



(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)



1-0023723

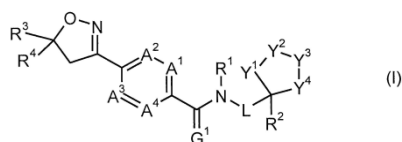
(51)⁷ C07D 413/12; C07D 419/12; C07D
413/14

(13) B

(21) 1-2012-01497 (22) 01/12/2010
(86) PCT/EP2010/068605 01/12/2010 (87) WO2011/067272 09/06/2011
(30) 09177640.1 01/12/2009 EP; 10186537.6 05/10/2010 EP
(45) 25/05/2020 386 (43) 25/01/2013 298A
(73) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland
(72) CASSAYRE, Jérôme Yves (FR); RENOLD, Peter (CH); EL QACEMI, Myriem
(FR); PITTERNA, Thomas (AT); TOUEG, Julie Clementine (FR)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT DIỆT CÔN TRÙNG TRÊN CƠ SỞ DẪN XUẤT ISOXAZOLIN, CHẾ
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP CHỐNG LẠI VÀ/HOẶC
KIỂM SOÁT SINH VẬT GÂY HẠI

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



trong đó A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, Y¹, Y², Y³, Y⁴, R¹, R², R³, và R⁴ như được định nghĩa theo điểm 1; hoặc muối hoặc N-oxit của chúng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất có công thức (I), các chế phẩm chứa chúng và phương pháp chống lại và/hoặc kiểm soát sinh vật gây hại là côn trùng, ve bét, giun tròn và động vật thân mềm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số benzamit isoxazolin, quy trình và các hợp chất trung gian để điều chế chúng, các chế phẩm diệt côn trùng, diệt ve bét, diệt giun tròn và diệt động vật thân mềm chứa chúng và phương pháp chống lại và kiểm soát sinh vật gây hại là côn trùng, ve bét, giun tròn và động vật thân mềm.

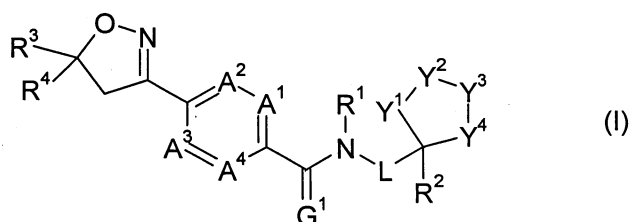
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số các chất dẫn xuất isoxazolin có đặc tính diệt côn trùng được bộc lộ, ví dụ, trong EP 1,731,512, US 2007/066617, JP 2007/008914, JP 2007/016017, WO 07/026965, JP 2007/106756, WO 07/070606, WO 07/074789 và WO 07/075459.

Hiện nay, người ta đã phát hiện ra một cách đáng ngạc nhiên rằng một số isoxazolin mới có đặc tính diệt côn trùng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A^1 , A^2 , A^3 và A^4 độc lập với nhau là C-H, C- R^5 , hoặc nitơ;

G^1 là oxy hoặc lưu huỳnh;

L là liên kết đơn hoặc C₁-C₈alkylen;

R¹ là hydro, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈alkylcarbonyl-, C₁-C₈alkoxy, C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkyl, hoặc C₁-C₈alkoxycarbonyl-;

R² là hydro, C₁-C₈haloalkyl hoặc C₁-C₈alkyl;

R³ là C₁-C₈haloalkyl;

R⁴ là aryl hoặc aryl được thế bởi một đến ba R⁶, hoặc R⁴ là heteroxyclyl hoặc heteroxyclyl được thế bởi một đến ba R⁶;

mỗi R⁵ độc lập là halogen, xyano, nitro, C₁-C₈alkyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₁-C₈haloalkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈haloalkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₂-C₈haloalkynyl, C₁-C₈alkoxy, C₁-C₈haloalkoxy, C₁-C₈alkoxycarbonyl-, hoặc hai R⁵ trên nguyên tử cacbon liền nhau cùng tạo thành cầu -CH=CH-CH=CH- hoặc cầu -N=CH-CH=CH-;

mỗi R⁶ độc lập là halogen, xyano, nitro, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈haloalkyl, C₁-C₈alkoxy, hoặc C₁-C₈haloalkoxy;

Y¹ là CR⁷R⁸ hoặc C=O;

Y², Y³ và Y⁴ độc lập là CR⁷R⁸, C=O, N-R⁹, O, S, SO hoặc SO₂;

trong đó ít nhất hai nguyên tử liền nhau của vòng trong vòng được tạo bởi Y¹, Y², Y³ và Y⁴ là nguyên tử khác loại;

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là hydro, halogen, C₁-C₈alkyl, hoặc C₁-C₈haloalkyl;

mỗi R⁹ độc lập là hydro, xyano, xyano-C₁-C₈alkyl, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈haloalkyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₃-C₈xycloalkyl khi một nguyên tử cacbon được thay thế bởi O, S, S(O) hoặc SO₂, hoặc C₃-C₈xycloalkyl-C₁-C₈alkyl, C₃-C₈xycloalkyl-C₁-C₈alkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl được thay thế bởi O, S, S(O) hoặc SO₂, hoặc C₃-C₈xycloalkyl-C₁-C₈haloalkyl, C₁-C₈hydroxyalkyl, C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈haloalkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₂-C₈haloalkynyl, phenyl, phenyl được thế bởi một đến ba R¹⁰, phenyl-C₁-C₄alkyl, phenyl-C₁-C₄alkyl trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R¹⁰, heteroaryl-C₁-C₄alkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl-C₁-C₄alkyl có 5 đến 6 cạnh trong đó gốc heteroaryl được thế bởi một đến ba R¹⁰, hoặc C₁-C₄alkyl-(C₁-C₄alkyl-O-N=C)-CH₂-;

mỗi R^{10} độc lập là halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy, hoặc C_1 - C_8 haloalkoxy;

hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hình học hoặc quang học khác nhau hoặc các dạng hỗn biến. Sáng chế bao hàm toàn bộ các chất đồng phân và các chất hỗn biến này và hỗn hợp của chúng theo tất cả các tỷ lệ cũng như các dạng đồng vị như các hợp chất được đơteri hóa.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hơn nguyên tử cacbon không đối xứng, ví dụ, trong nhóm $-CR^3R^4-$ hoặc ở cacbon $LR^2Y^1Y^4$ và có thể tồn tại là các chất đồng phân đối ảnh (hoặc là các cặp các chất đồng phân không đối quang) hoặc là hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, khi nhóm Y bất kỳ là SO, các hợp chất theo sáng chế là sulfoxit, mà cũng có thể tồn tại dưới hai dạng chất đồng phân đối ảnh.

Mỗi gốc alkyl hoặc là một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn (như alkoxy, alkylcarbonyl, hoặc alkoxycarbonyl) là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, prop-2-yl, *n*-butyl, but-2-yl, 2-metyl-prop-1-yl hoặc 2-metyl-prop-2-yl. Tốt hơn nếu, các nhóm alkyl là các nhóm C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn nữa là các nhóm C_1 - C_4 alkyl và tốt nhất là các nhóm C_1 - C_3 alkyl.

Các gốc alkenyl có thể có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các gốc alkenyl, khi thích hợp, có thể hoặc là cấu hình (*E*)- hoặc là cấu hình (*Z*)-. Các ví dụ là vinyl và allyl. Các nhóm alkenyl tốt hơn là nhóm C_2 - C_6 alkenyl, tốt hơn nữa là nhóm C_2 - C_4 alkenyl và tốt nhất là nhóm C_2 - C_3 alkenyl.

Các gốc alkynyl có thể có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ là etynyl và propargyl. Các nhóm alkynyl tốt hơn là nhóm C_2 - C_6 alkynyl, tốt hơn nữa là nhóm C_2 - C_4 alkynyl và tốt nhất là nhóm C_2 - C_3 alkynyl.

Halogen là flo, clo, brom hoặc iot.

Các nhóm haloalkyl (hoặc là một mình hoặc là một phần của nhóm lớn hơn, như haloalkoxy) là các nhóm alkyl mà được thế bởi một hoặc nhiều hơn nhóm này hoặc các nguyên tử halogen khác nhau và là, ví dụ, triflometyl, clodiflometyl, 2,2,2-triflo-etyl hoặc 2,2-diflo-etyl.

Các nhóm haloalkenyl là các nhóm alkenyl, tương ứng, được thế bởi một hoặc nhiều hơn nhóm này hoặc các nguyên tử halogen khác nhau và là, ví dụ, 2,2-diflovinyl hoặc 1,2-diclo-2-flo-vinyl.

Các nhóm haloalkynyl là các nhóm alkynyl, tương ứng, được thế bởi một hoặc nhiều hơn các nhóm này hoặc các nguyên tử halogen khác nhau và là, ví dụ, 1-clo-prop-2-ynyl.

Trong bản mô tả này thuật ngữ "aryl" đề cập đến hệ vòng mà có thể là đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Các ví dụ về các vòng này bao gồm phenyl, naphtalenyl, antraxenyl, indenyl hoặc phenantrenyl. Nhóm aryl được ưu tiên là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến hệ vòng thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại và chứa hoặc là vòng đơn hoặc là hai hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Tốt hơn là, các vòng đơn sẽ chứa đến ba nguyên tử khác loại và các hệ hai vòng chứa đến bốn nguyên tử khác loại mà tốt hơn là được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm đơn vòng (có 5 đến 6 cạnh) bao gồm pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, và thiadiazolyl. Các ví dụ về các nhóm hai vòng bao gồm quinolinyl, xinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, benzothiophenyl, và benzothiadiazolyl. Các nhóm heteroaryl đơn vòng là được ưu tiên, tốt hơn là các vòng đơn vòng chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, ví dụ pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tốt hơn là pyridyl, pyrazolyl, furanyl, thiophenyl, thiazolyl, pyridyl là được ưu tiên nhất.

Thuật ngữ "heterocyclyl" được xác định là bao gồm heteroaryl và thêm các chất tương tự không bão hòa hoặc một phần không bão hòa của chúng.

Các giá trị được ưu tiên của A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và R^{10} , là, với kết hợp bất kỳ, như được liệt kê dưới đây.

Tốt hơn nếu không nhiều hơn hai trong số A^1 , A^2 , A^3 và A^4 là nitơ.

Tốt hơn nếu A^1 là C-H hoặc C- R^5 , tốt nhất A^1 là C- R^5 .

Tốt hơn nếu A^2 là C-H hoặc C- R^5 , tốt nhất A^2 là C-H.

Tốt hơn nếu A^3 là C-H hoặc N, tốt nhất A^3 là C-H.

Tốt hơn nếu A^4 là C-H hoặc N, tốt nhất A^4 là C-H.

Tốt hơn nếu G^1 là oxy.

Tốt hơn nếu L là liên kết đơn hoặc C_1 - C_4 alkylen. Tốt hơn nữa L là liên kết đơn hoặc CH_2 , tốt nhất là liên kết đơn.

Tốt hơn nếu R^1 là hydro, metyl, etyl, metylcarbonyl-, hoặc metoxycarbonyl-, tốt hơn nữa là hydro, metyl hoặc etyl, còn tốt hơn nữa là hydro hoặc metyl, tốt nhất là hydro.

Tốt hơn nếu R^2 là hydro hoặc metyl, tốt nhất là hydro.

Tốt hơn nếu R^3 là clodiflometyl hoặc triflometyl, tốt nhất là triflometyl.

Tốt hơn nếu R^4 là aryl hoặc aryl được thế bởi một đến ba R^6 , tốt hơn nữa R^4 là phenyl hoặc phenyl được thế bởi một đến ba R^6 , còn tốt hơn nữa R^4 là phenyl được thế bởi một đến ba R^6 , tốt hơn nữa R^4 là 3,5-bis-(triflometyl)-phenyl, 3-clo-5-triflometyl-phenyl, 3-bromo-5-triflometyl-phenyl, 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-diclo-phenyl, 3,4-diclo-phenyl, 3-triflometyl-phenyl, 4-bromo-3,5-diclophenyl, 4-flo-3,5-diclophenyl hoặc 3,4,5-triclo-phenyl, còn tốt hơn nữa R^4 là 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-diclo-phenyl, 3,5-bis-(triflometyl)-phenyl, 4-bromo-3,5-diclophenyl, hoặc 3,4,5-triclo-phenyl, tốt nhất R^4 là 3,5-diclo-phenyl.

Tốt hơn nếu là mỗi R^5 độc lập là halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, hoặc hai R^5 trên nguyên tử cacbon liên nhau cùng tạo thành cầu $-CH=CH-CH=CH-$, tốt hơn nữa là halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, còn tốt hơn nữa là bromo, clo, flo, xyano, nitro, metyl, etyl, triflometyl, xyclopropyl, vinyl, thậm chí còn tốt hơn nữa là bromo, clo, flo, xyclopropyl, triflometyl, vinyl, hoặc metyl, tốt nhất là clo, flo, hoặc metyl.

Tốt hơn nếu là mỗi R^6 độc lập là bromo, clo, flo, xyano, nitro, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, tốt hơn nữa là clo, flo, xyano, nitro, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, hoặc triflometoxy, tốt nhất là bromo, clo, hoặc triflometyl.

Tốt hơn nếu Y^1 là CR^7R^8 .

Tốt hơn nếu là hai trong số Y^2 , Y^3 và Y^4 trong tạo nhóm $-Y^2-Y^3-Y^4-$ cùng là $-S-S-$, $-S-SO-$, $-SO-SO-$, $-SO-SO_2-$, $-SO_2-SO_2-$, $-O-N(-R^9)-$, $-O-S-$, $-O-SO-$, $-O-SO_2-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-S-$, $-N(-R^9)-S(O)-$, hoặc $-N(-R^9)-SO_2-$, tốt hơn nữa là $-S-S-$, $-O-N(-R^9)-$, $-O-SO-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-S$, $-N(-R^9)-S(O)-$ hoặc $-N(-R^9)-SO_2$.

Tạo nhóm $-Y^2-Y^3-Y^4-$ có thể được chọn từ $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-O-S-$, $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-S-O-$, $-C(R^7)(R^8)-S-S-$, $-C(R^7)(R^8)-S-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-S-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-S-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-S-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO_2-$, $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-S-$, $-C(=O)-N(-R^9)-SO-$, $-C(=O)-N(-R^9)-SO_2-$, $-C(=O)-O-N(-R^9)-$, $-C(=O)-O-S-$, $-C(=O)-O-SO-$, $-C(=O)-O-SO_2-$, $-C(=O)-S-N(-R^9)-$, $-C(=O)-S-O-$, $-C(=O)-S-S-$, $-C(=O)-S-SO-$, $-C(=O)-S-SO_2-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-S-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-SO-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-SO_2-$, $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)$, $-N(-R^9)-O-C(=O)-$, $-N(-R^9)-O-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-O-S-$, $-N(-R^9)-O-SO-$, $-N(-R^9)-O-SO_2-$, $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)$, $-N(-R^9)-S-C(=O)-$, $-N(-R^9)-S-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-S-O-$, $-N(-R^9)-S-S-$, $-N(-R^9)-S-SO-$, $-N(-R^9)-S-SO_2-$, $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)$, $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO-O-$, $-N(-R^9)-SO-S-$, $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)$, $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO_2-O-$, $-N(-R^9)-SO_2-S-$, $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-O-N(-R^9)-C(=O)-$, $-O-N(-R^9)-S-$, $-O-N(-R^9)-SO-$, $-O-N(-R^9)-SO_2-$, $-N(-R^9)-O-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-O-S-$, $-N(-R^9)-O-SO-$, $-N(-R^9)-O-SO_2-$, $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-S-C(=O)-$, $-N(-R^9)-S-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-S-O-$, $-N(-R^9)-S-S-$, $-N(-R^9)-S-SO-$, $-N(-R^9)-S-SO_2-$, $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO-O-$, $-N(-R^9)-SO-S-$, $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO_2-O-$, $-N(-R^9)-SO_2-S-$, $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-S-N(-R^9)-C(=O)-$, $-S-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-S-N(-R^9)-O-$, $-S-N(-R^9)-S-$, $-S-N(-R^9)-SO-$, $-S-N(-R^9)-SO_2-$, $-S-O-C(R^7)(R^8)-$, $-S-O-C(=O)-$, $-S-O-N(-R^9)-$, $-S-S-C(R^7)(R^8)-$, $-S-S-C(=O)-$, $-S-S-S-$, $-S-SO-C(R^7)(R^8)-$, $-S-SO-C(=O)-$, $-S-SO_2-C(R^7)(R^8)-$, $-S-SO_2-C(=O)-$, $-SO-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-SO-N(-R^9)-C(=O)-$, $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-SO-N(-R^9)-O-$, $-SO-N(-R^9)-S-$, $-SO-N(-R^9)-SO-$, $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$, $-SO-O-C(=O)-$, $-SO-S-C(R^7)(R^8)-$, $-SO-S-$

$C(=O)-$, $-SO-S-N(-R^9)-$, $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-SO_2-N(-R^9)-C(=O)-$, $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-SO_2-N(-R^9)-O-$, $-SO_2-N(-R^9)-S-$, $-SO_2-N(-R^9)-SO_2-$, $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ và $-SO_2-O-C(=O)-$.

Tốt hơn nếu tạo nhóm $-Y^2-Y^3-Y^4-$ được chọn từ $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-S-S-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-S-$, $-C(=O)-O-N(-R^9)-$, $-C(=O)-S-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$, $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-O-C(=O)-$, $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO_2-O-$, $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-O-N(-R^9)-C(=O)-$, $-O-N(-R^9)-SO-$, $-O-N(-R^9)-SO_2-$, $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO-O-$, $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-SO_2-O-$, $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-S-N(-R^9)-C(=O)-$, $-S-S-C(R^7)(R^8)-$, $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$, $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-SO_2-N(-R^9)-O-$ và $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$. Tốt hơn nữa là tạo nhóm $-Y^2-Y^3-Y^4-$ được chọn từ $-O-N(-R^9)-C(=O)-$, $-S-S-C(R^7)(R^8)-$, $-S-SO-C(R^7)(R^8)-$, $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$, $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, $-O-SO-O-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2$, $-N(-R^9)-SO_2-O-$, $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ và $-N(-R^9)-SO-O-$, còn tốt hơn nữa là từ $-O-N(-R^9)-C(=O)-$, $-S-S-C(R^7)(R^8)-$, $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ và $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, còn tốt hơn nữa là $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ và $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$.

Theo một phương án Y^2 hoặc Y^4 là CR^7R^8 hoặc $C=O$. Theo phương án này tạo nhóm $-Y^2-Y^3-Y^4-$ tốt hơn là được chọn từ $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$, $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$, $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$, $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-S-S-$, $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$, $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$, $-C(=O)-N(-R^9)-O-$, $-C(=O)-N(-R^9)-S-$, $-C(=O)-O-N(-R^9)-$, $-C(=O)-S-N(-R^9)-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$, $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$, $-N(-R^9)-O-C(=O)-$, $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$,

-N(-R⁹)-SO₂-C(R⁷)(R⁸)-, -O-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)-, -O-N(-R⁹)-C(=O)-, -N(-R⁹)-S-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-SO-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-SO₂-C(R⁷)(R⁸)-, -S-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸), -S-N(-R⁹)-C(=O), -S-S-C(R⁷)(R⁸)-, -SO-O-C(R⁷)(R⁸)-, -SO₂-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)-, và -SO₂-O-C(R⁷)(R⁸)-. Tốt hơn nữa là tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- được chọn từ -S-S-C(R⁷)(R⁸)-, -O-N(-R⁹)-C(=O)-, -C(=O)-N(-R⁹)-O-, -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-, -C(R⁷)(R⁸)-S-S-, -O-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-O-C(R⁷)(R⁸)-, -SO-O-C(R⁷)(R⁸)- và -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-. Tốt hơn nữa là tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- được chọn từ -S-S-C(R⁷)(R⁸)-, -O-N(-R⁹)-C(=O)-, -C(=O)-N(-R⁹)-O-, -SO-O-C(R⁷)(R⁸)- và -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-. Tốt hơn nữa là tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- là -O-N(-R⁹)-C(=O)- hoặc -SO-O-C(R⁷)(R⁸)-.

Theo một phương án Y² hoặc Y⁴ là C=O. Theo phương án này tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- tốt hơn là được chọn từ -C(=O)-N(-R⁹)-N(-R⁹)-, -C(=O)-N(-R⁹)-O-, -C(=O)-N(-R⁹)-S-, -C(=O)-O-N(-R⁹)-, -C(=O)-S-N(-R⁹)-, -N(-R⁹)-N(-R⁹)-C(=O)-, -N(-R⁹)-O-C(=O)-, -O-N(-R⁹)-C(=O)- và -S-N(-R⁹)-C(=O). Tốt hơn nữa là tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- được chọn từ -O-N(-R⁹)-C(=O)- và -C(=O)-N(-R⁹)-O-.

Theo một phương án Y² hoặc Y⁴ là CR⁷R⁸. Theo phương án này tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- tốt hơn là được chọn từ -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-N(-R⁹)-, -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-, -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-S-, -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-SO₂-, -C(R⁷)(R⁸)-O-N(-R⁹)-, -C(R⁷)(R⁸)-O-SO-, -C(R⁷)(R⁸)-O-SO₂-, -C(R⁷)(R⁸)-S-N(-R⁹)-, -C(R⁷)(R⁸)-S-S-, -C(R⁷)(R⁸)-SO-O-, -C(R⁷)(R⁸)-SO₂-N(-R⁹)-, -C(R⁷)(R⁸)-SO₂-O-, -N(-R⁹)-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-O-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-S-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-SO₂-C(R⁷)(R⁸)-, -O-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-S-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-SO-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-SO₂-C(R⁷)(R⁸)-, -S-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸), -S-S-C(R⁷)(R⁸)-, -SO-O-C(R⁷)(R⁸)-, -SO₂-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)- và -SO₂-O-C(R⁷)(R⁸)-. Tốt hơn nữa là tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- được chọn từ -S-S-C(R⁷)(R⁸)-, -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-, -C(R⁷)(R⁸)-S-S-, -O-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)-, -N(-R⁹)-O-C(R⁷)(R⁸)-, -SO-O-C(R⁷)(R⁸)- và -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-. Tốt hơn nữa là tạo nhóm Y²-Y³-Y⁴- được chọn từ -S-S-C(R⁷)(R⁸)-, -SO-O-C(R⁷)(R⁸)- và -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O-.

Theo một phương án Y² và Y⁴ độc lập là N-R⁹, O, S, SO hoặc SO₂. Theo phương án này tạo nhóm -Y²-Y³-Y⁴- tốt hơn là được chọn từ -N(-R⁹)-SO-N(-R⁹)-, -N(-R⁹)-SO₂-N(-R⁹)-, -N(-R⁹)-SO₂-O-, -O-N(-R⁹)-SO-, -O-N(-R⁹)-SO₂-, -N(-R⁹)-SO-N(-R⁹)-, -N(-R⁹)-SO-O-, -N(-R⁹)-SO₂-N(-R⁹)-, -N(-R⁹)-SO₂-O-, -SO-N(-R⁹)-N(-R⁹)-,

$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)-\text{N}(\text{R}^9)-$ và $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)-\text{O}-$. Tốt hơn nữa là tạo nhóm $\text{Y}^2-\text{Y}^3-\text{Y}^4-$ được chọn từ $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)-$ và $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{O}-$. Tốt hơn nữa là tạo nhóm $-\text{Y}^2-\text{Y}^3-\text{Y}^4-$ được chọn từ $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)-$, và $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)-$.

Theo một phương án Y^1 là CR^7R^8 hoặc $\text{C}=\text{O}$; Y^2 và Y^3 độc lập là CR^7R^8 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{N}-\text{R}^9$, O , S , SO hoặc SO_2 ; Y^4 là CR^7R^8 , $\text{C}=\text{O}$, SO hoặc SO_2 . Tốt hơn nếu Y^2 và Y^3 độc lập là $\text{N}-\text{R}^9$, O , S , SO , SO_2 . Tốt hơn nếu Y^2 và Y^3 độc lập là $\text{N}-\text{R}^9$, O hoặc S . Tốt hơn nếu Y^2 là O hoặc S . Tốt hơn nữa là Y^2 là O . Tốt hơn nếu Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$. Tốt hơn nếu Y^4 là $\text{C}=\text{O}$. Tốt hơn nếu Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$ và Y^4 là $\text{C}=\text{O}$. Tốt hơn nếu Y^2 là O , Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$ và Y^4 là $\text{C}=\text{O}$. Tốt hơn nếu Y^1 là CR^7R^8 , Y^2 là O , Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$ và Y^4 là $\text{C}=\text{O}$.

Theo một phương án Y^1 là CR^7R^8 , Y^2 và Y^3 độc lập là $\text{N}-\text{R}^9$, O , S , SO hoặc SO_2 và Y^4 là CR^7R^8 , $\text{C}=\text{O}$, SO hoặc SO_2 .

Theo một phương án Y^1 là CR^7R^8 , Y^2 là $\text{N}-\text{R}^9$, O , S , SO hoặc SO_2 , Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$, và Y^4 là CR^7R^8 , $\text{C}=\text{O}$, SO hoặc SO_2 , tốt hơn nếu Y^1 là CR^7R^8 , Y^2 là O hoặc S , Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$, và Y^4 là $\text{C}=\text{O}$, tốt hơn nếu Y^1 là CR^7R^8 , Y^2 là O , Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$, và Y^4 là $\text{C}=\text{O}$.

Theo một phương án Y^1 là CR^7R^8 , Y^2 là $\text{N}-\text{R}^9$, O , S , SO hoặc SO_2 , Y^3 là O hoặc S , Y^4 là $\text{C}=\text{O}$, SO , hoặc SO_2 .

Theo một phương án Y^1 là $\text{C}=\text{O}$, Y^2 là $\text{N}-\text{R}^9$ hoặc O , Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$, Y^4 là $\text{C}=\text{O}$, SO , hoặc SO_2 .

Theo một phương án Y^1 là CR^7R^8 , $\text{C}=\text{O}$, Y^2 là CR^7R^8 , $\text{C}=\text{O}$, Y^3 là $\text{N}-\text{R}^9$, O hoặc S , và Y^4 là SO , hoặc SO_2 .

Tốt hơn nếu Y^4 là CR^7R^8 hoặc $\text{C}=\text{O}$ khi L là liên kết, ví dụ tạo nhóm $-\text{Y}^2-\text{Y}^3-\text{Y}^4-$ là $-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$, $-\text{SO}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ hoặc $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(=\text{O})-$, tốt hơn nữa là $-\text{SO}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ hoặc $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(=\text{O})-$.

Tốt hơn nếu khi Y^4 là nguyên tử khác loại, L là C_1-C_4 alkylen.

Tốt hơn nếu khi Y^4 là NR^9 , L là C_1-C_4 alkylen, khi đó Y^3 tốt hơn là NR^9 , O , S , SO hoặc SO_2 .

Tốt hơn nếu khi Y^4 là O , L là C_1-C_4 alkylen, khi đó Y^3 tốt hơn là NR^9 .

Theo tất cả các phương án, ít nhất hai nguyên tử liền nhau của vòng trong vòng được tạo bởi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là nguyên tử khác loại. Tốt hơn nếu vòng được tạo bởi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 không chứa hai nguyên tử oxy liền nhau. Trong một số trường hợp, có thể không nhiều hơn một nguyên tử vòng oxy trong vòng được tạo bởi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 . Các phương án đề xuất các giá trị Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 có thể được kết hợp với bất kỳ các giá trị, bao gồm các giá trị được ưu tiên, của A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và R^{10} .

Tốt hơn nếu mỗi R^7 độc lập là hydro, hoặc C_1 - C_8 alkyl, tốt nhất là hydro.

Tốt hơn nếu mỗi R^8 độc lập là hydro, hoặc C_1 - C_8 alkyl, tốt nhất là hydro.

Tốt hơn nếu cả R^7 và R^8 là hydro.

Tốt hơn nếu mỗi R^9 độc lập là hydro, xyano- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycoloalkyl được thay thế bởi O, S, S(O) hoặc SO_2 , hoặc C_3 - C_8 xycoloalkyl- C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycoloalkyl- C_1 - C_8 alkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycoloalkyl được thay thế bởi O, S, S(O) hoặc SO_2 , hoặc C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 hydroxyalkyl, C_1 - C_8 hydroxyalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl hoặc phenyl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có 5 đến 6 cạnh trong đó gốc heteroaryl được thế bởi một đến ba R^{10} ; tốt hơn nữa là mỗi R^9 độc lập là hydro, xyano- C_1 - C_8 alkyl-, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycoloalkyl, C_3 - C_8 xycoloalkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycoloalkyl được thay thế bởi O, S, S(O) hoặc SO_2 , hoặc C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 hydroxyalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl hoặc phenyl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có 5 đến 6 cạnh trong đó gốc heteroaryl được thế bởi một đến ba R^{10} ; còn tốt hơn nữa là mỗi R^9 độc lập là hydro, xyano- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycoloalkyl, C_3 - C_6 xycoloalkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycoloalkyl được thay thế bởi O, S, S(O) hoặc SO_2 , hoặc C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, phenyl- CH_2 -alkyl hoặc phenyl- CH_2 - trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , furanyl hoặc furanyl được thế bởi một đến ba R^{10} , triazolyl hoặc triazolyl được thế tùy ý bởi một đến ba R^{10} ; còn tốt hơn nữa là mỗi R^9 độc lập là hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_3 -

C_6 xycloalkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 hydroxyalkyl, C_1 - C_4 alkoxy- C_1 - C_4 alkyl, phenyl- CH_2 -alkyl- hoặc phenyl- CH_2 - trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , furanyl hoặc furanyl được thế bởi một đến ba R^{10} , thietanyl, oxetanyl, oxo-thietanyl, hoặc dioxo-thietanyl; còn tốt hơn nữa là mỗi R^9 độc lập là metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, thietanyl, trifloetyl, difloetyl, alyl, propargyl, xyanometyl, benzyl, benzyl được thế bởi một đến ba R^{10} , hoặc pyridin-metyl- hoặc pyridin-metyl- được thế bởi một đến ba R^{10} . Etyl và trifloetyl được ưu tiên đặc biệt. Heteroaryl tốt hơn là đề cập đến pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thiazolyl, tốt hơn nữa là pyridyl, pyrazolyl, furanyl, thiophenyl hoặc thiazolyl, tốt nhất là pyridyl.

Tốt hơn nếu mỗi R^{10} độc lập là halogen, xiano, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy hoặc C_1 - C_8 haloalkoxy, tốt nhất là, flo, clo, bromo, triflometyl, triflometoxy, xiano hoặc metoxy.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức (I), A^1 , A^2 , A^3 và A^4 độc lập với nhau là C-H, $C-R^5$, hoặc nitơ;

G^1 là oxy hoặc lưu huỳnh;

L là liên kết đơn hoặc C_1 - C_8 alkylen;

R^1 là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkylcarbonyl-, hoặc C_1 - C_8 alkoxycarbonyl-;

R^2 là hydro, hoặc C_1 - C_8 alkyl;

R^3 là C_1 - C_8 haloalkyl;

R^4 là aryl, aryl được thế bởi một đến ba R^6 , hoặc R^4 là heteroxycyl, hoặc heteroxycyl được thế bởi một đến ba R^6 ;

mỗi R^5 độc lập là halogen, xiano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 haloalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 haloalkynyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_1 - C_8 haloalkoxy, C_1 - C_8 alkoxycarbonyl-, hoặc hai R^5 trên nguyên tử cacbon liền nhau cùng tạo thành cầu $-CH=CH-CH=CH-$;

mỗi R^6 độc lập là halogen, xiano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy, hoặc C_1 - C_8 haloalkoxy;

Y^1 là CR^7R^8 hoặc $C=O$;

Y^2 và Y^3 độc lập là CR^7R^8 , $C=O$, $N-R^9$, O , S , SO hoặc SO_2 ;

Y^4 là CR^7R^8 , $C=O$, SO hoặc SO_2 ;

trong đó ít nhất hai nguyên tử liền nhau của vòng trong vòng được tạo bởi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là nguyên tử khác loại;

mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_8 alkyl, hoặc C_1 - C_8 haloalkyl;

mỗi R^9 độc lập là hydro, xyano, xyano- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl khi một nguyên tử cacbon được thay thế bởi O , S , $S(O)$ hoặc SO_2 , C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_8 alkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl được thay thế bởi O , S , $S(O)$ hoặc SO_2 , C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 hydroxyalkyl, C_1 - C_8 alkoxy- C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 haloalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 haloalkynyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , hoặc mỗi R^9 độc lập là heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl có 5 đến 6 cạnh trong đó gốc heteroaryl được thế bởi một đến ba R^{10} ;

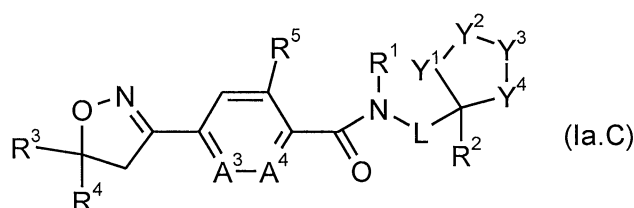
mỗi R^{10} độc lập là halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy, hoặc C_1 - C_8 haloalkoxy, hoặc muối của N-oxit của chúng.

Theo phương án này tốt hơn nếu mỗi R^9 độc lập là hydro, xyano- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 hydroxyalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl hoặc phenyl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , hoặc mỗi R^9 độc lập là heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl hoặc heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc heteroaryl được thế bởi một đến ba R^{10} , còn tốt hơn nữa là mỗi R^9 độc lập là hydro, xyano- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, phenyl- C_1 - C_4 alkyl- hoặc phenyl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc phenyl được thế bởi một đến ba R^{10} , hoặc mỗi R^9 độc lập là heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl hoặc heteroaryl- C_1 - C_4 alkyl trong đó gốc heteroaryl được thế bởi một đến ba R^{10} , còn tốt hơn nữa là mỗi R^9 độc lập là hydro, metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, thietanyl, trifloetyl, difloetyl, alyl, propargyl, xyanometyl, benzyl, benzyl được thế bởi một đến ba R^{10} , hoặc mỗi R^9 độc lập là pyridin-metyl- hoặc pyridin-metyl- được thế bởi một đến ba R^{10} . Theo phương án này, các giá trị được ưu tiên của Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 và R^{10} như được liệt kê ở trên.

Phương án được ưu tiên đề xuất các hợp chất có công thức (Ia.A) trong đó A^1 là $C-R^5$, A^2 , A^3 , và A^4 là $C-H$, R^4 là 3,5-diclo-phenyl, L là liên kết, và G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng.

Phương án được ưu tiên đề xuất các hợp chất có công thức (Ia.B) trong đó A^1 là $C-Me$, A^2 , A^3 , và A^4 là $C-H$, R^4 là 3,5-diclo-phenyl, L là liên kết, và G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng.

Phương án được ưu tiên đề xuất các hợp chất có công thức (Ia.C):



trong đó :

R^2 là hydro hoặc C_1-C_4 alkyl;

R^3 là C_1-C_4 haloalkyl;

R^4 là phenyl, hoặc phenyl được thế bởi một đến ba R^6 ;

R^5 là halogen, nitro, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_4 xycloalkyl, C_2-C_4 alkenyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

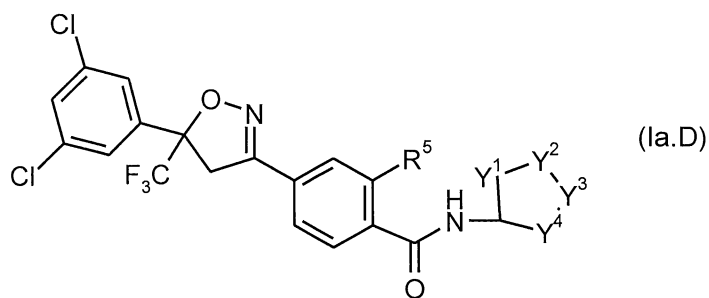
A^3 và A^4 độc lập là $C-H$ hoặc N;

L là liên kết hoặc metylen;

R^1 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 như được định nghĩa cho công thức (I);

trong đó ít nhất hai nguyên tử liền nhau của vòng trong vòng được tạo bởi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là nguyên tử khác loại; hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng. Các giá trị ưu tiên của Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và R^6 như được định nghĩa cho công thức I.

Phương án được ưu tiên đề xuất các hợp chất có công thức (Ia.D):

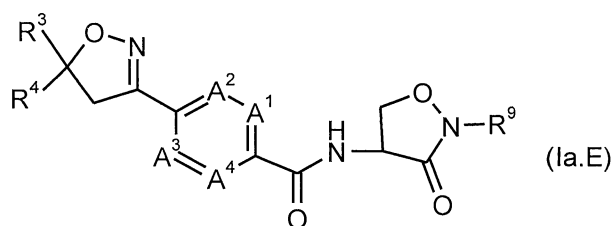


trong đó:

R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 và các giá trị ưu tiên của chúng như được định nghĩa cho công thức (I);

trong đó ít nhất hai nguyên tử liền nhau của vòng trong vòng được tạo bởi Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là nguyên tử khác loại; hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng.

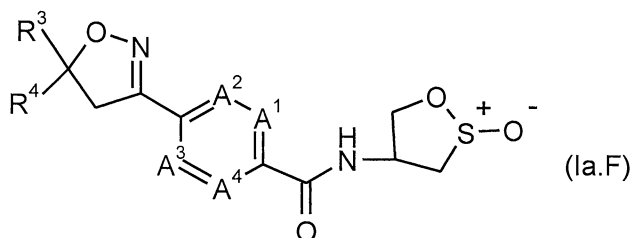
Phương án được ưu tiên nữa đề xuất các hợp chất có công thức (Ia.E):



trong đó:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 và R^9 và các giá trị ưu tiên của chúng như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng. Một số hợp chất trung gian là mới và như thế tạo thành một khía cạnh nữa sáng chế.

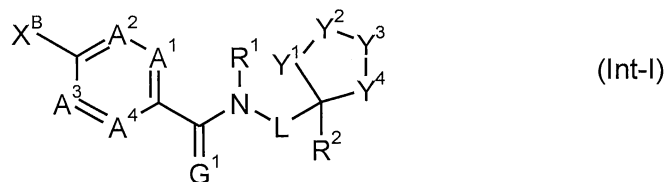
Phương án được ưu tiên nữa đề xuất các hợp chất có công thức (Ia.F):



trong đó:

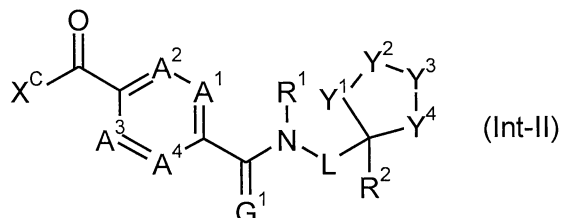
A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 và R^4 và các giá trị ưu tiên của chúng như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng.

Một số hợp chất trung gian là mới và như thế tạo thành một khía cạnh nữa của sáng chế. Một nhóm các hợp chất trung gian mới là các hợp chất có công thức (Int-I):



trong đó A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) và X^B là nhóm rời chuyển, ví dụ halogen, như bromo, hoặc X^B là xyano, formyl, $CH=N-OH$ hoặc axetyl; hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng. Các ưu tiên cho A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là giống như các ưu tiên được nêu cho các phần tử thay thế tương ứng của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, các ưu tiên cho A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 có thể là giống như cho công thức (Ia.A), (Ia.B), (Ia.C), (Ia.D), (Ia.E) hoặc (Ia.F).

Nhóm các hợp chất trung gian mới khác là các hợp chất có công thức (Int-II):

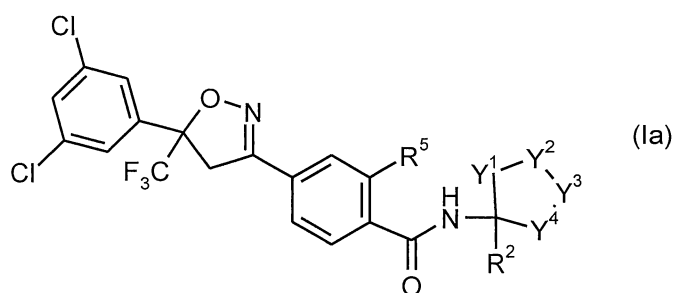


trong đó A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); X^C là CH_2 -halogen, trong đó halogen là, ví dụ, bromo hoặc clo, $CH=C(R^3)R^4$ hoặc $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ trong đó R^3 và R^4 như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); hoặc muối hoặc *N*-oxit của chúng. Các ưu tiên cho A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 là giống như các ưu tiên được nêu cho các phần tử thay thế tương ứng của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, các ưu tiên cho A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 và Y^4 có thể là giống cho công thức (Ia.A), (Ia.B), (Ia.C), (Ia.D), (Ia.E) hoặc (Ia.F).

Các hợp chất trong Bảng 1 đến Bảng 2 dưới đây minh họa các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 1:

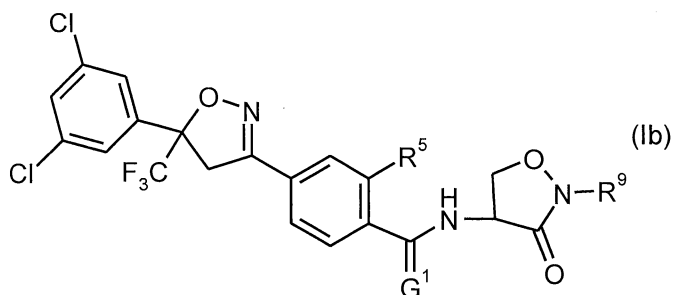
Bảng 1 đề xuất các hợp chất có công thức (Ia) trong đó R^2 là hydro, R^5 là metyl, Y^1 và Y^4 là CH_2 , và R^2 , Y^2 và Y^3 có các giá trị được liệt kê trong bảng dưới đây.



Số hợp chất	R^2	Y^2	Y^3
1.01	H	S	S
1.02	H	S(O)	S

Bảng 2:

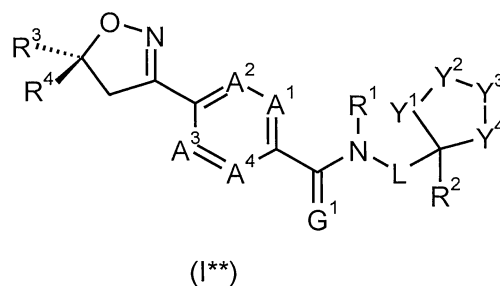
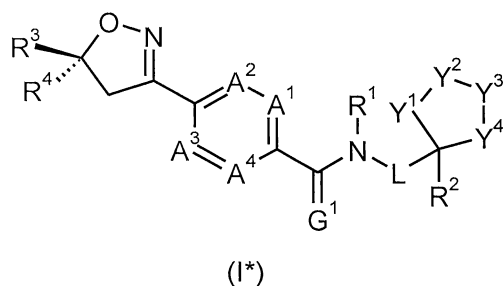
Bảng 2 đề xuất các hợp chất có công thức (Ib) trong đó G^1 là oxy, và R^5 và R^9 có các giá trị được liệt kê trong bảng dưới đây.



Số hợp chất	R^5	R^9
2.01	metyl	etyl-
2.02	metyl	butyl-
2.03	metyl	but-2-yl-
2.04	metyl	3-bromo-propyl-
2.05	metyl	2,2,2-triflo-etyl-
2.06	metyl	3,3,3-triflo-propyl-
2.07	metyl	2-metoxi-etyl-
2.08	metyl	1-metoxi-prop-2-yl-
2.09	metyl	xyclobutyl-
2.10	metyl	2-metyl-xyclohex-1-yl-
2.11	metyl	phenyl-metyl-
2.12	metyl	1-phenyl-et-1-yl-
2.13	metyl	2-phenyl-et-1-yl-
2.14	metyl	(3-clo-phenyl)-metyl-
2.15	metyl	(2-flo-phenyl)-metyl-

Số hợp chất	R ⁵	R ⁹
2.16	metyl	(4-metoxi-phenyl)-metyl-
2.17	metyl	(2-triflometyl-phenyl)-metyl-
2.18	metyl	(2-triflometoxi-phenyl)-metyl-
2.19	metyl	(pyrid-2-yl)-metyl-
2.20	metyl	(pyrid-3-yl)-metyl-
2.21	metyl	(2-clo-pyrid-5-yl)-metyl-
2.22	metyl	(1-metyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)-metyl-
2.23	metyl	(furan-2-yl)-metyl-
2.24	metyl	2-(thiophen-2'-yl)-et-1-yl-
2.25	metyl	2-(indol-3'-yl)-et-1-yl-
2.26	metyl	(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)-metyl-
2.27	metyl	(oxetan-2-yl)-metyl-
2.28	metyl	(tetrahydrofuran-2-yl)-metyl-
2.29	metyl	2-([1',3']dioxolan-2'-yl)-et-1-yl-
2.30	metyl	2-(morpholin-4'-yl)-et-1-yl-
2.31	metyl	2-(benzo[1',3']dioxol-5'-yl)-et-1-yl-
2.32	metyl	(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-metyl-
2.33	metyl	2-clo-phenyl-
2.34	metyl	3-flo-phenyl-
2.35	metyl	2-metyl-phenyl-
2.36	metyl	2-clo-6-metyl-phenyl-
2.37	metyl	2-triflometyl-phenyl-
2.38	metyl	2,4-dimetoxi-phenyl-
2.39	metyl	3-metyl-pyrid-2-yl-
2.40	metyl	1,3-dimetyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl-
2.41	metyl	4-metyl-thiazol-2-yl-
2.42	metyl	5-metyl-thiadiazol-2-yl-
2.43	metyl	quinolin-2-yl-
2.44	metyl	quinolin-5-yl-
2.45	metyl	benzothiazol-6-yl-
2.46	metyl	4-metyl-benzothiazol-2-yl-
2.47	metyl	thietan-3-yl-
2.48	metyl	1-oxo-thietan-3-yl-
2.49	metyl	1,1-dioxo-thietan-3-yl-
2.50	metyl	3-metyl-thietan-3-yl-
2.51	metyl	oxetan-3yl
2.52	metyl	tetrahydropyran-4-yl
2.53	metyl	hydro
2.54	metyl	metyl
2.55	metyl	propyl
2.56	metyl	2,2-diflo-etyl-
2.57	metyl	2-flo-etyl-

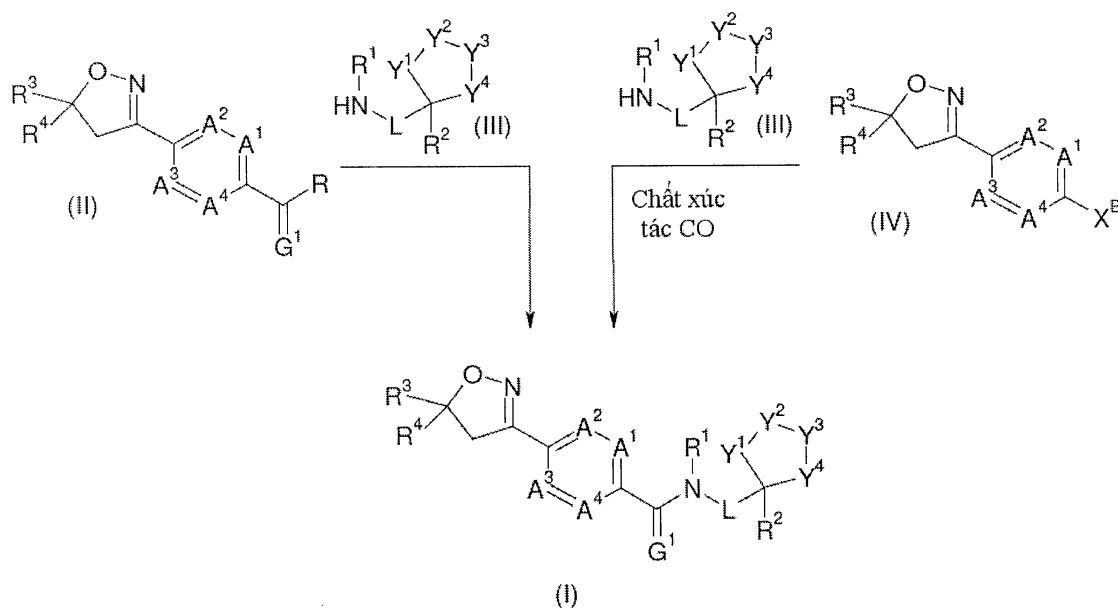
Các hợp chất có công thức I bao gồm ít nhất một tâm không đối xứng và có thể tồn tại là các hợp chất có công thức I* hoặc các hợp chất có công thức I**. Ngược lại, các hợp chất I* và I** là các chất đồng phân đối ảnh nếu không có tâm không đối xứng hoặc các epime khác.



Nhìn chung, các hợp chất có công thức I** có hoạt tính sinh học hơn các hợp chất có công thức I*. Sáng chế bao gồm hỗn hợp của các hợp chất I* và I** với tỷ lệ bất kỳ, ví dụ với tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 1:99 đến 99:1, ví dụ từ 10:1 đến 1:10, ví dụ tỷ lệ mol cơ bản bằng 50:50. Trong hỗn hợp làm giàu đồng phân đối ảnh (hoặc epime) có công thức I**, tỷ lệ mol của hợp chất I** so với tổng lượng của cả hai chất đồng phân đối ảnh ví dụ là lớn hơn 50%, ví dụ ít nhất bằng 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, hoặc ít nhất bằng 99%. Tương tự, trong hỗn hợp làm giàu đồng phân đối ảnh (hoặc epime) có công thức I*, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức I* so với tổng lượng của cả hai chất đồng phân đối ảnh (hoặc epime) ví dụ lớn hơn 50%, ví dụ ít nhất bằng 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, hoặc ít nhất bằng 99%. Các hỗn hợp làm giàu đồng phân đối ảnh (hoặc epime) có công thức I** là được ưu tiên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp khác nhau như được thể hiện trong các Sơ đồ 1 và 2.

Sơ đồ 1



1) Các hợp chất có công thức (I) trong đó G^1 là oxy, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II) trong đó G^1 là oxy và R là OH, C_1 - C_6 alkoxy hoặc Cl, F hoặc Br, phản ứng với amin có công thức (III) như được thể hiện trong Sơ đồ 1. Khi R là OH các phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp, như N,N'-dixyclohexylcarbodiimide ("DCC"), 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimide hydrochlorua ("EDC") hoặc bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic clorua ("BOP-Cl"), với sự có mặt của bazơ, và tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác ái nhân, như hydroxybenzotriazole ("HOBT"). Khi R là Cl, các phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ, và tùy ý với sự có mặt của chất xúc tác ái nhân. Tùy chọn, có thể tiến hành phản ứng trong hệ hai pha bao gồm dung môi hữu cơ, tốt hơn là ethyl axetat, và dung môi trong nước, tốt hơn là dung dịch của natri hydro cacbonat. Khi R là C_1 - C_6 alkoxy đôi khi có thể biến đổi este trực tiếp thành amit bằng cách cùng gia nhiệt este và amin trong quá trình nhiệt. Các bazơ thích hợp bao gồm pyridin, triethylamin, 4-(dimethylamino)-pyridin ("DMAP") hoặc diisopropyl-ethylamin (Bazơ Hunig). Các dung môi được ưu tiên là N,N-dimethylaxetamid, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetan, ethyl axetat và toluen. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C , tốt hơn là từ 15°C đến 30°C , đặt biệt là ở nhiệt độ môi trường. Các amin có công thức (III) hoặc là đã biết trong các tài liệu hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Một số phương pháp này được mô tả trong các Ví dụ điều chế.

2) Các halogenua axit có công thức (II), trong đó G^1 là oxy và R là Cl, F hoặc Br, có thể được tạo ra từ các axit carboxylic có công thức (II), trong đó G^1 là oxy và R là OH, dưới các điều kiện tiêu chuẩn, như được mô tả, ví dụ, trong WO09080250.

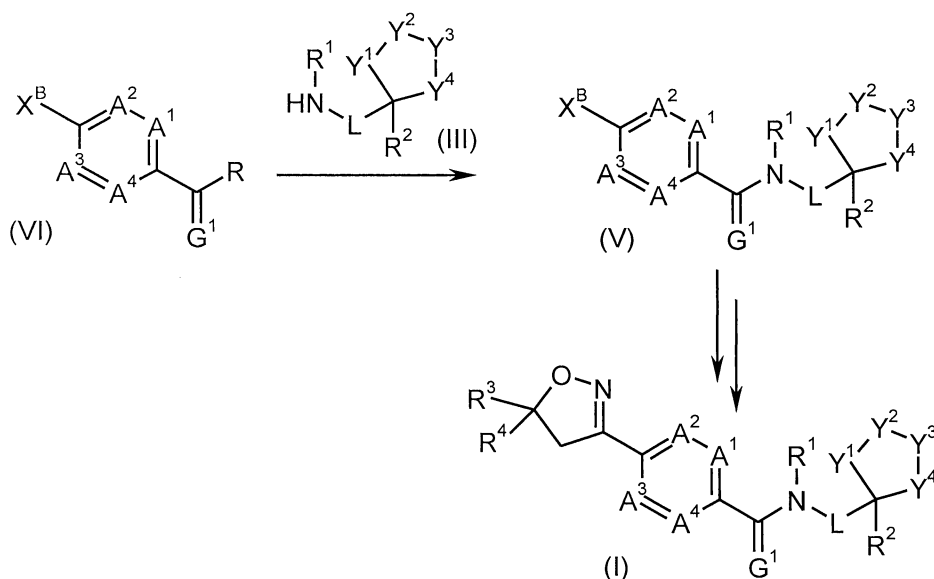
3) Các axit carboxylic có công thức (II), trong đó G^1 là oxy và R là OH, có thể được tạo thành từ các este có công thức (II), trong đó G^1 là oxy và R là C_1 - C_6 alkoxy như được mô tả, ví dụ, trong WO09080250.

4) Các hợp chất có công thức (I) trong đó G^1 là oxy, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (IV) trong đó X^B là nhóm rời chuyển, ví dụ halogen, như bromo, phản ứng với cacbon monoxit và amin có công thức (III), với sự có mặt của chất xúc tác, như paladi(II) axetat hoặc bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, tùy chọn với sự có mặt của phối tử, như triphenylphosphin, và bazơ, như natri cacbonat, pyridin, triethylamin, 4-(dimethylamino)-pyridin (“DMAP”) hoặc diisopropyletylamin (Bazơ Hunig), trong dung môi, như nước, *N,N*-dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 200°C, tốt hơn là từ 100°C đến 150°C. Phản ứng được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 50 đến 200 bar, tốt hơn là từ 100 đến 150 bar.

5) Các hợp chất có công thức (IV) trong đó X^B là nhóm rời chuyển, ví dụ halogen, như bromo, có thể được tạo ra bằng các phương pháp khác nhau, ví dụ như được mô tả trong WO09080250.

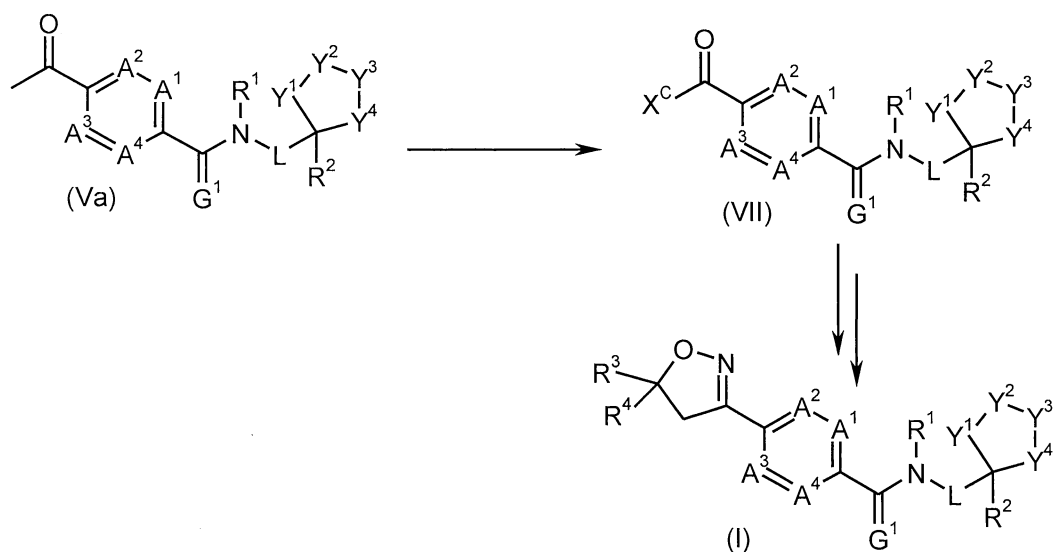
6) Các hợp chất có công thức (I), trong đó G^1 là lưu huỳnh, có thể được tạo ra bằng cách xử lý hợp chất có công thức (II), trong đó G^1 là oxy và R là OH, C_1 - C_6 alkoxy hoặc Cl, F hoặc Br, bằng chất phản ứng chuyển thio như chất phản ứng Lawesson hoặc phospho pentasulfua trước khi thêm vào các hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở 1).

Sơ đồ 2



7) Tùy chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó G^1 là oxy, có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau từ hợp chất trung gian có công thức (V) như được thể hiện trong Sơ đồ 2 trong đó G^1 là oxy và X^B là nhóm rời chuyển, ví dụ halogen, như bromo, hoặc X^B là xyano, formyl hoặc axetyl theo các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong WO09080250. Hợp chất trung gian có công thức (V) có thể được điều chế, ví dụ, từ hợp chất trung gian có công thức (VI) như được mô tả trong cùng tài liệu.

Sơ đồ 3



8) Tùy chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó G^1 là oxy, có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau từ hợp chất trung gian có công thức

(VII) như được thể hiện trong Sơ đồ 3 trong đó G^1 là oxy và X^C là $CH=C(R^3)R^4$, hoặc $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ trong đó R^3 và R^4 như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong WO09080250.

9) Các hợp chất có công thức (VII) trong đó G^1 là oxy và X^C là $CH=C(R^3)R^4$, hoặc $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (Va) trong đó G^1 là oxy hoặc từ hợp chất có công thức (VII) trong đó G^1 là oxy và X^C là CH_2 -halogen bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong WO09080250.

10) Các hợp chất có công thức (VII) trong đó G^1 là oxy và X^C là CH_2 -halogen, như bromo hoặc clo, có thể được điều chế bằng cách cho methyl keton có công thức (Va) trong đó G^1 là oxy, phản ứng với chất halogen hóa, như brom hoặc clo, trong dung môi, như axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C , tốt hơn là từ nhiệt độ môi trường đến 40°C .

11) Các hợp chất có công thức (III) hoặc là các hợp chất đã biết hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các ví dụ về các phương pháp này có thể thấy trong các ví dụ dưới đây.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để chống lại và kiểm soát sự phá hoại của các côn trùng gây hại như bộ cánh vẩy, bộ hai cánh, bộ cánh nửa, bộ cánh tơ, bộ cánh thẳng, siêu bộ cánh lưới, bộ cánh cứng, bộ bọ chết, bộ cánh màng và bộ cánh bằng và cả các sinh vật gây hại không xương sống khác, ví dụ, các sinh vật gây hại là ve bét, giun tròn và động vật thân mềm. Côn trùng, ve bét, giun tròn và động vật thân mềm từ đây về sau được gọi chung là các sinh vật gây hại. Các sinh vật gây hại có thể bị chống lại và kiểm soát bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các sinh vật gây hại cho nông nghiệp (bao gồm việc nuôi trồng cây cho lương thực và sản phẩm sợi), nghề làm vườn và ngành chăn nuôi, vật nuôi trong nhà, lâm nghiệp và việc dự trữ sản phẩm có nguồn gốc thực vật (như quả, hạt và gỗ); các sinh vật gây hại gây ra thiệt hại cho các công trình nhân tạo và truyền bệnh cho con người và động vật; và cả các loài gây phiền toái (như các loài côn trùng biết bay).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, trên lớp đất mặt, trên cây cảnh, như hoa, cây bụi, cây lá rộng hoặc cây xanh trang trí, ví dụ, cây thuộc họ tùng, cũng như để tiêm vào cây, kiểm soát sinh vật gây hại và loài tương tự.

Các ví dụ về các sinh vật gây hại mà có thể bị kiểm soát bởi các hợp chất có công thức (I) bao gồm: *Myzus persicae* (giống rệp vùng), *Aphis gossypii* (giống rệp vùng), *Aphis fabae* (giống rệp vùng), *Lygus* spp. (bọ xít đỏ), *Dysdercus* spp. (bọ xít đỏ), *Nilaparvata lugens* (rầy cây), *Nephotettix incticeps* (rầy lá), *Nezara* spp. (rệp hôi), *Euschistus* spp. (rệp hôi), *Leptocorisa* spp. (rệp hôi), *Frankliniella occidentalis* (bù lạch), *Thrips* spp. (bù lạch), *Leptinotarsa decemlineata* (sâu cánh cứng hại khoai tây), *Anthonomus grandis* (mọt đục quả bông), *Aonidiella* spp. (côn trùng rệp vảy), *Trialeurodes* spp. (ruồi trắng), *Bemisia tabaci* (bọ phấn trắng), *Ostrinia nubilalis* (Sâu đục thân ngô Châu Âu), *Spodoptera littoralis* (sâu ăn lá bông), *Heliothis virescens* (Sâu đục chồi ở cây thuốc lá), *Helicoverpa armigera* (sâu đục quả bông), *Helicoverpa zea* (sâu đục quả bông), *Sylepta derogata* (sâu cuốn lá bông), *Pieris brassicae* (bướm cải trắng lớn), *Plutella xylostella* (Sâu tơ cải bắp), *Agrotis* spp. (sâu ngài đêm), *Chilo suppressalis* (sâu đục thân lúa), *Locusta migratoria* (châu chấu), *Chortiocetes terminifera* (châu chấu), *Diabrotica* spp. (sâu đục rễ), *Panonychus ulmi* (nhện đỏ Châu Âu), *Panonychus citri* (Nhện đỏ hại cam quýt), *Tetranychus urticae* (Nhện hai chấm có tơ), *Tetranychus cinnabarinus* (nhện đỏ son), *Phyllocoptruta oleivora* (nhện gây bệnh gỉ sắt trên cam quýt), *Polyphagotarsonemus latus* (rệp trắng), *Brevipalpus* spp. (nhện dẹp), *Boophilus microplus* (ve bò), *Dermacentor variabilis* (ve chó Châu Mỹ), *Ctenocephalides felis* (bọ chét mèo), *Liriomyza* spp. (sâu vẽ bùa), *Musca domestica* (ruồi nhà), *Aedes aegypti* (muỗi), *Anopheles* spp. (muỗi), *Culex* spp. (muỗi), *Lucillia* spp. (ruồi xanh), *Blattella germanica* (gián), *Periplaneta americana* (gián), *Blatta orientalis* (gián), mối của họ Mastotermitidae (ví dụ *Mastotermes* spp.), họ Kalotermitidae (ví dụ *Neotermes* spp.), họ Rhinotermitidae (ví dụ *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus*, và *R. santonensis*) và họ Termitidae (ví dụ *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (kiến lửa), *Monomorium pharaonis* (kiến pharaoh), *Damalinea* spp. và *Linognathus* spp. (chấy rận làm ngứa và hút máu), *Meloidogyne* spp. (tuyến trùng sần rễ), *Globodera* spp. và *Heterodera* spp. (tuyến trùng bào nang), *Pratylenchus* spp. (tuyến trùng gây thương tổn), *Rhodopholus* spp. (tuyến trùng ký sinh trên cây chuối),

Tylenchulus spp.(tuyến trùng hại cam quýt), *Haemonchus contortus* (giun xoắn), *Caenorhabditis elegans* (giun lươn tròn), *Trichostrongylus* spp. (giun ký sinh trong dạ dày ruột) và *Deroceras reticulatum* (sên).

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp chống lại và/hoặc kiểm soát sinh vật gây hại là động vật, chẳng hạn sinh vật gây hại là động vật không xương sống, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho sinh vật gây hại này, cho nơi ở của sinh vật gây hại, hoặc cho thực vật dễ bị tấn công bởi sinh vật gây hại một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại của hợp chất có công thức (I), trong đó phương pháp này không phải là phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật. Cụ thể là, sáng chế đề xuất phương pháp chống lại và/hoặc kiểm soát côn trùng, ve bét, giun tròn hoặc các động vật thân mềm, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả diệt côn trùng, diệt ve bét, diệt giun tròn hoặc diệt các động vật thân mềm của hợp chất có công thức (I), hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), cho sinh vật gây hại, cho nơi ở của sinh vật gây hại, tốt hơn là thực vật, hoặc thực vật dễ bị tấn công bởi sinh vật gây hại. Các hợp chất có công thức (I) tốt hơn là được dùng để chống lại côn trùng, ve bét hoặc giun tròn.

Thuật ngữ "thực vật" như được sử dụng ở đây bao gồm cây giống con, cây bụi và cây.

Cây trồng được hiểu là cũng bao gồm các cây trồng mà biểu hiện chịu được đối với thuốc diệt cỏ hoặc các nhóm thuốc diệt cỏ (ví dụ các chất ức chế ALS-, GS-, EPSPS-, PPO- và HPPD-) bằng các phương pháp gây giống hoặc bằng công nghệ gen thông thường. Ví dụ về cây trồng biểu hiện chịu được đối với các imidazolinon, ví dụ imazamox, bằng các phương pháp gây giống thông thường là cây cải dầu mùa hè Clearfield® (cây hạt cải dầu). Các ví dụ về cây trồng mà biểu hiện chịu được đối với thuốc diệt cỏ bằng các phương pháp công nghệ gen bao gồm ví dụ các giống ngô chịu được glyphosat và glufosinat được bán trên thị trường với tên thương mại RoundupReady® và LibertyLink®.

Cây trồng còn được hiểu là các cây biểu hiện kháng côn trùng gây hại bằng các phương pháp công nghệ gen, ví dụ ngô Bt (kháng sâu đục thân ngô châu Âu), cây bông Bt (kháng bọ cánh cứng hại cây bông) và củ khoai tây Bt (kháng bọ khoai tây). Các ví dụ về ngô Bt là ngô lai Bt 176 của NK® (Syngenta Seeds). Các ví dụ về cây chuyển gen chứa một hoặc nhiều gen được mã hóa để kháng côn trùng và biểu hiện

một hoặc nhiều độc tố là KnockOut® (cây ngô), Yield Gard® (cây ngô), NuCOTIN33B® (cây bông), Bollgard® (cây bông), NewLeaf® (khoai tây), NatureGard® và Protexcta®.

Cây trồng hoặc vật liệu hạt giống của nó có thể chịu được cả thuốc diệt cỏ và, đồng thời, làm thức ăn cho côn trùng (các biến cố chuyển gen “được tập hợp”). Ví dụ, hạt giống có thể có khả năng biểu hiện protein Cry3 diệt côn trùng trong khi đồng thời chịu được glyphosat.

Cây trồng còn được hiểu là cây trồng thu được bằng các phương pháp gây giống hoặc công nghệ gen thông thường và chứa các đặc tính gọi là đặc tính sản lượng (ví dụ khả năng ổn định khi dự trữ được cải thiện, giá trị dinh dưỡng cao hơn và mùi vị được cải thiện).

Để sử dụng hợp chất có công thức (I) làm chất diệt côn trùng, chất diệt ve bét, chất diệt giun tròn hoặc chất diệt động vật thân mềm lên sinh vật gây hại, nơi ở của sinh vật gây hại, hoặc thực vật dễ bị tấn công bởi sinh vật gây hại, hợp chất có công thức (I) thường được điều chế thành chế phẩm chứa, ngoài hợp chất có công thức (I), chất pha loãng trợ hoặc chất mang thích hợp và, tùy ý, chất hoạt động bề mặt (SFA). SFA là các hóa chất có khả năng làm biến đổi đặc tính của mặt phân cách (ví dụ, mặt phân cách lỏng/rắn, lỏng/khí hoặc lỏng/lỏng) bằng cách làm giảm sức căng bề mặt và từ đó dẫn đến thay đổi về các đặc tính khác (ví dụ phân tán, nhũ tương hóa và thấm ướt). Tốt hơn là các chế phẩm (cả chế phẩm rắn và lỏng) chứa, theo khối lượng, 0,0001 đến 95%, tốt hơn nữa là từ 1 đến 85%, ví dụ từ 5 đến 60%, hợp chất có công thức (I). Chế phẩm thường được sử dụng để kiểm soát các sinh vật gây hại sao cho hợp chất có công thức (I) được sử dụng với tỷ lệ từ 0,1g đến 10kg cho mỗi hecta, tốt hơn là từ 1g đến 6kg cho mỗi hecta, tốt hơn nữa là từ 1g đến 1kg cho mỗi hecta.

Khi được sử dụng trong việc bọc hạt giống, hợp chất có công thức (I) được sử dụng với tỷ lệ từ 0,0001g đến 10g (ví dụ, 0,001g hoặc 0,05g), tốt hơn là từ 0,005g đến 10g, tốt hơn nữa là từ 0,005g đến 4g, cho mỗi kilogram hạt giống.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất có công thức (I), cụ thể là chế phẩm diệt côn trùng, diệt ve bét, diệt giun tròn hoặc diệt động vật thân mềm chứa một lượng có hiệu quả diệt côn trùng, diệt ve bét, diệt giun tròn hoặc diệt các động vật thân mềm của hợp chất có công thức (I) và chất mang hoặc chất pha loãng thích hợp cho nó. Tốt hơn nếu, chế

phẩm là chế phẩm diệt côn trùng, diệt ve bét, diệt giun tròn hoặc diệt động vật thân mềm.

Các chế phẩm có thể được chọn từ các dạng chế phẩm, bao gồm bột rắc được (DP), bột tan được (SP), hạt tan được trong nước (SG), hạt phân tán được trong nước (WG), bột thấm ướt được (WP), hạt (GR) (giải phóng chậm hoặc nhanh), chất đậm đặc tan được (SL), chất lỏng trộn lẫn được với dầu (OL), chất lỏng có thể tích cực thấp (UL), chất đậm đặc nhũ tương hóa được (EC), chất đậm đặc phân tán được (DC), chất nhũ tương (cả dầu trong nước (EW) và nước trong dầu (EO)), chất vi nhũ tương (ME), chất đậm đặc thể huyền phù (SC), chất sol khí, các chế phẩm tạo mù/khói, các huyền phù kết nang (CS) và các chế phẩm xử lý hạt giống. Dạng chế phẩm được chọn trong trường hợp bất kỳ sẽ phụ thuộc vào mục đích cụ thể định trước và các đặc tính vật lý, hóa học và sinh học của hợp chất có công thức (I).

Bột rắc được (DP) có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều chất pha loãng chất rắn (ví dụ đất sét tự nhiên, cao lanh, pyrophyllit, bentonit, alumin, montmorillonit, kizengua, đá phấn, diatomit, canxi phosphat, canxi và magie cacbonat, lưu huỳnh, đá vôi, bột mỳ, đá talc và các chất mang rắn hữu cơ và vô cơ khác) và nghiền cơ học hỗn hợp này thành bột mịn.

Bột tan được (SP) có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều muối vô cơ tan trong nước (như natri bicacbonat, natri cacbonat hoặc magie sulfat) hoặc một hoặc nhiều chất rắn hữu cơ tan trong nước (như polysacarit) và, tùy ý, một hoặc nhiều chất thấm ướt, một hoặc nhiều chất làm phân tán hoặc hỗn hợp của các chất này để cải thiện khả năng phân tán/hòa tan trong nước. Sau đó, hỗn hợp được nghiền thành bột mịn. Các chế phẩm tương tự cũng có thể được tạo hạt để tạo thành hạt tan được trong nước (SG).

Bột thấm ướt được (WP) có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang rắn, một hoặc nhiều chất thấm ướt và, tốt hơn là, một hoặc nhiều chất làm phân tán và, tùy ý, một hoặc nhiều chất tạo huyền phù để giúp phân tán trong chất lỏng. Sau đó hỗn hợp được nghiền thành bột mịn. Các chế phẩm tương tự có thể cũng được tạo hạt để tạo thành hạt phân tán được trong nước (WG).

Hạt (GR) có thể được tạo thành hoặc bằng cách tạo hạt hỗn hợp của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất pha loãng hoặc chất mang rắn được nghiền bột, hoặc từ hạt phôi tạo trước bằng cách hấp thụ hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) trong vật liệu hạt xốp (như đá bọt, đất sét atapulgit, đất tẩy màu, kizengua, diatomit hoặc lõi ngô xay) hoặc bằng cách hấp thụ hợp chất có công thức (I) (hoặc dung dịch của nó, trong chất thích hợp) lên vật liệu lõi cứng (như cát, silicat, cacbonat khoáng, sulfat hoặc phosphat) và làm khô nếu cần. Các chất thường được dùng để giúp hấp thụ hoặc hút bám bao gồm các dung môi (như các dung môi dầu mỡ béo và thơm, các rượu, các ete, các keton và các este) và các chất kết dính (như polyvinyl axetat, polyvinyl alcohol, dextrin, đường các dầu thích hợp). Một hoặc nhiều các chất phụ gia khác có thể có trong hạt (ví dụ chất nhũ tương hóa, chất làm thấm ướt hoặc chất làm phân tán).

Chất đậm đặc phân tán được (DC) có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong nước hoặc dung môi hữu cơ, như keton, rượu hoặc glycol ete. Các dung dịch này có thể chứa chất hoạt động bề mặt (ví dụ để cải thiện sự pha loãng trong nước hoặc ngăn sự thủy tinh hóa trong bể phun).

Chất đậm đặc nhũ tương hóa được (EC) hoặc chất nhũ tương dầu trong nước (EW) có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ (tùy ý chứa một hoặc nhiều chất thấm ướt, một hoặc nhiều chất nhũ hóa hoặc hỗn hợp của các chất này). Các dung môi hữu cơ thích hợp để dùng trong các EC bao gồm các hydrocacbon thơm (như alkylbenzen hoặc alkylnaphtalen, ví dụ như SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 và SOLVESSO 200; SOLVESSO là các nhãn hiệu đã đăng ký), các keton (như xyclohexanon hoặc metylxyclohexanon) và các rượu (như rượu benzyl, rượu furfuryl hoặc butanol), các *N*-alkylpyrrolidon (như *N*-metylpyrrolidon hoặc *N*-octylpyrrolidon), các dimetyl amit của axit béo (như dimetylamit của axit béo C₈-C₁₀) và các hydrocacbon được clo hóa. Sản phẩm EC có thể tự động nhũ tương hóa khi thêm vào nước, để tạo ra chất nhũ tương với khả năng ổn định đủ để cho phép phun qua thiết bị thích hợp. Điều chế EW bao gồm việc thu hợp chất có công thức (I) hoặc là chất lỏng (nếu nó không là chất lỏng ở nhiệt độ phòng, nó có thể được tạo ra nóng chảy ở nhiệt độ hợp lý, cơ bản là dưới 70°C) hoặc trong dung dịch (bằng cách hòa tan nó trong dung môi thích hợp) và sau đó nhũ tương hóa chất lỏng thu được hoặc dung dịch vào nước chứa một hoặc nhiều SFA,

trong điều kiện chuyển dịch cao, để tạo ra chất nhũ tương. Các dung môi thích hợp để dùng trong EW bao gồm các dầu thực vật, hydrocacbon được clo hóa (như clobenzen), các dung môi thơm (như alkylbenzen hoặc alkylnaphtalen) và các dung môi hữu cơ thích hợp khác mà có khả năng tan thấp trong nước.

Chất vi nhũ tương (ME) có thể được điều chế bằng cách trộn nước với hỗn hợp của một hoặc nhiều dung môi với một hoặc nhiều SFA, để tự động tạo thành chế phẩm lỏng đẳng hướng ổn định nhiệt động. Hợp chất có công thức (I) ban đầu có mặt trong hoặc nước hoặc hỗn hợp dung môi/SFA. Các dung môi thích hợp để dùng trong ME bao gồm các dung môi được mô tả ở trên để dùng trong EC hoặc trong EW. ME có thể là hoặc hệ thống dầu-trong-nước hoặc hệ thống nước-trong-dầu (hệ thống có mặt có thể được xác định bởi phương pháp đo tính dẫn điện) và có thể thích hợp để trộn chất diệt sinh vật gây hại tan trong nước và tan trong dầu trong cùng chế phẩm. ME là thích hợp để pha loãng trong nước, hoặc còn lại là chất vi nhũ tương hoặc tạo thành chất nhũ tương dầu-trong-nước thông thường.

Chất đậm đặc thể huyền phù (SC) có thể bao gồm các huyền phù nước hoặc không nước của các hạt chất rắn không tan được phân chia đều của hợp chất có công thức (I). SC có thể được điều chế bằng cách nghiền thành hạt hoặc thành bi hợp chất rắn có công thức (I) trong môi trường thích hợp, tùy ý với một hoặc nhiều chất làm phân tán, để tạo ra thể huyền phù hạt mịn của hợp chất. Một hoặc nhiều chất thấm ướt có thể có trong chế phẩm và chất tạo huyền phù có thể có để giảm tốc độ xử lý các hạt. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được nghiền khô và thêm vào nước, chứa các chất được mô tả ở trên, để tạo ra thành phẩm mong muốn.

Các chế phẩm sol khí chứa hợp chất có công thức (I) và nhiên liệu phun khí thích hợp (ví dụ, *n*-butan). Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong môi trường thích hợp (ví dụ nước hoặc chất lỏng có thể trộn với nước, như *n*-propanol) để tạo ra chế phẩm để dùng trong bơm phun hoạt động bằng tay, không điều áp.

Hợp chất có công thức (I) có thể được trộn ở trạng thái khô với hỗn hợp chế tạo thuốc nổ để tạo thành chế phẩm thích hợp để tạo ra, trong không gian kín, hợp chất chứa khói.

Các huyền phù kết nang (CS) có thể được điều chế bằng cách tương tự như điều chế chế phẩm EW nhưng có giai đoạn phản ứng trùng hợp bổ sung sao cho thu được sự phân tán trong nước của các giọt dầu trong đó mỗi giọt dầu được kết nang bằng vỏ polyme và chứa hợp chất có công thức (I) và, tùy ý, chất mang hoặc chất pha loãng cho nó. Vỏ polyme có thể được tạo hoặc là bằng phản ứng đa trùng ngưng bề mặt hoặc là quy trình sinh giọt. Các chế phẩm có thể cho phép giải phóng có kiểm soát hợp chất có công thức (I) và chúng có thể được dùng để xử lý hạt giống. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế trong chất nền polyme có thể bị vi khuẩn phân hủy để cho phép sự giải phóng hợp chất chậm, có kiểm soát.

Chế phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia để cải thiện hiệu quả sinh học của chế phẩm (ví dụ bằng cách cải thiện sự thấm ướt, duy trì hoặc phân bố trên bề mặt; khả năng chịu mưa trên các bề mặt được xử lý; hoặc hấp thu hoặc khả năng biến đổi của hợp chất có công thức (I)). Chất phụ gia này bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất phụ gia dạng bụi phun trên cơ sở dầu, ví dụ một số dầu khoáng hoặc dầu thực vật tự nhiên (như dầu đậu nành và dầu hạt cải), và hỗn hợp của chúng với thuốc hỗ trợ tăng cường sinh học (các thành phần mà có thể giúp cho hoặc làm biến đổi hoạt tính của hợp chất có công thức (I)).

Hợp chất có công thức (I) còn có thể được điều chế để sử dụng để xử lý hạt giống, ví dụ làm chế phẩm bột, bao gồm bột để xử lý hạt giống khô (DS), bột tan trong nước (SS) hoặc bột phân tán được trong để xử lý bột nhão (WS), hoặc làm chế phẩm lỏng, bao gồm dung dịch đậm đặc chảy được (FS), dung dịch (LS) hoặc huyền phù kết nang (CS). Việc điều chế các chế phẩm DS, SS, WS, FS và LS là giống như điều chế, tương ứng, các chế phẩm DP, SP, WP, SC và DC được mô tả ở trên. Các chế phẩm để xử lý hạt giống có thể bao gồm chất để hỗ trợ sự kết dính của chế phẩm với hạt giống (ví dụ dầu khoáng hoặc rào tạo màng).

Các chất thấm ướt, các chất làm phân tán và các chất nhũ hóa có thể là các SFA bề mặt có dạng cation, anion, lưỡng tính hoặc không ion.

Các SFA dạng cation thích hợp bao gồm các hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ xetyltrimetyl amoni bromua), imidazolin và muối amin.

Các SFA anion thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm của axit béo, các muối của các monoeste béo của axit sulfuric (ví dụ natri lauryl sulfat), các muối của

các hợp chất thơm được sulfonat hóa (ví dụ natri dodecylbenzensulfonat, canxi dodecylbenzensulfonat, butyl-naphtalen sulfonat và hỗn hợp của natri di-*isopropyl*- và tri-*isopropyl*-naphtalen sulfonat), ete sulfat, sulfat ete rượu (ví dụ natri laureth-3-sulfat), ete carboxylat (ví dụ natri laureth-3-carboxylat), phosphat este (sản phẩm từ phản ứng giữa một hoặc nhiều rượu béo và axit phosphoric (các mono-este trội) hoặc phospho pentoxit (các di-este trội), ví dụ phản ứng giữa rượu lauryl và axit tetraphosphoric; ngoài ra các sản phẩm này có thể được etoxy hóa), sulfosuxinamat, parafin hoặc olefin sulfonat, taurat và lignosulfonat.

Các SFA dạng lưỡng tính thích hợp bao gồm betain, propionat và glyxinat.

Các SFA dạng không ion thích hợp bao gồm các sản phẩm ngưng tụ của các alkylen oxit, như etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng, với các rượu béo (như oleyl alcohol hoặc xetyl alcohol) hoặc với các alkylphenol (như octylphenol, nonylphenol hoặc octylcresol); các este một phần chiết xuất từ axit béo mạch dài hoặc hexitol anhydrit; các sản phẩm ngưng tụ của các este một phần này với etylen oxit; các polyme khối (bao gồm etylen oxit và propylen oxit); alkanolamit; các este đơn (ví dụ, các este của axit béo và polyetylen glycol); các oxit amin (ví dụ, lauryl dimetyl amin oxit); và các lexitin.

Chất tạo huyền phù thích hợp bao gồm chất keo hydrophilic (như polysacarit, polyvinylpyrrolidon hoặc natri carboxymetyl-xenluloza) và đất sét trương nở (như bentonit hoặc atapulgite).

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng bằng cách sử dụng các hợp chất diệt sinh vật gây hại bất kỳ đã biết. Ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng, điều chế hoặc không điều chế, lên các sinh vật gây hại hoặc nơi ở của các sinh vật gây hại (như nơi sống của các sinh vật gây hại, hoặc cây đang phát triển dễ bị phá hoại bởi các sinh vật gây hại) hoặc lên bộ phận bất kỳ của thực vật, bao gồm lá, thân, cành hoặc rễ, lên hạt giống trước khi được trồng hoặc lên môi trường khác mà ở đó thực vật đang phát triển hoặc được trồng (như đất bao quanh rễ, đất nói chung, hệ thống nuôi trồng trong nước hoặc trồng lúa nước), một cách trực tiếp hoặc hợp chất có thể được phun lên, rắc lên, được sử dụng bằng cách ngâm, sử dụng dưới dạng chế phẩm dạng kem hoặc bột nhão, được sử dụng dưới dạng hơi nước hoặc được sử dụng thông qua sự phân bố

hoặc kết hợp của chế phẩm (như chế phẩm dạng hạt hoặc chế phẩm được đóng gói trong túi tan trong nước) trong đất hoặc môi trường nước.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tiêm vào thực vật hoặc được phun lên thực bì bằng cách sử dụng các kỹ thuật phun điện động hoặc các phương pháp thể tích thấp khác, hoặc được sử dụng bằng các hệ thống tưới trên không hoặc dưới đất.

Các chế phẩm để dùng như chế phẩm nước (chất phân tán hoặc dung dịch trong nước) thường được sử dụng dưới dạng chất đậm đặc chứa tỷ lệ thành phần hoạt tính cao, chất đậm đặc được thêm vào nước trước khi sử dụng. Các chất đậm đặc này, có thể bao gồm các DC, SC, EC, EW, ME, SG, SP, WP, WG và CS, thường phải chịu được sự lưu trữ trong thời gian dài và, sau khi lưu trữ, có thể thêm vào nước để tạo thành các chế phẩm nước mà vẫn đồng nhất trong thời gian đủ để được sử dụng bằng thiết bị phun thông thường. Các chế phẩm nước này có thể chứa các lượng khác nhau của hợp chất có công thức (I) (ví dụ, 0,0001 đến 10%, theo khối lượng) phụ thuộc vào mục đích mà chúng được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trong hỗn hợp với phân bón (ví dụ, phân bón chứa nitơ, kali hoặc phospho). Các dạng chế phẩm thích hợp bao gồm các hạt phân bón. Các hỗn hợp tốt hơn là chứa đến 25% theo khối lượng hợp chất có công thức (I).

Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm phân bón chứa phân bón và hợp chất có công thức (I).

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hợp chất có hoạt tính sinh học khác, ví dụ, các chất dinh dưỡng vi lượng hoặc các hợp chất có hoạt tính diệt nấm hoặc có hoạt tính điều chỉnh sự phát triển của thực vật, hoạt tính diệt cỏ, diệt côn trùng, diệt giun tròn hoặc diệt ve bét.

Hợp chất có công thức (I) có thể là thành phần hoạt tính duy nhất của chế phẩm hoặc có thể được trộn với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung như chất diệt sinh vật gây hại, ví dụ, chất diệt côn trùng, chất diệt nấm hoặc chất diệt cỏ, hoặc chất hỗ trợ hoặc chất điều chỉnh sự phát triển của thực vật khi thích hợp. Thành phần hoạt tính bổ sung có thể cho phép chế phẩm có phổ hoạt tính rộng hơn hoặc có sự tồn lưu tăng tại địa điểm; hỗ trợ hoạt tính hoặc bổ sung hoạt tính (ví dụ bằng cách làm tăng tốc độ tác dụng hoặc loại bỏ tác dụng diệt sâu bọ) của hợp chất có công thức

(I); hoặc giúp loại bỏ hoặc ngăn sự phát triển khả năng kháng các thành phần riêng lẻ. Thành phần hoạt tính bổ sung cụ thể sẽ phụ thuộc lợi ích mong muốn của chế phẩm. Các ví dụ về chất diệt sinh vật gây hại thích hợp bao gồm các chất sau đây:

a) Các pyrethroid, như permethrin, xypermethrin, fenvalerat, esfenvalerat, deltamethrin, xyhalothrin (cụ thể là lambda-xyhalothrin và gamma xyhalothrin), bifenthrin, fenpropathrin, xyfluthrin, tefluthrin, pyrethroid an toàn cho cá (ví dụ, etofenprox), pyrethrin tự nhiên, tetramethrin, S-bioallethrin, fenfluthrin, pralethrin hoặc 5-benzyl-3-furylmethyl-(E)-(1R,3S)-2,2-dimethyl-3-(2-oxothiolan-3-ylidene methyl)xyclopropan carboxylat;

b) Phosphat hữu cơ, như profenofos, sulprofos, axephat, metyl parathion, azinphos-metyl, demeton-s-metyl, heptenophos, thiometon, fenamiphos, monocrotophos, profenofos, triazophos, methamidophos, dimetoat, phosphamidon, malathion, clopyrifos, phosalon, terbufos, fensulfothion, fonofos, phorat, phoxim, pirimiphos-metyl, pirimiphos-etyl, fenitrothion, fosthiazat hoặc diazinon;

c) Các carbamat (bao gồm các aryl carbamat), như pirimicarb, triazamat, cloethocarb, carbofuran, furathiocarb, ethiofencarb, aldicarb, thiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, methomyl hoặc oxamyl;

d) Benzoyl ureas, như diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufeneron hoặc clofluazuron;

e) Các hợp chất nhuộm hữu cơ, như xyhexatin, fenbutatin oxit hoặc azoxyclostin;

f) Các pyrazol, như tebufenpyrad và fenpyroximat;

g) Các phân tử vòng lớn, như các avermectin hoặc các milbemycin, ví dụ, abamectin, emamectin benzoat, ivermectin, milbemycin, spinosad, azadirachtin hoặc spinetoram;

h) Hormon hoặc pheromon;

i) Các hợp chất hữu cơ có chứa clo, như endosulfan (cụ thể là alpha-endosulfan), benzen hexaclorua, DDT, clodan hoặc dieldrin;

j) Các amidin, như clodimeform hoặc amitraz;

- k) Các chất xông, như clopicrin, diclopropan, metyl bromua hoặc metam;
- l) Các hợp chất neonicotinoit, như imidacloprid, thiacloprid, axetamiprid, nitenpyram, dinotefuran, thiametoxam, clothianidin, nithiazin hoặc flonicamid;
- m) Các diacylhydrazin, như tebufenozit, cromafenozit hoặc metoxyfenozit;
- n) Các diphenyl ete, như diofenolan hoặc pyriproxifen;
- o) Indoxacarb;
- p) Clofenapyr;
- q) Pymetrozin;
- r) Spirotetramat, spiroticlofen hoặc spiromesifen;
- s) Các diamit, như flubendiamit, clorantraniliprol (Rynaxypyr®) hoặc xyantraniliprol;
- t) Sulfoxaflor; hoặc
- u) Metaflumizon;
- v) Fipronil và ethiprol;
- w) Pyrifluquinazon;
- x) Buprofezin; hoặc
- y) 4-[(6-clo-pyridin-3-ylmetyl)-(2,2-diflo-etyl)-amino]-5H-furan-2-on (DE 102006015467). Ngoài các nhóm hóa chất diệt sinh vật gây hại được liệt kê ở trên, các chất diệt sinh vật gây hại khác có đích cụ thể có thể được sử dụng trong chế phẩm, nếu thích hợp cho lợi ích mong muốn của chế phẩm. Chẳng hạn như, các chất diệt côn trùng lựa chọn cho cây trồng cụ thể, ví dụ các chất diệt côn trùng có tác dụng diệt sâu đục thân (như cartap) hoặc chất diệt côn trùng diệt sâu bọ nhảy (như buprofezin) để dùng trong cây lúa có thể được sử dụng. Tùy chọn các chất diệt côn trùng hoặc chất diệt ve bét có tác dụng đối với các loài/giai đoạn côn trùng cụ thể cũng có thể được chứa trong các chế phẩm (ví dụ, chất diệt ấu trùng noãn ve bét, như clofentezin, flubenzimin, hexythiazox hoặc tetradifon; chất diệt ve bét, như dicofol hoặc propargit; chất diệt ve bét, như bromopropylat hoặc clobenzilat; hoặc các chất điều chỉnh sự phát triển, như hydrametylnon, xyromazin, metopren, clofluaaron hoặc diflubenzuron).

Các ví dụ về các hợp chất diệt nấm có thể được bao gồm trong chế phẩm theo sáng chế là (E)-*N*-metyl-2-[2-(2,5-dimetylphenoxy)metyl]phenyl]-2-metoxyminoaxetamit (SSF-129), 4-bromo-2-xyano-*N,N*-dimetyl-6-triflometylbenzimidazol-1-sulfonamit, α -[*N*-(3-clo-2,6-xylyl)-2-metoxyminoaxetamido]- γ -butyrolacton, 4-clo-2-xyano-*N,N*-dimetyl-5-*p*-tolylimidazol-1-sulfonamit (IKF-916, xyamidazosulfamit), 3-5-diclo-*N*-(3-clo-1-etyl-1-metyl-2-oxopropyl)-4-metylbenzamit (RH-7281, zoxamit), *N*-alyl-4,5,-dimetyl-2-trimetylsilylthiophen-3-carboxamit (MON65500), *N*-(1-xyano-1,2-dimetylpropyl)-2-(2,4-diclophenoxy)propionamit (AC382042), *N*-(2-metoxymetyl-5-pyridyl)-xyclopropan carboxamit, axibenzolar (CGA245704) (ví dụ, axibenzolar-S-metyl), alanycarb, aldimorph, anilazin, azaconazol, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb, biloxazol, bitertanol, bixafen, blastixidin S, boscalit, bromuconazol, bupirimat, captafol, captan, carbendazim, carbendazim clohydrat, carboxin, carpropamit, carvon, CGA41396, CGA41397, chinomethionat, clothalonil, clozolinat, clozylacon, các hợp chất chứa đồng như đồng oxyclozoxim, đồng oxyquinolat, đồng sulfat, đồng talat và hỗn hợp Bordeaux, xyclufenamit, xymoxanil, xyproconazol, xyprodinil, debacarb, di-2-pyridyl disulfua 1,1'-dioxit, diclofluanit, diclomezin, dicloran, diethofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, *O,O*-di-*iso*-propyl-*S*-benzyl thiophosphat, dimefluazol, dimetconazol, dimethomorph, dimethirimol, diniconazol, dinocap, dithianon, dodexyl dimetyl amoni clorua, dodemorph, dodin, doguadin, edifenphos, epoxiconazol, ethirimol, etyl-(*Z*)-*N*-benzyl-*N*-([metyl(metyl-thioetylidenaminooxycarbonyl)amino]thio)- β -alaninat, etridiazol, famoxadon, fenamidon (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamit (KBR2738), fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flopyram, floxastrobin, floimit, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, fluxapyroxad, folpet, fuberidazol, furalaxyl, furametpyr, guazatin, hexaconazol, hydroxyisoxazol, hymexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadin, iminoctadin triaxetat, ipconazol, iprobenfos, iprodion, iprovalicarb (SZX0722), isopropanyl butyl carbat, isoprothiolan, isopyrazam, kasugamyxin, kresoxim-metyl, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, mandipropamit, maneb, mefenoxam, metalaxyl, mepanipyrim, mepronil, metalaxyl, metconazol, metiram, metiram-kẽm, metominostrobin, myclobutanil, neoasozin, niken dimetyldithiocarbamat, nitrothal-*iso*propyl, nuarimol,

ofurace, các hợp chất hữu cơ-thủy ngân, oxadixyl, oxasulfuron, axit oxolinic, oxpoconazol, oxycarboxin, pefurazoat, penconazol, penxycuron, penflufen, penthiopyrad, phenazin oxit, phosetyl-Al, các axit phosphorơ, phtalit, picoxystrobin (ZA1963), polyoxinD, polyram, probenazol, procloraz, proxymidon, propamocarb, propiconazol, propineb, axit propionic, prothioconazol, pyrazophos, pyrifenox, pyrimetanil, pyraclostrobin, pyroquilon, pyroxyfur, pyrrolnitrin, các hợp chất amoni bậc bốn, quinomethionat, quinoxifen, quitozen, sedaxan, sipconazol (F-155), natri pentaclophenat, spiroxamin, streptomycin, lưu huỳnh, tebuconazol, tecloftalam, tecnazen, tetraconazol, thiabendazol, thifluzamid, 2-(thioxyanometylthio)benzothiazol, thiophanat-metyl, thiram, timibenconazol, tolclofos-metyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazbutyl, triazoxit, trixyclozol, tridemorph, trifloxystrobin (CGA279202), triforin, triflumizol, triticonazol, validamycin A, vapam, vinclozolin, zineb và ziram, (4'-metylsulfanyl-biphenyl-2-yl)-amit của axit 1,3-imetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic, (2-diclometylen-3-etyl-1-metyl-indan-4-yl)-amit của axit 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic, và [2-(2,4-diclophenyl)-2-metoxi-1-metyl-etyl]-amit của axit 1,3-dimetyl-4H-pyrazol-4-carboxylic.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được trộn với đất trồng, than bùn hoặc môi trường bám rễ để bảo vệ thực vật khỏi các bệnh truyền qua hạt giống, bệnh truyền qua đất hoặc nấm lá.

Các ví dụ về các chất hỗ trợ thích hợp để sử dụng trong chế phẩm bao gồm piperonyl butoxit, sesamex, safroxan và dodexyl imidazol.

Các thuốc diệt cỏ và các chất điều chỉnh sự phát triển của thực vật thích hợp để được bao gồm trong chế phẩm sẽ phụ thuộc vào đích hướng đến và hiệu quả yêu cầu.

Ví dụ về chất diệt cỏ lựa chọn cho cây lúa mà có thể bao gồm là propanil. Ví dụ về chất điều chỉnh sự phát triển của thực vật để dùng trong cây bông là PIX™.

Một số hỗn hợp có thể bao gồm các thành phần hoạt tính có các đặc tính vật lý, hóa học hoặc sinh học khác biệt đáng kể sao cho chúng không thích hợp để dùng với dạng chế phẩm thông thường. Trong các trường hợp này các dạng chế phẩm khác có thể được điều chế. Ví dụ, khi một thành phần hoạt tính là chất rắn không tan trong nước và chất lỏng không tan trong nước khác, tuy nhiên cũng có thể phân tán mỗi thành phần hoạt tính trong cùng pha nước liên tục bằng cách phân tán thành phần

hoạt tính rắn thành huyền phù (sử dụng chế phẩm tương tự với chế phẩm dạng SC) nhưng phân tán thành phần hoạt tính lỏng là chất nhũ tương (sử dụng chế phẩm tương tự với chế phẩm dạng EW). Chế phẩm thu được là chế phẩm dạng nhũ huyền phù (SE).

Các hợp chất theo sáng chế còn hữu dụng trong lĩnh vực thú y, ví dụ, chúng có thể được sử dụng chống lại các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh, tốt hơn nữa là chống lại các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh trong hoặc trên động vật. Các ví dụ về các sinh vật gây hại bao gồm giun tròn, sán lá, sán dây, ruồi, ve, con tích, chấy rận, bọ chét, các loài bọ xít và giòi. Các động vật có thể là động vật không gần người, ví dụ, động vật liên quan đến nông nghiệp, ví dụ, bò sữa, lợn, cừu, dê, ngựa, hoặc lừa, hoặc vật nuôi trong nhà, ví dụ, chó hoặc mèo.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế được dùng trong phương pháp trị bệnh.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp kiểm soát các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh trong hoặc trên động vật bao gồm việc cho dùng một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất theo sáng chế. Việc cho dùng có thể là ví dụ cho dùng qua đường miệng, cho dùng qua đường tiêu hóa hoặc cho dùng bên ngoài, ví dụ lên bề mặt của thân động vật. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để kiểm soát các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh trong hoặc trên động vật. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để kiểm soát các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh trong hoặc trên động vật.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp kiểm soát các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh bao gồm cho một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất theo sáng chế vào môi trường mà động vật sống.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp bảo vệ động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh bao gồm việc cho động vật dùng một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để dùng trong bảo vệ động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để bảo vệ động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh.

Theo một phương án nữa sáng chế đề xuất phương pháp điều trị động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh bao gồm việc cho động vật dùng một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để dùng trong điều trị động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong việc sản xuất thuốc để điều trị động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh.

Theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với một hoặc nhiều các thành phần hoạt tính sinh học khác.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất sản phẩm kết hợp chứa một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của thành phần A và một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của thành phần B, trong đó thành phần A là hợp chất theo sáng chế và thành phần B là hợp chất như được mô tả dưới đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất chống giun sán. Các chất chống giun sán này bao gồm, các hợp chất được chọn từ nhóm lacton vòng lớn của các hợp chất như các dẫn xuất ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxitectin, nemadectin và milbemyxin như được mô tả trong EP- 357460, EP-444964 và EP-594291. Các chất chống giun sán bổ sung bao gồm các dẫn xuất avermectin/milbemyxin bán tổng hợp và tổng hợp sinh học như các chất được mô tả trong US-5015630, WO-9415944 và WO-9522552. Các chất chống giun sán bổ sung bao gồm các benzimidazol như albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, và các thành phần khác của nhóm. Các chất chống giun sán bổ sung bao gồm các imidazothiazol và các tetrahydropyrimidin như tetramisol, levamisol, pyrantel pamoat, oxantel hoặc morantel. Các chất chống giun sán bổ sung bao gồm các chất diệt sán lá, như triclabendazol và clorsulon và các chất diệt sán dây, như praziquantel và epsiprantel.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các dẫn xuất và các chất tương tự của nhóm chất chống giun sán paraherquemit/marcfortin, cũng như

các oxazolin chống ký sinh như các chất được bộc lộ trong US-5478855, US-4639771 và DE-19520936.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các dẫn xuất và các chất tương tự nhóm các chất chống ký sinh dioxomorpholin chung như được mô tả trong WO-9615121 và với cả các depsipeptit vòng có hoạt tính chống giun sán như được mô tả trong WO-9611945, WO-9319053, WO- 9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, và EP-503538.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất diệt loài ký sinh ngoài khác; ví dụ, fipronil; các pyrethroid; phosphat hữu cơ; các chất điều chỉnh sự phát triển của côn trùng như lufenuron; các chất chủ vận ecdyson như tebufenozit và các chất tương tự; các neonicotinoit như imidacloprid và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các terpen alkaloid, ví dụ, các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO95/19363 hoặc WO04/72086, cụ thể là các hợp chất được bộc lộ trong đó.

Các ví dụ khác về các hợp chất hoạt tính sinh học này mà các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chúng bao gồm nhưng không giới hạn ở các hợp chất sau:

Nhóm phosphat hữu cơ: axephat, azamethiphos, azinphos-ethyl, azinphos-methyl, bromophos, bromophos-ethyl, cadusafos, cloretoxyphos, clopyrifos, clofenvinphos, clormephos, demeton, demeton-S-methyl, demeton-S-methyl sulphon, dialifos, diazinon, diclofos, dicrotophos, dimetoat, disulfoton, ethion, etoprophos, etrimfos, famphur, fenamiphos, fenitrothion, fensulfothion, fenthion, flupyrazofos, fonofos, formothion, fosthiazat, heptenophos, isazophos, isothioat, isoxathion, malathion, metacriphos, metamidophos, methidathion, methyl- parathion, mevinphos, monocrotophos, naled, omethoat, oxydemeton-methyl, paraoxon, parathion, parathion-methyl, phenthoat, phosalon, phosfolan, phosphocarb, phosmet, phosphamidon, phorat, phoxim, pirimiphos, pirimiphos- methyl, profenofos, propaphos, proetamphos, prothiofos, pyraclofos, pyridapenthion, quinalphos, sulprophos, temephos, terbufos, tebupirimfos, tetraclovinphos, thimeton, triazophos, triclofon, vamidothion.

Nhóm carbamat: alanycarb, aldicarb, 2-sec-butylphenyl metylcarbamat, benfuracarb, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, cloethocarb, ethiofencarb, fenoxycarb, fenthio carb, furathiocarb, HCN-801, isoprocarb, indoxacarb, methiocarb, methomyl, 5-metyl-m-cumenylbutyryl(metyl)carbamat, oxamyl, pirimicarb, propoxur, thiodicarb, thiofanox, triazamat, UC-51717.

Nhóm pyrethroid: acrinathin, alethrin, alphametrin, 5-benzyl-3-furylmetyl (E)

(1 R)-cis-2,2-dimetyl-3-(2-oxothiolan-3-ylidenmetyl)xyclopropancarboxylat, bifenthrin, beta -xyfluthrin, xyfluthrin, a-xypermethrin, beta -xypermethrin, bioalethrin, bioalethrin((S)-xycllopentylisome), bioresmethrin, bifenthrin, NCI-85193, xycloprothrin, xyhalothrin, xythithrin, xyphenothrin, deltamethrin, empenthrin, esfenvalerat, etofenprox, fenfluthrin, fenpropathrin, fenvalerat, fluxythrinate, flumethrin, fluvalinat (chất đồng phân D), imiprothrin, xyhalothrin, lambda-xyhalothrin, permethrin, phenothrin, pralethrin, các pyrethrin (sản phẩm tự nhiên), resmethrin, tetramethrin, transfluthrin, theta-xypermethrin, silaflofen, t-fluvalinat, tefluthrin, tralomethrin, zeta-xypermethrin.

Các chất điều chỉnh sự phát triển động vật chân đốt: a) các chất ức chế tổng hợp chitin: các benzoylurea: clofluazuron, diflubenzuron, fluazuron, fluxyclozuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron, buprofezin, diofenolan, hexythiazox, etoxazol, clofentazin; b) các chất đối kháng ecdyson: halofenozit, metoxyfenozit, tebufenozit; c) các juvenoid: pyriproxyfen, metopren (bao gồm S-metopren), fenoxycarb; d) các chất ức chế sinh tổng hợp lipid: spiroticlofen.

Các chất chống ký sinh khác: axequinoxyl, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadirachtin, Bacillus thuringiensis, bensultap, bifenazat, binapacryl, bromopropylat, BTG-504, BTG-505, campheclo, cartap, clobenzilat, clodimeform, clofenapyr, cromfenozit, clothianidin, xyromazin, diaclofen, diafenthiuron, DBI-3204, dinactin, dihydroxymetyldihydroxypyrolidin, dinobuton, dinocap, endosulfan, ethiprol, etofenprox, fenazaquin, flumite, MTI- 800, fenpyroximat, fluacrypyrim, flubenzimin, flubrocylthrinat, flufenzin, flufenprox, fluproxyfen, halofenprox, hydrametylnon, IKI-220, kanemit, NC-196, neem guard, nidinorterfuran, nitenpyram, SD-35651, WL-

108477, pirydaryl, propargit, protrifenbut, pymethrozin, pyridaben, pyrimidifen, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silaflofen, silomadin, spinosad, tebufenpyrad, tetradifon, tetranactin, thiacloprid, thioxyciam, thiametoxam, tolfenpyrad, triazamat, triethoxyspinosyn, trinactin, verbutin, vertalec, YI-5301.

Các chất diệt nấm: axibenzolar, aldimorph, ampropylfos, andoprime, azaconazol, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, bialaphos, blasticidin-S, hỗn hợp Bordeaux, bromuconazol, bupirimat, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, clofenazol, cloneb, clopicrin, clothalonil, clozolinat, đồng oxyclozua, các muối đồng, xyflufenamid, xymoxanil, xyproxonazol, xyprodinil, xyprofuram, RH-7281, dicloxytmet, diclobutrazol, diclomezin, dicloran, difenoxonazol, RP-407213, dimetomorph, domoxystrobin, dinixonazol, dinixonazol-M, dodin, edifenphos, epoxixonazol, famoxadon, fenamidon, fenarimol, fenbuxonazol, fenxaramid, fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin axetat, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf/flumorlin, fentin hydroxit, floxastrobin, fluquinxonazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl- aluminium, furalaxyl, furametapyr, hexaxonazol, ipxonazol, iprobenfos, iprodion, isoprothiolan, kasugamycin, kresoxim-metyl, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxyl, metxonazol, metominostrobin/fenominostrobin, metrafenon, myclobutanil, neo-asozin, nicobifen, orysastrobin, oxadixyl, penconazol, penxycuron, probenazol, procloraz, propamocarb, propioconazol, proquinazid, prothioconazol, pyrifenoxy, pyraclostrobin, pyrimethanil, pyroquilon, quinoxifen, spiroxamin, lưu huỳnh, tebuxonazol, tetraxonazol, thiabendazol, thifluzamit, thiophanat-metyl, thiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, trixyclozol, trifloxystrobin, tritixonazol, validamycin, vinclozolin.

Các chất sinh học: *Bacillus thuringiensis* ssp aizawai, kurstaki, nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, vi khuẩn gây bệnh cho côn trùng, virus và nấm.

Các chất diệt vi khuẩn: clotetracyclin, oxytetracyclin, streptomycin.

Các chất sinh học khác: enrofloxacin, febantel, penethamat, moloxicam, xefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulin, benazepril, pyriprol, xefquinom, florfenicol, buserelin, xefovexin, tulathromycin, xeftiour, carprofen, metaflumizon, praziquantel, triclabendazol.

Khi được dùng kết hợp với các thành phần hoạt tính khác, các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được dùng kết hợp với imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonat, febantel, penethamat, moloxicam, xefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectin, omeprazol, tiamulin, benazepril, milbemyxin, xyromazin, thiametoxam, pyriprol, deltamethrin, xefquinom, florfenicol, buserelin, xefovexin, tulathromyxin, xeftiour, selamectin, carprofen, metaflumizon, moxictin, metopren (bao gồm S-metopren), closulon, pyrantel, amitraz, triclabendazol, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pyrantel pamoat, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdyson hoặc tebufenozit; tốt hơn nữa là, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonat, febantel, penethamat, moloxicam, xefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulin, benazepril, pyriprol, xefquinom, florfenicol, buserelin, xefovexin, tulathromyxin, xeftiour, selamectin, carprofen, moxictin, closulon, pyrantel, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pyrantel pamoat, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, lufenuron hoặc ecdyson; còn tốt hơn nữa là, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonat, febantel, penethamat, moloxicam, xefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulin, benazepril, pyriprol, xefquinom, florfenicol, buserelin, xefovexin, tulathromyxin, xeftiour, selamectin, carprofen, moxictin, closulon hoặc pyrantel.

Một lưu ý cụ thể là kết hợp khi thành phần hoạt tính bổ sung có vị trí tác động khác với hợp chất có công thức I. Trong một số trường hợp, kết hợp với ít nhất một thành phần hoạt tính khác kiểm soát sinh vật gây hại không xương sống ký sinh có phổ kiểm soát tương tự nhưng khác vị trí tác động sẽ cho hiệu quả đặc biệt đối với việc kiểm soát tính kháng. Do đó, sản phẩm kết hợp theo sáng chế có thể bao gồm một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất có công thức I và một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại của ít nhất một thành phần hoạt tính bổ sung kiểm soát sinh vật gây hại không xương sống ký sinh có phổ kiểm soát tương tự nhưng khác vị trí tác động.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng do trong môi trường và trong điều kiện sinh lý học các muối của các hợp chất hóa học là cân bằng với các dạng không muối tương đương của chúng, các muối có cùng lợi ích sinh học với các dạng không muối.

Do đó, rất nhiều loại muối của các hợp chất theo sáng chế (và các thành phần hoạt tính được dùng kết hợp với các thành phần hoạt tính theo sáng chế) có thể hữu dụng để kiểm soát các sinh vật gây hại không xương sống và các loài ký sinh trên động vật. Các muối bao gồm các muối bổ sung axit với các axit vô cơ hoặc hữu cơ như các axit bromhydric, axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit axetic, axit butyric, axit fumaric, axit lactic, axit maleic, axit malonic, axit oxalic, axit propionic, axit salixylic, axit tartaric, axit 4-toluensulfonic hoặc axit valeric. Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các N-oxit. Theo đó, sáng chế bao gồm kết hợp của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các N-oxit và muối của chúng và thành phần hoạt tính bao gồm các N-oxit và muối của chúng.

Các chế phẩm để dùng trong thú y cũng có thể chứa các phụ phẩm và chất phụ gia, đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là các trợ chất (một số chúng có thể được coi là cũng có chức năng như các chất pha loãng lỏng, chất pha loãng hoặc chất hoạt động bề mặt lỏng). Các phụ phẩm và chất phụ gia này có thể kiểm soát: độ pH (chất đệm), tạo bọt trong quá trình xử lý (các chất chống tạo bọt như các polyorganosiloxan), sự sa lắng của các thành phần hoạt tính (chất tạo huyền phù), độ nhớt (các chất làm dày xúc biến), sự phát triển của vi khuẩn trong hộp đựng (các chất chống vi khuẩn), sự làm đông sản phẩm (chất chống đông), màu (chất phân tán thuốc nhuộm/nhuộm màu), sự rửa sạch (chất tạo màng hoặc chất kết dính), sự bay hơi (chất làm chậm bay hơi), và các chất tương ứng với chế phẩm khác. Chất tạo màng bao gồm, ví dụ, các polyvinyl axetat, các polyvinyl axetat copolyme, polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat copolyme, các polyvinyl alcohol, các polyvinyl alcohol copolyme và các chất sáp. Các ví dụ về các phụ phẩm và chất phụ gia bao gồm các chất được liệt kê trong tài liệu: McCutcheon 's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American các phiên bản được xuất bản bởi McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; và công bố đơn PCT/WO/03/024222.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng mà không cần các tá dược phụ khác, nhưng sử dụng chủ yếu nhất là chế phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính với các chất mang, chất pha loãng, và chất hoạt động bề mặt thích hợp và có thể kết hợp với thức ăn phụ thuộc vào mục đích sử dụng cuối cùng dự kiến. Một phương pháp sử dụng bao gồm phun chất phân tán nước hoặc dung dịch dầu tinh chế của các sản phẩm kết hợp. Các chế phẩm với dầu phun, chất đậm đặc dầu phun, chất dính rắc, các tá dược phụ, các dung môi khác, và các chất hỗ trợ như piperonyl butoxit thường làm tăng hiệu quả của hợp chất. Các chế phẩm phun này có thể được phun từ đồ đựng phun như bình, lọ hoặc đồ đựng khác, hoặc là bằng cách bơm hoặc bằng cách giải phóng nó khỏi đồ đựng được điều áp, ví dụ, bình phun sol khí được điều áp. Các chế phẩm phun này có thể có các dạng khác nhau, ví dụ, bụi phun, phun sương, bột, khói hoặc sương mù. Do đó, các chế phẩm phun này có thể còn bao gồm các nhiên liệu phun khí, các chất tạo bột, v.v., trong trường hợp có thể. Lưu ý là chế phẩm phun chứa một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất theo sáng chế và chất mang. Một phương án của chế phẩm phun bao gồm một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của hợp chất theo sáng chế và nhiên liệu phun khí. Các nhiên liệu phun khí điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metan, etan, propan, butan, isobutan, buten, pentan, isopentan, neopentan, penten, các hydroflocarbon, các cloflocarbon, dimetyl ete, và hỗn hợp của các chất kể trên. Lưu ý là chế phẩm phun (và phương pháp sử dụng chế phẩm phun này được phân tán từ đồ đựng phun) được dùng để kiểm soát ít nhất một sinh vật gây hại không xương sống ký sinh được chọn từ nhóm bao gồm muỗi, ruồi đen, ruồi chuồng trại, ruồi sừng, ruồi ngựa, ong bắp cày vằn vàng, ong vằn vàng, ong bắp cày, con tích, nhện, kiến, muỗi mắt, và loài tương tự, bao gồm một loài hoặc kết hợp.

Việc kiểm soát các loài ký sinh trên động vật bao gồm kiểm soát các loài ký sinh bên ngoài mà ký sinh ở bề mặt cơ thể của động vật chủ (ví dụ, vai, nách, bụng, phần bên trong bắp đùi) và các loài ký sinh bên trong mà ký sinh trong cơ thể của động vật chủ (ví dụ, dạ dày, ruột, phổi, tĩnh mạch, dưới da, mô bạch huyết). Các sinh vật gây hại ký sinh bên ngoài hoặc truyền bệnh bao gồm, ví dụ, bọ chét chig-ger, con tích, chấy rận, muỗi, ruồi, ve bét và bọ chét. Các loài ký sinh bên trong bao gồm giun tim, giun móc và giun sán. Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt thích hợp để chống lại các sinh vật gây hại ký sinh bên ngoài. Các hợp chất theo sáng chế có thể

thích hợp để kiểm soát ngấm và/hoặc không ngấm đối với sự phá hoại hoặc nhiễm trùng do các loài ký sinh trên động vật.

Các hợp chất theo sáng chế có thể thích hợp để chống lại các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh mà phá hoại các đối tượng động vật bao gồm các động vật hoang dã, vật nuôi và các động vật làm việc nông nghiệp. Vật nuôi là thuật ngữ được dùng để chỉ (số ít hoặc số nhiều) động vật thuần hóa được nuôi trong môi trường nông nghiệp để tạo ra thức ăn hoặc sợi, hoặc lấy sức lao động của nó; các ví dụ về vật nuôi bao gồm bò, cừu, dê, ngựa, lợn, donkeys, lạc đà, trâu, thỏ, gà mái, gà tây, vịt và ngỗng (ví dụ, cho thịt, sữa, bơ, trứng, bơ, lông, da, lông vũ và/hoặc len). Bằng cách chống lại các loài ký sinh, các rủi ro và việc giảm sản lượng (về thịt, sữa, len, da, trứng, v.v.) được giảm, giúp cho việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế tạo ra chăn nuôi động vật kinh tế và đơn giản hơn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể thích hợp để chống lại các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh mà phá hoại vật nuôi trong nhà và vật kiểng (ví dụ, chó, mèo, chim cảnh và cá cảnh), các động vật nghiên cứu và thí nghiệm (ví dụ, chuột đồng, chuột lang, chuột nhắt và chuột), cũng như các động vật nuôi cho/trong sở thú, các nơi hoang dã và/hoặc rạp xiếc.

Theo một phương án của sáng chế, động vật tốt hơn là động vật có xương sống, và tốt hơn nữa là động vật có vú, chim hoặc cá. Theo một phương án cụ thể, đối tượng động vật là động vật có vú (bao gồm khỉ hình người, như người). Các đối tượng động vật có vú khác bao gồm động vật linh trưởng (ví dụ, khỉ), giống bò (ví dụ, bò thịt hoặc bò sữa), giống lợn (ví dụ, lợn thiện hoặc lợn), giống cừu (ví dụ, dê hoặc cừu), giống ngựa (ví dụ, ngựa), giống chó (ví dụ, chó), giống mèo (ví dụ, mèo nhà), lạc đà, hươu, lừa, bò, linh dương, thỏ, và bộ gặm nhấm (ví dụ, chuột lang, sóc, chuột nhắt, chuột, chuột nhảy, và chuột đồng). Loài chim bao gồm họ vịt (thiên nga, vịt và ngỗng), họ bồ câu (ví dụ, chim bồ câu và chim cu), họ trĩ (ví dụ, gà gô, gà gô trắng và gà tây), họ gà nuôi (ví dụ, gà giò), họ vẹt (ví dụ, vẹt đuôi dài, vẹt đuôi dài Nam Mỹ, và vẹt), chim bị săn làm thịt, và chim chạy (ví dụ, đà điểu Châu Phi).

Chim được điều trị hoặc được bảo vệ bởi các hợp chất theo sáng chế có thể liên quan đến nghề nuôi chim hoặc kinh tế hoặc không kinh tế. Các loại này bao gồm Họ vịt, như thiên nga, ngỗng, và vịt, họ bồ câu, như chim bồ câu và chim cu, Họ trĩ,

như gà gô, gà gô trắng và gà tây, họ gà nuôi, như gà giò, và họ vẹt, như vẹt đuôi dài, vẹt đuôi dài Nam Mỹ, và vẹt được nuôi cho thị trường vật cảnh hoặc sưu tập, hoặc các mục đích trong số đó.

Theo mục đích của sáng chế, thuật ngữ "cá" được hiểu là bao gồm nhưng không giới hạn, lớp cá xương, như là, cá xương tước. Cả bộ cá hồi (mà bao gồm họ cá hồi) và bộ cá vược (mà bao gồm họ cá thái dương nước ngọt) đều thuộc lớp cá vây tia Teleosti. Các ví dụ về các loại cá tiềm năng bao gồm họ cá hồi, họ cá mú, họ cá tráp, họ cá hoàng đế, và họ cá thái dương nước ngọt, các họ thuộc số đó.

Các động vật khác cũng được dự kiến để xử lý bằng phương pháp theo sáng chế, bao gồm thú có túi (như kanguru), bò sát (như rùa nuôi), và các động vật nuôi có giá trị kinh tế khác mà các phương pháp theo sáng chế là an toàn và có hiệu quả đối với chúng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa sự phá hoại hoặc nhiễm trùng do ký sinh.

Các ví dụ về các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh được kiểm soát bằng cách cho dùng một lượng có hiệu quả diệt côn trùng của các hợp chất theo sáng chế lên động vật cần bảo vệ bao gồm loài ký sinh ngoài (động vật chân đốt, rệp cây, v.v.) và loài ký sinh trong (giun sán, ví dụ, giun tròn, sán lá, sán dây, sâu bọ đầu gai, v.v.).

Các bệnh hoặc nhóm bệnh thường được mô tả là bệnh giun sán là do bị phá hoại của bởi giun ký sinh được biết là giun sán đối với vật chủ động vật. Thuật ngữ 'giun sán' có nghĩa bao gồm giun tròn, sán lá, sán dây và sâu bọ đầu gai. Bệnh giun sán là vấn đề kinh tế phổ biến và nghiêm trọng đối với các động vật thuần chủng như lợn, cừu, ngựa, bò, dê, chó, mèo và gia cầm.

Trong số giun sán, nhóm giun được mô tả là giun tròn gây ra sự phá hoại lan rộng và đôi khi nghiêm trọng trong nhiều loài động vật khác nhau.

Giun tròn mà dự kiến được xử lý bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, ở các chủng sau: *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Dioctophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllbothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*,

Oesophagostomum, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* và *Wuchereria*.

Trong số trên, loài giun tròn phổ biến nhất tấn công động vật được đề cập ở trên là *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* và *Parascaris*. Một số trong đó, như *Nematodirus*, *Cooperia* và *Oesophagostomum* chủ yếu tấn công bộ máy tiêu hóa trong khi các chủng khác, như *Haemonchus* và *Ostertagia*, phổ biến trong dạ dày trong khi các chủng khác như *Dictyocaulus* được thấy trong phổi. Các loài ký sinh khác nữa cũng có thể thấy trong các mô như tim và mạch máu, mô dưới da và mô bạch huyết và mô tương tự.

Sán lá mà dự kiến được xử lý theo sáng chế và bởi các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, các chủng sau: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* và *Schistosoma*.

Sán dây mà dự kiến được xử lý theo sáng chế và bởi các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, các chủng sau: *Diphyllbothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* và *Taenia*.

Các loài ký sinh phổ biến nhất trong bộ máy dạ dày - ruột của con người là *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* và *Enterobius*. Các loài ký sinh ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe khác mà phát hiện thấy trong máu hoặc các mô và cơ quan khác ngoài bộ máy dạ dày - ruột là giun chỉ như *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* và *Loa*, cũng như *Dracunculus* và các giai đoạn của giun ký sinh tận trong ruột *Strongyloides* và *Trichinella*.

Nhiều chủng và loài giun sán khác được biết đến trong lĩnh vực và cũng dự kiến bị xử lý bởi các hợp chất theo sáng chế. Chúng được liệt kê cụ thể trong Textbook of Veterinary Clinical Parasitology, Volume 1, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (6th Edition of Monnig's Veterinary Helminthology và Entomology), E. J. L. Soulsby, Williams và Wilkins Co., Baltimore, Md.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu quả chống lại nhiều loài ký sinh ngoài động vật (ví dụ, loài ký sinh ngoài có chân đốt ở động vật có vú và chim).

Côn trùng và ve bét gây hại bao gồm, ví dụ, côn trùng đốt như ruồi và muỗi, ve bét, con tích, chấy rận, bọ chét, các loài bọ xít, giòi ký sinh, và tương tự.

Ruồi trưởng thành bao gồm, ví dụ, ruồi trâu hoặc *Haematobia irritans*, ruồi ngựa hoặc *Tabanus* spp., ruồi chuồng trại hoặc *Stomoxys calcitrans*, ruồi đen hoặc *Simulium* spp., ruồi sừng hoặc *Chrysops* spp., ruồi chấy hoặc *Melophagus ovinus*, và muỗi xê xê hoặc *Glossina* spp. Ấu trùng ruồi ký sinh bao gồm, ví dụ, ấu trùng ruồi trâu (*Oestrus ovis* và *Cuterebra* spp.), trứng nhặng hoặc *Phaenicia* spp., giòi xoắn hoặc *Cochliomyia hominivorax*, ấu trùng ruồi bò hoặc *Hypoderma* spp., giòi lông cừu và ấu trùng *Gastrophilus* của ngựa. Muỗi bao gồm, ví dụ, *Culex* spp., *Anopheles* spp. và *Aedes* spp.

Ve bét bao gồm *Mesostigmalphatalpha* spp., ví dụ, *mesostigmatids* như ve bét gà, *Dermalphanyssus galphallinalphae*; ve bét gây ngứa hoặc da đóng vảy như *Sarcoptidae* spp., ví dụ, *Salpharcoptes scalphabiei*; ve bét gây ghẻ lở như *Psoroptidae* spp. bao gồm *Chorioptes bovis* và *Psoroptes ovis*; bọ chét chigger, ví dụ, *Trombiculidae* spp., ví dụ, bọ chét chigger Bắc Mỹ, *Trombiculapha alphalfreddugesii*.

Con tích bao gồm, ví dụ, con tích thân mềm bao gồm *Argasidae* spp. ví dụ *Argalphas* spp. và *Ornithodoros* spp.; con tích thân cứng bao gồm *Ixodidae* spp., ví dụ *Rhipicephalaphalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* và *Rhipicephalus* spp. khác (bao gồm chủng nguyên *Boophilus*).

Chấy rận bao gồm, ví dụ, chấy rận hút máu, ví dụ, *Menopon* spp. và *Bovicola* spp.; chấy rận đốt nhức, ví dụ, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. và *Solenopotes* spp.

Bọ chét bao gồm, ví dụ, *Ctenocephalides* spp., như bọ chét chó (*Ctenocephalides canis*) và bọ chét mèo (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. như bọ chét chuột phương đông (*Xenopsylla cheopis*); và *Pulex* spp. như bọ chét người (*Pulex irritans*).

Các loài bọ xít bao gồm, ví dụ, *Cimicidae* hoặc ví dụ, rệp giường thông thường (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp. bao gồm bọ xít hút máu còn gọi là bọ hôn; ví dụ *Rhodnius prolixus* và *Triatoma* spp.

Nhìn chung, ruồi, bọ chét, chấy rận, muỗi, muỗi mắt, ve bét, con tích và giun sán gây ra tổn thất to lớn cho ngành chăn nuôi và vật nuôi trong nhà. Các loài ký sinh chân đốt cũng có thể là mối gây hại cho con người và có thể là các thể gây bệnh truyền nhiễm cho người và động vật.

Nhiều sinh vật gây hại không xương sống ký sinh khác đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và cũng dự kiến được xử lý bởi các hợp chất theo sáng chế. Chúng được liệt kê cụ thể trong các tài liệu Medical và Veterinary Entomology, D. S. Kettle, John Wiley và Sons, New York và Toronto; Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology, R. O. Drummand, J. E. George, và S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có hiệu quả chống loài ký sinh ngoài bao gồm: ruồi như *Haematobia (Lyperosia) irritans* (ruồi sừng), *Simulium* spp. (rệp vùng), *Glossina* spp. (muỗi xê xê), *Hydrotaea irritans* (ruồi ngòi), *Musca autumnalis* (ruồi mùa thu), *Musca domestica* (ruồi nhà), *Morellia simplex* (ruồi hôi), *Tabanus* spp. (ruồi ngựa), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (nhặng xanh), *Calliphora* spp. (ruồi xanh), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (ruồi trâu mũi), *Culicoides* spp. (muỗi vằn), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* và *Gastrophilus nasalis*; chấy rận như *Bovicola* (rận hút máu *Damalinia*) *bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* và *Trichodectes canis*; con két như *Melophagus ovinus*; và ve như *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. và *Otodectes xyanotis* (rận tai).

Cách xử lý theo sáng chế là bằng các phương pháp thông thường như bằng cách dùng trong ruột dưới dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, đồ uống, chế phẩm thuốc nước, dạng hạt, bột nhão, viên tròn to (boli), các quy trình qua thức ăn, hoặc thuốc đạn; hoặc bằng cách cho dùng ngoài đường tiêu hóa, như, ví dụ, bằng cách tiêm (bao

gồm trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch, trong bụng) hoặc cấy; hoặc bằng cách dùng qua đường mũi.

Khi các hợp chất của sáng chế được sử dụng kết hợp với thành phần hoạt tính sinh học bổ sung, chúng có thể được đưa vào theo cách phân tách ví dụ là các chế phẩm phân tách. Trong trường hợp này, các thành phần hoạt tính sinh học có thể được đưa vào đồng thời hoặc lần lượt. Tùy chọn, các thành phần hoạt tính sinh học có thể là các thành phần của một chế phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng dưới dạng giải phóng có kiểm soát, ví dụ chế phẩm giải phóng chậm dùng dưới da hoặc qua đường miệng.

Thông thường chế phẩm diệt loài ký sinh theo sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế, tùy ý kết hợp với thành phần hoạt tính sinh học bổ sung, hoặc các N-oxit hoặc muối của chúng, với một hoặc nhiều chất mang được dụng hoặc thú y bao gồm các tá dược và các chất phụ trợ được chọn liên quan đến cách cho dùng dự kiến (ví dụ, cho dùng qua đường miệng hoặc qua đường tiêu hóa như tiêm) và theo lý thuyết chuẩn. Ngoài ra, chất mang thích hợp được chọn trên cơ sở khả năng tương thích với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính trong chế phẩm, bao gồm các xem xét như tính ổn định về độ pH và thành phần độ ẩm. Do đó, lưu ý là các hợp chất theo sáng chế để bảo vệ động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh bao gồm một lượng có hiệu quả diệt loài ký sinh của hợp chất theo sáng chế, tùy ý kết hợp với thành phần hoạt tính sinh học bổ sung và ít nhất một chất mang.

Để dùng qua đường tiêu hóa bao gồm tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ và dưới da, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng huyền phù, dung dịch hoặc chất nhũ tương trong các chất dẫn thuốc nước hoặc dầu, và có thể chứa chất phụ tá như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc các chất làm phân tán.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế để tiêm một liều hoặc tiêm liên tục. Các chế phẩm được để tiêm bao gồm dung dịch trong nước của các dạng tan trong nước của các thành phần hoạt tính (ví dụ, muối của hợp chất hoạt tính), tốt hơn là trong các chất đệm thích hợp về sinh lý học chứa các tá dược hoặc các chất phụ trợ khác là đã biết trong lĩnh vực của chế phẩm dược. Ngoài ra, các chất huyền phù của các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế thành chất dẫn thuốc ưa

chất béo. Các chất dẫn thuốc ưa chất béo bao gồm dầu béo như dầu hạt vừng, các este của axit béo tổng hợp như etyl oleat và triglycerit, hoặc các vật liệu như liposom.

Các huyền phù tiêm trong nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Chế phẩm để tiêm có thể ở dạng liều dùng đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong hộp đa liều. Theo cách khác, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để tạo thành với chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước vô trùng không chứa pyrogen, trước khi sử dụng.

Ngoài chế phẩm được mô tả ở trên, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế thành chế phẩm có tác dụng chậm. Chế phẩm tác dụng lâu này có thể được cho dùng bằng cách cấy (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế cho cách dùng này với các vật liệu polyme hoặc không ưa nước thích hợp (ví dụ, trong chất nhũ tương với dầu được dùng), với các nhựa trao đổi ion, hoặc là các dẫn xuất ít tan như, nhưng không giới hạn, muối ít tan.

Đối với cách dùng qua đường xông, các hợp chất theo sáng chế có thể được phân tán dưới dạng phun sol khí bằng cách sử dụng bộ được điều áp hoặc ống phun và nhiên liệu phun khí thích hợp, ví dụ, nhưng không giới hạn, dicloflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan hoặc cacbon dioxit. Trong trường hợp sol khí được điều áp, đơn vị liều dùng có thể được kiểm soát bằng cách cấp van để phân tán lượng được đo.

Viên nang và vỏ làm từ, ví dụ, gelatin để dùng trong ống hít hoặc khí cụ bơm có thể được điều chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và bazơ bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có các đặc tính tác dụng hóa học và vật lý của thuốc đối với cơ thể có khả năng ngấm vào khi cho dùng qua đường miệng và ăn vào bụng. Do đó, sau khi động vật cần bảo vệ ăn vào bụng, nồng độ hiệu quả diệt loài ký sinh của hợp chất theo sáng chế trong máu có thể bảo vệ động vật cần điều trị khỏi các sinh vật gây hại hút máu như bọ chét, con tích và chấy rận. Do đó, lưu ý là chế phẩm để bảo vệ động vật khỏi sinh vật gây hại không xương sống ký sinh ở dạng để cho dùng qua đường miệng (cụ thể bao gồm, ngoài một lượng có hiệu quả diệt loài ký

sinh của hợp chất theo sáng chế, một hoặc nhiều chất mang được chọn từ chất gắn kết và chất độn thích hợp để cho dùng qua đường miệng và các chất mang đậm đặc trong thức ăn).

Đối với dạng cho dùng qua đường miệng của dung dịch (các dạng sẵn có nhất để hấp thụ), chất nhũ tương, chất huyền phù, bột nhão, gel, viên nang, viên nén, viên thuốc to, bột, hạt, thuốc giữ dạ cỏ và khối thức ăn/nước/mút, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế với các chất gắn kết/chất độn đã biết trong lĩnh vực để thích hợp cho các chế phẩm dùng qua đường miệng, như đường và các dẫn xuất của đường (ví dụ, lactoza, sucroza, manitol, sorbitol), tinh bột (ví dụ, bột ngô, bột lúa mỳ, bột gạo, bột khoai tây), xenluloza và các dẫn xuất (ví dụ, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, etylhydroxyxenluloza), các dẫn xuất protein (ví dụ, zein, gelatin), và các polyme tổng hợp (ví dụ, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon). Nếu cần, chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat), chất làm phân rã (ví dụ, polyvinylpyrrolidinon liên kết ngang, aga, axit alginic) và thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được thêm vào. Bột nhão và gel thường chứa chất kết dính (ví dụ, acaxia, axit alginic, bentonit, xenluloza, gôm xanthan, magie nhôm silicat keo) để giúp trong việc giữ chế phẩm tiếp xúc với khoang miệng và không dễ bị phụt ra.

Theo một phương án chế phẩm theo sáng chế được điều chế thành sản phẩm nhai được và/hoặc ăn được (ví dụ, xử lý nhai được hoặc viên ăn được). Sản phẩm này lý tưởng là có vị, mùi và/hoặc hương kích thích vị giác của động vật cần bảo vệ để dễ dàng cho dùng qua đường miệng các hợp chất theo sáng chế.

Nếu chế phẩm diệt loài ký sinh ở dạng thức ăn đậm đặc, chất mang cơ bản được chọn từ thức ăn hiệu suất cao, ngũ cốc hoặc chất đậm đặc protein.

Ngoài thành phần hoạt tính diệt loài ký sinh, các chế phẩm chứa thức ăn đậm đặc có thể bao gồm chất phụ gia thúc đẩy sức khỏe và sự tăng trưởng của động vật, cải thiện chất lượng thịt từ động vật khi mổ hoặc ngược lại hữu dụng cho nghề chăn nuôi động vật.

Các chất phụ gia này có thể bao gồm, ví dụ, vitamin, thuốc kháng sinh, chất trị liệu hóa học, chất kìm hãm vi khuẩn, chất kháng nấm, chất hãm trùng cầu và hormon.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế thành các chế phẩm trực tràng như thuốc đạn hoặc thuốc thụt, bằng cách sử dụng, ví dụ, các chất nền dung cho thuốc đạn thông thường như đệm cacao hoặc các glyxerit khác.

Chế phẩm dùng cho phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm chất chống oxy hóa, như BHT (hydroxytoluen được butyl hóa). Chất chống oxy hóa thường có mặt với lượng 0,1- 5 phần trăm (khối lượng/thể tích). Một số chế phẩm cần có chất hòa tan, như axit oleic, để hòa tan hoạt chất, cụ thể là nếu spinosad được bao gồm. Các chất chảy lan thông thường được sử dụng trong chế phẩm dạng nhỏ giọt bao gồm isopropyl myristat, isopropyl palmitat, các este axit caprylic/capric của rượu béo bão hòa C₁₂-C₁₈, axit oleic, oleyl este, etyl oleat, các triglyxerit, dầu silicon và dipropylen glycol metyl ete. Chế phẩm dạng nhỏ giọt dùng cho phương pháp theo sáng chế được điều chế theo các kỹ thuật đã biết. Khi dạng nhỏ giọt là dung dịch, chất diệt loài ký sinh/chất diệt côn trùng được trộn với chất mang hoặc chất dẫn thuốc, sử dụng nhiệt và khuấy nếu cần. Các thành phần bổ trợ hoặc bổ sung có thể được thêm vào hỗn hợp của hoạt chất và chất mang, hoặc chúng có thể được trộn với hoạt chất trước khi thêm chất mang. Chế phẩm dạng nhỏ giọt ở dạng chất nhũ tương hoặc thể huyền phù được điều chế tương tự bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết.

Hệ thống phân phối khác cho các hợp chất có hoạt tính được tương đối kỵ nước có thể được sử dụng. Các liposom và chất nhũ tương là đã biết các ví dụ phân phối chất dẫn thuốc hoặc chất mang cho các thuốc kỵ nước. Ngoài ra, các dung môi hữu cơ như dimetylsulfoxit có thể được sử dụng, nếu cần.

Tỷ lệ sử dụng cần thiết để kiểm soát hiệu quả sinh vật gây hại không xương sống ký sinh (ví dụ "một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại") phụ thuộc vào các yếu tố như các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh bị kiểm soát, vòng đời của sinh vật gây hại, giai đoạn sống, quy mô, địa điểm, năm tuổi, cây trồng hoặc động vật chủ, tập tính ăn, cách giao phối, độ ẩm môi trường, nhiệt độ, và tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại cần thiết cho mức kiểm soát sinh vật gây hại không xương sống ký sinh mong muốn.

Nhìn chung đối với việc sử dụng trong thú y, các hợp chất theo sáng chế được cho dùng với một lượng có hiệu quả diệt côn trùng cho động vật, cụ thể là động vật đẳng nhiệt, để bảo vệ khỏi các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh.

Lượng có hiệu quả diệt côn trùng là lượng của thành phần hoạt tính cần để đạt được hiệu quả quan sát được giảm bớt biến cố hoặc hoạt tính của sinh vật gây hại không xương sống ký sinh đích. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần hiểu rằng liều dùng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại có thể thay đổi đối với các hợp chất và chế phẩm khác nhau hữu dụng cho phương pháp theo sáng chế, thời gian và hiệu quả diệt sinh vật gây hại mong muốn, các sinh vật gây hại không xương sống ký sinh đích, động vật cần được bảo vệ, phương pháp áp dụng và tương tự, và lượng cần để đạt được kết quả cụ thể có thể được xác định qua các thí nghiệm đơn giản.

Để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài ruột vào động vật, liều dùng của các chế phẩm theo sáng chế được áp dụng với khoảng cách thích hợp thường nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg, và tốt hơn là từ 0,01mg/kg đến 30mg/kg khối lượng cơ thể động vật.

Khoảng cách thích hợp để sử dụng các chế phẩm theo sáng chế vào động vật nằm trong khoảng từ hàng ngày đến hàng năm. Một lưu ý là khoảng cách áp dụng nằm trong khoảng từ hàng tuần đến 6 tháng một lần. Một lưu ý cụ thể là khoảng cách áp dụng hàng tháng (tức là áp dụng các hợp chất cho động vật mỗi tháng một lần).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa, nhưng không giới hạn sáng chế.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng ở phần này: s = đơn; bs = đơn rộng; d = đôi; dd = đôi đôi; dt = đôi ba; t = ba, tt = ba ba, q = bốn, sept = bảy; m = đa; Me = methyl; Et = etyl; Pr = propyl; Bu = butyl; M.p. = điểm nóng chảy; RT = thời gian lưu trữ, $[M+H]^+$ = khối lượng phân tử của phân tử cation, $[M-H]^-$ = khối lượng phân tử của phân tử anion.

Các phương pháp LC-MS sau đây được sử dụng để mô tả các hợp chất:

Phương pháp A

MS	ZQ Mass Spectrometer của Waters (khối phổ kế của mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: phun mạ, phân cực: ion hóa dương, mao quản (kV) 3,00, côn (V) 30,00, nhiệt độ nguồn (°C) 100, nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 250, dòng khí côn (L/Hr) 50, dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 400, khoảng khối lượng: 150 đến 1000Da.
LC	HP 1100 HPLC từ Agilent: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng diode. Cột: Phenomenex Gemini C18, chiều dài (mm) 30, đường kính trong (mm) 3, kích thước hạt (µm) 3, nhiệt độ (°C) 60, khoảng bước sóng DAD (nm): 200 đến

500, gradien dung môi: A = 0,05% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,04% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril / metanol (4:1).			
Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)
0,0	95	5,0	1,7
2,0	0,0	100	1,7
2,8	0,0	100	1,7
2,9	95	5,0	1,7

Phương pháp B

MS	Khối phổ kế ZMD từ Waters (khối phổ kế mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: phun mại, phân cực: ion hóa dương, mao quản (kV) 3.00, côn (V) 30,00, máy chiết (V) 3,00, nhiệt độ nguồn (°C) 150, nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 320, dòng khí côn (L/Hr) 50, dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 400, khoảng khối lượng: 150 đến 800Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC từ Waters: bơm bốn kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Cột: Waters Atlantis dc18, chiều dài (mm) 20, đường kính trong (mm) 3, kích thước hạt (µm) 3, nhiệt độ (°C) 40, khoảng bước sóng DAD (nm): 200 đến 500, gradient dung môi: A = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril.			
	Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)
	0,0	80	20	1,7
	5,0	0,0	100	1,7
	5,6	0,0	100	1,7
	6,0	80	20	1,7

Phương pháp C

MS	ZQ Mass Spectrometer của Waters (khối phổ kế mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: phun mại, phân cực: ion hóa dương, mao quản (kV) 3,00, côn (V) 30,00, máy chiết (V) 3,00, nhiệt độ nguồn (°C) 100, nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 200, gas dòng khí côn (L/Hr) 200, dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 250, khoảng khối lượng: 150 đến 800Da.			
LC	1100er Series HPLC từ Agilent: bơm bốn kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Cột: Waters Atlantis dc18, chiều dài (mm) 20, đường kính trong (mm) 3, kích thước hạt (µm) 3, nhiệt độ (°C) 40, DAD khoảng bước sóng (nm): 200 đến 500, gradien dung môi: A = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril.			
	Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)
	0,0	90	10	1,7
	5,5	0,0	100	1,7
	5,8	0,0	100	1,7
	5,9	90	10	1,7

Phương pháp D

MS	Khối phổ kế ZMD từ Waters (khối phổ kế mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: phun mại, phân cực: ion hóa dương, mao quản (kV) 3,00, côn (V) 30,00, máy chiết (V) 3,00, nhiệt độ nguồn (°C) 150, nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 320, dòng khí côn (L/Hr) 50, dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 400, khoảng khối lượng: 150 đến 800Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC từ Waters: bơm bốn kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Cột: Waters Atlantis dc18, chiều dài (mm) 20, đường kính trong (mm) 3, kích thước hạt (µm) 3, nhiệt độ (°C) 40, khoảng bước sóng DAD (nm): 200 đến 500, gradien dung môi: A = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril.			
	Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0.0	100	1,7
	2,8	0.0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

Phương pháp E

MS	ZQ Mass Spectrometer của Waters (khối phổ kế mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: phun mại, phân cực: ion hóa dương, mao quản (kV) 3,00, côn (V) 30,00, máy chiết (V) 3,00, nhiệt độ nguồn (°C) 100, nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 200, dòng khí côn (L/Hr) 200, dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 250, khoảng khối lượng: 150 đến 800Da.			
LC	1100er Series HPLC từ Agilent: bơm bốn kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điôt. Cột: Waters Atlantis dc18, chiều dài (mm) 20, đường kính trong (mm) 3, kích thước hạt (µm) 3, nhiệt độ (°C) 40, khoảng bước sóng DAD (nm): 200 đến 500, gradien dung môi: A = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,1% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril.			
	Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7

2,9	80	20	1,7
-----	----	----	-----

Phương pháp F

MS	ZQ Mass Spectrometer của Waters (khối phổ kế mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: phun mại, phân cực: ion hóa âm, mao quản (kV) 3,00, côn (V) 45,00, nhiệt độ nguồn (°C) 100, nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 250, dòng khí côn (L/Hr) 50, dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 400, khoảng khối lượng: 150 đến 1000Da.																										
LC	HP 1100 HPLC từ Agilent: bộ tiết lưu dung môi, bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điốt. Cột: Phenomenex Gemini C18, chiều dài (mm) 30, đường kính trong (mm) 3, kích thước hạt (µm) 3, nhiệt độ (°C) 60, khoảng bước sóng DAD (nm): 200 đến 500, gradien dung môi: A = 0,05% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,04% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril / metanol (4:1). <table> <tr> <th>Thời gian (phút)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Dòng (ml/phút)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>3,1</td><td>95</td><td>5</td><td>1,7</td></tr> </table>			Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)	0,0	95	5,0	1,7	2,0	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	95	5,0	1,7	3,1	95	5	1,7
Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)																								
0,0	95	5,0	1,7																								
2,0	0,0	100	1,7																								
2,8	0,0	100	1,7																								
2,9	95	5,0	1,7																								
3,1	95	5	1,7																								

Phương pháp G

MS	Thermo Finnigan Surveyor MSQ PLUS (khối phổ kế mạch bốn cực đơn), phương pháp ion hóa: ion hóa hóa học, phân cực: ion hóa đồng thời dương và âm, mao quản (kV) 4,00, côn (V) 50,00, nhiệt độ nguồn (°C) 350, khoảng khối lượng: 110 đến 800Da.																										
LC	Thermo Finnigan Surveyor LC: bộ tiết lưu dung môi, bơm bốn kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điốt. Cột: XTerra RP18, chiều dài (mm) 50, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt (µm) 3,5, nhiệt độ (°C) 30, khoảng bước sóng DAD (nm): 200 đến 400, gradien dung môi: A = 0,05% thể tích/thể tích axit formic trong nước và B = 0,05% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril <table> <tr> <th>Thời gian (phút)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Dòng (ml/phút)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>90,0</td><td>10,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>3,2</td><td>10,0</td><td>90,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>5,0</td><td>10,0</td><td>90,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>5,2</td><td>90,0</td><td>10,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>6,0</td><td>90,0</td><td>10,0</td><td>1,7</td></tr> </table>			Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)	0,0	90,0	10,0	1,7	3,2	10,0	90,0	1,7	5,0	10,0	90,0	1,7	5,2	90,0	10,0	1,7	6,0	90,0	10,0	1,7
Thời gian (phút)	A%	B%	Dòng (ml/phút)																								
0,0	90,0	10,0	1,7																								
3,2	10,0	90,0	1,7																								
5,0	10,0	90,0	1,7																								
5,2	90,0	10,0	1,7																								
6,0	90,0	10,0	1,7																								

Phương pháp H

HPLC	Alliance 2695 HPLC của Waters: bộ tiết lưu dung môi, binary pump, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điốt
KHÔNG ĐỐI XỬNG	Cột: Chiralpak IC, chiều dài (mm) 250, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt (µ) 5, bước sóng (nm): 220nm, nhiệt độ (°C) 30, dung môi: Isocratic isopropyl alcohol: heptan 20:80, thể tích bơm 50uL, dòng (ml/phút) 1.

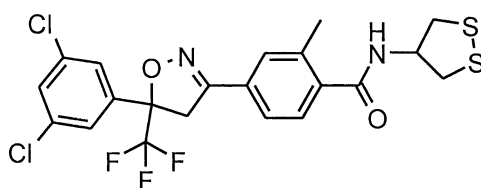
Phương pháp J

MS	Waters ACQUITY SQD Mass Spectrometer của Waters (Khối phổ kế mạch bốn cực đơn) Phương pháp ion hóa: Phun mạ Phân cực: các ion dương Mao quản (kV) 3,00, côn (V) 20,00, Máy chiết (V) 3,00, Nhiệt độ nguồn (°C) 150, Nhiệt độ cân solvat hóa (°C) 400, Dòng khí côn (L/Hr) 60, Dòng khí cân solvat hóa (L/Hr) 700 Khoảng khối lượng: 100 đến 800 Da Khoảng bước sóng DAD (nm): 210 đến 400																				
LC	Waters ACQUITY UPLC với các điều kiện gradien HPLC sau đây (Dung môi A: Nước/Metanol 9:1,0,1% axit formic và Dung môi B: Axetonitril,0,1% axit formic) <table><tr><td>Thời gian (phút)</td><td>A (%)</td><td>B (%)</td><td>Tốc độ dòng (ml/phút)</td></tr><tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td><td>0,75</td></tr><tr><td>2,5</td><td>0</td><td>100</td><td>0,75</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0</td><td>100</td><td>0,75</td></tr><tr><td>3,0</td><td>100</td><td>0</td><td>0,75</td></tr></table> Dạng cột: Waters ACQUITY UPLC HSS T3; Chiều dài cột: 30mm; Đường kính trong của cột: 2,1mm; Kích thước hạt: 1,8 micromet; Nhiệt độ: 60°C.	Thời gian (phút)	A (%)	B (%)	Tốc độ dòng (ml/phút)	0	100	0	0,75	2,5	0	100	0,75	2,8	0	100	0,75	3,0	100	0	0,75
Thời gian (phút)	A (%)	B (%)	Tốc độ dòng (ml/phút)																		
0	100	0	0,75																		
2,5	0	100	0,75																		
2,8	0	100	0,75																		
3,0	100	0	0,75																		

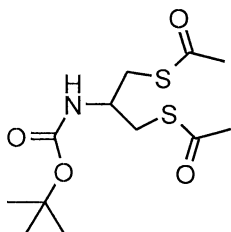
Phương pháp K

HPLC KHÔNG ĐỐI XỨNG	Alliance 2695 HPLC của Waters: bộ tiết lưu dung môi, bơm hai kỳ, ngăn cột được gia nhiệt và máy dò mạng điốt Cột: Chiralpak IB, chiều dài (mm) 250, đường kính trong (mm) 4,6, kích thước hạt (μ) 5, bước sóng (nm): 270nm, nhiệt độ (°C) 30, dung môi: Isocratic isopropyl alcohol:heptan:diethylamin 30:70:0.1, thể tích bơm 50uL, dòng (ml/phút) 1.
------------------------------	---

Ví dụ 1: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-[1,2]dithiolan-4-yl-2-metyl-benzamit (hợp chất A1)

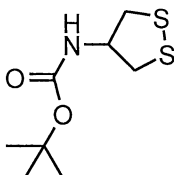


Bước A: S-(3-axetylsulfanyl-2-tert-butoxycarbonylamino-propyl) este của axit thioaxetic



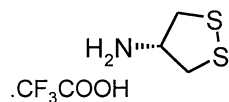
2-tert-butoxycarbonylamino-3-metansulfonyloxy-propyl este của axit metansulfonic (Tổng hợp (1998), (8), 1113-1118) trong dimetylformamit (5ml) và kali thioaxetat (685mg) trong dimetylformamit (5ml) được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng sau đó được đổ vào nước. Chất rắn màu vàng nâu kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để tạo ra 220mg sản phẩm tiêu đề. Pha nước được chiết bằng dietyl ete, pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 110mg nữa sản phẩm tiêu đề. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 4,80 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 1,40 (s, 9H).

Bước B: tert-butyl este của axit [1,2]dithiolan-4-yl-carbamic



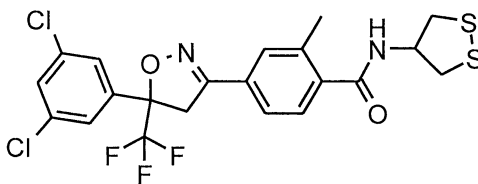
Dung dịch S-(3-axetylsulfanyl-2-tert-butoxycarbonylamino-propyl) este của axit thioaxetic (330mg) trong etanol (5ml) được xử lý bằng 2,5ml natri hydroxit 1N trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn màu vàng chuyển lại thành màu xanh nâu. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan (25ml) và sau đó dung dịch trong nước của iot 0,1M (10ml) được thêm vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được chấm dứt bằng cách thêm dung dịch natri bisulfite 1M. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm tiêu đề (170mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5,00 (br s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,15 (d, 2H), 3,05 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

Bước C: [1,2]Dithiolan-4-ylamin



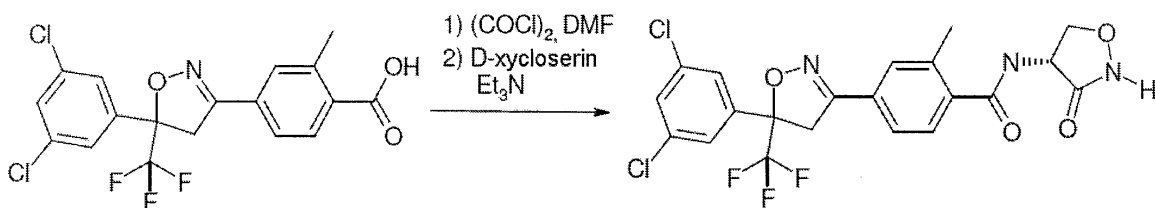
Nhóm bảo vệ BOC được loại ra như được mô tả trong ví dụ 3, bước B để thu được hợp chất tiêu đề (muối của axit trifloaxetic), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước D: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-[1,2]dithiolan-4-yl-2-metyl-benzamit



Liên hợp amit được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 3, bước C để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn (40mg). Nhiệt độ nóng chảy 73°C; LCMS (Phương pháp F) 2,20 phút, M-H 519/521. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7,50-7,30 (m, 6H), 6,20 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 2: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamit (hợp chất B1)

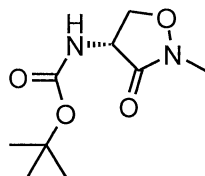


Oxalyl clorua (0,122ml) được thêm vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (0,5g) (được điều chế theo WO 2009/080250) trong diclometan (3ml). Sau khi thêm hai giọt *N,N*-dimetylformamit (“DMF”) hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra clorua axit là chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

D-xycloserin (21mg) được thêm vào dung dịch clorua axit (45mg) và triethylamin (0,1ml) trong toluen (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và etyl axetat và các pha được phân tách. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải: diclometan/ metanol 5%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (28mg) là chất rắn không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8,60 (s, br., 1H), 7,60-7,45 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.

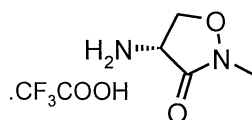
Ví dụ 3: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-metyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B2)

Bước A: tert-butyl este của axit ((R)-2-metyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic



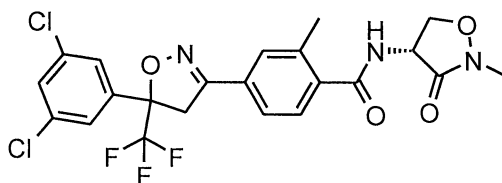
tert-butyl este của axit (3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic (1,01g, được điều chế từ (D)-xycloserin như được mô tả trong Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554—557) được hòa tan trong dimetylformamid (5ml), dung dịch được làm nguội đến 0°C và 616mg kali t-butoxit được thêm vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó 710mg metylen iodua được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng dietyl ete. Sau đó pha hữu cơ được rửa vài lần bằng nước, được làm khô qua natri sulphat và dung môi được loại ra trong chân không. Thu được tert-butyl este của axit ((R)-2-metyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic (140mg) thô là chất rắn màu trắng. LCMS (phương pháp A) 1,11 phút, MH^+ 217; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Bước B: (R)-4-amino-2-metyl-isoxazolidin-3-on



tert-butyl este của axit ((R)-2-metyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic của Bước A (108mg) được hòa tan trong diclometan (5ml) và được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và dung môi được loại ra trong chân không để thu được (R)-4-amino-2-metyl-isoxazolidin-3-on (muối của axit trifloaxetic), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-metyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid



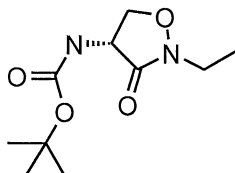
Huyền phù của axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic (175mg, được điều chế như được mô tả trong WO2009/080250) trong diclometan (5ml) được thêm oxalyl clorua (0,05ml) và sau đó một giọt dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ 30 phút, và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra chất rắn màu hồng (clorua axit, 170mg). Từ đó, clorua axit thu được được hòa tan trong diclometan (2ml) và dung dịch thu được được thêm nhỏ giọt vào dung dịch trietylamin (0,35ml) và (R)-4-amino-2-metyl-isoxazolidin-3-on (thu được trong Bước B) trong diclometan (3ml) ở nhiệt độ phòng, trong argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải xyclohexan / etyl axetat) cho ra hợp chất tiêu đề là chất rắn (70mg). Nhiệt độ nóng chảy 87°C; LCMS (Phương pháp A) 1,99 phút, MH^+ 516/518. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,60-7,40 (m, 6H), 6,45 (m, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 3: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-propargyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B3) (bằng cách sử dụng propargyl bromua làm chất alkyl hóa trong bước A); 4-

[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-benzyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B4) (bằng cách sử dụng benzyl bromua làm chất alkyl hóa trong bước A); 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(2,2,2-trifloetyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B5) (bằng cách sử dụng 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat làm chất alkyl hóa trong bước A); 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((S)-2-metyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất E1) (bằng cách bắt đầu từ (S)-xycloserin).

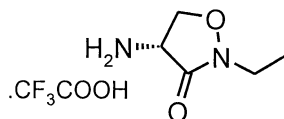
Ví dụ 4: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B6)

Bước A: tert-butyl este của axit ((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic



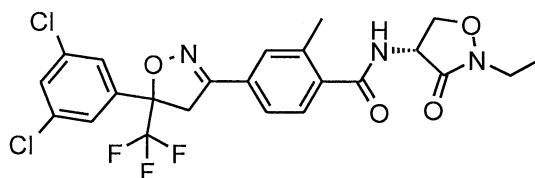
tert-butyl este của axit (3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic (0,2g, được điều chế từ (D)-xycloserin như được mô tả trong Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554—557) được hòa tan trong axetonitril (20ml) sau đó kali cacbonat (0,69g), kali iodua (0,175g) và bromoetan (0,13g) được thêm vào. Phản ứng được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ ở 140°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và sau đó được làm khô qua natri sulphat. Dung môi được loại ra trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải xyclohexan / etyl axetat) để thu được tert-butyl este của axit ((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic là chất rắn màu vàng. LCMS (phương pháp A) 1,29 phút, $MH^+(-BOC)$ 131; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5,10 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 3H).

Bước B: (R)-4-amino-2-etyl-isoxazolidin-3-on



Nhóm bảo vệ BOC được loại ra như được mô tả trong ví dụ 3, bước B để thu được (R)-4-amino-2-ethyl-isoxazolidin-3-on (muối của axit trifloaxetic), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid



Liên hợp amit được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 3, bước C để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn (160mg). Nhiệt độ nóng chảy 140°C; LCMS (Phương pháp A) 2,05 phút, M-H 528/530. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7,60-7,40 (m, 6H), 6,45 (br s, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,85 (dt, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,25 (m, 3H).

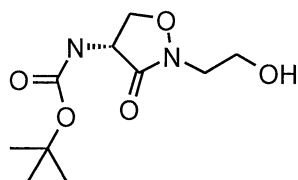
Các hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 1: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(2-metoxetyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B7) (bằng cách sử dụng 2-bromo-1-metoxetyl-etan làm chất alkyl hóa trong bước A); 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-butyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B8) (bằng cách sử dụng butyl bromua làm chất alkyl hóa trong bước A); 4-[5-(3,4,5-triclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C1), 4-[5-(3,5-diclo-4-bromo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C2); 4-[5-(3,5-diclo-4-flo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C3); 4-[5-(3,5-triflometyl-4-clo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C4); 4-[5-(3-clo-5-flo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C5); 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((S)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất E2) (bằng cách bắt đầu từ (S)-xycloserin).

Khi phản ứng này được thực hiện để thu được 4-[5-(3,4,5-triclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C1), có thể phân tách hai chất đồng phân không đối quang bằng cách tạo kết tủa sau khi hoàn thành. Hỗn hợp thô được khuấy với dietyl ete và chất rắn kết tủa ngoài dung dịch. Chất rắn (được làm giàu trong 1 chất đồng phân không đối quang) được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 9,72 phút (93,8%), 16,6 phút (06,17%). Phần lọc (được làm giàu trong chất đồng phân không đối quang khác) cũng được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 9,99 phút (11,53%), 16,6 phút (85,16%).

Tương tự, khi phản ứng này được thực hiện để thu được 4-[5-(3,5-diclo-4-flo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất C3), có thể phân tách hai chất đồng phân không đối quang bằng cách tạo kết tủa sau khi hoàn thành. Hỗn hợp thô được khuấy với dietyl ete và chất rắn kết tủa ngoài dung dịch. Chất rắn (được làm giàu trong 1 chất đồng phân không đối quang) được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 8,88 phút (88,87%), 15,98 phút (05,95%). Phần lọc (được làm giàu trong chất đồng phân không đối quang khác) cũng được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 8,61 phút (24,10%), 12,25 phút (74,49%).

Ví dụ 5: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(2-hydroxy-etyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B9)

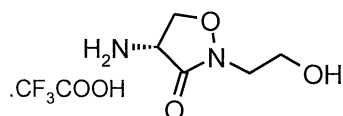
Bước A: tert-butyl este của axit ((R)-2-(hydroxy-etyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic



tert-butyl este của axit (3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic (0,2g, được điều chế từ (D)-xycloserin như được mô tả trong Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554—557) được hòa tan trong axetonitril (20ml), sau đó kali cacbonat (0,69g), kali iodua (0,175g) và 2-bromoetanol (0,137g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và

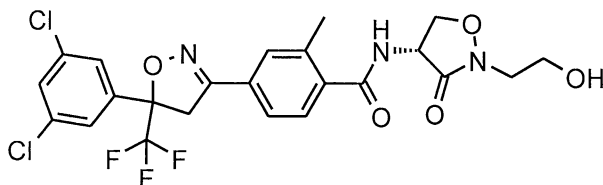
nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và sau đó được làm khô qua natri sulphat. Dung môi được loại ra trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải xyclohexan / etyl axetat) để thu được tert-butyl este của axit ((R)-2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic là chất rắn màu vàng. LCMS (phương pháp A) 1,05 phút, MH^+ 259; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5,55 (br s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,20 (br s, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 3H).

Bước B: (R)-4-amino-2-(2-hydroxyetyl)-isoxazolidin-3-on



Nhóm bảo vệ BOC được loại ra như được mô tả trong ví dụ 3, bước B để thu được (R)-4-amino-2-(2-hydroxyetyl)-isoxazolidin-3-on (muối của axit trifloaxetic), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

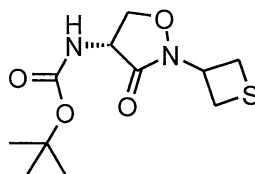
Bước C: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid



Liên hợp amit được tiến hành như được mô tả trong ví dụ 3, bước C để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn (24mg). Nhiệt độ nóng chảy 78°C; LCMS (Phương pháp A) 1,94 phút, M-H 544/550.

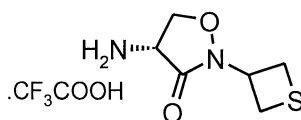
Ví dụ 6: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(thietan-3-yl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B10)

Bước A: tert-butyl este của axit ((R)-2-(thietan-3-yl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic



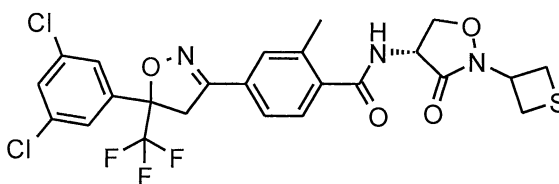
Dung dịch triphenylphosphin (0,79g) trong THF (22ml) được làm nguội trong argon đến -10°C . Sau đó, diethylazodicarboxylat (DEAD, 1,57g) được thêm nhỏ giọt thietan-3-ol (0,4g) và tert-butyl este của axit (3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic (0,27g, được điều chế từ (D)-xycloserin như được mô tả trong Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554—557). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ sau đó dung môi được loại ra trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải xyclohexan / etyl axetat) để thu được sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu trắng (51mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5,45 (q, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Bước B: (R)-4-amino-2-(thietan-3-yl)-isoxazolidin-3-on



Sử dụng sản phẩm thu được trong bước A (43mg), nhóm bảo vệ BOC được loại ra như được mô tả trong ví dụ 3, bước B để thu được sản phẩm tiêu đề, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS (Phương pháp A) 0,17 phút, M-H 175.

Bước C: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(thietan-3-yl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid

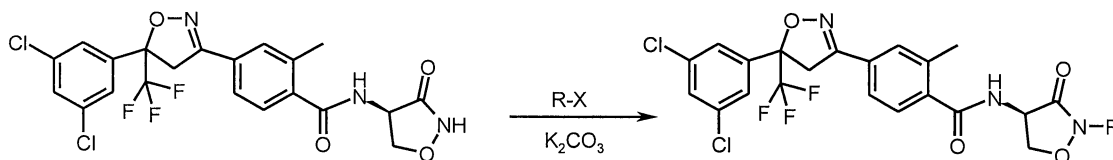


Liên hợp amit được tiến hành như được mô tả trong ví dụ 3, bước C để thu được hợp chất tiêu đề là nhựa màu vàng (10mg); LCMS (Phương pháp A) 2,13 phút, M-H 573/574.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 6: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-

isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(xyclobutyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B11); 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(oxetan-3-yl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (hợp chất B12)

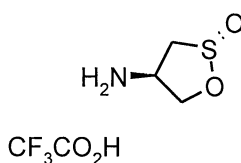
Ví dụ 7: Phương pháp chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế theo cách tương tự



Dung dịch 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (30 μ mol) trong *N,N*-dimetylformamid (“DMF”) (0,5ml) được thêm dung dịch của một alkylhalogenua có công thức R-X (32 μ mol) trong *N,N*-dimetylformamid (“DMF”) (0,3ml) sau đó thêm kali cacbonat (80 μ mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân tách bằng HPLC. Phương pháp này được sử dụng để điều chế các hợp chất (Hợp chất từ số B13 đến B29 của Bảng B) theo cách tương tự.

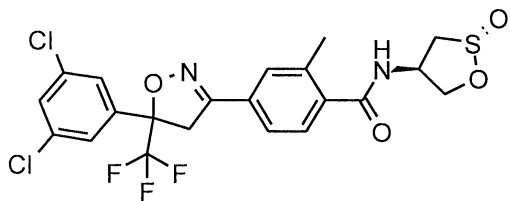
Ví dụ 8: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-oxo-2 λ^4 -[1,2]oxathiolan-4-yl)-benzamid (hợp chất A2)

Bước A: muối của axit (R)-2-oxo-2 λ^4 -[1,2]oxathiolan-4-ylamin trifloaxetic



tert-butyl este của axit (2-oxo-2 λ^4 -[1,2]oxathiolan-4-yl)-carbamic (được điều chế trong 3 bước từ L-xystin theo *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5408-5413) (345mg) được hòa tan trong diclometan (7,8ml) và được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,36ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và dung môi được loại ra trong chân không để thu được (R)-2-oxo-2 λ^4 -[1,2]oxathiolan-4-ylamin (muối của axit trifloaxetic), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS (Phương pháp E) 0,20 phút, M+H 122.

Bước B: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-oxo-2lambda*4*-[1,2]oxathiolan-4-yl)-benzamid

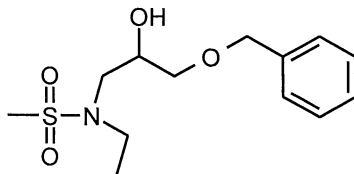


Oxalyl clorua (0,027ml) được thêm vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (100mg) (được điều chế theo WO 2009/080250) trong diclometan (1,2ml). Sau khi thêm hai giọt *N,N*-dimetylformamit (“DMF”) hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra clorua axit là chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm vào dung dịch clorua axit trong diclometan trietylamin (0,074ml) sau đó thêm (R)-2-oxo-2lambda*4*-[1,2]oxathiolan-4-ylamin (muối của axit trifloaxetic) (59mg). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng được chấm dứt bằng cách thêm nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký đảo pha cho ra 16mg hỗn hợp thứ nhất của 2 chất đồng phân không đối quang là chất dầu, sau đó 21mg hỗn hợp thứ hai của 2 chất đồng phân không đối quang khác là chất dầu. Phần chiết 1 : LCMS (Phương pháp F) 2,04 phút, M-H 519/521. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,56-7,47 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,24-6,04 (m, 1H), 5,23-5,12 (m, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,09 (d, 1H, $J=6,6\text{Hz}$), 2,50 (s, 3H). Phần chiết 2: LCMS (Phương pháp) phút, M-H 519/521. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,58-7,39 (m, 6H), 5,48-5,37 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

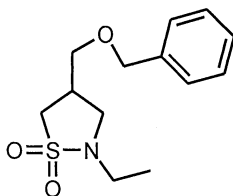
Ví dụ 9: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(2-etyl-1,1-dioxo-1lambda*6*-isothiazolidin-4-ylmetyl)-2-metyl-benzamid (hợp chất D1)

Bước A: N-(3-benzyloxy-2-hydroxy-propyl)-N-etyl-metansulfonamit



Trietylamin (0,043ml, 0,1 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp của N-etylmetansulfonamit (413mg, 1,1 đương lượng) và 2-benzyloxymetyloxiran (500mg, 3,04mmol) được điều chế theo (*J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 7094–7100) trong dioxan khan (1ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C qua đêm. Vì phản ứng không hoàn thành, phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 5 giờ nữa (phản ứng hoàn thành theo TLC). Sau đó, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Tách rửa sắc ký nhanh với xyclohexan/etyl axetat (6/4 sau đó 1/1) cho ra 836mg (2,91mmol, 96%). LCMS (Phương pháp E) 1,44 phút, M+H 288. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7,43-7,27 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,11-3,90 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 2H), 3,43-3,20 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,14-1,33 (m, 3H).

Bước B : 4-benzyloxymetyl-2-etyl-isothiazolidin 1,1-dioxit

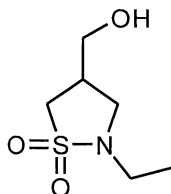


Benzensulfonyl clorua (0,41ml, 1,1 đương lượng) được thêm vào dung dịch của N-(3-benzyloxy-2-hydroxy-propyl)-N-etyl-metansulfonamit (836mg, 2,91mmol) trong pyridin (5,8ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 24 giờ. Etyl axetat được thêm vào và chất kết tủa (muối pyridini hydroclorua) được tạo thành. Nó được lọc và cặn được pha loãng trong etyl axetat. Sau đó, pha hữu cơ được rửa bằng HCl 1M trong nước, nước, dung dịch trong nước CuSO₄ và dung dịch trong nước bão hòa NaHCO₃. Sau đó pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và được làm bay hơi.

Dung dịch của cặn nêu trên (2,61mmol) trong tetrahydrofuran khan ở -78°C được thêm *n*-BuLi (5,4ml, 2,5 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Nó được chấm dứt bằng cách thêm NH₄Cl trong nước bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl

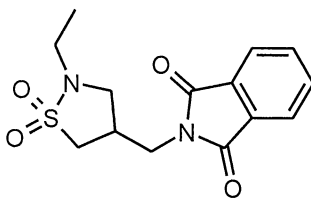
axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tách rửa sắc ký nhanh với xyclohexan/Etyl axetat (7/3) cho ra 274mg (1,017mmol, 40%). LCMS (Phương pháp E) 1,59 phút, $\text{M}+\text{H}$ 270. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,40-7,27 (m, 5H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,37-3,20 (m, 2H), 3,17-2,85 (m, 5H), 1,22 (t, 3H).

Bước C: (2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-yl)-metanol



Hỗn hợp của 4-benzyloxymetyl-2-etyl-isothiazolidin 1,1-dioxit (254mg) và Pd/C (108mg, 0,1 đương lượng) trong metanol được làm sạch bằng H_2 và để khuấy trong điều kiện khí H_2 trong 24h. Khi LCMS biểu thị sự hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm lọc silic oxit (tráng rửa bằng MeOH). Phần lọc được làm bay hơi và thu được 162mg rượu mong muốn. Nó tinh khiết đủ để được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LCMS (Phương pháp E) 0,25 phút, $\text{M}+\text{H}$ 170. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 3,8-3,70 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 4H), 2,94-2,78 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

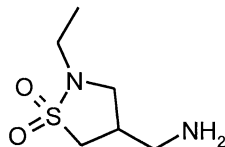
Bước D: 2-(2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-ylmetyl)-isoindol-1,3-dion



Dung dịch đã khuấy của phthalimit (133mg, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (4,5ml) được thêm triphenylphosphin (237mg, 1 đương lượng) và (2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-yl)-metanol (0,905mmol). Dung dịch này được làm nguội xuống 0°C trong khi thêm nhỏ giọt diisopropylazodicarboxylat (0,18ml, 1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Sau đó, nó được cô đặc, và được khuấy trong dietyl ete trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Tách rửa sắc ký nhanh với xyclohexan/etyl axetat (7/3) cho ra 261mg (0,85mmol, 94%). LCMS (Phương pháp E) 1,40 phút,

M+H 309. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,93-7,84 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 3,89 (dd, 2H), 3,41-3,23 (m, 2H), 3,17-2,98 (m, 5H), 1,22 (t, 3H).

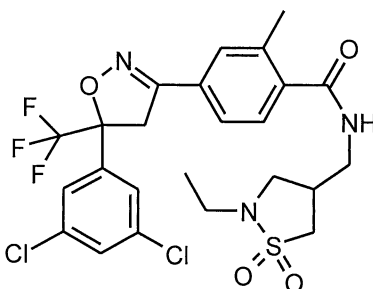
Bước E: C-(2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-yl)-metylamin



Thêm vào dung dịch 2-(2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-ylmetyl)-isoindol-1,3-dion (261mg, 0,85mmol) trong EtOH (4ml) hydrazin monohydrat (0,165ml, 4 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm và gôm màu trắng được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc (tráng rửa vài lần với EtOH) và phần lọc được làm bay hơi để thu được 81mg amin mong muốn bị nhiễm 10% 2,3-dihydro-phthalazin-1,4-dion. Nó được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): 3,52-3,36 (m, 2H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 1,26 (t, 3H).

Bước F: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-ylmetyl)-2-metyl-benzamit



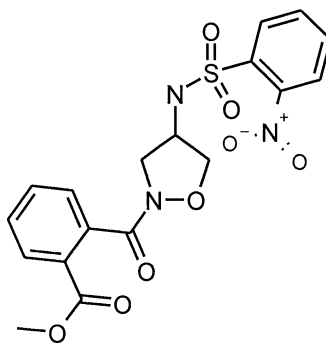
Oxalyl clorua (0,027ml) được thêm vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (100mg) (được điều chế theo WO 2009/080250) trong diclometan (1,2ml). Sau khi thêm hai giọt *N,N*-dimetylformamit ("DMF") hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra clorua axit là chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm vào dung dịch clorua axit trong diclometan trietylamin (0,037ml) sau đó thêm C-(2-etyl-1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-4-yl)-metylamin (45mg). Sau

đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng được chấm dứt bằng cách thêm nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký đảo pha cho ra 18mg hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang là chất dầu. LCMS (Phương pháp D) 2,21 phút, $\text{M}+\text{H}$ 578/580. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,56-7,49 (m, 4 H), 7,47-7,40 (m, 2H), 6,23-6,32 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,74-3,53 (m, 3H), 3,46-3,27 (m, 2H), 3,17-3,00 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

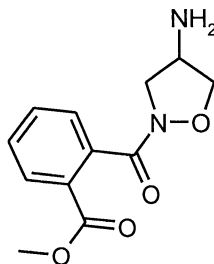
Ví dụ 10: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]- N-(2-etyl-isoxazolidin-4-yl)-2-metyl-benzamit (hợp chất A3)

Bước A: metyl este của axit 2-[4-(2-nitro-benzensulfonylamino)-isoxazolidin-2-carbonyl]-benzoic



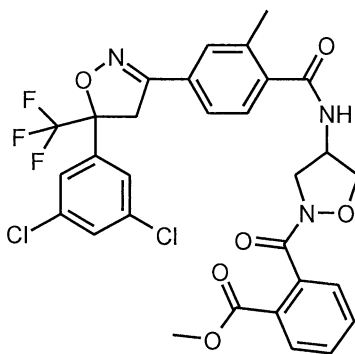
Triethylamin (0,11ml, 0,1 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp của N-hydroxyphthalimit (1,13g, 6,9mmol) và 2-Bromometyl-1-(2-nitro-benzensulfonyl)-aziridin (7,6mmol, 1,1 đương lượng) (được điều chế theo *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 1902-1904) trong dioxan khan (4,5ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C qua cuối tuần. Sau đó, metanol (2,5ml) và triethylamin (1,1ml, 1 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 4 giờ nữa. Sau đó, các thành phần dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Tách rửa sắc ký nhanh với xyclohexan/etyl axetat (1/1 sau đó 3/7) cho ra 2,46g hợp chất tiêu đề (5,67mmol, 74%). LCMS (Phương pháp E) 1,55 phút, $\text{M}+\text{H}$ 435. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8,21-8,11 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90-7,67 (m, 3H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,87-6,73 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,22-3,95 (m, 5H), 3,93-3,75 (m, 2H).

Bước B: metyl este của axit 2-(4-amino-isoxazolidin-2-carbonyl)-benzoic



Dung dịch metyl este của axit 2-[4-(2-nitro-benzensulfonylamino)-isoxazolidin-2-carbonyl]-benzoic (200mg, 0,46mmol) và PhSH (0,035ml, 1,1 đương lượng) trong axetonitril (2,3ml) trong argon ở rt được xử lý bằng K_2CO_3 (95mg, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng chuyển lại thành màu vàng tươi. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi TLC biểu thị hoàn tất sự tiêu thụ vật liệu khởi đầu, các thành phần dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Tách rửa sắc ký cột nhanh với diclometan:metanol (9/1) cho ra 85mg amin mong muốn (0,34mmol, 74%). LCMS (Phương pháp E) 0,55 và 1,41 phút, $M+H$ 251. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,95 (d, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 4,17-3,92 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,55 (m, 2H), 2,04-1,75 (m, 2H).

Bước C: metyl este của axit 2-(4-{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-isoxazolidin-2-carbonyl)-benzoic

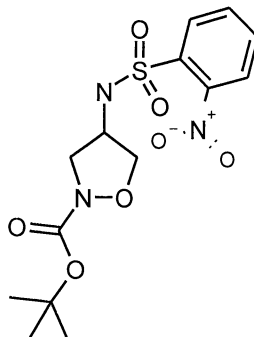


Oxalyl clorua (0,037ml) được thêm vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (135mg) (được điều chế theo WO 2009/080250) trong diclometan (1,6ml). Sau khi thêm hai giọt *N,N*-dimetylformamit (“DMF”) hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường

trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra clorua axit là chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm vào dung dịch clorua axit trong diclometan (3,2ml) trietylamin (0,090ml) sau đó thêm metyl este của axit 2-(4-amino-isoxazolidin-2-carbonyl)-benzoic (85mg). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng được chấm dứt bằng cách thêm nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tách rửa sắc ký cột nhanh với xyclohexan/EtOAc (1/1) cho ra 187mg amin mong muốn là hỗn hợp của (có thể phân tách) các chất đồng phân không đối quang (0,29mmol, 90%). LCMS (Phương pháp F) 2,11 và 2,15 phút, M-H 648/650. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,96 (d, 1H), 7,81-7,68 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,60-7,42 (m, 8H), 5,39-5,42 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Bước D: tert-butyl este của axit 4-(2-nitro-benzensulfonylamino)-isoxazolidin-2-carboxylic

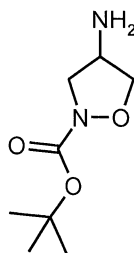


metyl este của axit 2-[4-(2-nitro-benzensulfonylamino)-isoxazolidin-2-carbonyl]-benzoic (2,67g, 6,14mmol) được tạo huyền phù trong 20ml HCl 2M trong nước và hỗn hợp được hồi lưu trong 48 giờ. Sau đó, nó được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước. Sau đó, phần lọc được làm bay hơi và được làm khô trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ trong *i*-PrOH. Chất rắn được lọc và phần lọc được làm bay hơi. Phần lọc này (177mg) được sử dụng như vậy mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp E) 0,87 và 0,95 phút, M+H 274.

Huyền phù của cặn nêu trên trong MeCN (30ml) được xử lý bằng Et_3N (3,62ml, 4,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng chuyển sáng trở lại. Sau đó Boc_2O

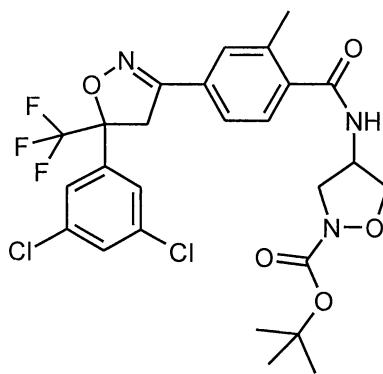
(2,01g, 1,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong argon ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ. Nó được chấm dứt bằng cách thêm nước và được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tách rửa sắc ký nhanh với xyclohexan/ethyl axetat (6/4) cho ra 1,69g (4,52mmol, 74%). LCMS (Phương pháp D) 1,66 phút, $\text{M}+\text{Na}$ 396. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 8,18-8,13 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 8,85-7,74 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,49 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H).

Bước E: tert-butyl este của axit 4-amino-isoxazolidin-2-carboxylic



Dung dịch tert-butyl este của axit 4-(2-nitro-benzensulfonylamino)-isoxazolidin-2-carboxylic (694mg, 1,86mmol) và PhSH (0,142ml, 1,1 đương lượng) trong MeCN (10ml) trong argon ở nhiệt độ phòng được xử lý bằng K_2CO_3 (386mg, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng chuyển lại màu vàng tươi. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi TLC biểu thị hoàn tất sự tiêu thụ vật liệu khởi đầu, thành phần dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Tách rửa sắc ký cột nhanh với diclometan:metanol (10/0 sau đó 9/1) cho ra 336mg amin tiêu đề (1,8mmol, 96%). ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 4,03-3,92 (m, 3H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 1,51 (s, 9H).

Bước F: tert-butyl este của axit 4-{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-isoxazolidin-2-carboxylic

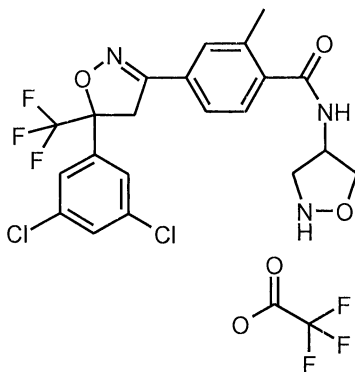


Oxalyl clorua (0,20ml) được thêm vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (749mg) (được điều chế theo WO 2009/080250) trong diclometan (9ml). Sau khi thêm hai giọt *N,N*-dimetylformamit (“DMF”) hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra clorua axit là chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm vào dung dịch clorua axit trong diclometan (18ml) trietylamin (0,30ml) sau đó thêm tert-butyl este của axit 4-amino-isoxazolidin-2-carboxylic (336mg). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng được chấm dứt bằng cách thêm nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tách rửa sắc ký cột nhanh với xyclohexan/EtOAc (1/1) cho ra 197mg amin mong muốn là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,60-7,48 (m, 4H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,23,6,15 (m, 1H), 5,08-4,98 (m, 1H), 4,20-3,94 (m, 4H), 3,70 (d, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

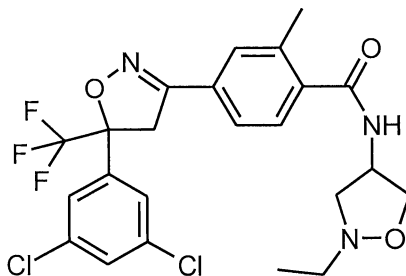
Bước G: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-isoxazolidin-4-yl-2-metyl-benzamit muối của axit trifloaxetic



Dung dịch tert-butyl este của axit 4-{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-isoxazolidin-2-carboxylic (198mg, 0,34mmol) trong diclometan (1,7ml) được thêm axit trifloaxetic (0,15ml, 5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng ngay lập tức chuyển lại màu đen. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ. Sau đó, các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không. Tách rửa sắc ký cột nhanh với etyl axetat/metanol (10/0 đến 9/1) cho ra 92mg hợp chất

mong muốn là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. LCMS (Phương pháp E) 1,93 phút, M+H 488/490.

Bước H: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(2-etyl-isoxazolidin-4-yl)-2-metyl-benzamit

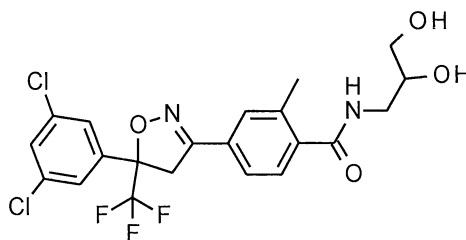


4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-isoxazolidin-4-yl-2-metyl-benzamit thô muối của axit trifloaxetic (0,16mmol) được hòa tan trong MeOH (0,8ml). Sau đó axetaldehyt (0,090ml, 10 đương lượng) được thêm vào ở 0°C trong argon. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C, NaBH₃CN (20mg, 2 đương lượng) được thêm vào.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua cuối tuần. Sau đó, nó được làm bay hơi. Tách rửa sắc ký cột nhanh với etyl axetat/metanol (10/0 đến 9/1) cho ra 7,5mg hợp chất mong muốn là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. LCMS (Phương pháp E) 2,02 phút, M+H 516/518. ¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 7,70-7,53 (m, 5H), 7,52-7,37 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,83-3,62 (m, 1H), 3,29-2,52 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

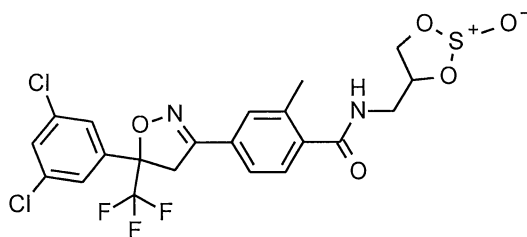
Ví dụ 11: 4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-(triflometyl)-4H-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[(2-oxido-1,3,2-dioxathiolan-2-ium-4-yl)metyl]benzamit (Hợp chất F5)

Bước A: Điều chế 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-metylbenzamit



Dung dịch 10% axit sulfuric (0,1ml) và 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-2-metylbenzamid (1g, 1,9mmol) trong metanol (50ml) được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp thô được pha loãng với etyl axetat (100ml), được rửa bằng dung dịch trong nước bão hòa của natri hydrocacbonat (20ml X 2) và sau đó bằng nước (50ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề là chất rắn (0,7g). Nhiệt độ nóng chảy 98-98°C. LCMS (Phương pháp) 3,65 phút, MH^+ 491. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,37-7,49 (m, 6H), 6,59 (t, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Bước B: Điều chế 4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-(triflometyl)-4H-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[(2-oxido-1,3,2-dioxathiolan-2-ium-4-yl)metyl]benzamid



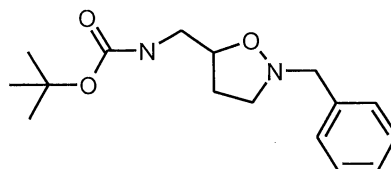
Dung dịch 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-metylbenzamid (100mg, 0,2mmol) trong diclometan (10ml) được làm nguội đến 0°C, được xử lý bằng pyridin (0,08ml, 1,0mmol) và thionyl clorua (0,03, 0,4mmol), và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan (50ml), được trung hòa bằng axit clohydric 2N và được rửa bằng nước (50ml). Lốp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề (65mg) là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra chất đồng phân không đối quang 1 (28mg) và chất đồng phân không đối quang 2 (18mg);

Chất đồng phân không đối quang 1: LCMS (Phương pháp) 4,07 phút, MH^+ 536. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,37-7,50 (m, 6H), 6,26 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

Chất đồng phân không đối quang 2: LCMS (Phương pháp) 4,17 phút, MH^+ 536.
 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,47-7,52 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

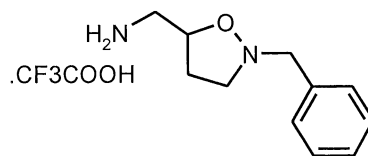
Ví dụ 12: N-(2-benzyl-isoxazolidin-5-ylmetyl)-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzamit (hợp chất F1)

Bước A: tert-butyl este của axit (2-benzyl-isoxazolidin-5-ylmetyl)-carbamic



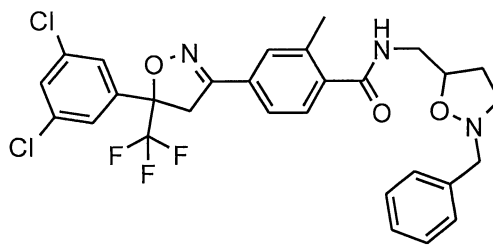
Sau quy trình được mô tả trong Tetrahedron 55, 1999, 4685-4698, N-BOC-allylamin (2g) được hòa tan trong toluen (130ml) và etanol (45ml) sau đó, benzylhydroxylamin hydroclorua (3,05g), paraformaldehyt (3,16g) và trietylamin (1,93g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó dung môi được làm bay hơi trong chân không. Cặn thu được được pha loãng trong etyl axetat và muối hydroclorua của trietylamin được lọc bỏ. Phần lọc được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat / xyclohexan 1:1) để thu được hợp chất tiêu đề là chất dầu không màu (4,37g). LCMS (Phương pháp F) 1,53 phút, $M+H$ 293.

Bước B: C-(2-benzyl-isoxazolidin-5-yl)-metylamin



Dung dịch tert-butyl este của axit (2-benzyl-isoxazolidin-5-ylmetyl)-carbamic (Bước A, 0,5g) trong diclometan (10ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (1,95g). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ sau đó được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô tiêu đề, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (Phương pháp F) 0,20 phút, $M+H$ 194.

Bước C: N-(2-benzyl-isoxazolidin-5-ylmetyl)-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzamit

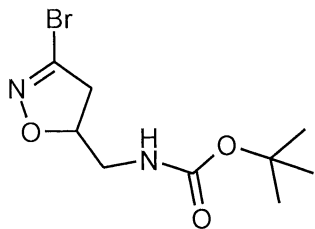


Thêm vào dung dịch đã khuấy của axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (1,75g) (được điều chế theo WO 2009/080250) trong axetonitril (35ml) và trietylamin (2.04ml) trong khí quyển nitr TBTU (1,61g), AZA.HOBT (0,68g) và C-(2-benzyl-isoxazolidin-5-yl)-metylamin (Bước B, 1,61g) được thêm vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, sau đó được chấm dứt bằng cách thêm dung dịch trong nước amoni clorua bão hòa. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, được làm khô qua natri sulfat, sau đó được lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat/xyclohexan 1:1) để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng (60mg, (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang). LCMS (Phương pháp F) 2,20 phút, M+H 636/638.

Hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 12: N-(2-metyl-isoxazolidin-5-ylmetyl)-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzamit (hợp chất F2).

Ví dụ 13: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[3-oxo-2-etyl-isoxazolidin-5-ylmetyl]-benzamit (hợp chất F3)

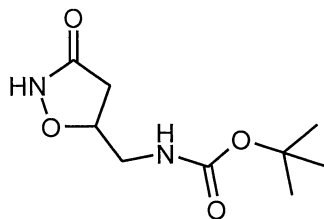
Bước A: tert-butyl este của axit (3-bromo-4,5-dihydro-isoxazol-5-ylmetyl)-carbamic



Theo quy trình được mô tả trong Tetrahedron 46, 1990, 1975-1986, N-BOC-allylamin (1,8g) được hòa tan trong etyl axetat và được xử lý bằng natri hydrocacbonat (4,38g) và dibromoformaldoxim (2,55g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, sau đó được đổ vào nước, được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và dung môi được loại ra trong chân

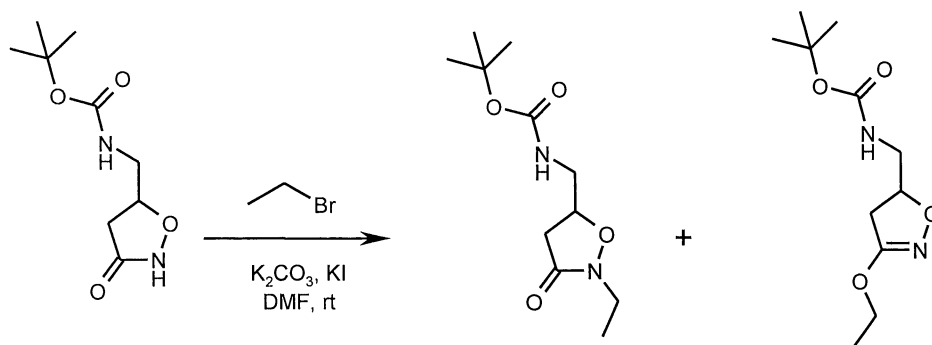
không. Từ đó, sản phẩm tiêu đề thu được là chất dầu không màu (3,16g). LCMS (Phương pháp F) 1,48 phút, M+H 179/181 (M-BOC).

Bước B: tert-butyl este của axit (3-oxo-isoxazolidin-5-ylmetyl)-carbamic



Theo quy trình được mô tả trong Tetrahedron 46, 1990, 1975-1986, sản phẩm thô thu được trong bước A (1,5g) được hòa tan trong THF và được xử lý bằng natri hydroxit 1N trong nước (150ml) với sự có mặt của tetrabutyl amoni sulfat (0,54g). Sau 24 giờ khuấy ở nhiệt độ phòng, natri hydroxit trong nước (1N, 50ml) được thêm vào lại và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 48 giờ ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được chiết bằng dietyl ete và độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 1 bằng cách thêm HCL 2N. Sau đó, lớp nước được chiết bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua natri sulfat và các dung môi được loại ra trong chân không. Sắc ký cột (etyl axetat / xyclohexan 1:1) cho ra sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu trắng (220mg). LCMS (Phương pháp F) 1,06 phút, M+H 217. ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H).

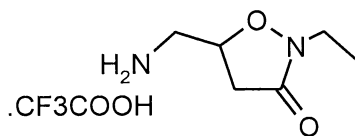
Bước C: tert-butyl este của axit (2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-5-ylmetyl)-carbamic



Sản phẩm thu được trong bước B (0,1g) được alkyl hóa bằng bromoetan như được mô tả trong ví dụ 4, bước A để thu được sản phẩm được alkyl hóa ở vị trí O (18mg), ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,35 (t, 3H); và sản phẩm được alkyl hóa ở vị trí N tiêu đề (63mg). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 4,85 (m, 1H), 4,55

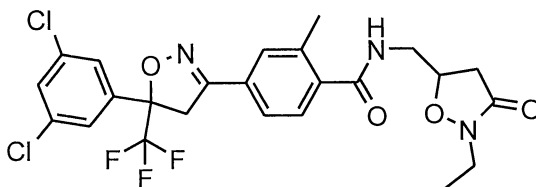
(m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, 3H).

Bước D: 5-aminomethyl-2-ethyl-isoxazolidin-3-on



Dung dịch của sản phẩm thu được trong bước C trong diclometan (2ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,15g). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ sau đó được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô tiêu đề, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (Phương pháp F) 0,18 phút, M+H 145.

Bước E: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[3-oxo-2-etyl-isoxazolidin-5-ylmetyl]-benzamidit

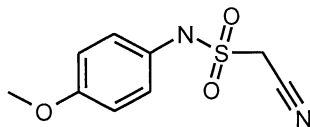


Axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (0,3g) (được điều chế theo WO 2009/080250) được liên hợp với amin thu được trong bước D (0,12g) như được mô tả trong ví dụ 12, bước C để thu được sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu be (62mg, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang). LCMS (Phương pháp F) 2,02 phút, M+H 542/544.

Các hợp chất sau được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 13: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[3-oxo-2-(1,1,1-trifloetyl)-isoxazolidin-5-ylmetyl]-benzamidit (hợp chất F4).

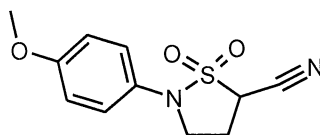
Ví dụ 14: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-[2-(4-metoxi-phenyl)-1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-5-ylmetyl]-2-metyl-benzamidit (hợp chất F6)

Bước A: (4-metoxi-phenyl)-amit của axit 2-nitrilo-etansulfonic



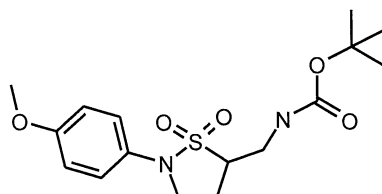
Dung dịch para-anisidin (1,95g) trong axetonitril (25ml) ở 15°C trong khí quyển argon được thêm pyridin (1,25g), sau đó xyanometansulfonyl clorua (2g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 50ml nước và độ pH được làm thành của bazơ bằng cách thêm 1N natri hydroxit nước. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua natri sulfat, sau đó được cô đặc trong chân không. Sắc ký cột (etyl axetat / xyclohexan 1:1) cho ra sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu cam (590mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 7,30 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,70 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Bước B: 2-(4-metoxi-phenyl)-1,1-dioxo-1lambda*6*-isothiazolidin-5-carbonitril



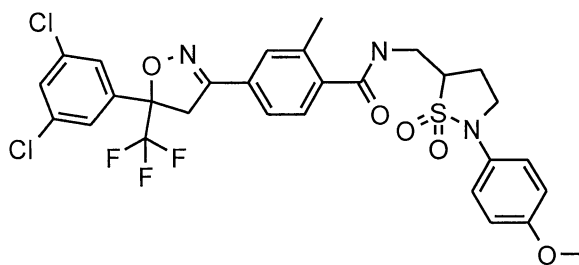
Dung dịch chứa hợp chất thu được trong bước A (0,59g) trong dimetylformamit (40ml) được thêm kali cacbonat (1,1g). Sau đó, dung dịch 1,2-dibromoetan (0,59g) trong dimetylformamit (25ml) được thêm nhỏ giọt ở 55°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong 2 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được đổ vào 15ml nước, và axit clohydric 2N trong nước được thêm vào đến độ pH axit. Sau đó, lớp nước được chiết bằng diclometan, các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa hai lần bằng axit clohydric 2% trong nước, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Sắc ký cột (etyl axetat / xyclohexan 7:3) cho ra sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu be (310mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 5H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H).

Bước C: tert-butyl este của axit [2-(4-metoxi-phenyl)-1,1-dioxo-1lambda*6*-isothiazolidin-5-ylmetyl]-carbamic



Dung dịch ở 0°C của sản phẩm thu được trong bước B (500mg) trong metanol (15ml) được thêm di-tert-butylidicacbonat (807mg) và niken (II) clorua hexahydrat (90mg). Natri bohydrua (490mg) được thêm vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dietylntriamin (190mg) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng sau đó dung môi được loại ra trong chân không. Cặn rắn màu tím được pha loãng trong etyl axetat tiếp đó được rửa bằng hydro bicacbonat trong nước bão hòa. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng cách sử dụng Combi Flash200 cho ra sản phẩm tiêu đề là chất dầu màu nâu có tạp chất (80mg), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước D: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-[2-(4-metoxi-phenyl)-1,1-dioxo-1lambda*6*-isothiazolidin-5-ylmetyl]-2-metyl-benzamit



Hợp chất thu được trong bước C (94mg) được loại bảo vệ và được liên hợp với axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (0,125g) (được điều chế theo WO 2009/080250) như được mô tả trong ví dụ 4, các bước B và C để thu được hợp chất tiêu đề là chất dầu màu nâu (65mg). LCMS (Phương pháp F) 2,02 phút, M-H 654/655.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 14: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-[2-(2,2,2-trifloetyl)-1,1-dioxo-1lambda*6*-isothiazolidin-5-ylmetyl]-2-metyl-benzamit (Hợp chất F7).

Ví dụ 15: Điều chế các chất đồng phân tinh khiết đối ảnh của 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamit

Axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metylbenzoic (được điều chế như được mô tả trong WO 2009/080250) được phân tách qua HPLC điều chế pha không đối xứng (Cột: CHIRALPAK® AD-H 5 μ m; Pha động: 80/20 Cacbon Dioxit/Etanol + 1% Dietylamin; Tốc độ chậm: 120ml/min; Độ dò: 270nm; Nhiệt độ: 25°C; Áp suất đầu ra: 150bar) để thu được axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(*S*)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metylbenzoic ($\alpha_D +51,43^\circ$) và axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(*R*)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metylbenzoic ($\alpha_D -51,90^\circ$).

Liên hợp amit với (*R*)-4-amino-2-etyl-isoxazolidin-3-on và (*S*)-4-amino-2-etyl-isoxazolidin-3-on bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong ví dụ 12, bước C cho ra 4 chất đồng phân của 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid:

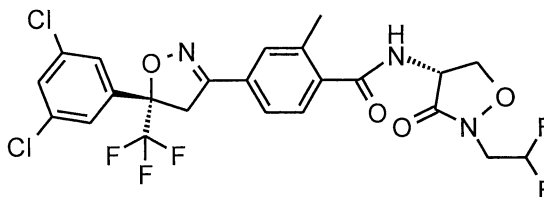
4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(*S*)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((*R*)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất G1) HPLC không đối xứng (phương pháp H) RT 21,30 phút, độ tinh khiết 97%.

4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(*R*)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((*R*)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất G2): HPLC không đối xứng (phương pháp H) RT 19,79, độ tinh khiết 82%.

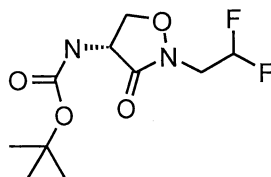
4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(*S*)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((*S*)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất G3): HPLC không đối xứng (phương pháp H) RT 21,11, độ tinh khiết 91%.

4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(*R*)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((*S*)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất G4): HPLC không đối xứng (phương pháp H) RT 17,07, độ tinh khiết 95%.

Ví dụ 16: 4-[(*S*)-5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-[(*R*)-2-(2,2-diflo-etyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl]-2-metylbenzamid (hợp chất G6)

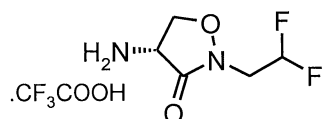


Bước A: tert-butyl este của axit [(R)-2-(2,2-diflo-etyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl]-carbamic



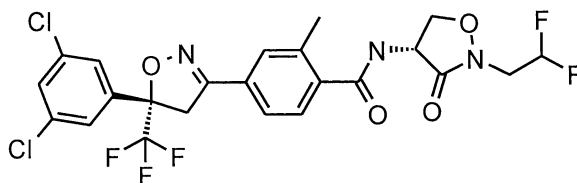
Như được mô tả trong ví dụ 4, bước A, tert-butyl este của axit (3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-carbamic (0,30g) được alkyl hóa bằng 2,2-difloetyl triflometansulfonat (0,35g) để thu được sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu trắng (138mg); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 6,05 (tt, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,35 (dt, 2H), 4,20 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H); cùng với sản phẩm được alkyl hóa ở vị trí O (179mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5,95 (tt, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

Bước B: (R)-4-Amino-2-(2,2-difloetyl)-isoxazolidin-3-on



Nhóm bảo vệ BOC được loại ra như được mô tả trong ví dụ 4, bước B để thu được (R)-4-amino-2-(2,2-difloetyl)-isoxazolidin-3-on (muối của axit trifloaxetic), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(S)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid



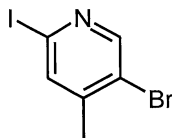
Liên hợp amit được tiến hành bằng cách sử dụng axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(S)-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (0,27g, được điều chế theo ví dụ 15) như được mô tả trong ví dụ 12, bước C. Hợp chất tiêu đề thu được là chất rắn màu trắng (158mg). Nhiệt độ nóng chảy 77-78°C; LCMS (Phương pháp F) 2,09 phút, M+H 564/566.

Hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 16: 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-(S)-triflometyl-4,5-dihydro-

isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-((*R*)-2-(2,2-difloetyl)-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid
(hợp chất G5).

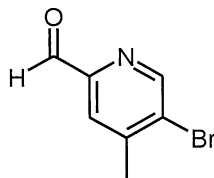
Ví dụ 17: 6-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-4-methyl-N-[(*R*)-3-oxo-2-(2,2,2-triflo-etyl)-isoxazolidin-4-yl]-nicotinamid (hợp chất C6)

Bước A: 5-bromo-2-iodo-4-metyl-pyridin



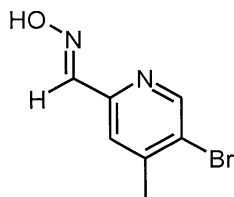
Dung dịch 2,5-dibromo-4-metylpyridin (2g) trong axetonitril (40ml) ở nhiệt độ phòng trong argon được thêm natri iodua (4,8g) sau đó axetyl clorua (0,94g). Sau 3 giờ khuấy ở nhiệt độ phòng chất rắn màu trắng tạo thành được lọc bỏ và cặn lọc được trung hòa bằng dung dịch trong nước bão hòa của natri hydrocacbonat. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat / xyclohexan) để thu được sản phẩm tiêu đề là chất dầu màu nâu (2,04g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,30 (s, 3H),

Bước B: 5- bromo-4-metyl-pyridin-2-carbaldehyt



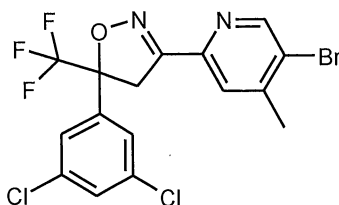
Trong bình thót cổ được làm khô trong lò hợp chất thu được trong bước A (4,67g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (22ml). Dung dịch được làm nguội đến -15°C , sau đó isopropyl magie bromua (17,2ml, dung dịch 15% trong THF) được thêm nhỏ giọt với tốc độ để giữ cho nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ -15°C đến -10°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, sau đó dimetylformamid khan (1,8ml) được thêm vào với tốc độ để giữ cho nhiệt độ bên trong bằng 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, sau đó được đổ vào nước và được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm aldehyt thô tiêu đề (2,4g, chất rắn màu nâu) được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Bước C: 5-bromo-4-metyl-pyridin-2-carbaldehyt oxim



Dung dịch hợp chất thu được trong bước B (3,1g) trong EtOH (47,5ml) và nước (23ml) được thêm hydroxylamin hydroclorua (1,4g) và natri axetat (1,9g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Chất rắn màu trắng được lọc bỏ và dung dịch được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô tiêu đề (2,2g, chất rắn màu trắng), mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (Phương pháp F) 2,09 phút, M+H 564/566.

Bước D: 5-bromo-2-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-4-metyl-pyridin



Dung dịch chứa hợp chất thu được trong bước C (2,2g) trong dimetylformamit (24ml) được thêm N-closuxinimit (1,4g) thành ba phần ở nhiệt độ phòng trong argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng sau đó dung dịch 1,3-diclo-5-(1-triflometyl-vinyl)-benzen (2,7g, được điều chế như được mô tả trong WO 2009/080250) trong DMF (6ml) được thêm vào sau đó thêm trietylamin (1,43ml) trong DMF (14ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ sau đó được đổ vào nước đá. Chất rắn màu trắng kết tủa, được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm tiêu đề (4,1g). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Bước E: axit 6-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-4-metyl-nicotinic

Phản ứng được tiến hành trong monoxit cacbon ở 15bar ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong toluen và huyền phù được lọc trên xelit và được rửa bằng toluen. Dung môi được loại ra trong áp suất giảm để thu được chất dầu màu đỏ. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat, xyclohexan) để thu được butyl este của sản phẩm tiêu đề là chất lỏng (3,45g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 9,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,25 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,80 (q, 2H), 1,50 (q, 2H), 1,00 (t, 3H). Este này được hòa tan trong tetrahydrofuran (8ml), và natri hydroxit (0,58g) trong metanol (8ml) và nước (16ml) được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, được pha loãng với etyl axetat và được axit hóa bằng axit clohydric 1N. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua natri sulfat sau đó được cô đặc trong chân không. Cặn được nghiền nhỏ trong heptan và được lọc để thu được sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu be (2g). LCMS (Phương pháp F) 2,22 phút, $\text{M}+\text{H}$ 419/421.

Clc1cc(Cl)ccc1C(F)(F)F[C@H]1CN=C(N1)c2cc(C)nc(C(=O)N3CCOC(=O)N3C(F)(F)F)c2

-90-

dụ 12, bước C. Sản phẩm tiêu đề thu được là chất rắn màu trắng (48mg). Nhiệt độ nóng chảy 53-55°C. LCMS (Phương pháp F) 2,13 phút, M+H 583/585.

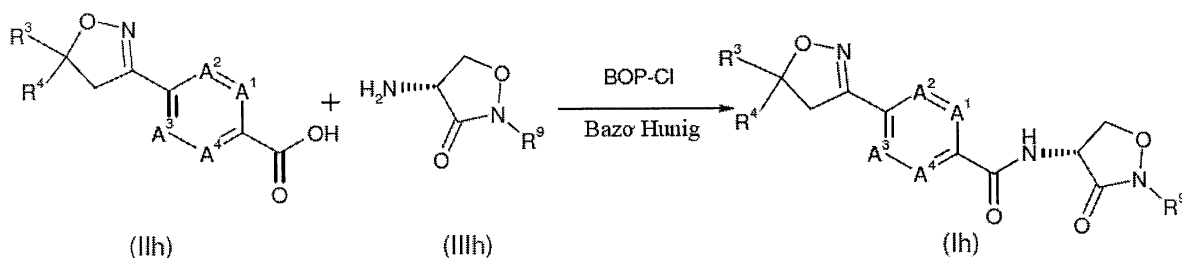
Hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong

Ví dụ 17: 6-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-4-metyl-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-triflo-etyl)-isoxazolidin-4-yl]-nicotinamit (hợp chất C7)

Tương tự, khi phản ứng này được thực hiện để thu được 2-metyl-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-triflo-etyl)-isoxazolidin-4-yl]-4-[5-(3,4,5-triclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzamid (hợp chất C8), có thể phân tách hai chất đồng phân không đối quang bằng cách tạo kết tủa sau khi tinh chế bằng sắc ký cột. Sản phẩm thu được sau khi sắc ký cột được khuấy với dietyl ete và chất rắn kết tủa ngoài dung dịch. Chất rắn (được làm giàu trong một chất đồng phân không đối quang) được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 8,90 phút (91,02%), 11,97 phút (08,98%). Phần lọc (được làm giàu trong chất đồng phân không đối quang khác) cũng được phân tích bởi HPLC không đối xứng (phương pháp K): 8,66 phút (17,50%), 11,02 phút (69,38%).

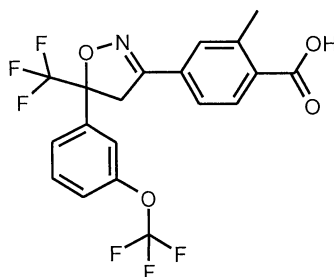
Tương tự, khi phản ứng này được thực hiện để thu được 4-[5-(3,5-diclo-4-flo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-triflo-etyl)-isoxazolidin-4-yl]-benzamid (hợp chất C9), có thể phân tách hai chất đồng phân không đối quang bằng cách tạo kết tủa sau khi tinh chế bằng sắc ký cột. Cặn được khuấy với dietyl ete và chất rắn kết tủa ngoài dung dịch. Chất rắn (được làm giàu trong một chất đồng phân không đối quang) được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 8,31 phút (87,79%). Phần lọc (được làm giàu trong chất đồng phân không đối quang khác) cũng được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp K): 8,28 phút (18,15%), 10,75 phút (81,85%).

Ví dụ 18: Phương pháp chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế theo cách tương tự



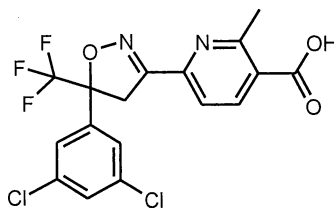
Dung dịch axit benzoic có công thức (IIh) (20 μ mol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (“DMA”) (0,4ml) lần lượt được thêm dung dịch amin có công thức (IIIh) (26 μ mol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (“DMA”) (0,4ml), diisopropyletylamin (Baza Hunig) (0,03ml), và dung dịch bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic clorua (“BOP-Cl”) (10,2mg) trong *N,N*-dimetylaxetamit (“DMA”) (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và hỗn hợp thô được hòa tan lại trong axetonitril / *N,N*-dimetylaxetamit (4:1) (0,8ml) và được tinh chế bằng HPLC. Phương pháp này được sử dụng để điều chế các hợp chất (từ số H1 đến H26 của bảng H) theo cách tương tự. Các axit carboxylic khởi đầu được sử dụng để điều chế các hợp chất của bảng H thu được như được mô tả trong các ví dụ 19 đến 31.

Ví dụ 19: axit 2-metyl-4-[5-(3-triflometoxy-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic



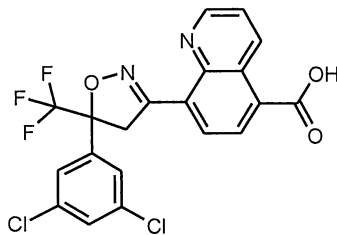
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như cách được mô tả trong ví dụ 24.

Ví dụ 20: axit 6-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-nicotinic



Hợp chất này được điều chế từ 2,5-dibromo-6-metyl-pyridin theo cách tương tự như cách được mô tả trong ví dụ 17, các bước A-E.

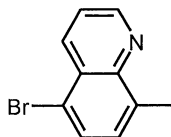
Ví dụ 21: axit 8-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-quinolin-5-carboxylic



Sản phẩm tiêu đề được điều chế từ 5-bromo-quinolin-8-carbaldehyt bằng cách sử dụng cách tổng hợp như được mô tả trong ví dụ 17, các bước C-E.

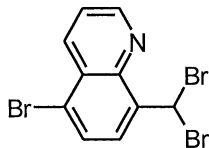
5-bromo-quinolin-8-carbaldehyt được điều chế như sau:

Bước A: 5-bromo-8-metyl-quinolin



Dung dịch 5-bromo-2-metylanilin (7,44g), glyxerol (7,4g), nitrobenzen (4,9g) trong axit sulfuric 75% (20ml) được gia nhiệt ở 150°C trong 3 giờ. Dung dịch được làm nguội đến 0°C sau đó được trung hòa cẩn thận bằng natri hydroxit trong nước. Hỗn hợp phản ứng trở thành gôm tối màu và được pha loãng với nước và được chiết ba lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô bằng natri sulphat và dung môi được loại ra trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan) để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn (6g). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 8,91 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

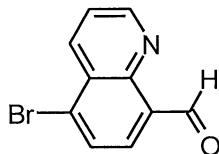
Bước B: 5-bromo-8-dibromometyl-quinolin



Dibrom hóa gốc được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn từ hợp chất thu được trong bước A (4,4g), N-bromo-suxinimit (8,9g) trong tetraclometan (200ml) ở hồi lưu trong 12 giờ với sự có mặt của dibenzoyl peroxit (245mg). Vào cuối phản ứng, suxinimit được lọc bỏ, dung môi được loại ra trong chân không, và sản phẩm thô được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. ¹H-NMR (CDCl₃,

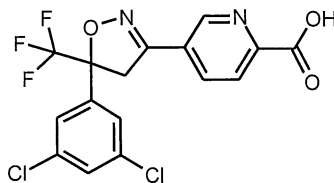
400MHz) 8,90 (m, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10(s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45(m, 1H).

Bước C: 5-bromo-quinolin-8-carbaldehyt



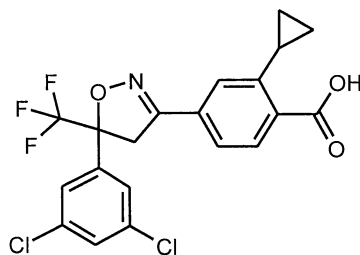
Thủy phân hợp chất dibromo thu được theo phương pháp được mô tả trong bước B (9g) được thực hiện trong axeton (138ml) và nước (23ml) với sự có mặt của bạc nitrat (9,7g) trong bóng tối ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Các muối bạc được lọc bỏ qua đệm lọc xelit. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat (150ml), được chuyển đến phễu chiết tách, sau đó được rửa lần lượt với natri bicacbonat trong nước bão hòa (100ml), nước (3x50ml), và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulphat đã lọc, và được làm bay hơi trong áp suất giảm để thu được sản phẩm tiêu đề (4,70g) là chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 11,4 (s, 1H, CHO) 9,05 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,60 (m, 1H)

Ví dụ 22: axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất này được điều chế từ methyl este của axit 5-formyl-pyridin-2-carboxylic bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp chuẩn được mô tả trong WO 2009/080250. Methyl este của axit 5-formyl-pyridin-2-carboxylic được tổng hợp bằng cách formyl hóa khử của methyl este của axit 5-bromo-pyridin-2-carboxylic bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong Angewandte Chemie, International Edition (2006), 45(1), 154-158.

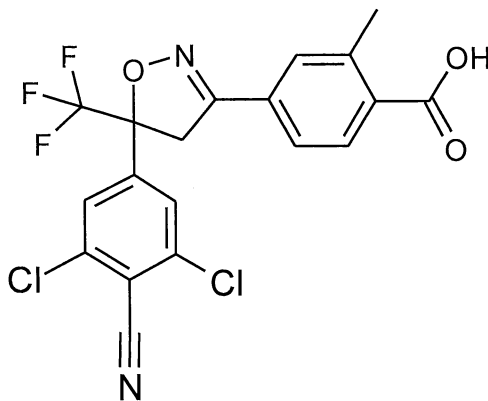
Ví dụ 23: axit 2-cyclopropyl-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic



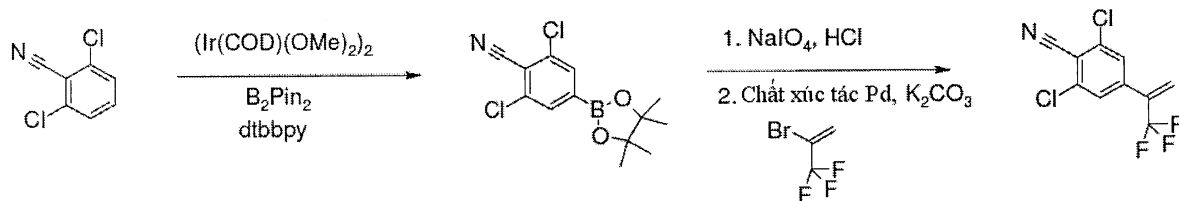
Axit này được điều chế từ metyl este của axit 2-bromo-4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic (Ví dụ 27) như sau:

Dung dịch axit xyclopropyl boronic (0,67g), metyl este của axit 2-bromo-4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic (3g) và Bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (210mg) được thêm lần lượt vào toluen đã khử khí (38ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng sau đó dung dịch 2N trong nước đã khử khí của kali phosphat (7ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Hyflo và dung dịch thu được được cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu màu vàng, chất này được đổ vào etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat, và các dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm được sử dụng như vậy cho bước xà phòng hóa, như được mô tả trong ví dụ 17, bước E để thu được hợp chất axit tiêu đề (2,5g) là chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp F) 2,15 phút M-H 442/444.

Ví dụ 24: axit 2-metyl-4-[5-(4-xyano-3,5-dichlorophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic



Các bước A-C: Điều chế 2,6-diclo-4-(1-triflometyl-vinyl)-benzonitril



Bước A

Dung dịch bis(1,5-xyclooctadien)dimetoxydiiridi (35mg) trong hexan (10ml) trong argon được thêm 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridin (110mg). Thêm vào huyền phù màu nâu sậm này pinacol diboran (2,23g) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Thêm vào dung dịch này 2,6-diclo-benzonitril (1g) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 22 giờ. Sau đó, dung dịch được lọc trên đệm lọc xelit và phân lọc được cô đặc. Sau đó, cặn được hòa tan với etyl axetat và được chiết bằng amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc. Cặn được sử dụng như vậy trong phản ứng tiếp theo.

Bước B

Dung dịch 2,6-diclo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzonitril thô (2,32g) trong hỗn hợp THF/H₂O 4:1 (63ml) được thêm natri periodat (5,01g). Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Ở nhiệt độ phòng axit clohydric trong nước (1N, 5,5ml) được thêm vào huyền phù. Dung dịch được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ sau đó nước và dietyl ete được thêm vào và các pha được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc. Cặn được sử dụng như vậy trong phản ứng tiếp theo.

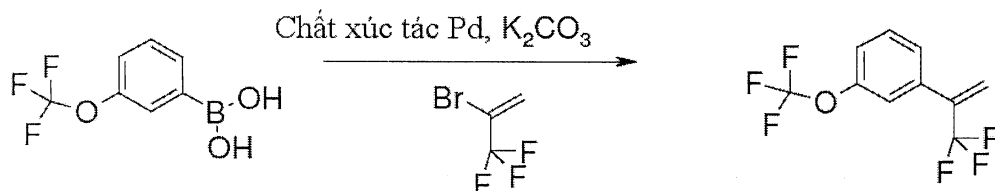
Bước C

Dung dịch 2,6-diclo-4-(axit boronic)-benzonitril thô (1,2g) trong hỗn hợp THF/H₂O 2:1 (27ml) được thêm 2-bromo-3,3,3-triflo-propen (1,2ml), kali cacbonat (1,54g), và sau đó 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden (1,4-naphtoquinon)paladi (438mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được lọc trên đệm lọc xelit. Phân lọc được cô đặc trong chân không và sau đó cặn được hòa tan với dietyl ete, được chiết bằng nước, được làm khô qua magie sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để tạo ra 2,6-diclo-4-(1-triflometyl-vinyl)-benzonitril (1,37g). ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -64,65 ppm.

Tương tự, thu được 1-clo-3-triflometyl-5-(1-triflometyl-vinyl)-benzen. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -63,00 và -65,04 ppm.

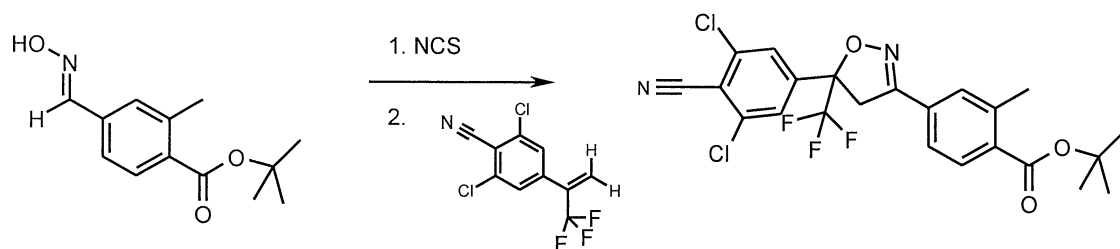
Tương tự, thu được 1-bromo-3-clo-5-(1-triflometyl-vinyl)-benzen. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -64,95 ppm.

Bước D: Điều chế 1-triflometoxy-3-(1-triflometyl-vinyl)-benzen



Dung dịch axit 3-triflometoxy-benzenboronic (2,5g) trong hỗn hợp THF/ H_2O 2:1 (36ml) được thêm 2-bromo-3,3,3-triflo-propen (3,1ml), kali cacbonat (3,35g), sau đó Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (169mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 7 giờ. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ phòng sau đó được lọc trên đệm lọc Xelit. Phần lọc được cô đặc trong chân không và sau đó cặn được hòa tan với etyl axetat, được chiết bằng nước, được làm khô qua magie sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để tạo ra 1-triflometoxy-3-(1-triflometyl-vinyl)-benzen (1,23g). ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): - 57,87 ppm và -64,94 ppm.

Bước E: Điều chế tert-butyl este của axit 4-[5-(3,5-diclo-4-xyano-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic



Dung dịch tert-butyl este của axit 4-(hydroxyimino-metyl)-2-metyl-benzoic (1,47g) trong *N,N*-dimetylformamit (13ml) được thêm *N*-closuxinimit (“NCS”) (832mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. *N*-closuxinimit (“NCS”) (850mg) được thêm tiếp vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dung dịch 2,6-diclo-4-(1-triflometyl-vinyl)-benzonitril (1,37g) và trietylamin (0,72ml) trong *N,N*-dimetylformamit (13ml) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào và các pha được phân tách.

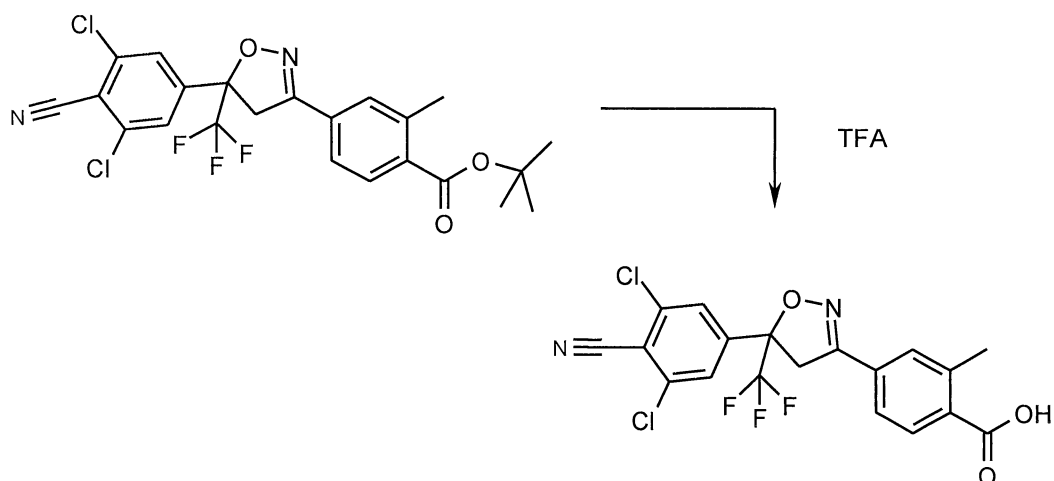
Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[5-(3,5-diclo-4-xyano-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (0,902g). ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -78,93 ppm.

Tương tự, tert-butyl este của axit 4-[5-(3-bromo-5-clo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic thu được khi 1-bromo-3-clo-5-(1-triflometyl-vinyl)-benzen được sử dụng làm chất phản ứng. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -79,49 ppm.

Tương tự, tert-butyl este của axit 4-[5-(3-clo-5-triflometyl-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic thu được khi 1-clo-3-triflometyl-5-(1-triflometyl-vinyl)-benzen được sử dụng làm chất phản ứng. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -62,83 và -79,59 ppm.

Tương tự, tert-butyl este của axit 2-metyl-4-[5-triflometyl-5-(3-triflometoxy-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic thu được khi 1-triflometoxy-3-(1-triflometyl-vinyl)-benzen được sử dụng làm chất phản ứng. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): - 57,87 ppm và -79,85 ppm.

Bước F: Điều chế axit 4-[5-(3,5-diclo-4-xyano-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic



Dung dịch tert-butyl este của axit 4-[5-(3,5-diclo-4-xyano-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (763mg) trong diclometan (9ml) được thêm axit triflometyl axetic (“TFA”) (0,9ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Etyl axetat được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng nước, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc để tạo ra axit 4-[5-

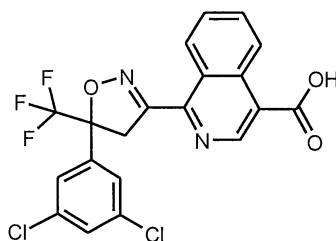
(3,5-Diclo-4-xyano-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -78,91 ppm.

Tương tự, axit 4-[5-(3-bromo-5-clo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic thu được khi tert-butyl este của axit 4-[5-(3-bromo-5-clo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic được sử dụng làm vật liệu khởi đầu. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -79,46 ppm.

Tương tự, axit 4-[5-(3-clo-5-triflometyl-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic thu được khi tert-butyl este của axit 4-[5-(3-clo-5-triflometyl-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic được sử dụng làm vật liệu khởi đầu. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): -62,84 và -79,56 ppm.

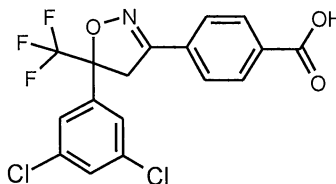
Tương tự, axit 2-metyl-4-[5-triflometyl-5-(3-triflometoxy-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic thu được khi tert-butyl este của axit 2-metyl-4-[5-triflometyl-5-(3-triflometoxy-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic được sử dụng làm vật liệu khởi đầu. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 75MHz): - 57,87 ppm và -79,83 ppm.

Ví dụ 25: axit 1-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-isoquinolin-4-carboxylic



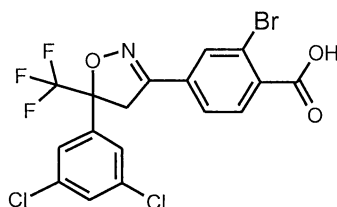
Sản phẩm tiêu đề được điều chế từ 4-bromo-1-metyl-isoquinolin theo cách tương tự như cách được mô tả trong ví dụ 21.

Ví dụ 26: axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic



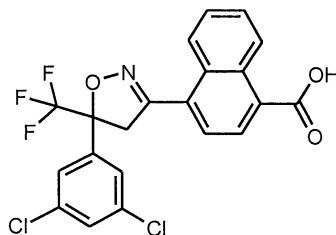
Hợp chất này được điều chế như được mô tả trong WO 2005/085216.

Ví dụ 27: axit 2-bromo-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic



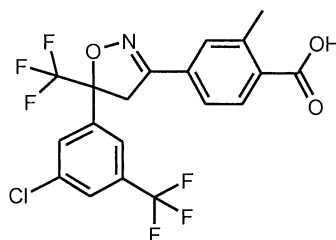
Hợp chất này được điều chế như được mô tả trong WO 2009/080250.

Ví dụ 28: axit 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-naphtalen-1-carboxylic



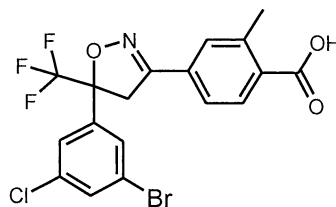
Hợp chất này được điều chế như được mô tả trong WO 2010/025998.

Ví dụ 29: axit 2-metyl-4-[5-(3-clo-5-triflometyl-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic



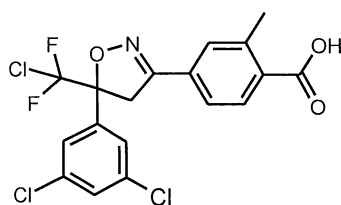
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như cách được mô tả trong ví dụ 24.

Ví dụ 30: axit 2-metyl-4-[5-(3-clo-5-bromo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic

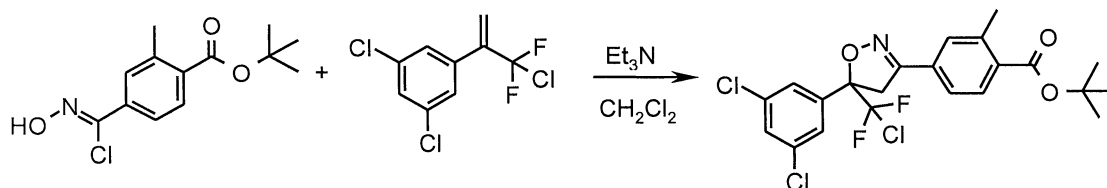


Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như cách được mô tả trong ví dụ 24.

Ví dụ 31: axit 2-metyl-4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-5-clodiflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-benzoic

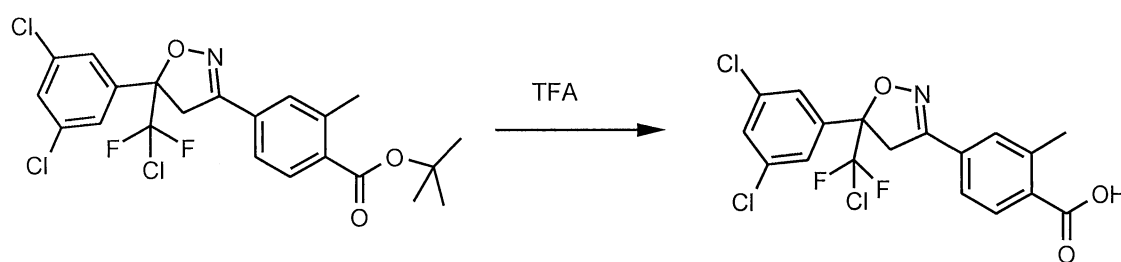


Bước A: Điều chế tert-butyl este của axit 4-[5-(clo-diflo-metyl)-5-(3,5-diclo-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic



Dung dịch 4-[clo(hydroxyimino)metyl]-2-(triflometyl) tert-butyl este của axit benzoic (được điều chế theo WO 2009/080250) (1,25g) và 1,3-diclo-5-[1-(clo-diflo-metyl)-vinyl]-benzen (1,19g) (được điều chế theo WO 2005/085216) trong diclometan (30ml) được thêm trietylamin (1,9ml). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silic oxit và được cô đặc để tạo ra (1,95g) tert-butyl este của axit 4-[5-(clo-diflo-metyl)-5-(3,5-diclo-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (1,69g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: axit 4-[5-(clo-diflo-metyl)-5-(3,5-diclo-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic

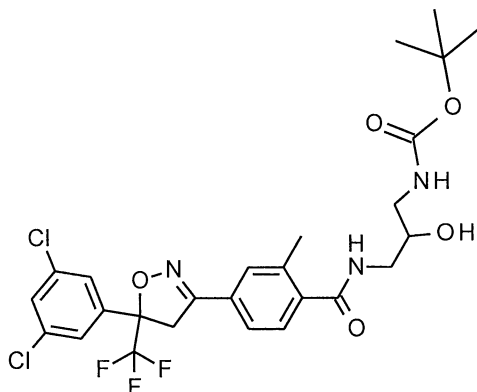


Dung dịch tert-butyl este của axit 4-[5-(clo-diflo-metyl)-5-(3,5-diclo-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoic (1,95g) trong diclometan (20ml) được thêm vào axit triflometyl axetic ("TFA") (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Diclometan được loại ra bằng cách chưng cất. Cặn được tinh chế qua silica gel (gradient dung môi rửa giải: etyl axetat / heptan từ 1:1 đến 1:0) để tạo ra axit 4-[5-(clo-diflo-metyl)-5-(3,5-diclo-phenyl)-4,5-dihydro-isoxazol-3-

yl]-2-metyl-benzoic (1,37g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8,10 (d, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

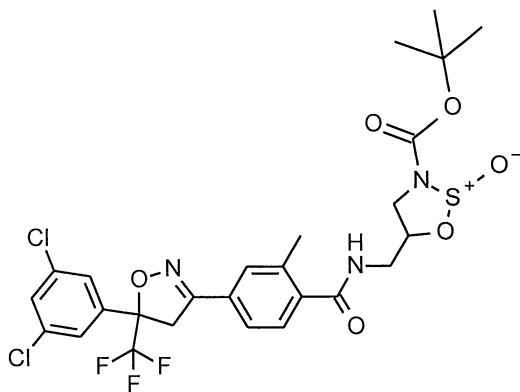
Ví dụ 32: Điều chế *ter*-butyl este của axit (5{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-metyl-2-oxo-[1,2,3]oxathiazolidin-3-carboxylic axit carbamic (Hợp chất F8)

Bước A: Điều chế *tert*-butyl este của axit (3{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-2-hydroxy-propyl)-carbamic



Oxalyl clorua (0,9ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metylbenzoic (0,9g) trong diclometan (20ml) và 1 giọt N,N-dimetylformamit và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 6 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cần được hòa tan trong axetonitril (50ml), được xử lý bằng dung dịch *ter*-butyl este của axit (3-amino-2-hydroxy-propyl)-carbamic (0,8g) (*J. Med. Chem.* 1998, 41, 236-246), và dung dịch trietylamin (0,9ml) trong axetonitril (50ml) và được khuấy trong 16 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải hexan/etyl axetat 50:50) để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,51g). LCMS (Phương pháp) 4,00 phút, MH^+ 590. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7,42-7,51 (m, 6H), 6,77 (m, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Bước B: Điều chế *tert*-butyl este của axit (5{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-metyl-2-oxo-[1,2,3]oxathiazolidin-3-carboxylic axit carbamic

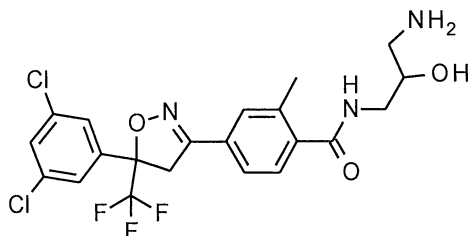


Dung dịch tert-butyl este của axit (3{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-2-hydroxy-propyl)-carbamic (150mg) trong diclomentan (10ml) được làm nguội đến 0°C, được xử lý bằng pyridin (0,16ml) và thionyl clorua (0,04ml) và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với diclomentan (50ml), được trung hòa bằng axit clohydric 2N và được rửa bằng nước (50ml). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải hexan/etyl axetat 40:60) tạo ra hợp chất tiêu đề (50mg). LCMS (Phương pháp) 4,29 phút, MH^+ 636. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,13-7,59 (m, 6H), 5,15 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,94-4,23 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Ví dụ 33: Điều chế 4-[5-(3,5-điclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-oxo-[1,2,3]oxathiazolidin-5-ylmetyl)-benzamid

(Hợp chất F9)

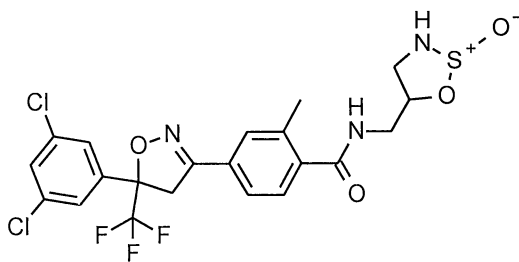
Bước A: Điều chế N-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzamid



Dung dịch tert-butyl este của axit (3{4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzoylamino}-2-hydroxy-propyl)-carbamic (0,2g) trong diclometan (10ml) được làm nguội đến 0°C, được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,5ml) và được khuấy trong 10h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được pha loãng với diclometan (50ml), được rửa bằng dung dịch trong nước bão

hòa của natri bicacbonat (20ml) và cuối cùng với nước (2 x 20ml). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,13g). LCMS (Phương pháp) 2,84 phút, MH^+ 490. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8,05 (t, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,80 (brs, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

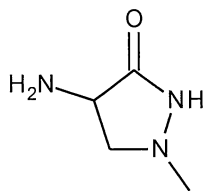
Bước B: Điều chế 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-oxo-[1,2,3]oxathiazolidin-5-ylmetyl)-benzamid



Dung dịch N-(3-amino-2-hdroxy-propyl)-4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-benzamid (0,2g) trong diclometan (10ml) được làm nguội đến 0°C, được xử lý bằng pyridin (0,32ml) và thionyl clorua (0,06ml), và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan (50ml), được trung hòa bằng axit clohydric 2N, và được rửa bằng nước (50ml). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải hexan/etyl axetat 40:60) tạo ra hợp chất tiêu đề (20mg). LCMS (Phương pháp) 3,88 phút, $(M-H)^-$ 534. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,45-7,52 (m, 6H), 6,50 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 34: Điều chế 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(1-metyl-3-oxo-pyrazolidin-4-yl)-benzamid (Hợp chất A4)

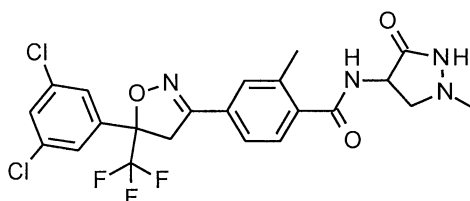
Bước A: Điều chế 4-amino-1-metyl-pyrazolidin-3-on



Dung dịch 4-benzyloxycarbonylamino-1-metyl-pyrazolidin-3-on (240mg, 1mmol) (Tetrahedron 1998, 44(1), 3231-3240) trong metanol (50ml) được xử lý bằng 10%

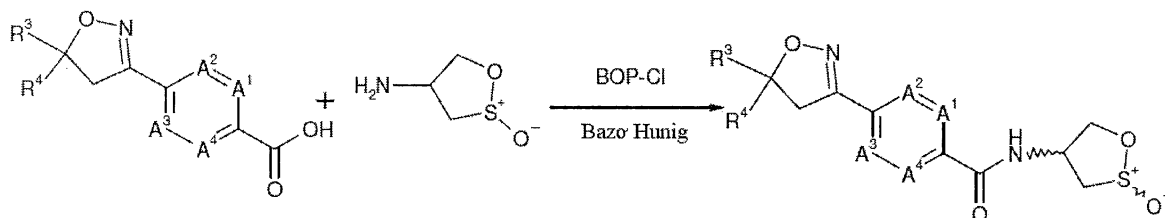
Pd/C (24mg) và hydro hóa ở áp suất 3 bar trong 3 giờ. Huyền phù được lọc qua xelit và phân lọc được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (110mg). LCMS (Phương pháp) 0,42 phút, $(M-H)^+$ 116. $^1\text{HNMR}$ (MeOD, 400MHz): 2,96 (t, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,85(bs,2H).

Bước B: Điều chế 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(1-metyl-3-oxo-pyrazolodin-4-yl)-benzamidit



Oxalyl clorua (0,18ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch axit 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metylbenzoic (0,398g) trong diclometan (10ml) và 1 giọt N,N-dimetylformamid và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 6 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cần được hòa tan trong diclometan (30ml), được xử lý bằng dung dịch 4-amino-1-metyl-pyrazolidin-3-on (0,11g), dung dịch trietylamin (0,5ml) trong tetrahydrofuran (20ml), và được khuấy trong 16 giờ trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải hexan/etyl axetat 60:40) để tạo ra 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-N-(1-metyl-3-oxo-pyrazolodin-4-yl)-benzamidit là hợp chất rắn là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (5mg). $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 2,42 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,55 (t, 1H), 3,71 (dd, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,08(dd,1H), 5,13(m,1H), 6,29 (br. d, 1H), 7,4-7,6(m, 6H).

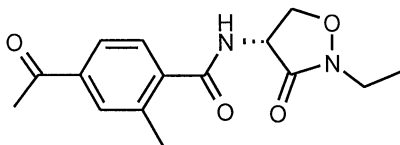
Ví dụ 35: Điều chế các hợp chất theo sáng chế theo cách tương tự



Theo quy trình chung được mô tả trong ví dụ 18, một số hợp chất có công thức (Ij) được điều chế theo cách tương tự (các hợp chất J1-J32 trong bảng J). Hai chất đồng phân không đối quang được phân tách trong mỗi trường hợp, được đặt tên là A và B trong bảng J.

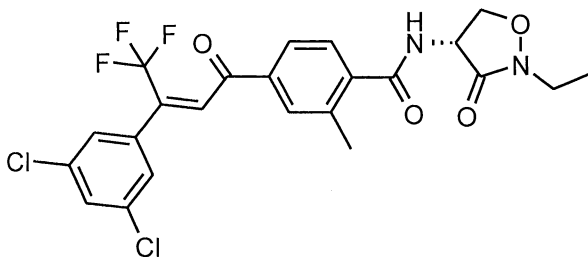
Ví dụ 36: Điều chế 4-[3-(3,5-diclo-phenyl)-4,4,4-triflo-but-2-enoyl]-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-2-metyl-benzamit

Bước A: 4-axetyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-2-metyl-benzamit



Huyền phù của axit 4-axetyl-2-metyl-benzoic (1g, được điều chế như được mô tả trong WO2009001942) trong diclometan (200ml) và dimetylformamit (0,2ml) trong khí quyển argon ở nhiệt độ phòng được thêm nhỏ giọt oxalyl clorua (0,53ml) sau đó hỗn hợp thu được được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ phòng đến khi chất rắn được hòa tan. Dung môi được loại ra trong chân không để thu được clorua của axit 4-axetyl-2-metyl-benzoic thô. Thêm vào dung dịch (R)-4-amino-2-etyl-isoxazolidin-3-on (1,64g, ví dụ 4, bước B) trong diclometan khô (10ml) bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng trietylamin (5ml). Dung dịch clorua axit trong diclometan (5ml) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy 4 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được chấm dứt bằng nước. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và dung môi được loại ra trong áp suất giảm để thu được cặn, cặn này được tinh chế bằng cách tinh thể hóa từ dietyl ete để tạo ra chất rắn màu be (1g). LCMS (Phương pháp A) 1,23 phút, (M+H)+ 291. HPLC không đối xứng (phương pháp H) 30,18 phút (98,99%), 33,62 phút (1,01%). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 1,20 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,45 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70-7,90 (m, 2H).

Bước B: 4-[3-(3,5-diclo-phenyl)-4,4,4-triflo-but-2-enoyl]-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-2-metyl-benzamit

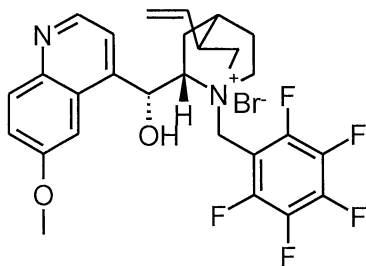


Dung dịch 4-axetyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-2-metyl-benzamit (1g) trong 1,2-dicloetan (5ml) được thêm 3,5 diclo 2,2,2 trifuloroaxetophenon

(0,92g), kali cacbonat (0,48g), và trietylamin (35mg). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C qua đêm, được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô qua natri sulphat và các dung môi được loại ra trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat / xyclohexan) để thu được hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng (1g). LCMS (Phương pháp A) 2,02 phút, $(M+H)^+$ 515/517. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 83:17 hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang ((E) và (Z)). Chất đồng phân chủ yếu: 1,25 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,35 (bd, 1H), 7,15-7,65 (m, 6H), Chất đồng phân thứ yếu: 1,25 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,40 (bd, 1H), 7,15-7,65 (m, 6H).

Ví dụ 37: Điều chế không đối xứng 4-[5-(3,5-diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-((R)-2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid

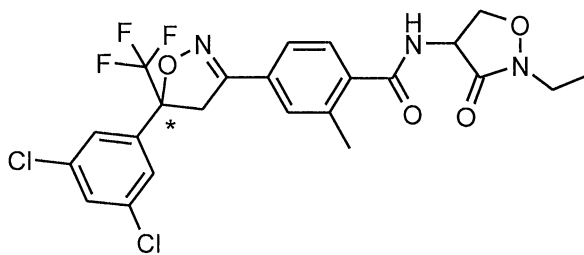
Bước A: Điều chế chất xúc tác: 2,3,4,5,6-pentaflorphenyl-metyl quinin bromua



Dung dịch 1-bromometyl-2,3,4,5,6-pentaflorobenzen (0,52g) và quinin (0,5g) trong toluen (9ml) được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong dietyl ete và sau đó cặn lọc để thu được sản phẩm tiêu đề là chất rắn màu trắng (0,90g). Nhiệt độ nóng chảy 162-165°C (được phân hủy). LCMS (Phương pháp) 1,08 phút, M^+ 505; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) -132,67 (s, 1F), -146,60 (s, 2F), -158,28 (s, 2F).

Tương tự hai chất xúc tác được điều chế 3,4,5-trimetoxybenzyl quinin bromua và antraxenyl-metyl dihydroquinin bromua.

Bước B: 4-[5-(3,5-Diclo-phenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(2-etyl-3-oxo-isoxazolidin-4-yl)-benzamid

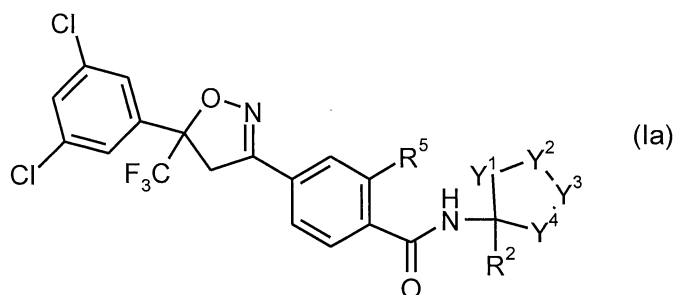


Dung dịch được làm nguội trước của natri hydroxit 5M (0,09ml) được thêm vào dung dịch hydroxylamin (50% trong nước, 0,024ml) ở 5°C (bể nước đá). Dung dịch được khuấy trong 15 phút ở 5°C sau đó được thêm vào dung dịch được khuấy mạnh của 4-[3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-enyl]-N-((R)-2-ethyl-3-oxoisoxazolidin-4-yl)-2-methylbenzamidit (100mg) và antraxenyl-metyl quinin bromua (20mg) (Bước A) trong dicloetan (1ml) được làm nguội trong bể nước đá-axeton. Hỗn hợp được khuấy nhanh ở 0°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan, được cho đi qua vỏ tách pha riêng và được cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu màu vàng. Cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải: heptan / etyl axetat 5%) để tạo ra hợp chất tiêu đề (9mg). Sản phẩm được phân tích bằng HPLC không đối xứng (phương pháp H): 18,7 phút (42,5%), 19,6 phút (24,2%), 21,4 phút (8,5%), 22,8 phút (24,8%).

Tương tự, sử dụng 3,4,5-trimethoxybenzyl quinin bromua làm chất xúc tác, thu được tỷ lệ sau đây của các chất đồng phân (38mg): 18,5 phút (14,9%), 19,5 phút (35,9%), 21,2 phút (12,5%), 22,7 phút (36,7%).

Tương tự, sử dụng 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-metyl quinin bromua làm chất xúc tác, thu được tỷ lệ sau đây của các chất đồng phân (23mg): 18,6 phút (16,8%), 19,6 phút (38,0%), 21,3 phút (9,2%), 22,7 phút (36,0%).

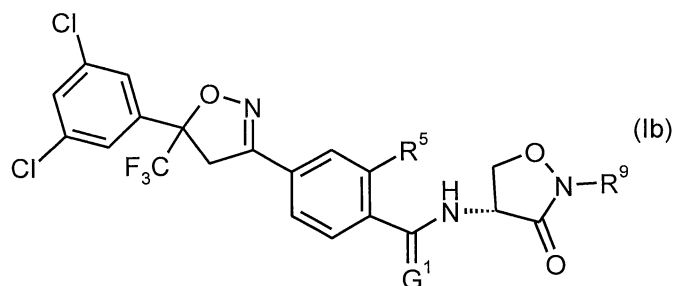
Bảng A: Các hợp chất có công thức (Ia):



Hợp chất số	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ²	Phương pháp LCMS	Tốc độ (phút)	quang phổ khối
A1	Me	CH ₂	S	S	CH ₂	H	F	2,20	519/521
A2	Me	CH ₂	S(O)	O	CH ₂	H	F	2,04	519/521

Hợp chất số	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ²	Phương pháp LCMS	Tốc độ (phút)	quang phổ khối
A3	Me	CH ₂	O	N-Et	CH ₂	H	E	2,02	516/518
A4	Me	CH ₂	N-Me	N-H	C(O)	H	NMR xem Ví dụ 34		

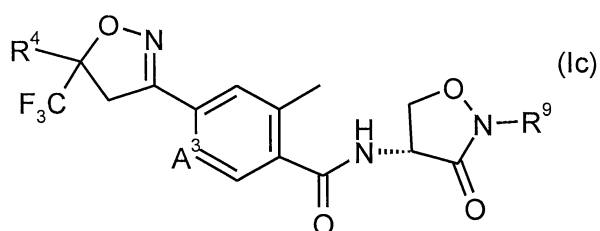
Bảng B: Các hợp chất có công thức (Ib):



Hợp chất số	R ⁵	G ¹	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
B1	Me	O	H	F	1,99	500/502
B2	Me	O	CH ₃	A	1,99	516/518
B3	Me	O	propargyl	A	2,06	538/540
B4	Me	O	benzyl	F	2,17	590/592
B5	Me	O	2,2,2-trifloetyl	F	2,11	582/584
B6	Me	O	CH ₂ CH ₃	F	2,05	528/530
B7	Me	O	2-metoxetyl	F	2,02	558/560
B8	Me	O	n-butyl	F	2,14	556/558
B9	Me	O	2-hydroxyetyl	F	1,94	544/546
B10	Me	O	thietan-3yl	F	2,13	572/574
B11	Me	O	xyclobutyl	F	2,16	554/556
B12	Me	O	oxetan-3yl	F	2,06	556/558
B13	Me	O	3-metyl-but-2-enyl	J	2,04	570,29
B14	Me	O	4-nitro-benzyl	J	1,90	637,28
B15	Me	O	1,1,1-triflopropan-3-yl	J	1,96	598,24
B16	Me	O	4-flo-benzyl	J	2,04	610,27
B17	Me	O	1,1,1-triflobutan-4-yl	J	2,01	612,27
B18	Me	O	2-xyanoetyl	J	1,80	555,24
B19	Me	O	2,6-diflo-benzyl	J	2,04	628,29
B20	Me	O	xyclopropylmetyl	J	1,95	556,3
B21	Me	O	2-[1,3]dioxan-2-yl-etyl	J	1,88	616,3
B22	Me	O	5-triflometyl-furan-2-y lmetyl	J	2,07	650,24
B23	Me	O	2,5-dimetyl-2H-[1,2,3]triazol-4-y lmetyl	J	1,85	611,32

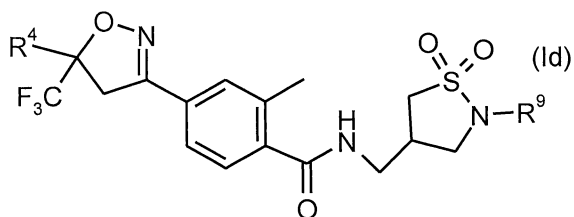
Hợp chất số	R ⁵	G ¹	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
B24	Me	O	xyclobutylmetyl	J	2,05	570,29
B25	Me	O	3-xyanopropyl	J	1,82	569,27
B26	Me	O	tetrahydro-pyran-2-ylmetyl	J	1,96	600,33
B27	Me	O	3-phenyl-propyl	J	2,14	620,33
B28	Me	O	but-2-ynyl	J	1,92	554,25
B29	Me	O	xyclohexylmetyl	J	2,18	598,34
B30	Me	O	(propan-2-on O-metyl-oxim)-1-yl	J	1,93	587,26

Bảng C: Các hợp chất có công thức (Ic):



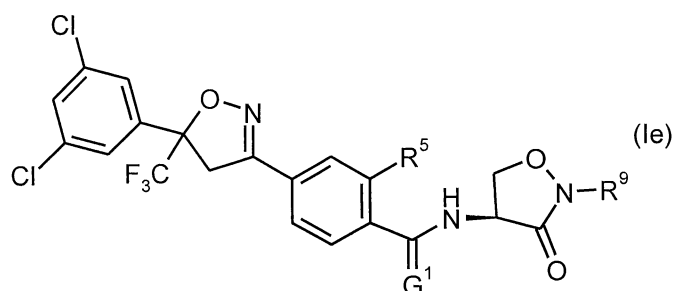
Hợp chất số	R ⁴	A ³	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
C1	3,4,5-triclo-phenyl	CH	etyl	F	2,09	562/564/566
C2	3,5-diclo-4-bromo-phenyl	CH	etyl	F	2,09	605/607/609
C3	3,5-diclo-4-flo-phenyl	CH	etyl	F	2,04	546/548
C4	3,5-triflometyl-4-clo-phenyl	CH	etyl	F	2,15	630/632
C5	3-clo-5-flo-phenyl	CH	etyl	F	1,99	512/514
C6	3,5-diclophenyl	N	2,2,2-trifloetyl	F	2,13	583/585
C7	3,5-diclophenyl	N	etyl	F	2,03	529/531
C8	3,4,5-triclo-phenyl	CH	2,2,2-trifloetyl	F	2,18	616/618/620
C9	3,5-diclo-4-flo-phenyl	CH	2,2,2-trifloetyl	F	2,13	600/602

Bảng D: Các hợp chất có công thức (Id):



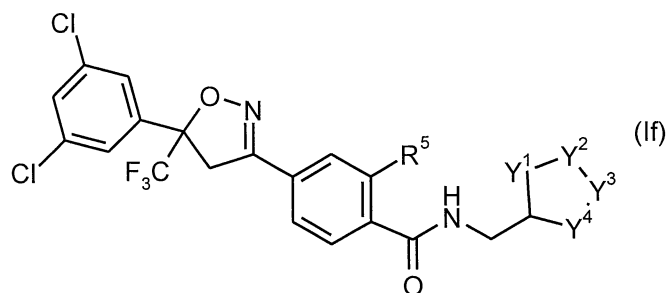
Hợp chất số	R ⁴	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
D1	3,5-triclo-phenyl	etyl	D	2,21	578/580

Bảng E: Các hợp chất có công thức (Ie):



Hợp chất số	R ⁵	G ¹	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
E1	Me	O	CH ₃	F	1,98	514/516
E2	Me	O	CH ₂ CH ₃	F	2,06	528/530

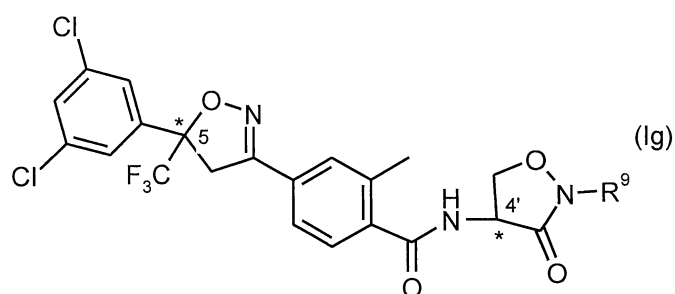
Bảng F: Các hợp chất có công thức (If):



Hợp chất số	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
F1	Me	CH ₂	CH ₂	N-CH ₂ Ph	O	F	2,20	590/591
F2	Me	CH ₂	CH ₂	N-CH ₃	O	F	1,80	514/516
F3	Me	CH ₂	C(O)	N-CH ₂ CH ₃	O	F	2,02	542/544
F4	Me	CH ₂	C(O)	N-CH ₂ CF ₃	O	F	2,11	596/598
F5	Me	CH ₂	O	S(O)	O	G	4,07	536

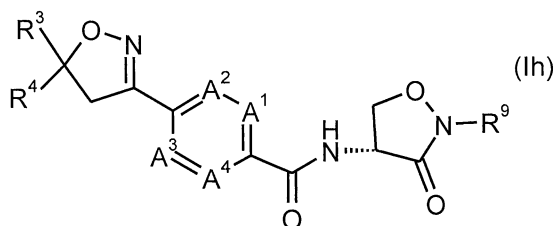
Hợp chất số	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Phương pháp LCMS	RT (phút)	Quang phổ khối
F6	Me	CH ₂	CH ₂	N-(4-metoxi-phenyl)	SO ₂	F	2,02	654/655
F7	Me	CH ₂	CH ₂	N-(2,2,2-trifloetyl)	SO ₂	F	2,41	630/632
F8	Me	CH ₂	N-COOt Bu	S(O)	O	G	4,29	636
F9	Me	CH ₂	NH	S(O)	O	G	3,88	534

Bảng G: Các hợp chất có công thức (Ig):



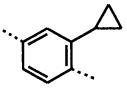
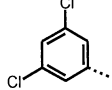
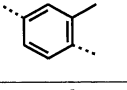
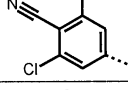
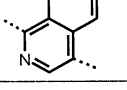
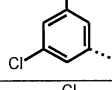
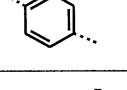
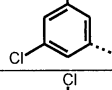
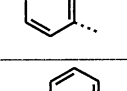
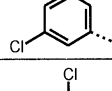
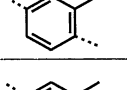
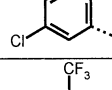
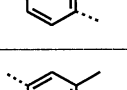
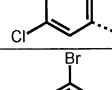
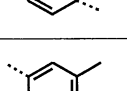
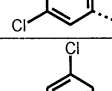
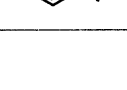
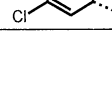
Hợp chất số	Hóa học lập thể ở C-5	Hóa học lập thể ở C-4'	R ⁹	Phương pháp HPLC	RT (phút)	Quang phổ khối
G1	(S)	(R)	ethyl	H	21,3	-
G2	(R)	(R)	ethyl	H	19,8	-
G3	(S)	(S)	ethyl	H	21,1	-
G4	(R)	(S)	ethyl	H	17,1	-
G5	(S)	(R)	2,2,2 - trifloetyl	F	2,25	582/584
G6	(S)	(R)	2,2 - difloetyl	F	2,09	564/566

Bảng H: Các hợp chất có công thức (Ih):

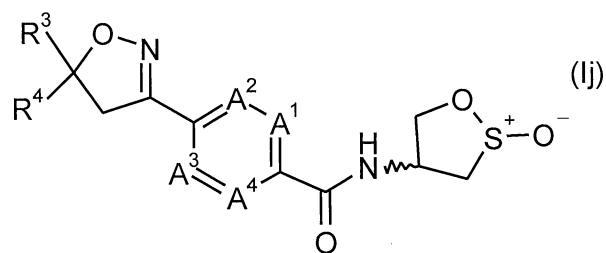


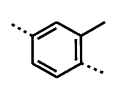
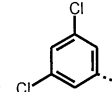
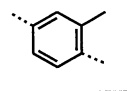
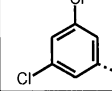
Hợp chất số		R ⁴	R ³	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	MH ⁺
-------------	---	----------------	----------------	----------------	------------------	-----------	-----------------

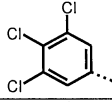
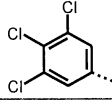
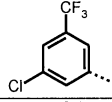
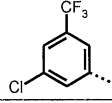
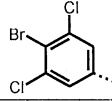
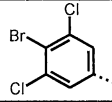
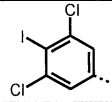
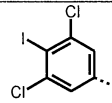
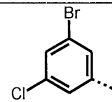
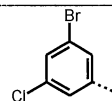
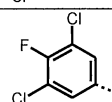
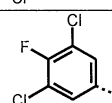
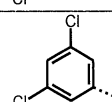
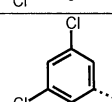
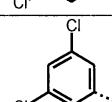
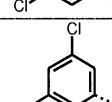
Hợp chất số		R ⁴	R ³	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	MH ⁺
H1			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,78	546,31
H2			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,85	530,64
H3			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,92	567,25
H4			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,85	517,24
H5			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,94	556,27
H6			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,75	555,26
H7			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	2	567,25
H8			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,82	516,26
H9			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,9	594,14
H10			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,97	566,27
H11			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,89	564,28
H12			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1,89	574,19
H13			CClF ₂	CH ₂ CH ₃	J	1,9	546,23
H14			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,95	677,26
H15			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,88	600,28
H16			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,95	585,24
H17			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2,02	621,25

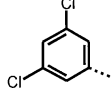
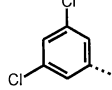
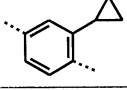
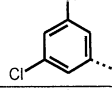
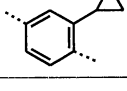
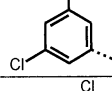
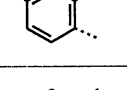
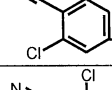
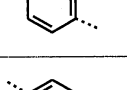
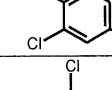
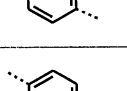
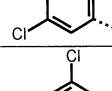
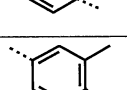
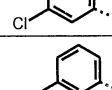
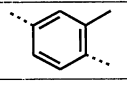
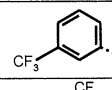
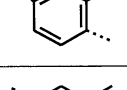
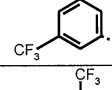
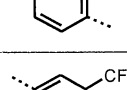
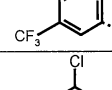
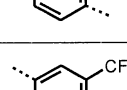
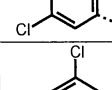
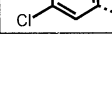
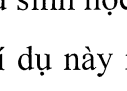
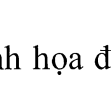
Hợp chất số		R ⁴	R ³	R ⁹	Phương pháp LCMS	RT (phút)	MH ⁺
H18			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,95	571,22
H19			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2,03	610,25
H20			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,85	609,21
H21			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,93	569,83
H22			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,99	648,15
H23			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2,05	620,25
H24			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,98	618,26
H25			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1,98	628,2
H26			CClF ₂	CH ₂ CF ₃	J	2	600,22

Bảng J: Các hợp chất có công thức (Ij):



Hợp chất số		R ⁴	R ³	Chất đồng phân không đối quang	Phương pháp LCMS	Tốc độ (phút)	MH ⁺
J1			CClF ₂	A	J	1,82	537,23
J2			CClF ₂	B	J	1,88	537,14

Hợp chất số		R ⁴	R ³	Chất đồng phân không đối quang	Phương pháp LCMS	Tốc độ (phút)	MH ⁺
J3			CF ₃	A	J	1,9	555,13
J4			CF ₃	B	J	1,95	555,15
J5			CF ₃	A	J	1,82	555,22
J6			CF ₃	B	J	1,86	555,22
J7			CF ₃	A	J	1,91	599,13
J8			CF ₃	B	J	1,95	599,17
J9			CF ₃	A	J	1,9	647,07
J10			CF ₃	B	J	1,95	647,09
J11			CF ₃	A	J	1,82	565,14
J12			CF ₃	B	J	1,86	565,14
J13			CF ₃	A	J	1,82	539,19
J14			CF ₃	B	J	1,86	539,16
J15			CF ₃	A	J	1,75	522,19
J16			CF ₃	B	J	1,78	522,19
J17			CF ₃	A	J	1,82	585,12
J18			CF ₃	B	J	1,87	585,09

Hợp chất số		R ⁴	R ³	Chất đồng phân không đối quang	Phương pháp LCMS	Tốc độ (phút)	MH ⁺
J19			CF ₃	A	J	1,9	557,15
J20			CF ₃	B	J	1,94	557,2
J21			CF ₃	A	J	1,86	547,21
J22			CF ₃	B	J	1,92	547,2
J23			CF ₃	A	J	1,68	546,18
J24			CF ₃	B	J	1,72	546,18
J25			CF ₃	A	J	1,77	507,16
J26			CF ₃	B	J	1,81	507,15
J27			CF ₃	A	J	1,66	521,26
J28			CF ₃	B	J	1,71	520,72
J29			CF ₃	A	J	1,85	589,24
J30			CF ₃	B	J	1,89	589,23
J31			CF ₃	A	J	1,86	575,16
J32			CF ₃	B	J	1,91	575,15

Các ví dụ sinh học

Ví dụ này minh họa đặc tính diệt sinh vật gây hại/côn trùng của các hợp chất có công thức (I).

Các thử nghiệm được thực hiện như sau:

Spodoptera littoralis (Sâu ăn lá bông Ai cập):

Đĩa lá bông được đặt lên aga trong đĩa vi chuẩn độ có 24 giếng và được phun các dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 200ppm. Sau khi làm khô, các đĩa lá được cho phá hoại bằng 5 ấu trùng L1. Các mẫu được kiểm tra tỷ lệ chết, tập tính ăn, và sự điều chỉnh phát triển 3 ngày sau khi xử lý (DAT).

Các hợp chất sau đây kiểm soát *Spodoptera littoralis* ít nhất 80%:

A1, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, và H26.

Heliothis virescens (Sâu đục chồi ở cây thuốc lá):

Trứng (0-24h tuổi) được đặt trong đĩa vi chuẩn độ có 24 giếng lên thức ăn nhân tạo và được xử lý bằng các dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 200ppm (nồng độ trong giếng 18ppm) bằng cách dùng pipet. Sau thời gian ủ bệnh 4 ngày, các mẫu được kiểm tra tỷ lệ chết của trứng, tỷ lệ chết của ấu trùng, và sự điều chỉnh phát triển.

Các hợp chất sau đây kiểm soát *Heliothis virescens* ít nhất 80%:

A1, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J10, và J16.

Plutella xylostella (Sâu tơ):

Đĩa vi chuẩn độ có 24 giếng (MTP) có thức ăn nhân tạo được xử lý bằng các dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 200 ppm (nồng độ trong giếng 18ppm) bằng cách dùng pipet. Sau khi làm khô, MTP được cho phá hoại bằng các ấu trùng L2 (7-12 mỗi giếng). Sau thời gian ủ bệnh 6 ngày, các mẫu được kiểm tra tỷ lệ chết của ấu trùng và sự điều chỉnh phát triển.

Các hợp chất sau đây cho ít nhất 80% kiểm soát của *Plutella xylostella*:

A1, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J1, J10, và J13.

Diabrotica balteata (Sâu hại rễ ngô):

Đĩa vi chuẩn độ có 24 giếng (MTP) có thức ăn nhân tạo được xử lý bằng các dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 200 ppm (nồng độ trong giếng 18 ppm) bằng cách dùng pipet. Sau khi làm khô, MTP được cho phá hoại bằng các ấu trùng L2 (6-10 mỗi giếng). Sau thời gian ủ bệnh 5 ngày, các mẫu được kiểm tra tỷ lệ chết của ấu trùng và sự điều chỉnh phát triển.

Các hợp chất sau đây kiểm soát *Diabrotica balteata* ít nhất 80%:

A1, A3, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J4, và J20.

Myzus persicae (Rệp đào), thử nghiệm ngấm qua rễ: Các rễ của cây giống đậu Hà lan, được cho phá hoại bằng giống rệp vùng với độ tuổi khác nhau, được đặt trực tiếp vào các dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 12,5ppm. 6 ngày sau khi đưa vào, các mẫu được kiểm tra tỷ lệ chết và hiệu quả cụ thể đối với thực vật. Các hợp chất sau đây kiểm soát *Myzus persicae* ít nhất 80%:

A3, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H18, H19, H20, H24, H25, và H26.

Thrips tabaci (Bọ trĩ trên cây thuốc lá):

Các đĩa lá hoa hướng dương được đặt trên aga trong đĩa vi chuẩn độ có 24 giếng và được phun các dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 200ppm. Sau khi làm khô, các đĩa lá được cho phá hoại bằng giống rệp vùng ở các độ tuổi khác nhau. Sau khoảng thời gian ủ bệnh 7 ngày, các mẫu được kiểm tra tỷ lệ chết.

Các hợp chất sau đây kiểm soát *Thrips tabaci* ít nhất 80%:

A1, A3, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J3, J6, J8, J10, J19, và J20.

Tetranychus urticae (Nhện hai chấm có tơ):

Các đĩa lá đậu trên aga trong các đĩa vi chuẩn độ có 24 giếng được phun dung dịch thử nghiệm với tỷ lệ sử dụng 200ppm. Sau khi làm khô, các đĩa lá được cho phá

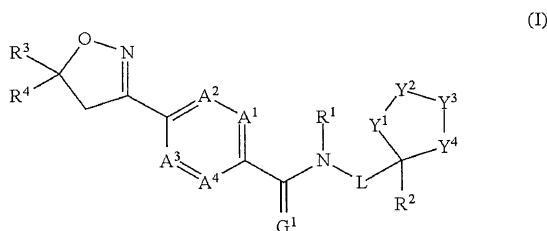
hoại bằng giống nhện ở các độ tuổi khác nhau. 8 ngày sau đó, các đĩa được kiểm tra tỷ lệ chết của trứng, tỷ lệ chết của ấu trùng, và tỷ lệ chết của sâu trưởng thành.

Các hợp chất sau đây kiểm soát *Tetranychus urticae* ít nhất 80%:

A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, và H26.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A¹, A², A³ và A⁴ độc lập với nhau là C—H, C—R⁵, hoặc nitơ;

G¹ là oxy hoặc lưu huỳnh;

L là liên kết đơn hoặc C₁-C₈alkylen;

R¹ là hydro, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈alkylcarbonyl-, C₁-C₈alkoxy, C₁-C₈alkoxy-C₁-C₈alkyl, hoặc C₁-C₈alkoxycarbonyl-;

R² là hydro, C₁-C₈haloalkyl hoặc C₁-C₈alkyl;

R³ là C₁-C₈haloalkyl;

R⁴ là aryl hoặc aryl được thế bằng một đến ba R⁶, hoặc R⁴ là heterocyclyl hoặc heterocyclyl được thế bằng một đến ba R⁶;

mỗi R⁵ độc lập là halogen, xyano, nitro, C₁-C₈alkyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₁-C₈haloalkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈haloalkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₂-C₈haloalkynyl, C₁-C₈alkoxy, C₁-C₈haloalkoxy, C₁-C₈alkoxycarbonyl-, hoặc hai R⁵ trên các nguyên tử cacbon liền nhau cùng tạo thành cầu -CH=CH-CH=CH- hoặc cầu -N=CH—CH=CH-;

mỗi R⁶ độc lập là halogen, xyano, nitro, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈haloalkyl, C₁-C₈alkoxy, hoặc C₁-C₈haloalkoxy;

Y¹ là CR⁷R⁸, Y² là O, Y³ là N-R⁹ và Y⁴ là C=O;

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là hydro, halogen, C₁-C₈alkyl, hoặc C₁-C₈haloalkyl;

mỗi R⁹ độc lập là hydro, xyano, xyano-C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₃-C₈xycloalkyl khi một nguyên tử cacbon được thay thế bằng O, S, S(O) hoặc SO₂, hoặc C₃-C₈ xyloalkyl-C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ xyloalkyl-C₁-C₈ alkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xyloalkyl được thay thế bằng O, S, S(O) hoặc SO₂, hoặc C₃-C₈xyloalkyl-C₁-C₈haloalkyl, C₁-C₈ hydroxyalkyl, C₁-C₈ alkoxy-C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈ haloalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-

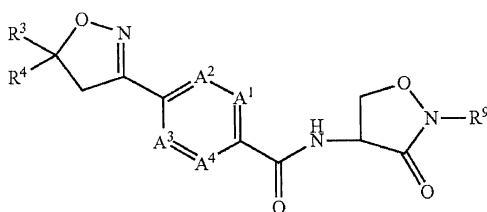
C₈haloalkynyl, phenyl, phenyl được thế bằng một đến ba R¹⁰, phenyl-C₁-C₄alkyl, phenyl-C₁-C₄alkyl trong đó gốc phenyl được thế bằng một đến ba R¹⁰, heteroaryl-C₁-C₄alkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl-C₁-C₄alkyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó gốc heteroaryl được thế bằng một đến ba R¹⁰, hoặc C₁-C₄ alkyl-(C₁-C₄ alkyl-O—N=)C-CH₂-;

mỗi R¹⁰ độc lập là halogen, xyano, nitro, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxy, hoặc C₁-C₈ haloalkoxy;

hoặc muối hoặc N-oxit của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia.E):

(Ia.E)



3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R⁹ là hydro, xyano-C₁-C₈alkyl, C₁-C₈alkyl, C₃-C₈xycloalkyl, C₃-C₈xycloalkyl khi một nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl được thay thế bằng O, S, S(O) hoặc SO₂, hoặc C₁-C₈haloalkyl, C₁-C₈hydroxyalkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, phenyl-C₁-C₄alkyl hoặc phenyl-C₁-C₄alkyl trong đó gốc phenyl được thế bằng một đến ba R¹⁰, heteroaryl-C₁-C₄alkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl-C₁-C₄alkyl có 5 đến 6 cạnh trong đó gốc heteroaryl được thế bằng một đến ba R¹⁰, và trong đó heteroaryl là pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, isoxazolyl hoặc thiazolyl.

4. Phương pháp chống lại và/hoặc kiểm soát sinh vật gây hại là động vật không xương sống bao gồm việc sử dụng cho sinh vật gây hại này, cho nơi ở của sinh vật gây hại này, hoặc cho thực vật dễ bị tấn công bởi sinh vật gây hại này một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại của hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm 1, trong đó phương pháp này không phải là phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật.

5. Chế phẩm chứa một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại của hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm 1 và tùy ý chứa thành phần hoạt tính diệt sinh vật gây hại bổ sung.

6. Sản phẩm kết hợp chứa một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại của thành phần A và một lượng có hiệu quả diệt sinh vật gây hại của thành phần B, trong đó thành phần A là hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm 1, và hợp chất B là imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonat, febantel, penethamat, moloxicam, xefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectin, omeprazol, tiamulin, benazepril, milbemyxin, xyromazin, thiametoxam, pyriprol, deltamethrin, xefquinom, florfenicol, buserelin, xefovexin, tulathromyxin, xeftiour, selamectin, carprofen, metaflumizon, moxidectin, metopren (bao gồm S-metopren), closulon, pyrantel, amitraz, triclabendazol, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pyrantel pamoat, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdyson hoặc tebufenozit.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^1 là $C-R^5$, A^2 là C-H, A^3 là C-H, A^4 là C-H.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là clodiflometyl hoặc triflometyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là phenyl được thế bằng một đến ba R^6 .

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là bromo, clo, flo, xyclopropyl, vinyl, hoặc metyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^6 độc lập là clo, flo, xyano, nitro, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, hoặc triflometoxy.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^9 là hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 xyclo alkyl, C_1 - C_4 halo alkyl, C_1 - C_4 hydroxyalkyl, C_1 - C_4 alkoxy- C_1 - C_4 alkyl, phenyl- CH_2 -alkyl- hoặc

phenyl-CH₂- trong đó gốc phenyl được thế bằng một đến ba R¹⁰, furanyl hoặc furanyl được thế bằng một đến ba R¹⁰, thietanyl, oxetanyl, oxo-thietanyl, hoặc dioxo-thietanyl.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R⁹ là metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, oxetanyl, thietanyl, trifloetyl, difloetyl, alyl, propargyl, xyanometyl, benzyl, benzyl được thế bằng một đến ba R¹⁰, hoặc pyridin-metyl- hoặc pyridin-metyl-được thế bằng một đến ba R¹⁰.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R⁹ là etyl hoặc trifloetyl.

15. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

A¹ là C-R⁵, A² là C-H, A³ là C-H, A⁴ là C-H;

R³ là clodiflometyl hoặc triflometyl;

R⁴ là phenyl được thế bằng một đến ba R⁶;

R⁵ là bromo, clo, flo, xyclopropyl, vinyl, hoặc metyl;

mỗi R⁶ độc lập là clo, flo, xyano, nitro, metyl, etyl, triflometyl, metoxy, hoặc triflometoxy; và

R⁹ là etyl hoặc trifloetyl.