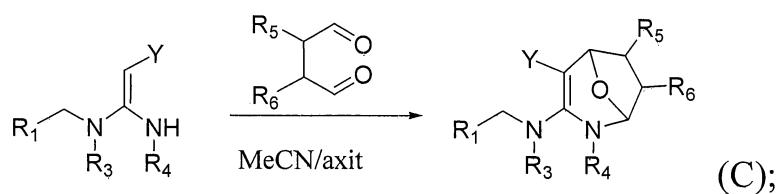
6. Chế phẩm nông hóa bao gồm:

(a) từ 0,001 đến 99,99% trọng lượng hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó, chất đồng phân cis-trans, muối nông hóa dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc hỗn hợp của chúng; và

(b) chất mang hoặc chất phụ trợ nông hóa dụng.

7. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (C), chất đồng phân quang học của nó hoặc chất đồng phân cis-trans, hoặc muối nông hóa dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phương pháp này bao gồm:

với sự có mặt của chất xúc tác axit, phản ứng sau đây được thực hiện ở 0 đến 60°C trong axetonitril, nhờ đó tạo thành hợp chất (C):



trong đó R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 và Y là như được xác định trong điểm 1.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phản ứng nêu trên được thực hiện ở nhiệt độ từ 10 đến 50°C trong 2 đến 24 giờ.