



(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)



1-0025105

(51)⁷ C07D 401/04

(13) B

(21) 1-2015-00976

(22) 21/01/2004

(62) 1-2008-01961

(86) PCT/US2004/003568 21/01/2004

(87) WO2004/067528 12/08/2004

(30) 60/443,256 28/01/2003 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 26/07/2010 268A

(73) FMC Agro Singapore Pte. Ltd. (SG)

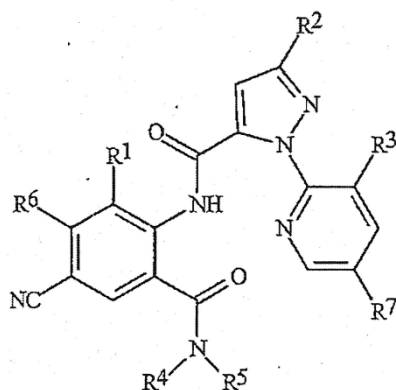
77 Robinson Road, #13-00, Robinson 77, Singapore 068896, Singapore

(72) HUGHES Kenneth Andrew (US); LAHM George Philip (US); SELBY Thomas Paul (US); STEVENSON Thomas Martin (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG ĐỂ PHÒNG TRỪ LOÀI GÂY HẠI KHÔNG XƯƠNG SỐNG

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, N-oxit và các muối thích hợp của chúng



1

trong đó, R¹ là Me, Cl, Br hoặc F; R² là F, Cl, Br, C₁-C₄ haloalkyl hoặc C₁-C₄ haloalkoxy; R³ là F, Cl hoặc Br; R⁴ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ alkenyl, C₃-C₄ alkynyl, C₃-C₅ xycloalkyl, hoặc C₄-C₆ xycloalkylalkyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me và OMe; R⁵ là H hoặc Me; R⁶ là H, F hoặc Cl; và R⁷ là H, F hoặc Cl. Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với hợp chất có công thức 1 với lượng hữu hiệu về mặt sinh học, N-oxit của nó hoặc muối thích hợp của hợp chất này (ví dụ, dưới dạng chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này). Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng để phòng trừ loài gây hại không xương sống chứa hợp chất có công thức 1 với lượng hữu hiệu về mặt sinh học, N-oxit của nó hoặc muối thích hợp của hợp chất và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất pha loãng dạng lỏng.

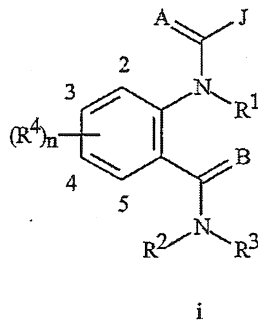
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất antranilamit, N-oxit, muối và chế phẩm chứa chúng thích hợp để sử dụng trong môi trường nông nghiệp và phi nông nghiệp, kể cả các ứng dụng dưới đây và phương pháp sử dụng chúng để phòng trừ các loài gây hại không xương sống trong cả môi trường nông nghiệp lẫn môi trường phi nông nghiệp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc phòng trừ loài gây hại không xương sống như động vật chân đốt có ý nghĩa vô cùng quan trọng để đạt được năng suất thu hoạch cao. Loài gây hại không xương sống phá hoại cây nông nghiệp đang phát triển và các sản phẩm được bảo quản có thể là nguyên nhân làm giảm đáng kể năng suất và do đó làm tăng giá thành cho người tiêu dùng. Việc phòng trừ loài gây hại không xương sống trên cây lâm nghiệp, cây trồng trong nhà kính, cây cảnh, cây trong vườn ươm, cho thực phẩm và sản phẩm dạng sợi trong bảo quản, cho súc vật nuôi, người, sức khỏe công chúng và động vật là rất quan trọng. Tuy có rất nhiều sản phẩm dùng cho mục đích này có bán trên thị trường, nhưng vẫn có nhu cầu tìm ra các hợp chất mới công hiệu hơn, có giá thành hạ hơn, ít độc hơn, an toàn hơn đối với môi trường hoặc có các kiểu tác dụng khác nhau.

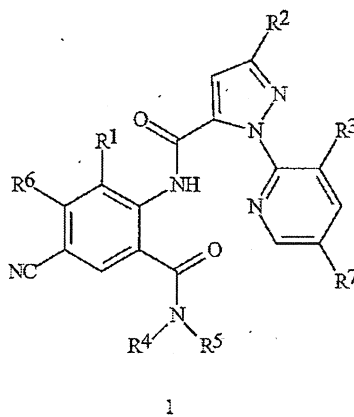
WO 01/070671 bộc lộ dẫn xuất của axit N-axyl antranilic có công thức i làm chất diệt động vật chân đốt



trong đó A và B độc lập là O hoặc S; J là nhân phenyl tùy ý được thế, nhân dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, hệ vòng naphthyl hoặc hệ dị vòng dạng đôi ngưng tụ thơm có 8, 9 hoặc 10 cạnh; R¹ và R³ độc lập là H hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế; R² là H hoặc C₁-C₆ alkyl; mỗi gốc R⁴ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen hoặc CN; và n bằng 1 đến 4.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, N-oxit hoặc muối của chúng



trong đó:

R¹ là Me, Cl, Br hoặc F;

R² là F, Cl, Br, C₁-C₄ haloalkyl hoặc C₁-C₄ haloalkoxy;

R³ là F, Cl hoặc Br;

R^4 là H; C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 alkenyl, C_3 - C_4 alkynyl, C_3 - C_5 xycloalkyl, hoặc C_4 - C_6 xycloalkylalkyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me, và OMe;

R^5 là H hoặc Me;

R^6 là H, F hoặc Cl; và

R^7 là H, F hoặc Cl.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm để phòng trừ loài gây hại không xương sống chứa hợp chất có công thức 1 với lượng hữu hiệu về mặt sinh học và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất pha loãng dạng lỏng và tùy ý ít nhất một hoạt chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung với lượng hữu hiệu.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với hợp chất có công thức 1 với lượng hữu hiệu về mặt sinh học (ví dụ, hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này). Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với lượng hữu hiệu về mặt sinh học của chế phẩm chứa hợp chất có công thức 1 với lượng hữu hiệu về mặt sinh học và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này tùy ý chứa thêm ít nhất một hoạt chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung với lượng hữu hiệu.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm phun chứa hợp chất có công thức 1 và chất đẩy, và đề xuất chế phẩm mồi chứa hợp chất có công thức 1, một hoặc nhiều thức ăn, chất dẫn dụ tùy ý, và chất làm ẩm tùy ý. Sáng chế cũng đề xuất thiết bị phòng trừ loài gây hại không xương sống chứa chế phẩm mồi nêu trên và vỏ thiết bị được làm thích ứng để chứa chế phẩm mồi, trong đó vỏ thiết bị này có ít nhất một lỗ được định cỡ để cho phép loài gây hại không xương sống đi qua lỗ này sao cho loài gây hại

không xương sống có thể đi đến gần chế phẩm môi từ vị trí bên ngoài vỏ thiết bị và trong đó vỏ thiết bị này được làm thích ứng để đặt bên trong hoặc gần nơi ở hoặc phạm vi hoạt động tiềm năng hoặc đã biết của loài gây hại không xương sống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong các phần nêu trên, thuật ngữ "alkyl", được sử dụng riêng biệt hoặc trong từ kết hợp như "alkylthio" hoặc "haloalkyl" bao gồm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, hoặc các chất đồng phân butyl khác nhau. Thuật ngữ "halogen", được sử dụng riêng biệt hoặc trong từ kết hợp như "haloalkoxy", bao gồm flo, clo, brom hoặc iot. Hơn nữa, khi được sử dụng trong từ kết hợp như "haloalkyl", hoặc "haloalkoxy", alkyl hoặc alkoxy có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau. Ví dụ về "haloalkyl" bao gồm F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 và CF_3CCl_2 . Ví dụ về "haloalkoxy" bao gồm CF_3O , HCF_2O , CCl_3CH_2O , $HCF_2CH_2CH_2O$ và CF_3CH_2O .

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rằng không phải toàn bộ các dị vòng chứa nguyên tử nitơ có thể tạo thành N-oxit do nguyên tử nitơ đòi hỏi cặp điện tử chưa liên kết sẵn có để oxy hoá thành oxit; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rằng dị vòng nào chứa nguyên tử nitơ có thể tạo thành N-oxit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ biết rằng các amin bậc ba có thể tạo thành N-oxit. Các phương pháp tổng hợp để điều chế N-oxit của dị vòng và các amin bậc ba đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, bao gồm việc thực hiện oxy hoá dị vòng và các amin bậc ba bằng peroxy axit như peraxetic và axit m-cloperbenzoic (MCPBA), hydro peroxit, alkyl hydroperoxit như *t*-butyl hydroperoxit, natri perborat, và đioxiran như dimethyđioxiran. Các phương pháp điều chế N-oxit đã được phổ biến rộng rãi và đề cập trong các tài liệu chuyên ngành, ví dụ, xem ấn phẩm: T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton and A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett and B. R. T. Keene, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky,

Ed., Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; và G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các loại chất đồng phân lập thể khác nhau bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân atropi và các chất đồng phân dị hình. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rằng một chất đồng phân lập thể có thể hoạt động hơn và/hoặc có thể có tác dụng có lợi khi được làm giàu hơn các chất đồng phân lập thể khác hoặc khi được tách ra khỏi chất đồng phân lập thể khác. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết phương pháp tách, làm giàu và/hoặc điều chế chọn lọc các chất đồng phân lập thể này. Vì vậy, sáng chế bao gồm các hợp chất được chọn từ hợp chất có công thức 1, N-oxit và muối của nó. Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, từng chất đồng phân lập thể riêng biệt, hoặc dưới dạng quay quang.

Muối của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng 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. Trong các chế phẩm và phương pháp theo sáng chế, tốt hơn nếu muối của hợp chất theo sáng chế là thích hợp để sử dụng trong môi trường nông nghiệp và phi nông nghiệp được mô tả trong bản mô tả này.

Đáng lưu ý là hợp chất có công thức 1, trong đó:

R^4 là H hoặc C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm gồm CN, SMe và OMe;

R^5 là H hoặc Me;

R^6 là H; và

R^7 là H.

Các hợp chất được ưu tiên do giá thành rẻ, dễ tổng hợp và/hoặc có hiệu quả sinh học là:

Hợp chất được ưu tiên 1. Hợp chất có công thức 1, trong đó:

R^1 là Me hoặc Cl;

R^2 là Cl, Br, CF_3 , OCF_2H , OCF_3 hoặc OCH_2CF_3 ; và

R^4 là H, Me, Et, i-Pr, t-Bu, CH_2CN , $CH(Me)CH_2SMe$ hoặc $C(Me)_2CH_2SMe$.

Hợp chất được ưu tiên 2. Là hợp chất được ưu tiên 1, trong đó:

R^2 là Cl, Br, CF_3 hoặc OCH_2CF_3 ;

R^4 là H, Me, Et hoặc i-Pr; và

R^5 là H.

Đáng lưu ý là hợp chất được ưu tiên 1 và hợp chất được ưu tiên 2, trong đó R^6 là H; và R^7 là H.

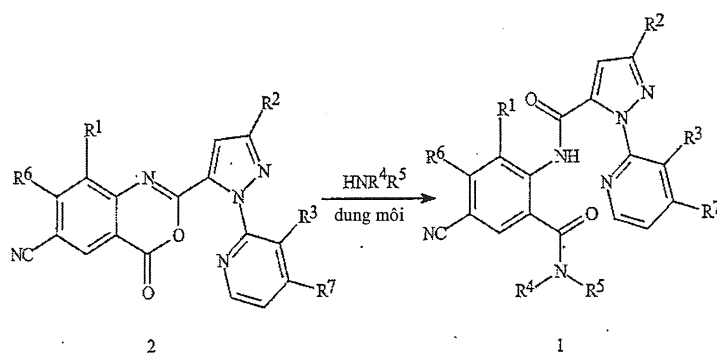
Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế là các chế phẩm chứa các hợp chất được ưu tiên nêu trên. Các phương pháp được ưu tiên là các phương pháp sử dụng hợp chất được ưu tiên nêu trên.

Hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế theo một hoặc nhiều phương pháp sau đây và các dạng biến đổi như được mô tả trong các sơ đồ từ 1 đến 20. Định nghĩa về R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 trong hợp chất có Công thức từ 1 đến 24 dưới đây là

như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế nêu trên, trừ khi có quy định khác.

Hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách cho benzoxazinon có công thức 2 phản ứng với amin có công thức HNR^4R^5 như được minh hoạ trên Sơ đồ 1. Phản ứng này có thể xảy ra hoàn toàn trong một số dung môi thích hợp bao gồm tetrahydrofuran, diethyl ete, dioxan, toluen, điclorometan hoặc clorofom với nhiệt độ tối ưu nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Phản ứng chung giữa benzoxazinon với amin để tạo ra antranilamit được đề cập nhiều trong các tài liệu hoá học chuyên ngành. Để xem xét hoá tính của benzoxazinon xem ấn phẩm: Jakobsen et al., Biorganic and Medicinal Chemistry 2000, 8, 2095-2103 và các tài liệu được trích dẫn trong đó. Cũng có thể xem ấn phẩm: G. M. Coppola, J. Heterocyclic Chemistry 1999, 36, 563-588.

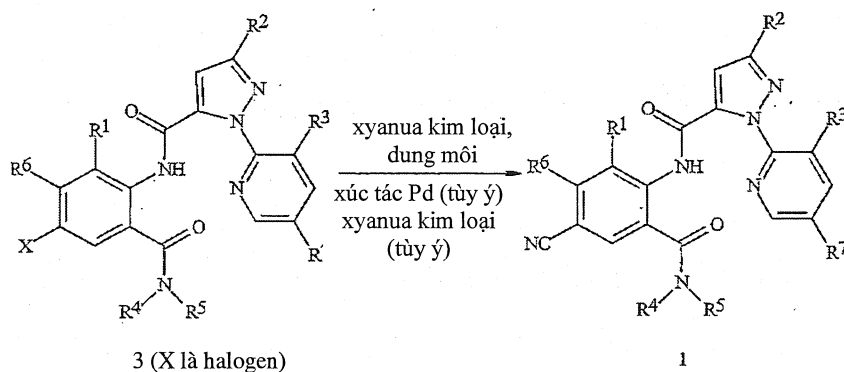
Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được điều chế từ điamit haloantranilic có công thức 3 (trong đó X là halogen, tốt hơn là iot hoặc brom) bằng phương pháp liên hợp được thể hiện trên Sơ đồ 2. Phản ứng của hợp chất có công thức 3 với xyanua của kim loại (ví dụ, đồng xyanua, kẽm xyanua, hoặc kali xyanua), tùy ý có hoặc không có mặt chất xúc tác paladi thích hợp [ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc điclobis(triphenylphosphin)paladi(II)] và tùy ý có hoặc không có mặt halogenua kim loại (ví dụ, đồng iodua, kẽm iodua, hoặc kali iodua) trong dung môi thích hợp như axetonitril, N,N-đimetylformamit hoặc N-

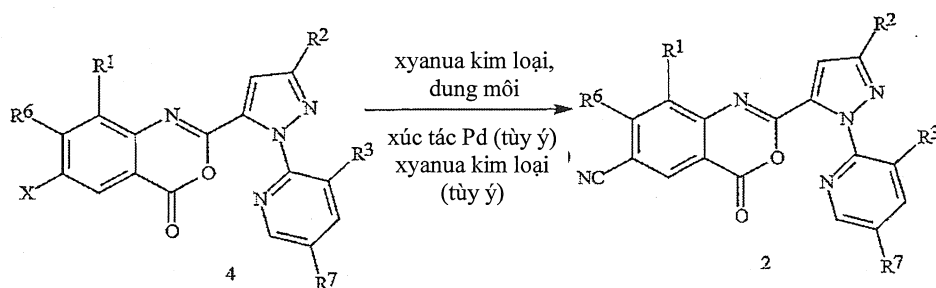
methylpyrrolidinon, tùy ý ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, để tạo ra hợp chất có công thức 1. Dung môi thích hợp còn có thể là tetrahydrofuran hoặc đioxan khi chất xúc tác paladi được sử dụng trong phản ứng liên hợp.

Sơ đồ 2



Xyanobenzoxazinon có công thức 2 có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trên Sơ đồ 3. Phản ứng của halobenzoxazinon có công thức 4 (trong đó X là halogen, tốt hơn là iot hoặc brom) với xyanua của kim loại bằng cách sử dụng phương pháp liên hợp tương tự như được mô tả trên đây đối với Sơ đồ 2 (tùy ý có hoặc không có mặt chất xúc tác paladi và tùy ý có hoặc không có mặt halogenua kim loại) tạo ra hợp chất có công thức 2.

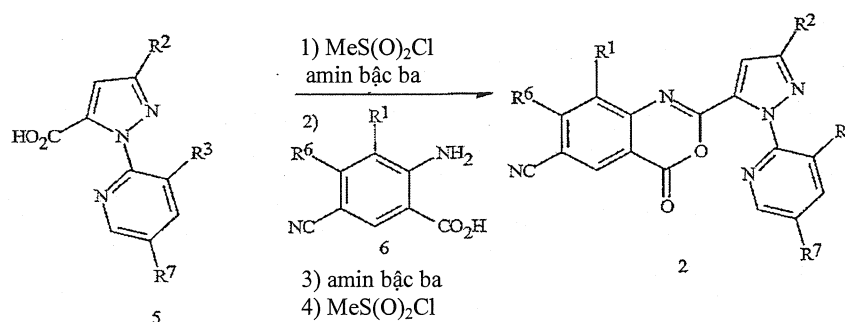
Sơ đồ 3



Xyanobenoxazinon có công thức 2 cũng có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trên Sơ đồ 4 bằng cách kết hợp axit pyrazol carboxylic có công

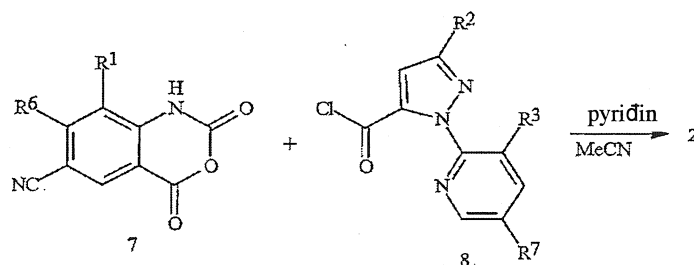
thức 5 với axit xyanoantranilic có công thức 6. Phản ứng này bao gồm việc bổ sung lần lượt metansulfonyl clorua với sự có mặt của amin bậc ba như trietylamin hoặc pyridin vào axit pyrazol carboxylic có công thức 5, tiếp đó bổ sung axit xyanoantranilic có công thức 6, tiếp đó bổ sung amin bậc ba và metansulfonyl clorua lần thứ hai vào.

Sơ đồ 4



Sơ đồ 5 mô tả phương pháp khác để điều chế benzoxazinon có công thức 2 bao gồm cộng hợp anhydrit isatoic có công thức 7 với pyrazol clorua axit có công thức 8. Dung môi như pyridin hoặc pyridin/axetonitril thích hợp cho phản ứng này. Clorua axit có công thức 8 có thể dễ dàng điều chế được từ axit tương ứng có công thức 5 bằng các phương pháp đã biết như clo hoá với thionyl clorua hoặc oxalyl clorua.

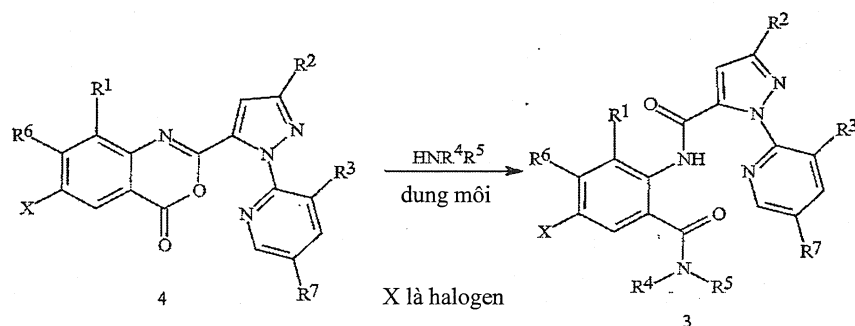
Sơ đồ 5



Như được thể hiện trên Sơ đồ 6, điamit haloantranilic có công thức 3 có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng benzoxazinon có công thức 4, trong đó X là halogen, với amin có công thức HNR⁴R⁵ bằng cách sử dụng phương pháp tương tự

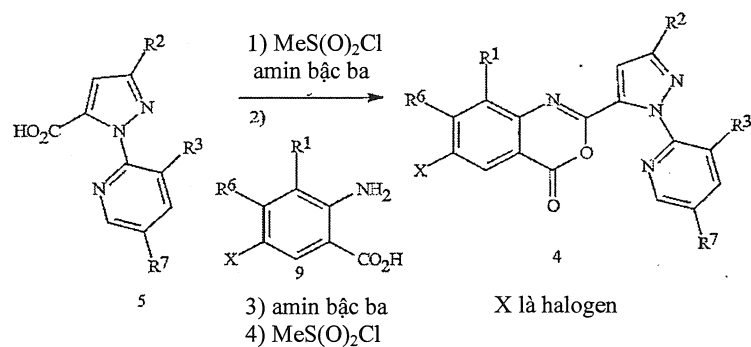
như được mô tả trên đây đối với Sơ đồ 1. Các điều kiện cho phản ứng này tương tự với các điều kiện được nêu trên Sơ đồ 1.

Sơ đồ 6



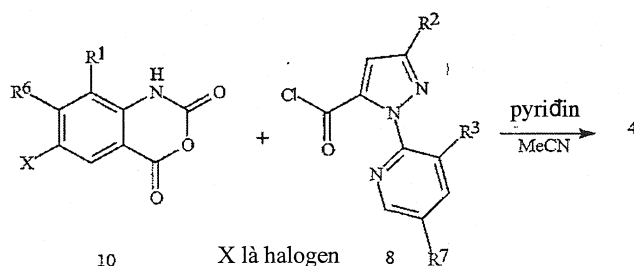
Như được thể hiện trên Sơ đồ 7, halobenzoxazinon có công thức 4 (trong đó X là halogen) có thể được điều chế bằng cách cộng hợp trực tiếp axit pyridylpyrazol carboxylic có công thức 5 với axit haloantranilic có công thức 9 (trong đó X là halogen) bằng phương pháp tương tự như được mô tả trên đây đối với Sơ đồ 4. Phản ứng này bao gồm việc bổ sung lần lượt metansulfonyl clorua với sự có mặt của amin bậc ba như triethylamin hoặc pyridin vào axit pyrazolcarboxylic có công thức 5, tiếp đó bổ sung axit haloantranilic có công thức 9, tiếp đó bổ sung amin bậc ba và metansulfonyl clorua lần thứ hai. Phương pháp này thường tạo ra benzoxazinon với hiệu suất cao.

Sơ đồ 7



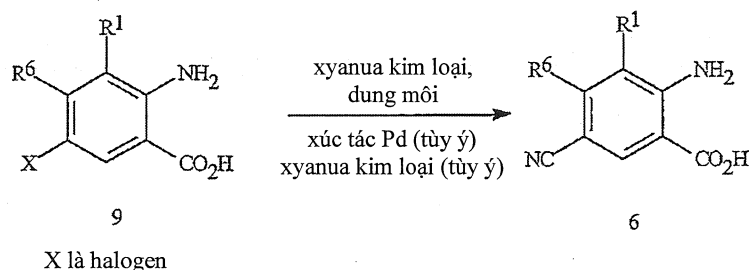
Như được thể hiện trên Sơ đồ 8, halobenzoxazinon có công thức 4 cũng có thể được điều chế bằng cách kết hợp anhydrit isatoic có công thức 10 (trong đó X là halogen) với pyrazol clorua axit có công thức 8 theo phương pháp tương tự như được mô tả trên đây đối với Sơ đồ 5.

Sơ đồ 8



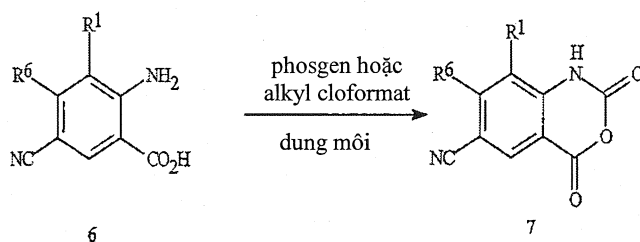
Axit xyanooantranilic có công thức 6 có thể được điều chế từ axit haloantranilic có công thức 9 như được minh họa trên Sơ đồ 9. Phản ứng của axit haloantranilic có công thức 9 (trong đó X là halogen) với xyanua kim loại bằng cách sử dụng quy trình cộng hợp tương tự như được mô tả trên đây đối với Sơ đồ 2 (tùy ý có hoặc không có mặt chất xúc tác paladi và tùy ý có hoặc không có mặt halogenua kim loại) tạo ra hợp chất có công thức 6.

Sơ đồ 9



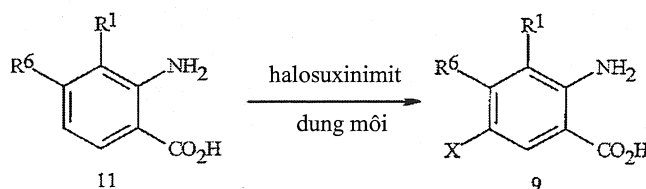
Như được thể hiện trên Sơ đồ 10, anhydrit xyanoisatoic có công thức 7 có thể được điều chế từ axit xyanooantranilic có công thức 6 bằng cách cho nó phản ứng với phosgen (hoặc chất tương đương phosgen như triphosgen) hoặc alkyl clo fomat (ví dụ, methyl clorofomat) trong dung môi thích hợp như toluen hoặc tetrahydrofuran.

Sơ đồ 10



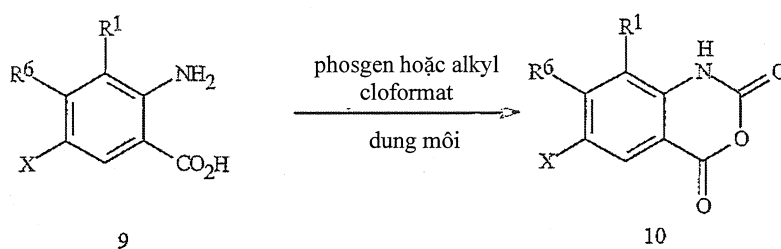
Như được thể hiện trên Sơ đồ 11, axit haloantranilic có công thức 9 có thể được điều chế bằng cách halogen hóa trực tiếp axit antranilic chưa được thể có công thức 11 lần lượt với N-closuxinimit (NCS), N-bromosuxinimit (NBS) hoặc N-iodosuxinimit (NIS) trong dung môi, như N,N-đimetylformamit (DMF) chẳng hạn, để tạo ra axit được thể halogen tương ứng có công thức 9.

Sơ đồ 11



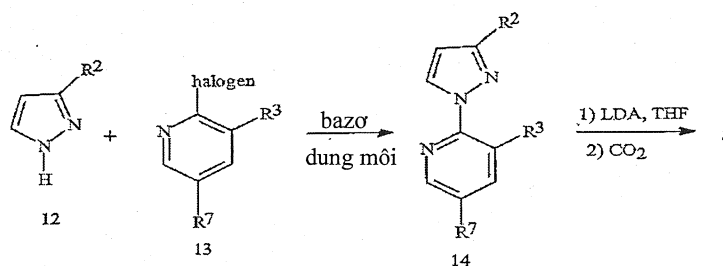
Như được thể hiện trên Sơ đồ 12, anhydrit haloisatoic có công thức 10 có thể được điều chế từ axit haloantranilic có công thức 9 bằng cách cho phản ứng với phosgen (hoặc chất tương đương phosgen như triphosgen) hoặc alkyl cloroformat, ví dụ, metyl cloroformat, trong dung môi thích hợp như toluen hoặc tetrahydrofuran.

Sơ đồ 12



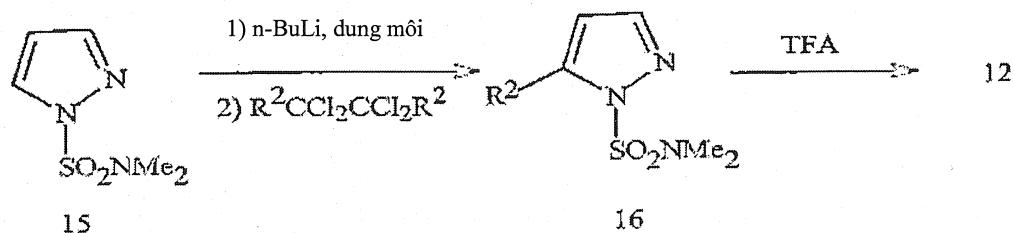
Axit pyridylpyrazol carboxylic có công thức 5 có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trên Sơ đồ 13. Phản ứng của pyrazol có công thức 12 với 2-halopyridin có công thức 13 với sự có mặt của bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi, như N,N-đimetylformamit hoặc axetonitril chẳng hạn, tạo ra 1-pyridylpyrazol có công thức 14 với hiệu suất cao có hoá tính vùng mong muốn. Tiến hành thế nguyên tử H bằng kim loại hợp chất có công thức 14 với lithi diisopropylamit (LDA), tiếp đó tôi muối lithi này với cacbon đioxit tạo ra axit pyrazol carboxylic có công thức 5.

Sơ đồ 13



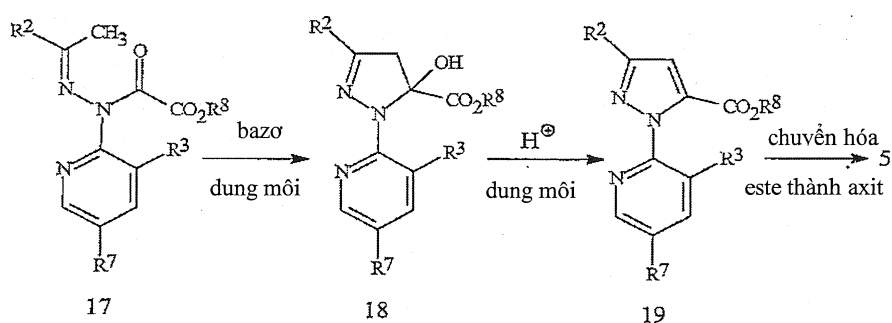
Pyrazol ban đầu có công thức 12, trong đó R^2 là CF_3 , Cl hoặc Br, là các hợp chất đã biết. Pyrazol có công thức 12, trong đó R^2 là CF_3 , có thể được điều chế theo các quy trình được nêu trong tài liệu chuyên ngành (J. Fluorine Chem. 1991, 53 (1), 61-70). Pyrazol có công thức 12, trong đó R^2 là Cl hoặc Br, cũng có thể được điều chế theo các quy trình được nêu trong tài liệu chuyên ngành (H. Reimlinger and A. Van Overstraeten, Chem. Ber. 1966, 99 (10), 3350-7). Một phương pháp khác có thể sử dụng để điều chế hợp chất có công thức 12, trong đó R^2 là Cl hoặc Br, được mô tả trên Sơ đồ 14. Tiến hành thế nguyên tử H bằng kim loại hợp chất sulfamoyl pyrazol có công thức 15 với n-butyllithi, tiếp đó halogen hóa trực tiếp anion này với hexacloetan (khi R^2 là Cl) hoặc 1,2-đibromo-tetracloetan (khi R^2 là Br) tạo ra dẫn xuất halogen hóa có công thức 16 (trong đó R^2 là Cl hoặc Br). Việc tách loại nhóm sulfamoyl với axit trifloaxetic (TFA) ở nhiệt độ trong phòng diễn ra hoàn toàn và với hiệu suất cao để tạo thành pyrazol có công thức 12, trong đó R^2 lần lượt là Cl hoặc Br.

Sơ đồ 14



Theo một phương pháp khác với phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 13, axit pyrazolcarboxylic có công thức 5, trong đó R^2 là CF_3 , cũng có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trên Sơ đồ 15. Phản ứng của hợp chất có công thức 17 (trong đó R^8 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl) với bazơ thích hợp trong dung môi hữu cơ thích hợp tạo ra sản phẩm đóng vòng có công thức 18, sau khi trung hoà với axit, như axit axetic chẳng hạn.

Sơ đồ 15



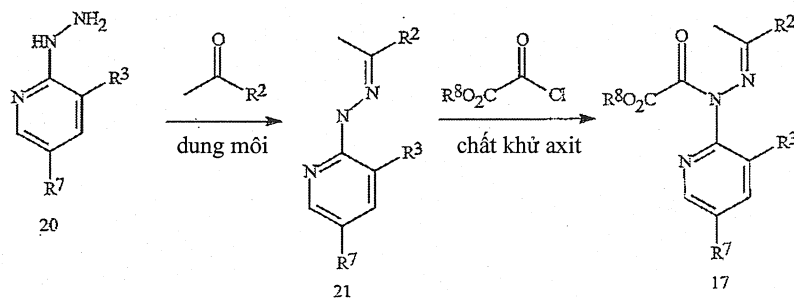
Ví dụ về bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, kali t-butoxit, đimsyl natri ($\text{CH}_3\text{S(O)CH}_2\text{-Na}^+$), kim loại kiềm (như lithi, natri hoặc kali) cacbonat hoặc hydroxit, tetraalkyl (như methyl, etyl hoặc butyl) amoni florua hoặc hydroxit, hoặc 2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphonin. Ví dụ về dung môi hữu cơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axeton, axetonitril, tetrahydrofuran, diclometan, đimetylsulfoxit, hoặc N,N-đimetylformamit. Phản ứng đóng vòng thường được thực hiện trong nhiệt độ

nằm trong khoảng từ 0 đến 120°C. Tác dụng của dung môi, bazơ, nhiệt độ và thời gian bổ sung các chất là phụ thuộc lẫn nhau, và việc lựa chọn điều kiện phản ứng rất quan trọng để giảm đến mức tối thiểu việc tạo thành sản phẩm phụ. Bazơ được ưu tiên là tetrabutylamoni florua.

Tiến hành loại nước hợp chất có công thức 18 để tạo ra hợp chất có công thức 19, tiếp đó thủy phân nhóm chức este carboxylic thành axit carboxylic, để tạo ra hợp chất có công thức 5. Việc tiến hành loại nước được thực hiện bằng cách xử lý bằng một lượng xúc tác của axit thích hợp. Ví dụ về chất xúc tác axit có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit sulfuric. Phản ứng này thường được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết được rằng phản ứng loại nước có thể được thực hiện trong nhiều loại dung môi, ví dụ, axit axetic, trong nhiệt độ thường nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C. Este carboxylic có công thức 19 có thể được chuyển hoá thành axit carboxylic có công thức 5 bằng nhiều phương pháp bao gồm tách loại ái nhân trong điều kiện khan hoặc phương pháp thủy phân bao gồm sử dụng axit hoặc bazơ (xem ấn phẩm: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp. 224-269). Đối với phương pháp trên Sơ đồ 15, phương pháp thủy phân có xúc tác bazơ là được ưu tiên. Bazơ thích hợp bao gồm hydroxit kim loại kiềm (như lithi, natri hoặc kali). Ví dụ, este có thể được hoà tan trong hỗn hợp gồm nước và rượu như etanol. Khi xử lý bằng natri hydroxit hoặc kali hydroxit, este bị xà phòng hoá để tạo ra muối natri hoặc kali của axit carboxylic. Axit hoá với axit mạnh, như axit clohydric hoặc axit sulfuric, tạo ra axit carboxylic có công thức 5.

Hợp chất có công thức 17, trong đó R^2 là CF_3 , có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trên Sơ đồ 16. Xử lý hợp chất hydrazin có công thức 20 bằng xeton có công thức CH_3COR^2 trong dung môi như nước, metanol hoặc axit axetic tạo ra hydrazon có công thức 21.

Sơ đồ 16

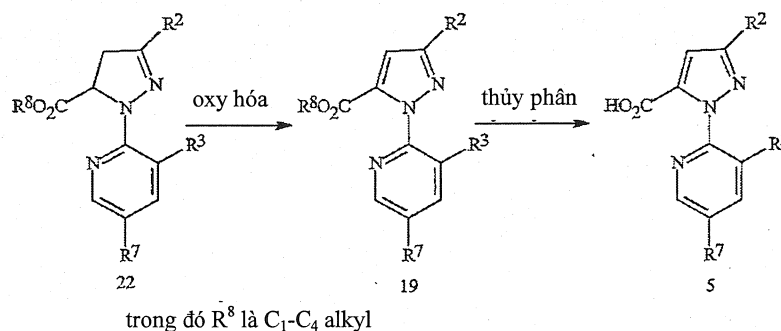


trong đó R^2 là CF_3 và R^8 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng xác định được rằng phản ứng này có thể đòi hỏi việc xúc tác bằng axit tùy ý và cũng có thể đòi hỏi nhiệt độ cao tùy thuộc vào kiểu thể phân tử của hydrazon có công thức 21. Phản ứng của hydrazon có công thức 21 với alkyl clooxalat trong dung môi hữu cơ thích hợp, ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, điclorometan hoặc tetrahydrofuran với sự có mặt của chất khử axit như triethylamin tạo ra hợp chất có công thức 17. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C . Hợp chất hydrazin có công thức 20 có thể được điều chế bằng các phương pháp chuẩn, như bằng cách cho halopyridin tương ứng có công thức 13 phản ứng với hydrazin.

Theo một phương pháp khác với phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 13, axit pyrazolcarboxylic có công thức 5, trong đó R là Cl hoặc Br, cũng có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trên Sơ đồ 17. Oxy hoá hợp chất có công thức 22, tùy ý với sự có mặt của axit, tạo ra hợp chất có công thức 19, trong đó R^2 là Cl hoặc Br. Thủy phân nhóm chức este carboxylic thành axit carboxylic tạo ra hợp chất có công thức 5.

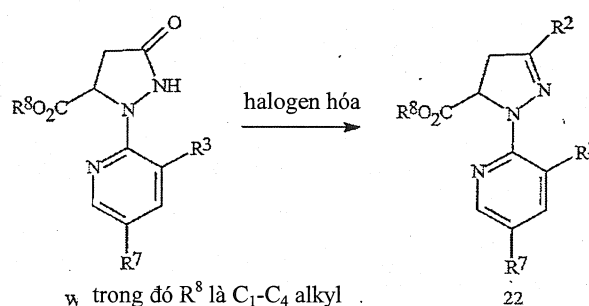
Sơ đồ 17



Chất oxy hoá để chuyển hoá hợp chất có công thức 22 thành hợp chất có công thức 19 có thể là hydro peroxit, peroxit hữu cơ, kali persulfat, natri persulfat, amoni persulfat, kali monopersulfat (ví dụ, Oxon®) hoặc kali permanganat. Để đạt được việc chuyển hoá hoàn toàn, cần phải sử dụng tỷ lệ đương lượng của chất oxy hoá với hợp chất có công thức 22 ít nhất là một, tốt hơn là nằm trong khoảng từ một đến hai đương lượng. Việc oxy hoá này thường được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Dung môi có thể là ete, như tetrahydrofuran, p-đioxan và các dung môi tương tự, este hữu cơ, như etyl axetat, dimetyl cacbonat và các este tương tự, hoặc dung môi hữu cơ có cực không proton như N,N-dimetylformamit, axetonitril và các dung môi tương tự. Axit thích hợp để sử dụng trong bước oxy hoá này bao gồm axit vô cơ, như axit sulfuric, axit phosphoric và các axit tương tự, và axit hữu cơ, như axit axetic, axit benzoic và các axit tương tự. Có thể sử dụng từ một đến năm đương lượng axit. Chất oxy hoá được ưu tiên là kali persulfat và tốt hơn nếu việc oxy hoá được thực hiện với sự có mặt của axit sulfuric. Phản ứng này có thể thực hiện bằng cách trộn hợp chất có công thức 22 trong dung môi mong muốn và axit, nếu được sử dụng. Sau đó, chất oxy hoá có thể được bổ sung vào với tốc độ thích hợp. Nhiệt độ phản ứng thường được biến đổi từ nhiệt độ thấp ở vào khoảng 0°C cho đến điểm sôi của dung môi để đạt được thời gian phản ứng hợp lý để kết thúc phản ứng này. Phương pháp thích hợp để chuyển hoá este có công thức 19 thành axit carboxylic có công thức 5 đã được mô tả trên Sơ đồ 15.

Hợp chất có công thức 22, trong đó R^2 là halogen và R^8 là C_1 - C_4 alkyl, có thể được điều chế từ hợp chất tương ứng có công thức 23, như được thể hiện trên Sơ đồ 18.

Sơ đồ 18



Xử lý hợp chất có công thức 23 bằng chất phản ứng halogen hoá, thường với sự có mặt của dung môi, tạo ra hợp chất halo tương ứng có công thức 22. Chất phản ứng halogen hoá có thể sử dụng bao gồm phospho oxyhalogenua, phospho trihalogenua, phospho pentahalogenua, thionyl clorua, dihalotrialkylphosphoran, dihalodiphenylphosphoran, oxalyl clorua và phosgen. Được ưu tiên là phospho oxyhalogenua và phospho pentahalogenua. Để đạt được việc chuyển hóa hoàn toàn, cần phải sử dụng tỷ lệ đương lượng của phospho oxyhalogenua với hợp chất có công thức 23 ít nhất là 0,33, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,33 đến 1,2 đương lượng. Để đạt được việc chuyển hóa hoàn toàn, cần phải sử dụng tỷ lệ đương lượng phospho pentahalogenua với hợp chất có công thức 23 ít nhất là 0,20, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,20 đến 1,0 đương lượng. Dung môi thông thường cho việc halogen hóa này bao gồm alkan halogen hóa, như điclorometan, clorofom, clobutan và các dung môi tương tự, dung môi thơm, như benzen, xylen, clobenzen và các dung môi tương tự, ete, như tetrahydrofuran, p-dioxan, diethyl ete, và các ete tương tự, và dung môi có cực không proton như axetonitril, N,N-dimetylformamit, và các dung môi tương tự. Một cách tùy ý, bazơ hữu cơ, như trietylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin hoặc các bazơ tương tự, có thể được bổ sung vào. Việc thêm chất xúc tác, như N,N-dimetylformamit, cũng là một sự lựa chọn. Được ưu tiên là quy trình trong đó dung môi là axetonitril và không có mặt bazơ. Thông thường, không cần có bazơ cũng như

chất xúc tác khi sử dụng dung môi axetonitril. Quy trình được ưu tiên là quy trình được thực hiện bằng cách trộn hợp chất có công thức 23 trong axetonitril. Sau đó, chất phản ứng halogen hoá được bổ sung vào trong thời gian thích hợp, và tiếp đó hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ mong muốn cho đến khi phản ứng kết thúc. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 20°C đến điểm sôi của axetonitril, và thời gian phản ứng là thường dưới 2 giờ. Sau đó, các chất phản ứng được trung hoà bằng bazơ vô cơ, như natri bicacbonat, natri hydroxit và các bazơ tương tự, hoặc bazơ hữu cơ, như natri axetat. Sản phẩm mong muốn có công thức 22 có thể được tách bằng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, bao gồm kết tinh, chiết và chưng cất.

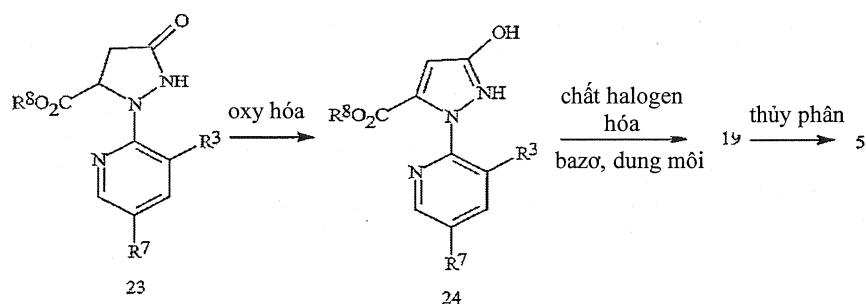
Theo cách khác, hợp chất có công thức 22, trong đó R^2 là Br hoặc Cl, có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất tương ứng có công thức 22, trong đó R^2 là một halogen khác (ví dụ, Cl để điều chế hợp chất có công thức 22, trong đó R^2 là Br) hoặc nhóm sulfonat như p-toluensulfonat, benzensulfonat và metansulfonat với lần lượt hydro bromua hoặc hydro clorua. Theo phương pháp này, phần tử thế R^2 halogen hoặc sulfonat trên hợp chất có công thức 22 lần lượt được thay thế bằng Br hoặc Cl từ hydro bromua hoặc hydro clorua. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như dibromometan, diclometan, axit axetic, etyl axetat hoặc axetonitril. Phản ứng này có thể được thực hiện ở áp suất khí quyển hoặc gần áp suất khí quyển hoặc trên áp suất khí quyển trong bình chịu áp. Chất phản ứng halogen hoá này có thể được bổ sung vào ở dạng khí vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất có công thức 23 và dung môi. Khi R^2 trong hợp chất ban đầu có công thức 22 là halogen như Cl, tốt hơn là phản ứng này được thực hiện theo cách sục khí hoặc phương pháp thích hợp khác để loại bỏ hydro halogenua được tạo ra từ phản ứng này. Theo cách khác, trước tiên chất phản ứng halogen hoá có thể bị hoà tan trong dung môi trơ, trong đó nó hòa tan với mức độ cao (như axit axetic), trước khi tiếp xúc với hợp chất có công thức 23 ở dạng nguyên chất hoặc trong dung dịch. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, thuận lợi nhất ở gần nhiệt độ môi trường (ví dụ, nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C), và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C. Việc thêm chất xúc tác axit Lewis (như

nhôm tribromua để điều chế hợp chất có công thức 22, trong đó R^2 là Br) có thể tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng này. Sản phẩm có công thức 22 được tách bằng các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, bao gồm chiết, chưng cất và kết tinh.

Hợp chất ban đầu có công thức 22, trong đó R^2 là nhóm sulfonat, có thể được điều chế từ hợp chất tương ứng có công thức 23 bằng các phương pháp chuẩn như xử lý bằng sulfonyl clorua (ví dụ, p-toluensulfonyl clorua) và bazơ như amin bậc ba (ví dụ, triethylamin) trong dung môi thích hợp như điclorometan.

Theo một phương pháp khác với phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 13, axit pyrazolcarboxylic có công thức 5, trong đó R^2 là haloalkoxy, cũng có thể được điều chế theo phương pháp được nêu trên Sơ đồ 19. Hợp chất có công thức 23 được oxy hoá thành hợp chất có công thức 24. Các điều kiện phản ứng cho việc oxy hoá này như điều kiện được mô tả để chuyển hoá hợp chất có công thức 22 thành hợp chất có công thức 19 trên Sơ đồ 17.

Sơ đồ 19



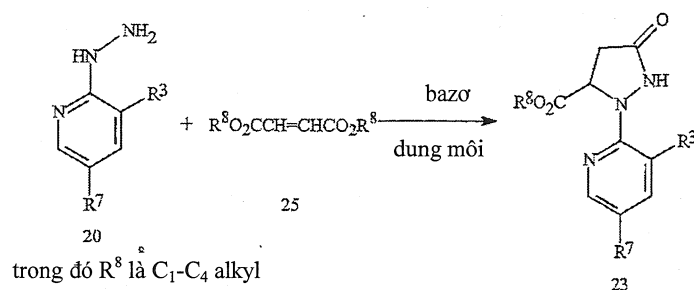
trong đó R^2 là haloalkoxy và R^8 là C_1 - C_4 alkyl

Sau đó, chất trung gian có công thức 24 được alkyl hoá để tạo thành hợp chất có công thức 19 (trong đó R^2 là haloalkoxy) bằng cách cho phản ứng với chất haloalkyl hóa thích hợp như haloalkyl halogenua hoặc sulfonat. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một đương lượng bazơ. Các bazơ thích hợp bao gồm bazơ vô cơ, như cacbonat, hydroxit và hydrua của kim loại kiềm (như lithi, natri

hoặc kali) hoặc các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin và 1,8-điazabicyclo[5,4,0]undec-7-en. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi, có thể bao gồm rượu, như metanol và etanol, alkan halogen hóa, như điclometan, dung môi thơm, như benzen, toluen và clobenzen, ete, như tetrahydrofuran, và dung môi có cực không proton, như axetonitril, N,N-đimetylformamit, và các dung môi tương tự. Rượu và dung môi có cực không proton được ưu tiên để sử dụng cùng với các bazơ vô cơ. Kali cacbonat là bazơ và N,N-đimetylformamit hoặc axetonitril là dung môi được ưu tiên. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, thuận lợi nhất là nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến 100°C. Sau đó, este có công thức 24 có thể được chuyển hoá thành axit carboxylic có công thức 5 theo phương pháp đã được mô tả để chuyển hóa hợp chất có công thức 19 thành hợp chất có công thức 5 trên Sơ đồ 15.

Hợp chất có công thức 23 có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 20 như được minh họa trên Sơ đồ 20. Trong phương pháp này, hợp chất hydrazin có công thức 20 được cho phản ứng với hợp chất có công thức 25 (có thể sử dụng este fumarat hoặc este maleat hoặc hỗn hợp của chúng) với sự có mặt của bazơ và dung môi.

Sơ đồ 20



Bazơ được sử dụng trên Sơ đồ 20 thường là muối alkoxit của kim loại, như natri metoxit, kali metoxit, natri etoxit, kali etoxit, kali tert-butoxit, lithi tert-butoxit, và các chất tương tự. Có thể sử dụng dung môi hữu cơ proton có cực và dung môi hữu cơ có cực không proton, như rượu, axetonitril, tetrahydrofuran, N,N-

dimethylformamit, dimethyl sulfoxit và các dung môi tương tự. Dung môi được ưu tiên là rượu như metanol và etanol. Được đặc biệt được ưu tiên là rượu giống với rượu tạo thành este fumarat hoặc maleat và bazơ alkoxit. Phản ứng này thường được thực hiện bằng cách trộn hợp chất có công thức 20 với bazơ trong dung môi. Hỗn hợp này có thể được đun nóng hoặc làm lạnh đến nhiệt độ mong muốn và hợp chất có công thức 25 được bổ sung vào trong một khoảng thời gian nào đó. Thông thường, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở áp suất lớn hơn áp suất khí quyển để làm tăng điểm sôi của dung môi. Nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 90°C là thường được ưu tiên. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được axit hoá bằng cách bổ sung axit hữu cơ vào, như axit axetic và các axit tương tự, hoặc axit vô cơ, như axit clohydric, axit sulfuric và các axit tương tự. Sản phẩm mong muốn có công thức 23 có thể được tách bằng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, như kết tinh, chiết hoặc chưng cất.

Các tác giả sáng chế nhận thấy rằng một số chất phản ứng và điều kiện phản ứng được mô tả ở trên để điều chế hợp chất có công thức 1 có thể không tương thích với một số nhóm chức có mặt trong chất trung gian. Trong trường hợp này, việc kết hợp trình tự bảo vệ/khử nhóm bảo vệ hoặc hoán chuyển nhóm chức vào quy trình tổng hợp sẽ giúp cho việc thu được sản phẩm mong muốn. Việc sử dụng và lựa chọn nhóm bảo vệ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoá tổng hợp (ví dụ, xem ấn phẩm: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, trong một vài trường hợp, sau khi đưa vào chất phản ứng đã cho như được thể hiện trên sơ đồ bất kỳ, sẽ có thể cần phải thực hiện thêm một số bước tổng hợp thông thường không được mô tả chi tiết để hoàn tất việc tổng hợp hợp chất có công thức 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ hiểu rằng có thể cần phải thực hiện các bước được minh hoạ trong các sơ đồ nêu trên theo thứ tự khác với trình tự cụ thể được mô tả để điều chế hợp chất có công thức 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Không cần mô tả kỹ hơn, các tác giả sáng chế cho rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa theo phần mô tả trên đây có thể mở rộng sáng chế đến phạm vi rộng nhất. Vì vậy, các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các bước trong các ví dụ sau đây minh họa quy trình theo từng bước trong toàn bộ quá trình biến đổi tổng hợp, và nguyên liệu ban đầu ở từng bước có thể không cần phải điều chế theo phương pháp điều chế cụ thể bằng cách sử dụng toàn bộ quy trình được mô tả trong các ví dụ hoặc các bước khác. Tỷ lệ phần trăm được tính theo khối lượng, ngoại trừ các hỗn hợp dung môi sắc ký hoặc khi có quy định khác. Các tỷ lệ phần và phần trăm của hỗn hợp dung môi sắc ký được tính theo thể tích trừ khi có quy định khác. Phổ ^1H NMR được ghi theo ppm nội chuẩn so với tetrametylsilan; “s” là vạch đơn, “d” là vạch đôi, “t” là vạch ba, “q” là vạch bốn, “m” là đa vạch, “dd” là cặp vạch đôi, “dt” là cặp vạch ba, “br s” là vạch đơn rộng.

Ví dụ 1

Điều chế 1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-(aminocarbonyl)phenyl]-3-(triflometyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bước A: Điều chế axit 2-amino-3-metyl-5-iodobenzoic

Bổ sung N-iodosucxinimit (7,8g, 34,7mmol) vào dung dịch chứa axit 2-amino-3-metylbenzoic (Aldrich, 5g, 33mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml), và hỗn hợp này được tạo huyền phù trong bể dầu có nhiệt độ 75°C qua đêm. Sau đó, nguồn nhiệt được lấy đi và hỗn hợp phản ứng này được rót từ từ vào hỗn hợp nước đá-nước (100ml) để làm kết tủa chất rắn màu xám nhạt. Chất rắn này được lọc và rửa bốn lần bằng nước và sau đó cho vào lò chân không ở nhiệt độ 70°C cho đến khô qua đêm. Chất trung gian mong muốn được tách dưới dạng chất rắn màu xám nhạt (8,8g).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,86 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,08 (s, 3H).

Bước B: Điều chế 3-clo-2-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin

Bổ sung kali cacbonat (166,0g, 1,2mol) vào hỗn hợp gồm 2,3-điclopyridin (99,0g, 0,67mol) và 3-(triflometyl)-pyrazol (83g, 0,61mol) trong N,N-đimetylformamit (300ml) và sau đó hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110-125 °C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm giảm nhiệt độ xuống 100°C và lọc qua chất trợ lọc đất tảo silic Celite® để loại bỏ chất rắn. N,N-đimetylformamit và lượng dư điclopyridin được loại bỏ bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển. Chưng cất sản phẩm ở áp suất thấp (điểm sôi 139-141°C, 7mm) để tạo ra 113,4g chất trung gian mong muốn dưới dạng dầu màu vàng trong suốt.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,78 (s, 1H).

Bước C: Điều chế axit 1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic

Bổ sung dung dịch chứa lithi diisopropylamit (425mmol) trong tetrahydrofuran khô (300ml) ở nhiệt độ -30°C qua ống thông vào dung dịch chứa 3-clo-2-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin (tức là sản phẩm pyrazol từ Bước B) (105,0g, 425mmol) trong tetrahydrofuran khô (700ml) ở -75°C. Dung dịch màu đỏ sẫm tạo ra được khuấy trong thời gian 15 phút, sau thời gian này cacbon đioxit được cho sục qua ở nhiệt độ -63°C cho đến khi dung dịch này trở thành màu vàng nhạt và hiện tượng tỏa nhiệt dừng lại. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian 20 phút nữa và sau đó tôi bằng nước (20ml). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, và hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa ete và dung dịch nước natri hydroxit 0,5N. Các phần chiết trong nước được rửa bằng ete (3x), lọc qua chất trợ lọc đất tảo silic Celite® để loại bỏ chất rắn còn lại, và sau đó axit hoá đến độ pH xấp xỉ 4, vào thời điểm đó dầu màu da cam được tạo thành. Hỗn hợp nước được khuấy mạnh và một lượng axit bổ sung được bổ sung vào để giảm độ pH xuống 2,5-3. Dầu màu da cam tạo ra bị đông lại thành chất rắn dạng hạt, chất rắn này được lọc, rửa liên tiếp bằng nước và dung dịch axit clohydric 1N, và sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo thành 130g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục. Sản

phẩm thu được từ tiến trình khác theo quy trình tương tự nóng chảy ở nhiệt độ 175-176°C.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,61 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Bước D: Điều chế 2-[1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm axit 1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (tức là sản phẩm axit carboxylic của Bước C) (10,0g, 34,31mmol) và trietylamin (4,78ml, 34,31mmol) trong axetonitril (50ml) ở -5°C vào dung dịch chứa metansulfonyl clorua (2,91ml, 37,74mmol) trong axetonitril (50ml). Sau đó, nhiệt độ phản ứng được giữ ở 0°C trong quá trình liên tiếp bổ sung các chất phản ứng vào. Sau khi khuấy trong thời gian 20 phút, axit 2-amino-3-metyl-5-iodobenzoic (tức là sản phẩm từ Bước A) (9,51g, 34,31mmol) được bổ sung vào và khuấy tiếp trong thời gian 10 phút nữa. Sau đó, dung dịch chứa trietylamin (9,56ml, 68,62mmol) trong axetonitril (15ml) được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, tiếp đó bổ sung metansulfonyl clorua (2,91ml, 37,74mmol) vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành 8,53g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (CDCl₃): δ 8,59 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

Bước E: Điều chế 2-[1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung lần lượt đồng(I) ioduua (180mg, 0,094mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5,4mg, 0,047mmol) và đồng(I) xyanua (420mg, 4,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-[1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-

1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-8-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm benzo-xazinon của Bước D) (500mg, 0,94mmol) trong tetrahydrofuran (10ml). Sau khi đun nóng hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, một lượng bổ sung đồng(I) xyanua (420mg, 4,7mmol), đồng(I) iodua (107mg, 0,56mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (325mg, 0,28mmol) được bổ sung vào và việc hồi lưu được tiếp tục trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này quay trở lại màu đen, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat (20ml) và lọc qua Celite®, tiếp đó rửa ba lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% và một lần bằng nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô dưới áp suất thấp để tạo thành 410mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,59 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 1,88 (s, 3H).

Bước F: Điều chế 1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-methyl-6-(aminocarbonyl)-phenyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt amoni hydroxit (0,5ml, 12,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-[1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm xyanobenzoxazinon của Bước E) (200mg, 0,46mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian năm phút, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành 620mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn, chất rắn này nóng chảy ở 200-202°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,65 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,21 (bs, 1H), 5,75 (bs, 1H), 2,26 (s, 3H).

Ví dụ 2

Điều chế 1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylaminocarbonyl)]-phenyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bước A: Điều chế 1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-iodo-2-metyl-6-[(metylaminocarbonyl)]phenyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt metylamin (dung dịch 2,0M trong THF, 1,4ml, 2,8mmol) vào dung dịch chứa 2-[1-(3-clo-2-pyridinyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm benzoxazinon của Ví dụ 1, Bước D) (500mg, 0,94mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành 400mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 2,93 (d, 3H), 2,12 (s, 3H).

Bước B: Điều chế 1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylaminocarbonyl)]phenyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung lần lượt đồng(I) iotua (24mg, 0,126mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (70mg, 0,060mmol) và đồng(I) xyanua (640mg, 7,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-iodo-2-metyl-6-[(metylaminocarbonyl)]phenyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit (tức là sản phẩm điamit của Bước A) (410mg, 0,72mmol) trong tetrahydrofuran (8ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 4,5 giờ. Sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và lọc qua Celite®, tiếp đó rửa ba lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% và một lần bằng nước muối. Dịch chiết hữu cơ làm khô (MgSO_4) và cô dưới áp suất thấp và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên

silicagel để tạo thành 114mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn màu trắng, nóng chảy ở 214-216°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,70 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 3

Điều chế 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-cyano-2-metyl-6-[(methylamino)-carbonyl]phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bước A: Điều chế 3-clo-N,N-đimetyl-1H-pyrazol-1-sulfonamit

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa n-butyl-lithi 2,5 M (472ml, 1,18mol) trong hexan trong khi duy trì nhiệt độ dưới -65°C vào dung dịch chứa N-đimetyl-sulfamoylpyrazol (188,0g, 1,07mol) trong tetrahydrofuran khô (1500ml) ở -78°C . Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được giữ ở -78°C trong thời gian 45 phút nữa, sau thời gian này dung dịch chứa hexaocloetan (279g, 1,18mol) trong tetrahydrofuran (120ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được giữ trong một giờ ở -78°C , làm ấm đến -20°C và sau đó tôi bằng nước (1 L). Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (4 x 500ml); các phần chiết hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế tiếp bằng sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng metylen clorua làm dung môi rửa giải để tạo thành 160g hợp chất sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,07 (d, 6H).

Bước B: Điều chế 3-clopyrazol

Bổ sung nhỏ giọt 3-clo-N,N-đimetyl-1H-pyrazol-1-sulfonamit (tức là sản phẩm clopyrazol của Bước A) (160g) vào axit trifloaxetic (290ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và sau đó cô ở áp suất thấp. Phần cặn được hấp thụ trong hexan, chất rắn không tan được lọc bỏ, và hexan

được cô để tạo thành sản phẩm thô dưới dạng chất dầu. Sản phẩm thô này được tinh chế tiếp bằng sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng ete/hexan (40:60) làm dung môi rửa giải để tạo thành 64,44g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,39 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,6 (br s, 1H).

Bước C: Điều chế 3-clo-2-(3-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin

Bổ sung kali cacbonat (147,78g, 1,06mol) vào hỗn hợp gồm 2,3-điclopyridin (92,60g, 0,629mol) và 3-clopyrazol (tức là sản phẩm của Bước B) (64,44g, 0,629mol) trong N,N-đimetylformamit (400ml) và sau đó hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ trong phòng và rót từ từ vào hỗn hợp nước đá. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Bánh lọc rắn được hấp thụ trong etyl axetat, làm khô trên magie sulfat và cô. Chất rắn thô này được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 20% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để tạo thành 39,75g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,43 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,41 (d, 1H).

Bước D: Điều chế axit 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa lithi diisopropylamit 2,0M (93ml, 186mmol) trong tetrahydrofuran vào dung dịch chứa 3-clo-2-(3-clo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin (tức là sản phẩm pyrazol của Bước C) (39,75g, 186mmol) trong tetrahydrofuran khô (400ml) ở -78°C . Cacbon đioxit được cho sục qua dung dịch màu hổ phách này trong 14 phút, sau thời gian này dung dịch này chuyển sang màu vàng nâu nhạt. Hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1N và chiết bằng ete (2x500ml). Các phần chiết trong nước được axit hoá bằng dung dịch axit clohydric 6N tiếp đó chiết bằng etyl axetat (3x500ml). Các phần chiết etyl axetat làm

khô trên magie sulfat và cô để tạo thành 42,96g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục. Sản phẩm từ tiến trình khác theo quy trình tương tự nóng chảy ở nhiệt độ 198-199°C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,99 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

Bước E: Điều chế 2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm axit 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (tức là sản phẩm axit carboxylic của Bước D) (2,0g, 7,75mmol) và triethylamin (1,08 ml, 7,75mmol) trong axetonitril (5ml) ở 0°C vào dung dịch chứa metansulfonyl clorua (0,63ml, 8,13mmol) trong axetonitril (10ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút ở 0°C. Sau đó, bổ sung axit 2-amino-3-metyl-5-iodobenzoic vào (tức là sản phẩm từ Ví dụ 1, Bước A) (2,14g, 7,75mmol), và khuấy tiếp trong thời gian 5 phút nữa. Sau đó, dung dịch chứa triethylamin (2,17ml, 15,15mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 40 phút ở 0°C, và sau đó bổ sung metansulfonyl clorua vào (0,63ml, 8,13mmol). Sau đó, Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50ml), và chiết bằng etyl axetat (3x50ml). Gom các phần chiết etyl axetat, rửa liên tiếp bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% (1x20ml) và nước muối (1x20ml), làm khô (MgSO_4) và cô để tạo thành 3,18g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,55 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 1,77 (s, 3H).

Bước F: Điều chế 2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung lần lượt đồng(I) iôđua (137mg, 0,72mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (416mg, 0,36mmol) và đồng(I) xyanua (860mg, 9,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iôđo-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm benzoxazinon của Bước E) (600mg, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (15ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này quay trở lại màu đen, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và lọc qua Celite®, tiếp đó rửa ba lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% và một lần bằng nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô dưới áp suất thấp để tạo thành 397mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,50 (q, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 1,79 (s, 3H).

Bước G: Điều chế 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-(metylaminocarbonyl)phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt metylamin (dung dịch 2,0M trong THF, 0,5ml, 1,0mmol) vào dung dịch chứa 2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (ví dụ, sản phẩm xyanobenzoxazinon của Bước F) (100mg, 0,25mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn màu trắng (52mg), chất rắn này phân hủy trong thiết bị nóng chảy ở nhiệt độ trên 140°C .

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,55 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (d, 3H).

Ví dụ 4

Điều chế 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-(aminocarbonyl)-phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt amoni hydroxit (0,5ml, 12,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm xyano-benzoxazinon của Ví dụ 3, Bước F) (100mg, 0,25mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian năm phút, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành 55mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này phân hủy trong thiết bị nóng chảy ở nhiệt độ trên 255°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,50 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,25 (bs, 1H), 5,75 (bs, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 5

Điều chế 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylamino)-carbonyl]phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bước A: Điều chế 3-bromo-N,N-đimetyl-1H-pyrazol-1-sulfonamit

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa n-butyllithi (2,5 M trong hexan, 105,5ml, 0,264mol) trong khi duy trì nhiệt độ dưới -60°C vào dung dịch chứa N,N-đimetyl-sulfamoylpyrazol (44,0g, 0,251mol) trong tetrahydrofuran khô (500ml) ở -78°C. Chất rắn đặc được tạo thành trong quá trình bổ sung này. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được giữ trong thời gian 15 phút nữa, sau thời gian này bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 1,2-đibromo-tetracloetan (90g, 0,276mol) trong tetrahydrofuran (150ml) vào, đồng thời duy trì nhiệt độ dưới -70°C. Hỗn hợp phản ứng này quay trở lại màu da cam trong suốt; khuấy tiếp trong thời gian 15 phút nữa. Bể có nhiệt độ -78°C được lấy đi và phản ứng này được tòi bằng nước (600ml). Hỗn hợp này được

chiết bằng metylen clorua (4x), và các phần chiết hữu cơ làm khô trên magie sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế tiếp bằng sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng metylen clorua-hexan (50:50) làm dung môi rửa giải để tạo thành 57,04g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu trong suốt.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,07 (d, 6H), 6,44 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

Bước B: Điều chế 3-bromopyrazol

Bổ sung từ từ 3-bromo-N,N-đimetyl-1H-pyrazol-1-sulfonamid (tức là sản phẩm bromopyrazol của Bước A) (57,04g) vào dung dịch axit trifloaxetic (70ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó cô ở áp suất thấp. Phần cặn được hấp thụ trong hexan, chất rắn không tan được lọc bỏ, và hexan được làm bay hơi để tạo thành sản phẩm thô dưới dạng chất dầu. Sản phẩm thô này được tinh chế tiếp bằng sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat/điclometan (10:90) làm dung môi rửa giải để tạo thành dầu. Dầu này được hấp thụ trong điclometan, trung hoà bằng dung dịch nước natri bicacbonat, chiết bằng metylen clorua (3x), làm khô trên magie sulfat và cô để tạo thành 25,9g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng, điểm nóng chảy 61-64°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,4 (br s, 1H).

Bước C: Điều chế 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-clopyridin

Bổ sung kali cacbonat (48,6g, 352mmol) vào hỗn hợp gồm 2,3-điclopyridin (27,4g, 185mmol) và 3-bromopyrazol (tức là sản phẩm của Bước B) (25,4g, 176mmol) trong N,N-đimetylformamid khô (88ml), và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 125°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào hỗn hợp nước đá (800ml). Chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn kết tủa này được khuấy trong thời gian 1,5h, lọc và rửa bằng nước (2x100ml). Bánh lọc rắn được hấp thụ trong metylen clorua và rửa lần lượt bằng nước, dung dịch axit clohydric 1N, dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà, và

nước muối. Sau đó, các phần chiết hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô để tạo thành 39,9g chất rắn màu hồng. Chất rắn thô này được tạo huyền phù trong hexan và khuấy mạnh trong thời gian 1 giờ. Chất rắn này được lọc, rửa bằng hexan và sấy khô để tạo thành sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng đục (30,4g) được xác định là tinh khiết > 94% bằng NMR. Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong Bước D.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

Bước D: Điều chế axit 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa lithi diisopropylamit (118mmol) trong tetrahydrofuran với tốc độ sao cho duy trì nhiệt độ dưới -71°C vào dung dịch chứa 2-(3-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-clopyridin (tức là sản phẩm pyrazol của Bước C) (30,4g, 118mmol) trong tetrahydrofuran khô (250ml) ở -76°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút ở -76°C , và cacbon đioxit được sục qua trong 10 phút, quá trình này làm ấm hỗn hợp phản ứng lên -57°C . Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới -20°C và tôi bằng nước. Hỗn hợp này được cô và sau đó cho hấp thụ trong nước (1 lít) và ete (500ml), và sau đó bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1N, 20ml) vào. Các phần chiết trong nước được rửa bằng ete và axit hoá bằng axit clohydric. Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước và sấy khô để tạo thành 27,7g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng màu vàng nâu. Sản phẩm từ tiến trình khác theo quy trình tương tự nóng chảy ở nhiệt độ $200-201^\circ\text{C}$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,25 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Bước E: Điều chế 2-[3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-8-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm axit 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (tức là sản phẩm axit carboxylic của Bước D) (2,0g, 6,6mmol)

và triethylamin (0,92 ml, 6,6mmol) trong axetonitril (5ml) ở 0°C vào dung dịch chứa metansulfonyl clorua (0,54ml, 6,94mmol) trong axetonitril (15ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 15 phút ở 0°C. Sau đó, bổ sung axit 2-amino-3-metyl-5-iodobenzoic (tức là sản phẩm từ Ví dụ 1, Bước A) (1,8g, 6,6mmol) vào, và khuấy tiếp trong thời gian nữa 5 phút. Sau đó, dung dịch chứa triethylamin (1,85ml, 13,2mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 40 phút ở 0°C, và sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (0,54ml, 6,94mmol) vào. Sau đó, làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng etyl axetat (3x50ml). Gom các phần chiết etyl axetat, rửa liên tiếp bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% (1x20ml) và nước muối (1x20ml), làm khô (MgSO₄) và cô để tạo thành 2,24g sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,55 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,77 (s, 3H).

Bước F: Điều chế 2-[3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyno-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung lần lượt đồng(I) iotua (126mg, 0,66mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (382mg, 0,33mmol) và đồng(I) xyanua (800mg, 8,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-[3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm benzo-xazinon của Bước E) (600mg, 1,1mmol) trong tetrahydrofuran (15ml). Sau đó, đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng này qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này quay trở lại màu đen, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và lọc qua Celite®, tiếp đó rửa ba lần bằng dung dịch natri bicacbonat 10% và một lần bằng nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô dưới áp suất thấp để tạo thành 440mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,55 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 1,86 (s, 3H).

Bước G: Điều chế 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metyl-amino)carbonyl]phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt metylamin (dung dịch 2,0M trong THF, 0,5ml, 1,0mmol) vào dung dịch chứa 2-[3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm xyanobenzoxazinon của Bước F) (100mg, 0,22mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn màu trắng (41mg). Chất rắn này phân hủy trong thiết bị nóng chảy ở nhiệt độ trên 180°C .

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,55 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 6

Điều chế 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-(aminocarbonyl)-phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt amoni hydroxit (0,5ml, 12,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-[3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-8-metyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm xyanobenzoxazinon của Ví dụ 5, Bước F) (100mg, 0,22mmol) trong tetrahydrofuran (5ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian năm phút, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel

để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn màu trắng (36mg), với điểm nóng chảy ở nhiệt độ trên 255°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,52 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,20 (bs, 1H), 5,75 (bs, 1H), 2,25 (s, 3H).

Ví dụ 7

Điều chế 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[2-clo-4-xyano-6-[(metylaminocarbonyl)-phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bước A: Điều chế axit 2-amino-3-clo-5-iodobenzoic

Bổ sung N-iodosuccinimit (5,8g, 26mmol) vào dung dịch chứa axit 2-amino-3-clobenzoic (Aldrich, 5g, 29,1mmol) trong N,N-đimetylformamit (30ml) và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Nguồn nhiệt được lấy đi và sau đó hỗn hợp phản ứng này được rót từ từ vào hỗn hợp đá-nước (100ml) để làm kết tủa chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn này được lọc và rửa bốn lần bằng nước và sau đó cho vào lò chân không ở nhiệt độ 70°C cho đến khô qua đêm. Chất trung gian mong muốn thu được được tách dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (7,2g).

^1H NMR (DMSO-d): δ 7,96 (d, 1H), 7,76 (t, 1H).

Bước B: Điều chế 8-clo-2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm axit 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (tức là sản phẩm axit carboxylic của Ví dụ, 3, Bước D) (1,0g, 3,87mmol) và trietylamin (0,54ml, 3,87mmol) trong axetonitril (5ml) ở 0°C vào dung dịch chứa metansulfonyl clorua (0,31ml, 4,07mmol) trong axetonitril (10ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 15 phút ở 0°C. Sau đó, bổ sung axit 2-amino-3-clo-5-iodobenzoic (tức là sản phẩm từ Bước A) (1,15g, 3,87mmol) vào, và khuấy tiếp trong thời gian nữa 5 phút. Sau đó, dung dịch chứa trietylamin (1,08ml,

7,74mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 40 phút ở 0°C, và sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (0,31ml, 4,07mmol) vào. Sau đó, làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng etyl axetat (3x50ml). Gom các phần chiết etyl axetat, rửa liên tiếp bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% (1x20ml) và nước muối (1x20ml), làm khô (MgSO₄) và cô dưới áp suất thấp. Chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành 575mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,55 (q, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,19 (s, 1H).

Bước C: Điều chế 8-clo-2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-4H-3,1-benzoxazin-4-on

Bổ sung lần lượt đồng(I) iotua (840mg, 0,44mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (255mg, 0,22mmol) và đồng(I) xyanua (500mg, 5,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 8-clo-2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-iodo-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm benzoxazinon của Bước B) (575mg, 1,1mmol) trong tetrahydrofuran (15ml). Sau đó, đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng này qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này quay trở lại màu đen, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và lọc qua Celite®, tiếp đó rửa ba lần bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% và một lần bằng nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô dưới áp suất thấp để tạo thành 375mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn thô màu vàng.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,55 (q, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

Bước D: Điều chế 3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[2-clo-4-xyano-6-[(metylaminocarbonyl)phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung nhỏ giọt metylamin (dung dịch 2,0M trong THF, 0,5ml, 1,0mmol) vào dung dịch chứa 8-clo-2-[3-clo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-xyano-4H-3,1-benzoxazin-4-on (tức là sản phẩm xyanobenzoxazinon của Bước C) (187mg, 0,446mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút, vào thời điểm đó sắc ký lớp mỏng trên silicagel xác nhận phản ứng này đã kết thúc. Dung môi tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất thấp, và chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo thành 49mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất theo sáng chế, dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này nóng chảy ở nhiệt độ 197-200°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,05 (bs, 1H), 8,45 (q, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 2,94 (d, 3H).

Theo các quy trình được mô tả trong bản mô tả này cùng với phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể điều chế được các hợp chất nêu trong Bảng 1. Các chữ viết tắt được sử dụng trong các bảng này như sau: t tức là bậc ba, s tức là bậc hai, n tức là mạch thẳng, i tức là iso, Me tức là metyl, Et tức là etyl, Pr tức là propyl, i-Pr tức là isopropyl, Bu tức là butyl và CN là xyano.

R^1	R^2	R^3	R^4	R^7	R^1	R^2	R^3	R^4	R^7
Me	Cl	F	Me	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl
Cl	Cl	F	Me	F	Cl	Cl	Cl	Me	Cl
Br	Cl	F	Me	F	Br	Cl	Cl	Me	Cl
Me	Br	F	Me	F	Me	Br	Cl	Me	Cl
Cl	Br	F	Me	F	Cl	Br	Cl	Me	Cl
Br	Br	F	Me	F	Br	Br	Cl	Me	Cl
Me	CF_3	F	i-Pr	F	Me	CF_3	Cl	i-Pr	Cl
Cl	CF_3	F	i-Pr	F	Cl	CF_3	Cl	i-Pr	Cl
Br	CF_3	F	i-Pr	F	Br	CF_3	Cl	i-Pr	Cl
Me	Cl	F	i-Pr	F	Me	Cl	Cl	i-Pr	Cl
Cl	Cl	F	i-Pr	F	Cl	Cl	Cl	i-Pr	Cl
Br	Cl	F	i-Pr	F	Br	Cl	Cl	i-Pr	Cl
Me	Br	F	i-Pr	F	Me	Br	Cl	i-Pr	Cl
Cl	Br	F	i-Pr	F	Cl	Br	Cl	i-Pr	Cl
Br	Br	F	i-Pr	F	Br	Br	Cl	i-Pr	Cl

Chế phẩm/Tính hữu ích

Hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng dưới dạng chế phẩm hoặc hỗn hợp với chất mang thích hợp để sử dụng trong môi trường nông nghiệp hoặc phi nông nghiệp bao gồm ít nhất một chất pha loãng dạng lỏng, chất pha loãng dạng rắn hoặc chất hoạt động bề mặt. Các thành phần của chế phẩm hoặc hỗn hợp được lựa chọn sao cho phù hợp với tính chất vật lý của hoạt chất, cách sử dụng và các yếu tố môi trường như loại đất, độ ẩm và nhiệt độ. Các chế phẩm hữu dụng bao gồm chế phẩm dạng lỏng như dung dịch (kể cả chất cô đặc dễ nhũ hoá), huyền phù, nhũ tương (bao gồm vi nhũ tương và/hoặc nhũ tương-huyền phù) và các dạng tương tự có thể tùy ý cô đặc chúng thành gel. Các chế phẩm hữu dụng còn bao gồm chất rắn như bột mịn, bột, hạt, viên tròn, viên nén, dạng màng, và các dạng tương tự có thể phân tán được trong nước (“thấm ướt được”) hoặc tan được trong nước. Hoạt chất có thể là dạng vi nang và được điều chế tiếp thành dạng huyền phù hoặc chế phẩm rắn; theo cách khác, toàn bộ chế phẩm chứa hoạt chất có thể được bao nang (hoặc “được bọc”). Việc bao nang có thể phòng trừ hoặc làm chậm quá trình giải phóng hoạt chất. Chế phẩm dạng xịt có thể được sử dụng trong các phương tiện thích hợp và được sử dụng với thể tích phun nằm trong khoảng từ một đến vài trăm lít trên một hecta. Hỗn hợp đậm đặc thường được sử dụng chủ yếu làm chất trung gian dùng để pha chế tiếp.

Các chế phẩm thường chứa hoạt chất với lượng hữu hiệu, chất pha loãng và chất hoạt động bề mặt với tỷ lệ xấp xỉ sau đây sao cho tổng là 100 phần trăm trọng lượng.

Phần trăm trọng lượng

	Hoạt chất	Chất pha loãng	Chất hoạt động bề mặt
Hạt, viên nén và bột phân tán được	5-90	0-94	1-15

trong nước và tan được trong nước

Huyền phù, nhũ tương, dung dịch (kể cả chất cô đặc dễ nhũ hoá)	5-50	40-95	0-15
Bột mịn	1-25	70-99	0-5
Hạt và viên tròn	0,01-99	5-99,99	0-15
Hỗn hợp đậm đặc	90-99	0-10	0-2

Chất pha loãng dạng rắn thông thường được mô tả trong ấn phẩm: Watkins, et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey. Chất pha loãng dạng lỏng thông thường được mô tả trong ấn phẩm: Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950. *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, và Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964, liệt kê các chất hoạt động bề mặt và hướng dẫn sử dụng. Tất cả các chế phẩm có thể chứa một lượng nhỏ chất phụ gia để làm giảm sự tạo bọt, vón cục, sự ăn mòn, sự phát triển của vi sinh vật và các yếu tố khác, hoặc chất làm đặc để tăng độ nhớt.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm rượu polyetoxyl hoá, alkylphenol polyetoxyl hoá, este của axit béo sorbitan polyetoxyl hoá, dialkyl sulfosuccinat, alkyl sulfat, alkylbenzen sulfonat, silic hữu cơ, N,N-dialkyltaurat, lignin sulfonat, naphthalen sulfonat formaldehyt ngưng tụ, polycarboxylat, và copolyme khối poly oxyetylen/polyoxypropylen. Ví dụ về chất pha loãng dạng rắn bao gồm đất sét như bentonit, montmorilonit, attapulgit và cao lanh, tinh bột, đường, silic oxit, bột talc, đất chứa tảo silic, ure, canxi cacbonat, natri cacbonat và bicarbonat, và natri sulfat. Ví dụ về chất pha loãng dạng lỏng bao gồm, nước, N,N-đimetylformamit, đimetyl sulfoxit, N-alkylpyrrolidon, etylen glycol, polypropylen glycol, parafin, alkylbenzen,

alkylnaphtalen, dầu ôliu, dầu hải ly, dầu lạnh, dầu tung, dầu vừng, dầu ngũ cốc, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu đậu tương, dầu hạt cải và dầu dừa, este của axit béo, keton như xyclohexanon, 2-heptanon, isophoron và 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, và rượu như metanol, xyclohexanol, decanol và rượu tetrahydrofurfurylic.

Dung dịch, kể cả chất cô đặc dễ nhũ hoá, có thể được điều chế bằng cách trộn các thành phần với nhau. Bột mịn và bột có thể được điều chế bằng cách trộn và, thông thường, nghiền bằng máy xay búa hoặc máy xay năng lượng lỏng. Huyền phù thường được điều chế bằng cách nghiền ướt; ví dụ, xem patent Mỹ số U.S. 3,060,084. Hạt và viên tròn có thể được điều chế bằng cách phun hoạt chất lên trên chất mang được tạo hạt trước hoặc kỹ thuật kết tụ. Ví dụ, xem ấn phẩm: Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967, pp 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 và tiếp theo là Công bố đơn quốc tế số WO 91/13546. Viên tròn có thể được điều chế như được mô tả trong patent Mỹ số U.S. 4,172,714. Hạt phân tán được trong nước và tan được trong nước có thể được điều chế như được hướng dẫn trong patent Mỹ số U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 và Đơn yêu cầu cấp patent Đức số DE 3,246,493. Viên nén có thể được điều chế như được hướng dẫn trong patent Mỹ số U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 và U.S. 5,208,030. Chế phẩm dạng màng có thể được điều chế như được hướng dẫn trong Đơn yêu cầu cấp patent Anh số GB 2,095,558 và patent Mỹ số U.S. 3,299,566.

Để biết thêm thông tin về lĩnh vực kỹ thuật của các chế phẩm này, xem ấn phẩm: T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture" trong *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., *Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, trang 120-133. Xem thêm patent Mỹ số U.S. 3,235,361, Cột 6, dòng 16 đến Cột 7, dòng 19 và các Ví dụ từ 10 đến 41; patent Mỹ số U.S. 3,309,192, Cột 5, dòng 43 đến Cột 7, dòng 62 và các Ví dụ 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, từ 138 đến 140, từ 162 đến 164, 166, 167 và từ 169 đến 182; patent Mỹ số U.S. 2,891,855, Cột

3, dòng 66 đến Cột 5, dòng 17 và Ví dụ từ 1 đến 4; ấn phẩm: Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96; và Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.

Trong các Ví dụ sau đây, tất cả các tỷ lệ phần trăm được tính theo trọng lượng và toàn bộ các chế phẩm được điều chế theo phương pháp thông thường. Số thứ tự của các hợp chất là số của hợp chất nêu trong Bảng mục lục A.

Ví dụ A

Bột thấm ướt được

Hợp chất 1	65,0%
Đodexylphenol polyetylen glycol ete	2,0%
Natri ligninsulfonat	4,0%
Natri silic-nhôm	6,0%
Montmorilonit (nung khô)	23,0%

Ví dụ B

Hạt

Hợp chất 1	10,0%
Hạt atapulgit (tỷ lệ các chất dễ bay hơi thấp, 0,71/0,30 mm; rây Mỹ cỡ 25-50)	90,0%

Ví dụ C

Viên tròn ép

Hợp chất 1	25,0%
------------	-------

Natri sulfat khan	10,0%
Canxi ligninsulfonat thô	5,0%
Natri alkylnaphtalensulfonat	1,0%
Canxi/magie bentonit	59,0%

Ví dụ D

Chất cô đặc dễ nhũ hoá

Hợp chất 1	20,0%
Hỗn hợp sulfonat tan được trong dầu và Polyoxyetylen ete	10,0%
Isophoron	70,0%

Ví dụ E

Hạt

Hợp chất 1	0,5%
xenluloza	2,5%
lactoza	4,0%
bột ngô	93,0%

Hợp chất theo sáng chế có đặc tính chuyển hoá và/hoặc độ dư trong đất thích hợp và có hoạt tính phòng trừ đối với nhiều loài gây hại không xương sống trong cả môi trường nông nghiệp và môi trường phi nông nghiệp. Hợp chất theo sáng chế còn có đặc tính nội hấp có lợi qua lá và hoặc đất ở các cây trồng có khả năng hoán vị để bảo vệ lá và các phần khác của cây không tiếp xúc trực tiếp với chế phẩm thuốc trừ sâu chứa hợp chất theo sáng chế. (Trong bản mô tả này “phòng trừ loài gây hại không xương sống” có nghĩa là ức chế sự phát triển loài gây hại không xương sống (kể cả việc làm chết), làm giảm đáng kể sự hư hỏng do sâu ăn hoặc các tổn thương khác hoặc phá hoại do các loài sâu hại này gây ra; các biểu hiện có liên quan được định nghĩa tương tự.) Trong bản mô tả này, thuật ngữ “loài gây hại không xương sống” bao gồm động vật chân đốt, động vật chân bụng và giun tròn là các loài sâu hại có ảnh hưởng đến kinh tế. Thuật ngữ “động vật chân đốt” bao gồm côn trùng, ve, nhện, bọ cạp, rết, bọ nhiều chân, rệp tròn và loài chân rết. Thuật ngữ “động vật chân bụng” bao gồm ốc sên, sên và các động vật thuộc nhóm mắt cuống khác. Thuật ngữ “giun tròn” bao gồm các loại giun sán, như: giun tròn, giun lõi, và giun tròn ăn cây (Nematoda), sán lá (Tematoda), giun đầu móc, và sán dây (Cestoda). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận biết được không phải tất cả các hợp chất có tác dụng với các loài sâu hại như nhau. Hợp chất theo sáng chế bộc lộ hoạt tính đối với loài sâu hại ảnh hưởng về mặt kinh tế trong lĩnh vực nông nghiệp và phi nông nghiệp. Thuật ngữ “nông nghiệp” dùng để chỉ ngành sản xuất cây trồng trên đồng ruộng cung cấp thức ăn và sợi và bao gồm cây ngũ cốc (ví dụ, lúa mì, yến mạch, lúa mạch, lúa mạch đen, lúa gạo, bắp), đậu tương, cây rau (ví dụ, rau diếp, cải

bắp, cà chua, đậu), khoai tây, khoai lang, nho, bông, và cây ăn quả (ví dụ, quả dạng táo, quả hạch và quả có múi). Thuật ngữ “phi nông nghiệp” dùng để chỉ ngành sản xuất các loại cây trồng khác (ví dụ, cây lâm nghiệp, cây trồng trong nhà kính, cây trang trí hoặc cây trồng trong vườn ươm không trồng ngoài cánh đồng), lớp đất mặt (khu thương mại, sân golf, nhà riêng, khu giải trí, v.v.), sản phẩm gỗ, trong lĩnh vực sức khoẻ công chúng và động vật, súc vật nuôi và súc vật kinh doanh, đồ gia dụng, và sản phẩm được bảo quản hoặc loài sâu hại. Vì phổ phòng trừ loài gây hại không xương sống và vì lý do kinh tế, việc bảo vệ cây nông nghiệp (không bị phá hoại hoặc tổn thương bởi loài gây hại không xương sống) như bông, bắp, đậu tương, gạo, cây rau, khoai tây, khoai lang, nho và cây ăn quả bằng cách phòng trừ loài gây hại không xương sống là phương án được ưu tiên theo sáng chế. Loài sâu hại trong lĩnh vực nông nghiệp hoặc phi nông nghiệp bao gồm ấu trùng thuộc loài Lepidoptera, như sâu cắn gié, sâu cắn rễ, sâu đo, và sâu hại bông thuộc họ Noctuidae (ví dụ, sâu cắn gié roi (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), sâu cắn gié củ cải đường (*Spodoptera exigua* Huber), sâu cắn rễ đen (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), sâu đo cải bắp (*Trichoplusia ni* Huber), sâu đục chồi thuốc lá (*Heliothis virescens* Fabricius)); sâu đục thân, sâu kén, sâu kéo màng, sâu ốc chóp, sâu cải bắp và sâu gặm thịt lá thuộc họ Pyralidae (ví dụ, sâu đục ngô châu Âu (*Ostrinia Nubilalis* Hubner), sâu cam rôn (*Amyelois transitella* Walker), sâu kéo màng rễ ngô (*Crambus caliginosellus* Clemens), cỏ sâu kéo màng (*Herpetogramma licarsisalis* Walker)); sâu cuốn lá, sâu đục chồi, sâu hạt, và sâu trái cây thuộc họ Tortricidae (ví dụ, bướm hại táo (*Cydia pomonella* Linnaeus), bướm hại nho (*Endopiza viteana* Clemens), bướm trái cây phương đông (*Grapholita molta* Busck)); và nhiều loại thuộc bộ Cánh vảy có ảnh hưởng về mặt kinh tế khác (ví dụ, sâu tơ (*Plutella xylostella* Linnaeus), sâu hồng hại bông (*Pectinophora gossypiella* Saunders), bướm gipsy (*Lymantria dispar* Linnaeus)); nhộng và dạng trưởng thành thuộc loài Blattodea bao gồm gián thuộc họ Blattellidae và Blattidae (ví dụ, gián phương đông (*Blatta orientalis* Linnaeus), gián châu Á (*Blatella asahinai* Mizukubo), gián Đức (*Blattella germanica* Linnaeus), gián sọc nâu (*Supella Longipalpa* Fabricius), gián nâu đen (*Periplaneta americana* Linnaeus), gián nâu (*Periplaneta brunnea* Burmeister), gián Madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius)); ấu trùng và dạng trưởng thành ăn lá thuộc loài Coleoptera bao gồm một ngũ cốc

thuộc họ Anthribidae, Bruchidae, và Curculionidae (ví dụ, bọ vòi voi hại bông (*Anthonomus grandis* Boheman), bọ vòi voi hại lúa nước (*Lissorhoptrus oryzophilus* kuschel), mọt kho thóc (*Sitophilus granarius* Linnaeus), mọt gạo (*Sitophilus Oryzae* Linnaeus)); bọ nhảy, bọ cánh cứng hại dưa chuột, sâu hại rế, bọ ăn lá, bọ cánh cứng hại khoai tây, và sâu đục lá thuộc họ Chrysomelidae (ví dụ, bọ cánh cứng hại khoai tây Colorado (*Leptinotarsa decemlineata* Say), sâu hại rế ngô phương tây (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); bọ da và bọ cánh cứng khác thuộc họ Scarabaeidae (ví dụ, bọ cánh cứng Nhật Bản (*Popillia japonica* Newman) và bọ da châu Âu (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); bọ cánh cứng hại thảm thuộc họ Dermestidae; bọ bả củi thuộc họ Elateridae; bọ cánh cứng ăn vỏ thuộc họ Scolytidae và mọt bột thuộc họ Tenebrionidae. Ngoài ra, loài sâu hại trong lĩnh vực nông nghiệp và phi nông nghiệp bao gồm: dạng trưởng thành và ấu trùng thuộc loài Dermaptera bao gồm bọ đuôi nhện thuộc họ Forficulidae (ví dụ, bọ đuôi nhện châu Âu (*Forficula auricularia* Linnaeus), bọ đuôi nhện đen (*Chelisoches morio* Fabricius)); dạng trưởng thành và nhộng thuộc loài Hemiptera và Homoptera như, rệp cây thuộc họ Miridae, ve sầu thuộc họ Cicadidae, rầy xanh đuôi đen (ví dụ, *Empoasca* spp.) thuộc họ Cicadellidae, ve sầu nhảy cây thuộc họ Fulgoroidae và Delphaxitae, ve sầu nhảy cây thuộc họ Membraxitae, rệp lá thuộc họ Psyllidae, ruồi trắng thuộc họ Aleyrodidae, rệp thuộc họ Aphididae, rệp sáp thuộc họ Phylloxeridae, rệp sáp thuộc họ Pseudococcidae, rệp cây thuộc họ Coccidae, Diaspididae và Margarodidae, rệp vừng thuộc họ Tingidae, rệp thối thuộc họ Pentatomidae, rệp (ví dụ, *Blissus* spp.) và rệp hạt khác thuộc họ Lygaeidae, rệp dãi thuộc họ Cercopidae, rệp bí thuộc họ Coreidae, và rệp đỏ và nhuộm màu bông thuộc họ Pyrrhocoridae. Ngoài ra, còn bao gồm dạng trưởng thành và ấu trùng thuộc loài Acari (ve) như bọ ve nhện và bọ ve đỏ thuộc họ Tetranychidae (ví dụ, bọ ve đỏ châu Âu (*Panonychus ulmi* Koch), bọ ve nhện hai chấm (*Tetranychus urticae* Koch), bọ ve McDaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)), bọ ve dẹt thuộc họ Tenuipalpidae (ví dụ, bọ ve dẹt hại chanh (*Brevipalpus lewisi* McGregor)), bọ ve ăn chồi và gỉ sắt thuộc họ Eriophyidae và các loại bọ ve ăn lá và bọ ve khác có ảnh hưởng đến sức khỏe người và động vật, tức là bọ ve bụi thuộc họ Epidermoptidae, bọ ve kén thuộc họ Demodicidae, bọ ve thóc lúa thuộc họ Glycyphagidae, ve thuộc loài Ixodidae (ví dụ, ve hươu nai (*Ixodes*

scapularis Say), ve gây liệt Úc (*Ixodes holocyclus* Neumann), ve chó Mỹ (*Dermacentor variabilis* Say), bọ que (*Amblyomma americanum* Linnaeus) và ve dạng vảy và ve ngứa thuộc họ Psoroptidae, Pyemotidae, và Sarcoptidae; dạng trưởng thành và dạng non thuộc loài Orthoptera bao gồm châu chấu và dế (ví dụ, châu chấu di cư (ví dụ, *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), châu chấu Mỹ (ví dụ, *Schistocerca americana* Drury), châu chấu sa mạc (*Schistocerca gregaria* Forskal), châu chấu di cư (*Locusta migratoria* Linnaeus), châu chấu bụi rậm (*Zonocerus*), dế nhà (*Acheta domestica* Linnaeus), dế chũi (*Gryllotalpa* spp.)); dạng trưởng thành và dạng non thuộc loài Diptera bao gồm sâu đục lá, côn trùng hai cánh, ruồi giấm (Tephritidae), ruồi lúa mỳ (ví dụ, *Oscinella frit* Linnaeus), giòi đất, ruồi nhà (ví dụ, *Musca domestica* Linnaeus), ruồi nhà nhỏ (ví dụ, *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), ruồi chuồng ngựa (ví dụ, *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), ruồi mặt, ruồi sừng, ruồi trứng (ví dụ, *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), và các loài ruồi rêu khác, ruồi ngựa (ví dụ, *Tabanus* spp.), ruồi (ví dụ, *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), giòi gia súc (ví dụ, *Hypoderma* spp.), ruồi hươu (ví dụ, *Chrysops* spp.), kén (ví dụ, *Melophagus ovinus* Linnaeus) và các loài Brachycera khác, muỗi (ví dụ, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), ruồi đen (ví dụ, *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), côn trùng hai cánh đốt, ruồi cát, ruồi đen nhỏ, và các loài Nematocera khác; dạng trưởng thành và dạng non thuộc loài Thysanoptera bao gồm bọ trĩ hành (*Thrips tabaci* Lindeman) và bọ trĩ ăn lá khác; côn trùng thuộc loài Hymenoptera bao gồm kiến (ví dụ, kiến đục gỗ đỏ (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), kiến đục gỗ đen (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), kiến Pharaoh (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), kiến lửa con (*Wasmannia auropunctata* Roger), kiến lửa (*Solenopsis geminata* Fabricius), kiến lửa nhập khẩu đỏ (*Solenopsis invicta* Buren), kiến Argentine (*Iridomyrmex humilis* Mayr), kiến điên (*Paratrechina longicornis* Latreille), kiến vỉa hè (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), kiến Cornfield (*Lasius alienus* Forster), kiến hôi (*Tapinoma sessile* Say)), ong (bao gồm ong thợ mội, ong bầu vàng, ong bắp cày áo vàng, ong bắp cày và ong cắn lá (*Neodiprion* spp., *Cephus* spp.)); côn trùng thuộc loài Isoptera bao gồm mối dưới đất phương đông (*Reticulitermes flavipes* Kollar), mối dưới đất phương tây (*Reticulitermes hesperus* Banks), mối dưới đất Formosan (*Coptotermes formosanus* Shiraki), mối gỗ khô tây

ân (*Incisitermes immigrans* Snyder) và các loài mối khác có ảnh hưởng đến kinh tế; côn trùng thuộc loài Thysanura như cá vền (*Lepisma saccharina* Linnaeus) và bọ lò (*Thermobia domestica* Packard); côn trùng thuộc loài Mallophaga và bao gồm chấy (*Pediculus humanus capitis* De Geer), rận (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus), rận gà (*Menacanthus stramineus* Nitsch), rận chó (*Trichodectes canis* De Geer), chấy lông (*Goniocotes gallinae* De Geer), rận cừ (*Bovicola ovis* Schrank), rận gia súc mũi ngắn (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), rận gia súc mũi dài (*Linognathus vituli* Linnaeus) và chấy rận ký sinh nhai và hút khác tấn công người và động vật; côn trùng thuộc loài Siphonoptera bao gồm bọ chết chuột phương đông (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), bọ chết mèo (*Ctenocephalogenus felis* Bouche), bọ chết chó (*Ctenocephalogenus canis* Curtis), bọ chết gà (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), bọ chết que (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), bọ chết người (*Pulex irritans* Linnaeus) và các loại bọ chết khác tấn công động vật có vú và chim. Loài sâu hại dạng động vật chân đốt khác bao gồm: nhện thuộc loài Araneae như nhện hoang nâu (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) và nhện goá đen (*Latrodectus mactans* Fabricius), và rết thuộc loài Scutigleromorpha như rết nhà (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Hợp chất theo sáng chế còn có tác dụng với các loài thuộc lớp Giun tròn, Sán dây, Sán lá, và Giun đầu móc bao gồm các loài có ảnh hưởng về kinh tế thuộc loài Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida, và Enoplida như không chỉ giới hạn ở loài sâu hại trong lĩnh vực nông nghiệp ảnh hưởng về mặt kinh tế (tức là giun tròn nốt sần thuộc giống *Meloidogyne*, giun tròn gây tổn thương thuộc giống *Pratylenchus*, giun tròn rễ ngắn thuộc giống *Trichodorus*, v.v..) và loài sâu hại cho sức khoẻ người và động vật (tức là tất cả các loại sán lá, sán dây, và giun tròn ảnh hưởng về mặt kinh tế, như *Strongylus vulgaris* ở ngựa, *Toxocara canis* ở chó, *Haemonchus contortus* ở cừu, *Dirofilaria immitis* Leidy ở chó, *Anoplocephala Perfoliata* ở ngựa, *Fasciola hepatica* Linnaeus ở động vật nhai lại, v.v..).

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đặc biệt cao đối với loài sâu hại thuộc loài Lepidoptera (ví dụ, *Alabama argillacea* Hubner (sâu lá bông), *Archips argyrospila* Walker (sâu cuốn lá cây ăn quả), *A. rosana* Linnaeus (sâu cuốn lá châu Âu) và các loài *Archips* khác, *Chilo suppressalis* Walker (sâu đục thân lúa),

Cnaphalocrosis Medinalis Guenee (sâu cuốn lá lúa), *Crambus Caliginosellus* Clemens (sâu kéo màng rễ ngô), *Crambus teterrellus* Zincken (sâu kéo màng cỏ poa), *Cydia pomonella* Linnaeus (bướm tui), *Earias insulana* Boisduval (sâu xanh gai), *Earias vittella* Fabricius (sâu xanh đốm), *Helicoverpa Armigera* Hubner (sâu xanh Mỹ), *Helicoverpa zea* Boddie (sâu xanh hại ngô), *Heliothis virescens* Fabricius (sâu đục chồi thuốc lá), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (sâu kéo màng cỏ), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermuller (bướm hại quả nho), *Pectinophora gossypiella* Saunders (sâu hồng hại bông), *Phyllocnistis citrella* Stainton (sâu đục lá hại chanh), *Pieris Brassicae* Linnaeus (bướm trắng lớn), *Pieris rapae* Linnaeus (bướm trắng nhỏ), *Plutella xylostella* Linnaeus (sâu tơ), *Spodoptera exigua* Hubner (sâu hành quân củ cải đường), *Spodoptera litura* Fabricius (sâu bướm đàn, sâu cắn rễ thuốc lá), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (sâu hành quân roi), *Trichoplusia ni* Hubner (sâu đo cải bắp) và *Tuta absoluta* Meyrick (sâu đục lá cà chua)). Hợp chất theo sáng chế còn có tác dụng đáng kể về mặt thương mại với loài thuộc họ Homoptera bao gồm: *Acyrtosiphon pisum* Harris (rệp đậu), *Aphis craccivora* Koch (rệp đậu đũa), *Aphis fabae* Scopoli (rệp đậu đen), *Aphis Gossypii* Glover (rệp bông, rệp dưa), *Aphis pomi* De Geer (rệp táo), *Aphis spiraeicola* Patch (rệp mơ trên châu), *Aulacorthum Solani* Kaltenbach (rệp cây địa hoàng), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (rệp dâu tây), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (rệp lúa mì Nga), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (rệp táo hồng), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (rệp táo lông), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (rệp mận xanh), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (rệp củ cải), *Metopolophium dirrhodum* Walker (rệp ngũ cốc), *Macrosiphum Euphorbiae* Thomas (rệp lá hại khoai tây), *Myzus persicae* Sulzer (rệp hại đào khoai tây, rệp đào xanh), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (rệp rau diếp), *Pemphigus* spp. (rệp rế và rệp tạo vú lá), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (rệp lá ngô), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (rệp đào), *Schizaphis graminum* Rondani (rệp xanh lục), *Sitobion avenae* Fabricius (rệp thóc lúa Anh), *Therioaphis maculata* Buckton (rệp cỏ linh lăng đốm), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (rệp hại chanh đen), và *Toxoptera citricida* Kirkaldy (rệp hại chanh nâu); *Adelges* spp. (adelgids); *Phylloxera Devastatrix* Pergande (rệp sáp hồ đào); *Bemisia tabaci* Gennadius (ruồi trắng hại thuốc lá, ruồi trắng hại khoai lang), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (ruồi

trắng lá bạc), *Dialeurodes citri* Ashmead (ruồi trắng hại chanh) và *Trialeurodes Vaporariorum* Westwood (ruồi trắng hại cây trồng trong nhà kính); *Empoasca fabae* Harris (rầy xanh đuôi đen hại khoai tây), *Laodelphax Striatellus* Fallen (ve sầu nhảy hại cây màu nâu nhỏ), *Macroleste quadrilineatus* Forbes (rầy xanh đuôi đen cúc tây), *Nephotettix cincticeps* Uhler (rầy xanh đuôi đen xanh), *Nephotettix nigropictus* Stal (rầy xanh đuôi đen hại lúa), *Nilaparvata lugens* Stal (ve sầu nhảy hại cây màu nâu), *Peregrinus maidis* Ashmead (ve sầu nhảy hại ngô), *Sogatellafurcifera* Horvath (ve sầu nhảy hại cây lưng trắng), *Sogatodes orizicola* Muir (delphaxit lúa), *Typhlocyba Pomaria* McAtee (rầy xanh đuôi đen hại táo trắng), *Erythroneoura* spp. (rầy xanh đuôi đen hại nho); *Magacidada septendecim* Linnaeus (ve sầu theo chu kỳ); *Icerya purchasi* Maskell (rệp đốm bông), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (rệp San Jose); *Planococcus citri* Risso (rệp mai hại chanh); *Pseudococcus* spp. (rệp mai hỗn hợp khác); *Cacopsyla pyricola* Foerster (rệp lá lê), *Trioza diospyri* Ashmead (rệp lá quả hồng). Các hợp chất này còn có tác dụng với các loài thuộc họ Hemiptera bao gồm: *Acrosternum hilare* Say (rệp hôi xanh), *Anasa tristis* De Geer (rệp bí), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (rệp hại cỏ ngũ cốc), *Corythuca gossypii* Fabricius (rệp viền bông), *Cyrtopeltis modesta* Distant (rệp cà chua), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schaffer (đốm bông), *Euchistus servus* Say (rệp hôi nâu), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (rệp hôi một đốm), *Graptosthetus* spp. (rệp hạt các loại), *Leptoglossus corculus* Say (rệp hạt thông chân lá), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (rệp cây mờ), *Nezara viridula* Linnaeus (rệp hôi xanh miền nam), *Oebalus pugnax* Fabricius (rệp hôi lúa), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (rệp bông tai to), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (bọ nhảy bông). Các họ côn trùng khác phòng trừ được bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm Thysanoptera (ví dụ, *Frankliniella Occidentalis* Pergande (bọ trĩ hoa miền tây), *Scirtothrips citri* Moulton (bọ trĩ hại chanh), *Sericothrips variabilis* Beach (bọ trĩ đậu tương), và *Thrips tabaci* Lindeman (bọ trĩ hành); và họ Coleoptera (ví dụ, *Leptinotarsa decemlineata* Say (bọ cánh cứng hại khoai tây Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (bọ cánh cứng đậu Mexican) và bọ bả củi thuộc loài *Agriotes*, *Athous* hoặc *Limonius*).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể trộn với một hoặc nhiều tác nhân hoặc hoạt chất sinh học khác bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc diệt giun tròn, thuốc sát trùng, thuốc diệt bọ ve, chất điều hoà sinh trưởng như chất kích thích mọc rễ, thuốc gây vô sinh, giả hoá chất, thuốc trừ rệp, chất dẫn dụ côn trùng, pheromon, chất kích thích ăn, các hoạt chất sinh học khác hoặc vi khuẩn, virus hoặc nấm gây bệnh cho côn trùng để tạo thành thuốc trừ sâu nhiều thành phần có tác dụng bảo vệ cây với phổ rộng hơn. Do đó, sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức 1 với lượng hữu hiệu về mặt sinh học và chứa thêm ít nhất một tác nhân hoặc hoạt chất sinh học bổ sung với lượng hữu hiệu về mặt sinh học. Ví dụ về tác nhân hoặc hoạt chất sinh học có thể kết hợp với hợp chất theo sáng chế là: thuốc trừ sâu như abamectin, acephate, acetamiprid, acetoprole, amidoflomet (S-1955), avermectin, azadirachtin, azinphos-metyl, bifenthrin, bifenazat, bistrifluron, buprofezin, carbofuran, chlorfenapyr, chlorfluazuron, clorpyrifos, clorpyrifos-metyl, chromafenozide, clothianidin, cyflutrin, beta-cyflutrin, cyhalotrin, lambda-cyhalotrin, cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, diflubenzuron, dimethoat, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenothicarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerate, fipronil, flonicamid, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenerim (UR-50701), flufenoxuron, gama-chalothrin, halofenozide, hexaflumuron, imidacloprid, indoxacarb, isofenphos, lufenuron, malathion, metaldehyt, metamidophos, methidathion, metyl, methopren, methoxychlor, methoxyfenozide, metofluthrin, monocrotophos, methoxyfenozide, novaluron, noviflumuron (XDE-007), oxamyl, parathion, parathion-metyl, permethrin, phorate, phosalone, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, protrifenbute, pymetrozine, pyridalyl, pyriproxyfen, rotenone, S1812 (Valent) spinosad, spiromesifen (BSN 2060), sulprofos, tebufenozide, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tolfeprad, tralomethrin, trichlorfon và triflumuron; thuốc diệt nấm như acibenzolar, S-metyl, azoxystrobin, benalazy-M, benthiavalicarb, benomyl, blasticidin-S, hỗn hợp Bordeaux (đồng sulfat ba lần), boscalid, bromuconazole, buthiobate, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, chloroneb, chlorothalonil, clotrimazole, đồng oxychloride, muối đồng, cymoxanil, cyazofamid, cyflufenamid,

cyproconazole, cyprodinil, dicloxytmet, diclomezine, dicloran, difenoconazole, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, đodín, edifenphos, epoxiconazole, ethaboxam, famoxadone, fenarimol, fenbuconazole, fenhexamid, fenoxanil, fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin axetat, fentin hydroxit, fluazinam, fludioxonil, flumorph, fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-nhôm, furalaxyl, furametapyr, guazatine, hexaconazole, hymexazol, imazalil, imibenconazole, iminoctadine, ipconazole, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, isoconazole, isoprothiolane, kasugamycin, kresoxim-metyl, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanapyrim, mepronil, metalaxyl, metconazole, metominostrobin/fenominostrobin, metrafenone, miconazole, myclobutanil, neo-asozin (sắt methanearsonate), nuarimol, oryzastrobin, oxadixyl, oxpoconazole, penconazole, pencycuron, picobenzamid, picoxystrobin, probenazole, prochloraz, propamocarb, propiconazole, proquinazid, prothioconazole, pyraclostrobin, pyrimethanil, pyrifenox, pyroquilon, quinoxifen, silthiofam, simeconazole, sipconazole, spiroxamine, sulfur, tebuconazole, tetraconazole, tiadinil, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-metyl, thiram, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, tricyclazole, trifloxystrobin, triflumizole, triforine, triticonazole, uniconazole, validamycin, vinclozolin and zoxamide; thuốc diệt giun tròn như aldicarb, oxamyl và fenamiphos; thuốc sát trùng như streptomycin; thuốc diệt bọ ve như amitraz, chinomethionat, chlorobenzilate, cyhexatin, dicofol, dienochlor, etoxazole, fenazaquin, fenbutatin oxit, fenpropathrin, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben và tebufenpyrad; và tác nhân sinh học như *Bacillus thuringiensis* bao gồm ssp. aizawai và kurstaki, nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, và vi khuẩn gây bệnh cho côn trùng, virus và nấm. Hợp chất theo sáng chế và hỗn hợp của chúng có thể sử dụng cho cây chuyển gen để biểu hiện protein gây độc trên loài gây hại không xương sống (như độc tố *Bacillus thuringiensis*). Tác dụng ngoại sinh của hợp chất theo sáng chế phòng trừ loài gây hại không xương sống có thể hiệp đồng với protein gây độc được biểu hiện.

Xem tài liệu tham khảo chung về chất bảo vệ trong lĩnh vực nông nghiệp: The Pesticide Manual, 12th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U. K., 2000.

Thuốc trừ sâu và thuốc diệt bọ ve được ưu tiên để trộn với hợp chất theo sáng chế bao gồm pyrethroid như acetamiprid, cypermethrin, cyhalothrin, cyflutrin và beta-cyflutrin, esfenvalerate, fenvalerate và tralomethrin; carbamat như fenothicarb, methomyl, oxamyl và thiodicarb; neonicotinoid như clothianidin, imidacloprid và thiacloprid, chất chặn kênh natri nơron như indoxacarb, lacton vòng lớn có tác dụng trừ sâu như spinosad, abamectin, avermectin và emamectin; axit γ -aminobutyric; chất đối kháng GABA như endosulfan, ethiprole và fipronil; ure có tác dụng trừ sâu như flufenoxuron và triflumuron, chất đẳng hiệu hormon kích sâu non như diofenolan và pyriproxyphen; pymetrozine; và amitraz. Tác nhân sinh học được ưu tiên để trộn với hợp chất theo sáng chế bao gồm *Bacillus thuringiensis* và nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis* cũng như virus trừ sâu trong tự nhiên và biến đổi gen bao gồm các loài thuộc họ Baculoviridae cũng như nấm ăn sâu bọ.

Được ưu tiên nhất là chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với cyhalothrin; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với beta-cyflutrin; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với esfenvalerate; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với methomyl; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với imidacloprid; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với thiacloprid; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với indoxacarb; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với abamectin; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với endosulfan; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với ethiprole; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với fipronil; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với flufenoxuron; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với pyriproxyphen; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với pyriproxyfen; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với pymetrozine; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với amitraz; chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với *Bacillus thuringiensis aizawai* hoặc *Bacillus thuringiensis kurstaki* và chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế với nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*.

Trong một số trường hợp, chế phẩm với tác nhân hoặc hợp chất phòng trừ loài gây hại không xương sống khác có phổ phòng trừ tương tự nhưng kiểu tác động khác nhau được đặc biệt ưu tiên để điều chỉnh hoạt độ. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm ít nhất một hợp chất hoặc tác nhân phòng trừ loài gây hại không xương sống bổ sung với lượng hữu hiệu về mặt sinh học có phổ phòng trừ tương tự nhưng kiểu tác động khác nhau. Để biểu hiện hợp chất bảo vệ cây (ví dụ, protein), việc cho cây biến đổi gen hoặc nơi ở của cây tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt sinh học cũng có thể tạo ra phổ bảo vệ cây rộng hơn và được ưu tiên để điều chỉnh hoạt độ.

Loài gây hại không xương sống được phòng trừ trong lĩnh vực nông nghiệp và phi nông nghiệp bằng cách áp dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, với lượng hữu hiệu, vào môi trường có vật gây hại bao gồm nơi ở nhiễm bệnh trên cây nông nghiệp và/hoặc cây phi nông nghiệp, vào diện tích cần được được bảo vệ, hoặc trực tiếp lên vật gây hại cần phòng trừ. Do vậy, sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống trong lĩnh vực nông nghiệp và/hoặc phi nông nghiệp, bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu về mặt sinh học, hoặc với chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này hoặc chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này và ít nhất một tác nhân hoặc hoạt chất sinh học bổ sung với lượng hữu hiệu. Ví dụ về chế phẩm thích hợp chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tác nhân hoặc hoạt chất sinh học bổ sung với lượng hữu hiệu bao gồm chế phẩm dạng hạt trong đó tác nhân hoặc hoạt chất sinh học bổ sung cũng có mặt dưới dạng hạt như hợp chất theo sáng chế hoặc trong các hạt tách ra từ hợp chất theo sáng chế.

Phương pháp được ưu tiên áp dụng là phương pháp phun. Theo cách khác, chế phẩm dạng hạt chứa các hợp chất này có thể được đưa lên lá cây hoặc vào đất trồng. Hợp chất theo sáng chế còn được phân phối hữu hiệu nhờ sự hấp thu của cây bằng cách cho cây tiếp xúc với chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế theo phương pháp bón gốc bằng chế phẩm dạng dung dịch, đưa chế phẩm dạng hạt vào đất, xử lý hộp ươm cây hoặc nhúng cây ghép. Hợp chất này cũng có tác dụng bằng cách áp

dụng khu trú chế phẩm gồm hợp chất theo sáng chế vào nơi ở nhiễm bệnh. Các phương pháp tiếp xúc khác bao gồm áp dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế bằng cách phun trực tiếp và phun với lượng dư, phun trên không, gel, bọc hạt, bao vi nang, nội hấp, môi, vòng treo, liều cao, phun mù, thuốc xông, sol khí, bột mịn và các phương pháp khác. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tẩm vào các chất liệu để làm thiết bị phòng trừ loài không xương sống (ví dụ, lưới bẫy côn trùng).

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chế phẩm môi sẽ được loài gây hại không xương sống ăn hoặc được sử dụng trong các thiết bị như bẫy, chỗ đặt môi, và các dạng tương tự. Chế phẩm môi này có thể là ở dạng hạt chứa (a) hoạt chất, cụ thể là hợp chất có công thức 1, N-oxit, hoặc muối của nó, (b) một hoặc nhiều thức ăn, (c) chất dẫn dụ tùy ý, và (d) một hoặc nhiều chất làm ẩm tùy ý. Đáng chú ý là hạt hoặc chế phẩm môi chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,001-5%; thức ăn và/hoặc chất dẫn dụ với lượng nằm trong khoảng từ 40-99%; và chất làm ẩm tùy ý với lượng nằm trong khoảng từ 0,05-10%; có tác dụng phòng trừ côn trùng trong đất với nồng độ sử dụng rất thấp, cụ thể với liều lượng hoạt chất mà côn trùng sẽ bị chết do ăn chứ không phải bằng cách tiếp xúc trực tiếp. Đáng chú ý là một số thức ăn có cả vai trò làm nguồn thức ăn và chất dẫn dụ. Thức ăn bao gồm carbohydrat, protein và lipit. Ví dụ về thức ăn là bột rau quả, đường, tinh bột, mỡ động vật, dầu thực vật, dịch chiết nấm men và sữa khô. Ví dụ về chất dẫn dụ là chất tạo mùi và hương liệu, như các phần chiết của quả hoặc cây, dầu thơm, hoặc các thành phần của cây hoặc động vật khác, pheromon hoặc khác các chất đã biết để hấp dẫn loài gây hại không xương sống cần phòng trừ. Ví dụ về chất làm ẩm, tức là các chất duy trì độ ẩm, là glycol và rượu polyhydric khác, glyxerin và sorbitol. Đáng chú ý là chế phẩm môi (và phương pháp sử dụng chế phẩm môi này) được sử dụng để phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm từng loài kiến, mối, và gián riêng rẽ hoặc hỗn hợp của chúng. Thiết bị phòng trừ loài gây hại không xương sống có thể chứa chế phẩm môi theo sáng chế và vỏ thiết bị được làm thích ứng để chứa chế phẩm môi, trong đó vỏ thiết bị có ít nhất một lỗ được định cỡ để cho phép loài gây hại không xương sống đi qua lỗ này sao cho loài gây hại không xương sống có thể đi đến gần chế phẩm môi từ vị trí bên ngoài vỏ thiết bị, và trong đó vỏ thiết bị được làm

thích ứng để đặt bên trong hoặc gần nơi ở hoặc phạm vi hoạt động tiềm năng hoặc đã biết của loài gây hại không xương sống.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng tinh khiết, nhưng thường được sử dụng nhất là dạng chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với chất mang, chất pha loãng và chất hoạt động bề mặt thích hợp và có thể kết hợp với chất dinh dưỡng tùy thuộc vào mục đích sử dụng cuối cùng. Một phương pháp được ưu tiên để áp dụng bao gồm phun dung dịch phân tán trong nước hoặc dung dịch dầu tinh chế chứa các hợp chất này. Chế phẩm với dầu phun, chất cô đặc dạng dầu phun, chất dính thấm ướt, chất hỗ trợ, các dung môi khác, và chất có tác dụng hiệp đồng như piperonyl butoxit thường làm tăng hiệu quả của hợp chất. Để sử dụng trong môi trường phi nông nghiệp, các chế phẩm phun này có thể được phun từ bình phun như bình chứa, chai hoặc thùng chứa khác, bằng bơm hoặc làm chúng bay ra từ thùng chứa chịu áp, ví dụ, bình xịt sơn khí chịu áp. Chế phẩm phun này có thể có các dạng khác nhau, ví dụ, bụi nước, sương mù, bột, khói hoặc mù. Do đó, chế phẩm phun này có thể chứa thêm chất đẩy, chất tạo bột, v.v. tùy theo từng trường hợp. Đáng chú ý là chế phẩm phun chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế và chất đẩy. Chất đẩy điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metan, etan, propan, isopropan, butan, isobutan, buten, pentan, isopentan, neopentan, penten, hydroflocacbon, cloflocacbon, đimetyl ete, và hỗn hợp của chúng. Đáng chú ý là chế phẩm phun (và phương pháp sử dụng chế phẩm phun được phân phối từ bình xịt) được sử dụng để phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm các loài muỗi, ruồi đen, ruồi chó, ruồi hươu, ruồi trâu, ong bắp cày, ruồi vàng, ong bầu vàng, tic, nhện, kiến, muỗi mắt, và từng loài tương tự riêng rẽ hoặc hỗn hợp của chúng.

Tỷ lệ sử dụng cần để đạt được hiệu quả phòng trừ (tức là “lượng hữu hiệu về mặt sinh học”) sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố như loài động vật chân đốt cần phòng trừ, chu kỳ sống của vật gây hại, thời kỳ sống, kích thước của chúng, vị trí, thời gian trong năm, cây chủ hoặc vật chủ, cách ăn, cách giao phối, độ ẩm môi trường, nhiệt độ, và các yếu tố tương tự. Trong điều kiện thông thường, tỷ lệ hoạt chất được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2kg trên một hecta là đủ để phòng trừ vật gây

hại trong hệ sinh thái nông nghiệp, nhưng tỷ lệ thấp còn 0,001 kg/hecta cũng có thể đủ hoặc tỷ lệ cao đến 8 kg/hecta cũng có thể là cần thiết. Để áp dụng cho cây trồng phi nông nghiệp, tỷ lệ sử dụng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50mg/m² nhưng tỷ lệ thấp còn 0,1 mg/m² có thể là đủ hoặc tỷ lệ cao đến 150mg/m² cũng có thể cần thiết. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định được lượng hữu hiệu về mặt sinh học cần để đạt được mức độ phòng trừ loài gây hại không xương sống mong muốn.

Các thử nghiệm sau đây chứng minh hiệu quả phòng trừ của hợp chất theo sáng chế trên vật gây hại cụ thể. "Hiệu quả phòng trừ" là khả năng ức chế sự phát triển của động vật chân đốt (kể cả việc làm chết) làm giảm đáng kể tỷ lệ thực vật bị động vật chân đốt ăn. Tuy nhiên, hiệu quả bảo vệ phòng trừ vật gây hại thu được bởi hợp chất theo sáng chế không chỉ giới hạn trong các loài này. Xem các Bảng mục lục A, B và C để biết công thức của các hợp chất này. Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các Bảng mục lục: i là iso, t là bậc ba, Me là metyl, Et là etyl, Pr là propyl, i-Pr là isopropyl, c-Pr là xyclopropyl, Bu là butyl, và CN là xyano. Chữ viết tắt "Ex." có nghĩa là "Ví dụ" và số tiếp theo là số của Ví dụ trong đó hợp chất được điều chế.

Bảng mục lục C

Hợp chất số	Dữ liệu ^1H NMR (dung dịch CDCl_3 trừ khi có quy định khác)
3	(CDCl_3) 10,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (b q, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H)
5	(CDCl_3) 10,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,30 (b q, 1H) 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H)
18	(CDCl_3) 10,10 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,58 (b q, 1H) 2,96 (s, 3H)
24	(CDCl_3) 10,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,00 (b d, 1H) 4,22 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (d, 6H)
25	(CDCl_3) 10,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,04 (b d, 1H) 4,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,26 (s, 6H)
33	(CDCl_3) 10,60 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,20 (b t, 1H) 3,46 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)
35	(CDCl_3) 10,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,25 (b t, 1H) 3,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)
41	(CDCl_3) 10,40 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,97 (s, 1H) 4,68 (q, 2H), 1,42 (s, 9H)

Ví dụ sinh học của sáng chế

Thử nghiệm A

Để đánh giá mức độ phòng trừ sâu tơ (*Plutella xylostella*), sử dụng mẫu thử nghiệm gồm thùng chứa nhỏ hờ chứa cây củ cải từ 12-14 ngày tuổi. Các nhóm cây này được làm nhiễm bệnh từ trước bằng từ 10 đến 15 ấu trùng sơ sinh trên miếng nuôi côn trùng bằng cách sử dụng dụng cụ lấy mẫu để lấy một miếng đệm từ miếng nuôi côn trùng cứng có nhiều ấu trùng sống trên đó và chuyển miếng đệm chứa ấu

trùng và thức ăn vào mẫu thử nghiệm. Các ấu trùng này được chuyển lên cây thử nghiệm khi độm nuôi khô kiệt.

Các hợp chất thử nghiệm được pha chế trong dung dịch gồm 10% axeton, 90% nước và 300ppm chất hoạt động bề mặt không ion X-77® Spreader Lo-Foam chứa alkylaryl polyoxyetylen, axit béo tự do, glycol và isopropanol (Loveland Industries, Inc. Greeley, Colorado, USA). Các hợp chất được pha chế này được phun với lượng 1 ml dung dịch bằng máy phun SUJ2 với vòi phun ở 1/8 JJ thân máy tùy chỉnh (Spraying Systems Co. Wheaton, Illinois, USA) được đặt ở vị trí 1,27cm (0,5 in) trên đỉnh mỗi mẫu thử nghiệm. Toàn bộ các hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm này được phun với tỷ lệ 50ppm và lặp lại ba lần. Sau khi hợp chất đã pha chế ở trên được phun vào mỗi mẫu thử nghiệm, các mẫu thử nghiệm này được để khô trong thời gian 1 giờ trước khi đặt nắp lưới màu đen lên trên. Các mẫu này được giữ trong thời gian 6 ngày trong phòng sinh trưởng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối là 70%. Mức độ hư hỏng cây trồng do sâu ăn được đánh giá bằng mắt thường dựa trên lượng lá bị ăn.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng bảo vệ thực vật xuất sắc (mức độ hư hỏng do sâu ăn là 20% hoặc ít hơn): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 111 và 112.

Thử nghiệm B

Để đánh giá mức độ phòng trừ sâu cắn gié roi (*Spodoptera frugiperda*), sử dụng mẫu thử nghiệm gồm thùng chứa nhỏ hờ chứa cây ngô (bắp) từ 4 đến 5 ngày tuổi. Các nhóm cây này được làm nhiễm bệnh từ trước (bằng cách sử dụng dụng cụ lấy mẫu) bằng từ 10 đến 15 ấu trùng 1 ngày tuổi trên miếng nuôi côn trùng.

Các hợp chất thử nghiệm được pha chế và phun với tỷ lệ 50ppm như mô tả trong thử nghiệm A. Việc phun được lặp lại ba lần. Sau khi phun, mẫu thử nghiệm được giữ trong phòng sinh trưởng và sau đó tiến hành đánh giá bằng mắt như mô tả trong thử nghiệm A.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng bảo vệ thực vật xuất sắc (mức độ hư hỏng do sâu ăn là 20% hoặc ít hơn): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 74, 76, 78, 88, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 109, 110, 111 và 112.

Thử nghiệm C

Để đánh giá mức độ phòng trừ rệp đào xanh (*Myzus Persicae*) do tiếp xúc và/hoặc nội hấp, sử dụng mẫu thử nghiệm gồm thùng chứa nhỏ hờ chứa cây củ cải từ 12-15 ngày tuổi. Các nhóm cây này được làm nhiễm bệnh từ trước bằng cách đặt lên lá của cây thử nghiệm từ 30 đến 40 con rệp trên miếng lá được cắt từ cây nuôi cấy (phương pháp cắt lá). Các ấu trùng này được chuyển lên cây thử nghiệm khi miếng lá khô. Sau khi làm nhiễm bệnh, đất của mẫu thử nghiệm được phủ một lớp cát.

Các hợp chất thử nghiệm được pha chế trong dung dịch gồm 10% axeton, 90% nước và 300ppm chất hoạt động bề mặt không ion X-77® Spreader Lo-Foam chứa alkylarylpolyoxyetylen, axit béo tự do, glycol và isopropanol (Loveland Industries, Inc.). Các hợp chất đã pha chế này được phun với lượng 1 ml dung dịch bằng máy phun SUJ2 với vòi phun ở 1/8 JJ thân máy tùy chỉnh (Spraying Systems Co.) được đặt ở vị trí 1,27cm (0,5 in) trên đỉnh mỗi mẫu thử nghiệm. Toàn bộ các hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm này được phun với tỷ lệ 250ppm và lặp lại ba lần. Sau khi hợp chất pha chế ở trên được phun vào mỗi mẫu thử nghiệm, các mẫu thử nghiệm này được để khô trong thời gian 1 giờ trước khi đặt nắp lưới màu đen lên trên. Các mẫu này được giữ trong thời gian 6 ngày trong phòng sinh trưởng ở

nhệt độ 19-21°C và độ ẩm tương đối là 50-70%. Mỗi mẫu thử nghiệm được đánh giá bằng mắt thường về mức độ làm chết côn trùng.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng làm chết côn trùng ít nhất 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 76, 78, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 111 và 112.

Thử nghiệm D

Để đánh giá mức độ phòng trừ bọ nhảy hại lá khoai tây (*Empoasca fabae* Harris) bằng phương pháp tiếp xúc và/hoặc nội hấp, sử dụng mẫu thử nghiệm gồm chậu nhỏ trồng cây đậu Longio từ 5 đến 6 ngày tuổi (mới nhú các lá mầm). Cát trắng được phủ lên lớp đất và một trong số các lá mầm được ngắt ra trước khi thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm được pha chế và phun ở mức 250 ppm và được lặp lại ba lần như đã được mô tả trong Thử nghiệm C. Sau khi phun, bộ thử nghiệm này được để khô trong thời gian 1 giờ trước khi chúng được làm nhiễm bệnh bằng 5 con bọ nhảy hại lá khoai tây (loại trưởng thành từ 18 tới 21 ngày tuổi). Lưới chụp màu đen được chụp lên đỉnh của hình trụ. Các bộ thử nghiệm được giữ trong 6 ngày trong phòng sinh trưởng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19 đến 21°C và độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50 đến 70%. Sau đó, tỷ lệ tử vong của côn trùng trong mỗi bộ thử nghiệm này được đánh giá bằng mắt.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng làm chết côn trùng ít nhất 80%: 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 63, 66, 67, 68, 70, 73, 76, 88, 89, 90, 94, 95, 98, 99, 101, 103, 106, 108, 109, 110, 111 và 112.

Thử nghiệm E

Để đánh giá mức độ phòng trừ rệp hại bông và dưa (*Aphis gossypii*) do tiếp xúc và/hoặc nội hấp, sử dụng mẫu thử nghiệm gồm thùng chứa nhỏ hờ chứa cây bông từ 6-7 ngày tuổi. Các nhóm cây này được làm nhiễm bệnh từ trước bằng từ 30 đến 40 côn trùng trên miếng lá theo phương pháp cắt lá được mô tả như trong Thử nghiệm C và đất của mẫu thử nghiệm này được phủ một lớp cát.

Toàn bộ các hợp chất thử nghiệm được pha chế và phun với tỷ lệ 250ppm như được mô tả trong Thử nghiệm D. Việc phun được lặp lại ba lần. Sau khi phun, các mẫu thử nghiệm này được giữ trong phòng sinh trưởng và đánh giá bằng mắt thường như mô tả trong Thử nghiệm D.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng làm chết côn trùng ít nhất 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 63, 69, 71, 72, 74, 76, 78, 79, 81, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 111 và 112.

Thử nghiệm F

Để đánh giá mức độ phòng trừ bọ nhảy hại cây ngô (*Peregrinus maidis*) bằng phương pháp tiếp xúc và/hoặc nội hấp, sử dụng mẫu thử nghiệm gồm chậu nhỏ trồng cây ngô từ 3 đến 4 ngày tuổi. Cát trắng được phủ lên lớp đất trước khi thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm này được pha chế và phun với tỷ lệ 250 ppm và được lặp lại ba lần như được mô tả trong Thử nghiệm C. Sau khi phun, các bộ thử nghiệm này được để khô trong thời gian 1 giờ trước khi chúng được làm nhiễm bệnh bằng từ 10 đến 20 bọ nhảy hại cây ngô (nhộng già từ 18 tới 20 ngày tuổi) bằng cách rắc chúng lên cát nhờ sử dụng lọ thường dùng để rắc muối tiêu. Lưới chụp màu đen được chụp lên đỉnh của ống hình trụ này. Các bộ thử nghiệm này được giữ trong thời gian 6 ngày trong phòng sinh trưởng ở nhiệt độ 19-21°C và độ ẩm tương đối 50-70%. Sau đó, tỷ lệ tử vong của côn trùng trong mỗi bộ thử nghiệm được đánh giá bằng mắt thường.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng làm chết côn trùng ít nhất 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 18, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 108 và 109.

Thử nghiệm G

Để đánh giá mức độ phòng trừ ruồi trắng hại lá (*Bemisia tabaci*), sử dụng mẫu thử nghiệm gồm cây bông từ 14 đến 21 ngày tuổi được trồng trong môi trường đất Redi-earth® (Scotts Co.), các cây này có ít nhất hai lá chính thức bị làm nhiễm các con nhộng có vòng đời thứ hai hoặc thứ ba ở mặt dưới của lá.

Hợp chất thử nghiệm được pha chế với axeton với lượng không nhiều hơn 2ml và sau đó pha loãng bằng nước đến thể tích 25-30ml. Hợp chất đã pha chế được phun bằng cách sử dụng vòi phun được trợ giúp bằng quạt không khí (Spraying Systems 122440) ở áp suất 10psi (69kPa). Các cây trồng được phun thành dòng trên thiết bị phun mâm xoay. Toàn bộ các hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm này được phun với tỷ lệ 250ppm và lặp lại ba lần. Sau khi phun hợp chất thử nghiệm, các mẫu thử nghiệm được giữ trong 6 ngày trong phòng sinh trưởng ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50 đến 60% và nhiệt độ ban ngày là 28 °C và ban đêm là 24 °C. Sau đó các lá được ngắt bỏ và số lượng các con nhộng chết và sống được đếm để tính toán phần trăm bị chết.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, các hợp chất sau đây bộc lộ tác dụng làm chết côn trùng ít nhất 80%: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 38, 41, 46, 48, 49, 51, 52, 53, 66, 67, 70, 73, 88, 92 và 98.

Thử nghiệm H

Để đánh giá mức độ di chuyển của hợp chất trong cây trồng và phòng trừ rệp đào xanh (*Myzus persicae*) và bọ nhảy hại lá khoai tây (*Empoasca fabae*) sau khi hợp chất di chuyển từ lá đến toàn bộ cây, mẫu thử nghiệm gồm có thùng chứa nhỏ hở

trồng cây cải từ 12 đến 15 ngày tuổi (đối với thử nghiệm rệp đào xanh) hoặc cây đậu Longio từ 5 đến 6 ngày tuổi (đối với thử nghiệm bộ nhảy hại lá khoai tây).

Hợp chất thử nghiệm được pha chế bằng cách sử dụng dung dịch chứa 10% axeton, 90% nước và 600ppm chất hoạt động bề mặt không ion X-77® Spreader Lo-Foam Formula chứa alkylaryl polyoxyetylen, axit béo tự do, glycol và isopropanol (Loveland Industries, Inc.). Hợp chất đã pha chế được pha vào 20 microlit bằng pipet cho hai lá hoạt quang lớn. Toàn bộ các hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm này được phun với tỷ lệ 1000ppm, và thử nghiệm được lặp lại ba lần. Sau khi phun hợp chất thử nghiệm đã pha chế, đất của mỗi mẫu thử nghiệm được phủ một lớp cát và mỗi mẫu thử nghiệm được để khô trong thời gian 1 giờ và sau đó đặt nắp lưới màu đen lên trên. Các mẫu thử nghiệm được giữ trong phòng sinh trưởng ở nhiệt độ khoảng 20°C và độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50 đến 70%.

Sau 2 ngày, các lá đã phun được phủ các mặt bằng lưới nhựa mịn, nhưng cuống lá nguyên vẹn và vẫn được gắn vào cây để di chuyển bằng mạch và quang hợp bình thường. Sau đó, các cây trồng được làm nhiễm từ 20 đến 30 con rệp (đối với cải) hoặc 20 bộ nhảy (đối với đậu) và được giữ trong phòng sinh trưởng trong 8 ngày nữa. Sau đó, mỗi mẫu thử nghiệm được đánh giá bằng mắt thường về tỷ lệ chết của côn trùng đã tiếp xúc và ăn mô cây chưa được xử lý.

Kết quả rệp đào xanh bị chết (% GPA M) và bộ nhảy hại lá khoai tây bị chết (% PLH M) được nêu trong Bảng A.

Bảng A

Phần trăm côn trùng bị chết

<u>Hợp chất</u>	<u>% PLH M</u>	<u>% GPA M</u>
1	58	87
3	96	81
4	93	78

5	96	94
6	77	100
26	73	67
27	13	57

Thử nghiệm I

Để đánh giá mức độ di chuyển của hợp chất trong cây trồng và phòng trừ rệp đào xanh (*Myzus persicae*) và bọ nhảy hại lá khoai tây (*Empoasca fabae*) sau khi hợp chất di chuyển theo đường mô gỗ từ đất được phun ngấm qua rễ lên lá, mẫu thử nghiệm gồm có thùng chứa nhỏ hờ trồng cây cây cải từ 12 đến 15 ngày tuổi (đối với thử nghiệm rệp đào xanh) hoặc cây đậu Longio từ 5 đến 6 ngày tuổi (đối với thử nghiệm bọ nhảy hại lá khoai tây).

Hợp chất thử nghiệm được pha chế bằng cách sử dụng dung dịch chứa 10% axeton, 90% nước và 600ppm chất hoạt động bề mặt không ion X-77® Spreader Lo-Foam Formula chứa alkylaryl polyoxyetylen, axit béo tự do, glycol và isopropanol (Loveland Industries, Inc.). Hợp chất đã pha chế được pha thành 1ml dung dịch bằng pipet vào đất ở phần đáy của chậu cây. Toàn bộ các hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm này được phun với tỷ lệ 1000ppm, và thử nghiệm được lặp lại ba lần. Sau khi phun hợp chất thử nghiệm đã pha chế, mỗi mẫu thử nghiệm được để khô trong thời gian 1h. Đất của mỗi mẫu thử nghiệm được phủ một lớp cát và sau đó đặt nắp lưới màu đen lên trên. Các mẫu thử nghiệm được giữ trong phòng sinh trưởng ở nhiệt độ khoảng 20°C và độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50 đến 70%.

Sau 2 ngày, các cây trồng được làm nhiễm bệnh bằng từ 20 đến 30 con rệp (đối với cây cải) hoặc 20 con bọ nhảy (đối với cây đậu) và được giữ trong phòng sinh trưởng trong 5 ngày nữa. Sau đó, mỗi mẫu thử nghiệm được đánh giá bằng mắt thường về tỷ lệ bị chết của côn trùng đã tiếp xúc và ăn lá cây chưa được xử lý.

Kết quả rệp đào xanh bị chết (% GPA M) và bộ nhậy hại lá khoai tây bị chết (% PLH M) được nêu trong Bảng B.

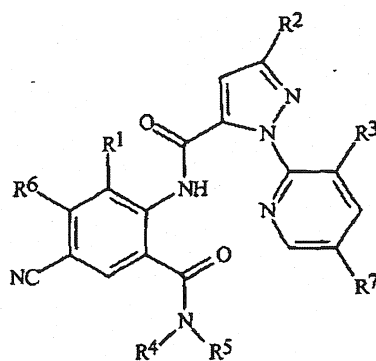
Bảng B

Phần trăm côn trùng bị chết

<u>Hợp chất</u>	<u>% PLH M</u>	<u>% GPA M</u>
1	100	64
2	56	64
5	95	40
6	100	59

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng để phòng trừ loài gây hại không xương sống chứa lượng hữu hiệu về mặt sinh học của hợp chất có công thức 1, N-oxit hoặc muối của nó



1

trong đó:

R^1 là Me, Cl, Br hoặc F;

R^2 là F, Cl, Br, hoặc C_1 - C_4 haloalkoxy;

R^3 là F, Cl hoặc Br;

R^4 là H; C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 alkenyl, C_3 - C_4 alkynyl, C_3 - C_5 xycloalkyl, hoặc C_4 - C_6 xycloalkylalkyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me, và OMe;

R^5 là H hoặc Me;

R^6 là H, F hoặc Cl; và

R^7 là H, F hoặc Cl;

và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này còn chứa ít nhất một hoạt chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung với lượng hữu hiệu.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm gồm rượu được polyetoxyl hóa, alkylphenol được polyetyoxyl hóa, este của axit béo sorbitan được polyetoxyl hóa, dialkyl sulfosuccinat, alkyl sulfat, alkylbenzen

sulfonat, silicon hữu cơ, N,N-đialkyltaurat, lignin sulfonat, dịch đậm đặc naphtalen sulfonat formaldehyt, polycarboxylat, và copolyme khối polyoxyetylen/polyoxypropylen.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó hợp chất có công thức 1 là 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]phenyl]-1-pyrazol-5-carboxamit.

4. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chất hoạt động bề mặt là copolyme khối polyoxypropylen/polyoxyetylen.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất hoặc chất mà được gọi là ít nhất một hoạt chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung được chọn trong số các thuốc trừ sâu từ nhóm bao gồm pyrethroid, carbamat, neonicotinoid, chất chặn kênh natri thần kinh, lacton vòng lớn có tác dụng trừ sâu, chất đối kháng axit γ -aminobutyric (GABA: γ -aminobutyric acid), ure có hoạt tính trừ sâu, chất giả hormon chưa trưởng thành, thành viên thuộc loài *Bacillus thuringiensis*, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*, và thuốc trừ sâu dạng virus có trong tự nhiên hoặc được biến đổi về mặt di truyền.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất hoặc chất mà được gọi là ít nhất một hoạt chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung được chọn từ nhóm gồm abamectin, acephate, axetamiprid, acetoprole, amidoflomet (S-1955), avermectin, azadirachtin, azinphos-metyl, bifenthrin, bifenazate, bistrifluron, buprofezin, carbofuran, chlorfenapyr, chlorfluazuron, chlorpyrifos, chlorpyrifos-metyl, chromafenozide, clothianidin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, diflubenzuron, dimethoate, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenothicarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerate, fipronil,

flonicamid, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenerim (UR-50701), flufenoxuron, gamma-chalothrin, halofenozide, hexaflumuron, imidacloprid, indoxacarb, isofenphos, lufenuron, malathion, metaldehyt, methamidophos, methidathion, methomyl, methoprene, methoxychlor, methoxyfenozide, metofluthrin, monocrotophos, methoxyfenozide, novaluron, noviflumuron (XDE-007), oxamyl, parathion, parathion-metyl, permethrin, phorate, phosalone, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, protrifenbute, pymetrozine, pyridalyl, pyriproxyfen, rotenone, S1812 (Valent) spinosad, spiromesifen (BSN 2060), sulprofos, tebufenozide, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tolfenpyrad, tralomethrin, trichlorfon và triflumuron, aldicarb, fenamiphos, amitraz, chinomethionat, chlorobenzilate, cyhexatin, dicofol, dienochlor, etoxazole, fenazaquin, fenbutatin oxit, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben, tebufenpyrad, *Bacillus thuringiensis aizawai*, *Bacillus thuringiensis kurstaki*, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*, baculovirut, vi khuẩn ăn sâu bọ, virut ăn sâu bọ và nấm ăn sâu bọ.

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất hoặc chất mà được gọi là ít nhất một hoạt chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung được chọn từ nhóm gồm axetamiprid, cypermethrin, cyhalothrin, cyfluthrin và beta-cyfluthrin, esfenvalerate, fenvalerate, tralomethrin, fenothicarb, methomyl, oxamyl, thiodicarb, clothianidin, imidacloprid, thiacloprid, indoxacarb, spinosad, abamectin, avermectin, emamectin, endosulfan, ethiprole, fipronil, flufenoxuron, triflumuron, diofenolan, pyriproxyfen, pymetrozine, amitraz, *Bacillus thuringiensis aizawai*, *Bacillus thuringiensis kurstaki*, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis* và nấm ăn sâu bọ.