



(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)



1-0025366

(51)⁷ C07D 471/04; C07D 487/04; A01N
43/56; A01P 13/02

(13) B

(21) 1-2016-00202

(22) 07/08/2014

(86) PCT/JP2014/070911 07/08/2014

(87) WO 2015/020156 12/02/2015

(30) 2013-167031 09/08/2013 JP

(45) 25/09/2020 390

(43) 27/06/2016 339A

(73) KyoyuAgri Co., Ltd. (JP)

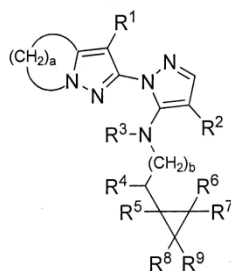
14-10, Futago 6-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130002, Japan

(72) Ken MATSUBARA (JP); Makoto NIINO (JP).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLYLPYRAZOL ĐƯỢC THỂ, PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP VÀ CHẾ PHẨM DIỆT CỎ CHỨA HỢP CHẤT NÀY, VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT THỰC VẬT KHÔNG MONG MUỐN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có khả năng kiểm soát một cách hiệu quả cỏ gây hại ở giai đoạn nhiều lá gây ra các vấn đề trên thực tiễn. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolylpyrazol có công thức (I) có thể giải quyết được các vấn đề mà cỏ gây hại gây ra,



công thức (I)

trong đó, các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp tổng hợp và chế phẩm diệt cỏ chứa hợp chất này, và phương pháp kiểm soát thực vật không mong muốn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazolylpyrazol được thể và việc sử dụng hợp chất này làm thuốc diệt cỏ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gần đây, nhiều thuốc diệt cỏ đã được sử dụng trong canh tác cây trồng nông nghiệp, và góp phần làm giúp giảm sức lao động cho nông dân và tăng năng suất cây trồng nông nghiệp. Trên thực tế, nhiều thuốc diệt cỏ còn được sử dụng trong canh tác tại các cánh đồng và ruộng lúa.

Tuy nhiên, do tính đa dạng của các loài cỏ, sự mọc mầm và thời gian sinh trưởng của mỗi loài cỏ là không giống nhau, và sự phát triển của cỏ lưu niên kéo dài trong một khoảng thời gian dài, do đó rất khó để kiểm soát tất cả các loài cỏ chỉ bằng cách phun thuốc diệt cỏ.

Thuốc diệt cỏ một lần dùng tác dụng sớm đến trung hạn đã cho thấy hiệu quả đối với ruộng lúa bằng cách xử lý trong giai đoạn hai đến ba lá của cỏ trên ruộng lúa (thuật ngữ chung dùng cho các loài cỏ *Echinochloa oryzicola*, *Echinochloa crus-galli* var. *crus-galli*, *Echinochloa crus-galli* var. *formosensis*, *Echinochloa crus-galli* var. *praticola* và *Echinochloa crus-galli* var. *caudata*), và hầu hết cỏ có thể được kiểm soát chỉ với một lần xử lý duy nhất (xem tài liệu phi sáng chế 1). Tuy nhiên, rất khó để kiểm soát cỏ trên ruộng lúa khi nó đã phát triển đến giai đoạn 3,5 lá hoặc nhiều hơn bằng thuốc diệt cỏ một lần dùng tác dụng sớm đến trung hạn hiện đang được sử dụng, và do đó việc kiểm soát cỏ trên ruộng lúa ở giai đoạn ba lá và việc kiểm soát cỏ trên ruộng lúa ở giai đoạn 3,5 là hai kỹ thuật hoàn toàn khác nhau.

Ngoài ra, việc duy trì tác dụng diệt cỏ (hoặc hoạt tính còn lại) trong một thời gian dài là vô cùng quan trọng để giảm việc phun hóa chất nông nghiệp, tiết kiệm sức lao động và giảm chi phí, và được xem là đặc tính quan trọng đối với thuốc diệt cỏ một lần dùng tác dụng sớm đến trung hạn.

Hơn nữa, trong những năm gần đây, chất ức chế axetolactat synthaza (Acetolactate synthase - ALS) đã được sử dụng rộng rãi, và việc cỏ kháng lại chất ức

chế ALS đã trở thành một vấn đề. Có ít thuốc diệt cỏ có đủ khả năng chống lại kiểu sinh học kháng chất ức chế ALS của loài thực vật lưu niên *Sagittaria trifolia* và *Sagittaria pygmaea*. Hơn nữa, ví dụ về cỏ lưu niên mà gây ra các vấn đề trong những năm gần đây bao gồm *Eleocharis kuroguwai*, *Scirpus planiculmis* và *Scirpus nipponicus*, trong khi đó ví dụ về thực vật nhất niên bao gồm *Aeschynomene indica*, *Leptochloa chinensis* và *Murdannia keisak*, và có rất ít thuốc diệt cỏ mà có đủ khả năng chống lại các loài cỏ khó kiểm soát này.

Mặt khác, trên thực tế, nhiều dẫn xuất pyrazol được sử dụng làm thuốc diệt cỏ, và mặc dù dẫn xuất pyrazol như 4-(2,4-diclobenzoyl)-1,3-dimetyl-5-pyrazolyl p-toluensulfonat (tên gọi chung là: “Pyrazolat”), 2-[4-(2,4-diclobenzoyl)-1,3-dimetylpyrazol-5-yloxy]axetophenon (tên gọi chung là: “Pyrazoxyfen”) hoặc 2-[4-(2,4-diclo-m-toluoyl)-1,3-dimetyl-pyrazol-5-yloxy]-4'-metylxetophenon (tên gọi chung là: “Benzofenap”) đã được sử dụng rộng rãi, tuy nhiên khoảng phạm vi sử dụng được đăng ký của chúng đối với cỏ trên ruộng lúa ở Nhật Bản, khi được sử dụng riêng rẽ, chỉ tới giai đoạn 1,5 lá, và mặc dù các dẫn xuất pyrazol này chống lại hiệu quả nhiều loại cỏ, tuy nhiên chúng lại không đủ hiệu quả để chống lại cỏ trên ruộng lúa ở giai đoạn nhiều lá.

Ngoài ra, mặc dù hợp chất 73 được mô tả trong ví dụ 4 trong công bố đơn sáng chế WO 94/08999 ở dạng 1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-[metyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazol-4-carbonitril (tên gọi chung là: “Pyracilonil”) có hiệu quả trong việc chống lại nhiều loại cỏ, tuy nhiên hiệu quả chống lại cỏ trên ruộng lúa ở giai đoạn nhiều lá của nó là không đủ, và khoảng phạm vi sử dụng được đăng ký của nó ở Nhật Bản là chống lại cỏ trên ruộng lúa, khi sử dụng thuốc diệt cỏ này riêng rẽ, chỉ tới giai đoạn 1,5 lá.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 94/08999

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Suiden Zasso no Seitai to Sono Bojo – Suitosaku no Zasso to Josozai Kaisetsu (Ecology of Paddy Weeds and their Control – Explanation of Weeds of Rice Paddy Crops and Herbicide), p. 159.

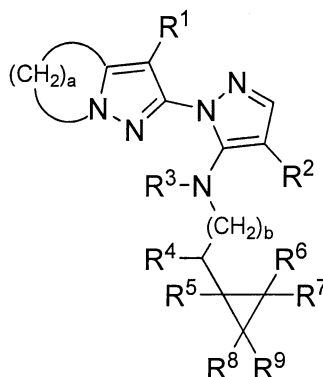
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm diệt cỏ mà có phạm vi tác dụng diệt cỏ rộng, và khả năng kiểm soát cỏ gây hại ở giai đoạn nhiều lá mà gây ra các vấn đề trên thực tiễn, và không gây ra độc tính thực vật đối với cây trồng như cây lúa.

Cách thức giải quyết vấn đề

Bằng cách thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích trên đây, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dẫn xuất pyrazolylpyrazol với cấu trúc hóa học cụ thể có phạm vi tác dụng diệt cỏ rộng trong khoảng thời gian dài, chứng minh hiệu quả diệt cỏ vượt trội chống lại cỏ gây hại ở giai đoạn nhiều lá, và có độ an toàn cao đối với cây trồng, nhờ đó đã hoàn thành sáng chế dựa trên các phát hiện này. Do đó, sáng chế đề xuất dẫn xuất pyrazolylpyrazol có công thức (I) sau đây:



công thức (I)

trong công thức trên,

R^1 là nguyên tử halogen,

R^2 là nhóm xyano, nhóm nitro hoặc nguyên tử halogen,

R^3 là nguyên tử hydro, nhóm trifloaxetyl, nhóm pentafloropropionyl hoặc nhóm heptaflorobutenyl,

R^4 - R^9 có thể giống hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C_2 - C_6 alkenyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C_2 - C_6 alkynyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử

halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C₁-C₆ alkoxy(C₁-C₆)alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), hoặc nhóm phenyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄ alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp) hoặc nhóm C₁-C₄ alkoxy phụ thuộc vào từng trường hợp,

a nằm trong khoảng từ 3 đến 5, và

b nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

Tốt hơn là,

trong công thức (I),

R¹ là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom,

R⁴- R⁹ có thể giống hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₄ alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C₃-C₆ xycloalkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C₂-C₄ alkenyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C₂-C₄ alkynyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), nhóm C₁-C₄ alkoxy(C₂-C₄)alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp), hoặc nhóm phenyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄ alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp) hoặc nhóm C₁-C₄ alkoxy phụ thuộc vào từng trường hợp), và

a là 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này,

"C_a-C_b" của mỗi nhóm thế được dùng để chỉ số nguyên tử cacbon tương ứng có mặt trong nhóm đó có giá trị trong khoảng từ a đến b.

"Nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom và nguyên tử iot.

"Alkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl hoặc gốc của nhóm có thể là mạch thẳng

hoặc mạch nhánh, và mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với nhóm này, tuy nhiên ví dụ về chúng bao gồm nhóm metyl, etyl, n- hoặc iso-propyl, n-, iso-, sec- hoặc tert-butyl, n-pentyl và n-hexyl, và mỗi nhóm này được chọn trong phạm vi của số nguyên tử cacbon cụ thể của chúng.

"Nhóm alkoxy" được dùng để chỉ nhóm alkyl-O- trong đó gốc alkyl như đã xác định ở trên, và mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với nhóm này, tuy nhiên ví dụ về chúng bao gồm nhóm metoxy, etoxy, n- hoặc iso-propoxy, n-, iso-, sec- hoặc tert-butoxy, và mỗi nhóm này được chọn trong phạm vi của số nguyên tử cacbon cụ thể của chúng.

Mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với "nhóm xycloalkyl", tuy nhiên ví dụ về chúng bao gồm nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, và mỗi nhóm này được chọn trong phạm vi của số nguyên tử cacbon cụ thể của chúng.

"Nhóm alkenyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc phân nhánh và có một hoặc hai hoặc nhiều liên kết đôi trong phân tử của chúng, và mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với nhóm này, tuy nhiên ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm vinyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 2-butenyl, nhóm 2-metyl-2-propenyl, nhóm 3-metyl-2-butenyl và nhóm 1,1-dimetyl-2-propenyl, và mỗi nhóm này được chọn trong phạm vi của số nguyên tử cacbon cụ thể của chúng.

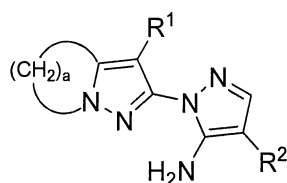
"Nhóm alkynyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc phân nhánh và có một hoặc hai hoặc nhiều liên kết ba trong phân tử của chúng, và mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với nhóm này, tuy nhiên ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm 2-propynyl, nhóm 1-butynyl, nhóm 2-butynyl, nhóm 3-butynyl và nhóm 1,1-dimetyl-2-propynyl, và mỗi nhóm này được chọn trong phạm vi của số nguyên tử cacbon cụ thể của chúng.

Đối với "nhóm alkyl", "nhóm xycloalkyl", "nhóm alkenyl", "nhóm alkynyl" và "nhóm alkoxy", ít nhất một nguyên tử hydro trong các nhóm này có thể được thế bằng nguyên tử halogen, và mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với nhóm này, tuy nhiên ví dụ về chúng khi sử dụng, ví dụ nhóm alkyl bao gồm clometyl, diclometyl, triflometyl, cloetyl, dicloetyl, trifloetyl, tetraflopropyl, bromoetyl, bromopropyl, clobutyl, clohexyl và perflohexyl nhóm, và mỗi trong số các nhóm này được chọn trong phạm vi của số nguyên tử cacbon cụ thể của chúng.

Đối với trường hợp trong đó nhóm hoặc gốc trên đây được thế bằng các nguyên tử halogen hoặc nhóm phenyl được thế bằng các nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄ alkyl (mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp) hoặc nhóm C₁-C₄ alkoxy mà nhóm này có thể được thế bằng nhiều hơn một nguyên tử halogen và/hoặc nhóm thế giống hoặc khác nhau.

Hợp chất có công thức (I) có thể có các chất đồng phân lập thể tương ứng với loại và dạng liên kết của nhóm thế. Ví dụ, nếu có mặt một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng, thì các chất đồng phân lập thể này có thể có chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân lập thể có thể thu được từ hỗn hợp được tạo ra trong quá trình sản xuất bằng phương pháp tách thông dụng như quá trình tách sắc ký. Chất đồng phân lập thể có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phản ứng chọn lọc lập thể, sử dụng nguyên liệu đầu vào quang hoạt và/hoặc sử dụng chất hỗ trợ. Sáng chế còn đề cập đến tất cả các chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của chúng có trong hợp chất có công thức (I) nhưng không được mô tả một cách cụ thể.

Trong tất cả có công thức được liệt kê dưới đây, các nhóm thế và ký hiệu mang cùng nghĩa giống nhau như được xác định cho công thức (I) trừ khi có chỉ định một cách cụ thể khác. Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức (II):

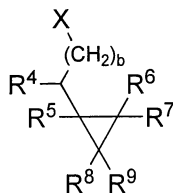


công thức (II)

theo phương pháp tổng hợp (A), (B) hoặc (C) sau, hoặc theo phương pháp tổng hợp (D) cùng với một trong số các phương pháp tổng hợp (A), (B) hoặc (C).

Phương pháp tổng hợp (A):

Phương pháp tổng hợp này để tổng hợp hợp chất có công thức (I) bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (III) sau đây:

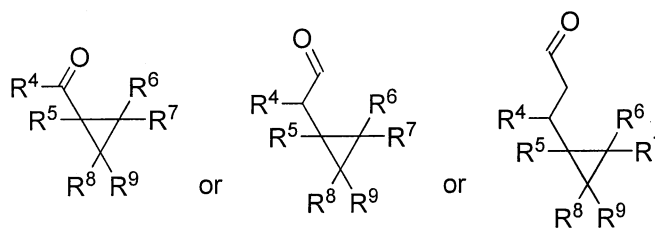


công thức (III)

trong đó, X là nguyên tử halogen, tosylat hoặc mesylat với sự có mặt của bazơ.

Phương pháp tổng hợp (B):

Phương pháp tổng hợp này để tổng hợp hợp chất có công thức (I) bao gồm bước dehydrat hóa và ngưng tụ hợp chất có công thức (II) ở trên với hợp chất có công thức (IV):

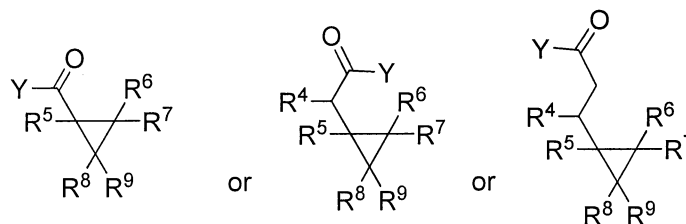


công thức (IV)

để tạo ra bazơ Schiff sau đó cho phản ứng với chất khử.

Phương pháp tổng hợp (C):

Phương pháp tổng hợp này để tổng hợp hợp chất có công thức (I) bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (V):



công thức (V)

trong đó, Y là nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy hoặc nguyên tử halogen) để tạo ra amit sau đó halogen hóa và cho phản ứng với chất khử.

Phương pháp tổng hợp (D):

Phương pháp tổng hợp này để tổng hợp hợp chất có công thức (I) bao gồm bước thực hiện phản ứng perfluor hóa sau khi thực hiện phương pháp sản xuất bất kỳ (A), (B) và (C) đối với trường hợp trong đó R³ trong hợp chất có công thức (I) không chứa nguyên tử hydro.

Hợp chất có công thức (II) được sử dụng trong phương pháp sản xuất bất kỳ (A), (B) và (C) có thể được tổng hợp từ tetrahydro-2H-pyran-2-ylidenaxetonitril hoặc 5-clovaleryl clorua theo phương pháp được mô tả trong WO 93/10100 và WO 94/08999.

Hợp chất có công thức (III) được sử dụng làm nguyên liệu đầu vào khác trong phương pháp sản xuất (A) có thể là hợp chất đã biết hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp tương tự như hợp chất đã biết (xem, ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2011-173838, bản dịch tiếng Nhật đơn quốc tế số 2000-504733, J. Org. Chem. 1984, 49, 431-435, và bản dịch tiếng Nhật đơn quốc tế số 2011-506349).

Phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức (III) có thể được thực hiện theo các điều kiện phản ứng đã biết (xem, ví dụ, WO 94/08999).

Đối với bazơ được sử dụng khi thực hiện phản ứng, tốt hơn là phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một đương lượng của bazơ thích hợp, và phụ thuộc vào từng trường hợp, với sự có mặt của dung môi thích hợp. Bazơ có thể là bazơ vô cơ như cacbonat kim loại kiềm, hydroxit hoặc hydrua kim loại, hoặc bazơ hữu cơ như amin bậc ba hoặc alkoxit kim loại. Ví dụ về bazơ vô cơ thích hợp bao gồm natri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit và natri hydrua, trong khi đó ví dụ về bazơ hữu cơ thích hợp bao gồm trialkylamin, như trimetylamin hoặc trietylamin, và pyridin hoặc bazơ amin khác như 4-N,N-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en. Các hợp chất này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mol đến 5 mol đối với hợp chất có công thức (II).

Ví dụ về dung môi bao gồm các ete chẳng hạn như dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc dioxan, dung môi lưỡng cực không proton như N,N-dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit, hydrocacbon thơm như benzen, toluen hoặc xylen, nitril như axetonitril, và dung môi hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, chất xúc tác cũng có thể được sử dụng nếu cần, và ví dụ về chất xúc tác này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối amoni bậc bốn như tetrametyl amoni clorua, tetrametyl amoni bromua, tetraetyl amoni clorua, tetraetyl amoni bromua, tetrabutyl amoni clorua, tetrabutyl amoni bromua, trimetylbenzyl amoni clorua, trimetylbenzyl amoni bromua, trietylbenzyl amoni clorua, trietylbenzyl amoni bromua, xetyltrimetyl amoni clorua, trioctylmetylbenzyl amoni clorua, tetrabutyl

amoni hydro sulfat, tetraetyl amoni, p-toluensulfonat, tetrapropyl amoni hydroxit hoặc trimetylbenzyl amoni hydroxit, và crown ete như 5-crown-5, 18-crown-6, benzo-15-crown-5, dibenzo-18-crown-6 hoặc dixyclohexano-18-crown-6.

Nói chung, mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với các chất nêu trên, nhưng tỷ lệ mà hợp chất có công thức (III) được sử dụng đối với hợp chất có công thức (II) tốt hơn là sao cho hợp chất có công thức (III) nằm trong khoảng từ 0,5 mol đến 2 mol, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 mol đến 1,2 mol, đối với 1 mol của hợp chất có công thức (II).

Mặc dù loại của nguyên liệu ban đầu, loại của chất xúc tác và chất tương tự được sử dụng có thể thay đổi, tuy nhiên nhiệt độ phản ứng thường bằng hoặc thấp hơn nhiệt độ sôi của dung môi được sử dụng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 110°C.

Mặc dù loại của nguyên liệu đầu vào và điều kiện phản ứng có thể thay đổi, tuy nhiên thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng 0,5 giờ đến 72 giờ.

Hợp chất có công thức (IV) được sử dụng làm nguyên liệu đầu vào khác trong phương pháp sản xuất (B) có bán trên thị trường hoặc dễ dàng sản xuất theo phương pháp sản xuất đã biết được mô tả trong tài liệu (ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2012-180338) và tài liệu này được trích dẫn trong bản mô tả.

Điều kiện thích hợp để tạo ra bazơ Schiff được sử dụng khi ngưng tụ hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức (IV) phụ thuộc vào đặc tính của nguyên liệu đầu vào và hợp chất được tạo ra, cụ thể là các đặc tính như độ tan, khả năng phản ứng hoặc độ ổn định. Mặc dù các điều kiện này cần được chọn một cách độc lập, tuy nhiên quá trình sản xuất có thể dễ dàng được thực hiện theo phương pháp ngưng tụ đã biết được mô tả trong tài liệu (ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Nhật số Hei 5-148240) và tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này.

Không có bất kỳ giới hạn nào đối với axit được sử dụng miễn là axit này là axit Brønsted hoặc axit Lewis. Ví dụ, axit sulfuric, axit clohydric hoặc axit p-toluensulfonic có thể được ưu tiên sử dụng. Ví dụ bao gồm axit rắn như nhựa trao đổi ion loại axit, đất sét có tính axit hoặc axit dị đa, và/hoặc chất loại nước như natri sulfat (hoặc magie sulfat) hoặc sàng phân tử. Mặc dù không có bất kỳ giới hạn cụ thể nào đối với lượng của axit, nhưng nó bằng hoặc ít hơn lượng tỷ lệ của hợp chất cacbonyl,

hợp chất amin bậc nhất và hợp chất amin bậc hai được sử dụng. Ngoài ra, nước phản ứng cũng có thể được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách chưng cất đẳng phí để tăng tốc phản ứng nếu cần.

Ví dụ về dung môi bao gồm các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran hoặc dioxan, dung môi lưỡng cực không proton như N,N-dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit, hydrocacbon thơm như toluen hoặc xylen, nitril như axetonitril, hydrocacbon được halogen hóa như clorofom, cacbon tetraclorea hoặc diclometan, và dung môi hỗn hợp của chúng.

Dung môi được sử dụng khi khử bazơ Schiff chỉ cần là dung môi mà không gây nhiều bất lợi cho phản ứng, và ví dụ về chúng bao gồm các ete như diethyl ete, dioxan hoặc tetrahydrofuran (THF), và rượu như metanol, etanol, propanol hoặc 2-propanol. Không có bất kỳ giới hạn nào đối với chất khử, và chất khử thông thường có thể được sử dụng. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm phức hợp boran THF, natri bohydrua, natri xyanobohydrua, lithi bohydrua và lithi nhôm hydrua, và trong số các chất này, natri bohydrua được đặc biệt ưu tiên. Mặc dù lượng của chất khử được sử dụng chỉ cần 1 đương lượng hoặc nhiều hơn đối với bazơ Schiff, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,5 đương lượng đến 100 đương lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,5 đương lượng đến 10 đương lượng. Không có bất kỳ giới hạn nào đối với phương pháp được sử dụng để bổ sung chất khử, và chất khử có thể hoặc có thể không được hòa tan trong dung môi, và có thể được bổ sung tất cả một lần hoặc được bổ sung một lượng nhỏ riêng biệt. Quá trình bổ sung chất khử có thể được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc môi trường khí argon nếu cần. Nhiệt độ phản ứng được chọn nằm trong khoảng từ -20°C đến 120°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Mặc dù thay đổi tùy theo tỷ lệ phản ứng, nhiệt độ phản ứng và yếu tố tương tự, tuy nhiên thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ, và tiến hành tinh chế bằng cách phân tách theo phương pháp thông thường, sau đó bằng phương pháp như kết tinh, chưng cất hoặc sắc ký cột và phương pháp tương tự nếu cần.

Ngoài ra, trong phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức (IV), phản ứng amin hóa khử có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất có công thức (I) trong một bước duy nhất. Hợp chất có công thức (I) có thể dễ dàng được điều chế theo phương pháp đã biết được mô tả trong tài liệu (như J. Org. Chem., 1996, 61,

3849-3862, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897 hoặc Tetrahedron, 2004, 60, 7899) và trong tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này.

Hợp chất có công thức (V) được sử dụng làm nguyên liệu đầu vào khác trong phương pháp tổng hợp (C) có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp đã biết (như, bản dịch tiếng Nhật đơn quốc tế số 2003-509403).

Hợp chất amit được tạo ra bằng cách phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức (IV) trong phương pháp tổng hợp (C) có thể được tổng hợp dưới điều kiện được mô tả sau đây. Trong phản ứng ngưng tụ giữa axit carboxylic và amin, hợp chất amit có thể được tổng hợp theo, ví dụ, Org. Synth., I, 82 (1941) hoặc đơn yêu cầu cấp patent Nhật số Sho 61-15867, phản ứng giữa clorua axit và amin, hợp chất amit có thể được tổng hợp theo, ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Nhật số Sho 61-15867, và trong phản ứng giữa este và amin, hợp chất amit có thể được tổng hợp theo, ví dụ, J. Org. Chem., 1963, 28, 2915.

Phương pháp để halogen hóa hợp chất amit được tạo ra và sau đó cho phản ứng với chất khử có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp đã biết (xem, ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2001-72676).

Phản ứng perfloamit hóa trong phương pháp sản xuất (D) có thể dễ dàng được thực hiện dưới điều kiện phản ứng đã biết và phương pháp đã biết được mô tả trong tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này (xem, ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2005-154420).

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có hiệu quả diệt trừ cỏ vượt trội và hữu dụng dùng làm thuốc diệt cỏ nhờ hoạt tính diệt cỏ tốt như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1 đến 3 được mô tả sau đây.

Hợp chất có công thức (I) của sáng chế có hoạt tính chống lại nhiều loại cỏ trồng và cỏ hoang. Ví dụ về thực vật trồng bao gồm thực vật thuộc loài cỏ như cây lúa, cây lúa mì, lúa mạch, cây ngũ cốc, yến mạch hoặc cây lúa miến (cây cao lương), thực vật lá rộng như dầu đậu tương, cây bông, củ cải đường, cây hướng dương hoặc hạt nho, cây ăn quả, rau như rau quả, rau củ hoặc lá rau, và cỏ, và hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trong việc trồng trọt các loại thực vật này.

Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả diệt cỏ chống lại các loại cỏ khác nhau được mô tả dưới đây, là những loại cỏ gây ra nhiều vấn đề cho ruộng lúa theo phương

pháp xử lý bất kỳ để xử lý đất trồng ở trạng thái không được tưới hoặc được tưới, xử lý tích hợp đất trồng và xử lý bề mặt lá. Mặc dù phần mô tả dưới đây mô tả các ví dụ về chúng, tuy nhiên cỏ không bị giới hạn chỉ ở các ví dụ dưới đây.

Ví dụ về cỏ trên ruộng lúa mà có thể được kiểm soát bởi hợp chất có công thức (I) theo sáng chế bao gồm cỏ Alismataceous như *Alisma canaliculatum*, *Sagittaria trifolia* hoặc *Sagittaria pygmaea*, cỏ Cyperaceous như *Cyperus difformis*, *Cyperus serotinus*, *Scirpus juncooides*, *Eleocharis kuroguwai*, *Scirpus planiculmis* hoặc *Scirpus nipponicus*, cỏ Scrophulariaceous như *Lindernia procumbens*, *Lindernia dubia subsp.dubia* hoặc *Lindernia dubia*, cỏ Pontederiaceous như *Monochoria vaginalis* hoặc *Monochoria korsakowii*, cỏ Potamogetonaceous như *Potamogeton distinctus*, cỏ Lythraceous như *Rotala indica* hoặc *Ammannia multiflora*, cỏ Asteraceous như *Bidens tripartita* hoặc *Bidens frondosa*, cỏ Leguminoseous như *Aeschynomene indica*, cỏ Commelinaceous như *Murdannia keisak*, và cỏ Graminous như *Echinochloa oryzicola*, *Echinochloa crus-galli* var. *crus-galli*, *Echinochloa crus-galli* var. *formosensis*, *Echinochloa crus-galli* var. *praticola*, *Echinochloa crus-galli* var. *caudata*, *Leptochloa chinensis*, *Leersia japonica*, *Paspalum distichum* hoặc *Leersia oryzoides*.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có hiệu quả diệt cỏ chống lại các loại cỏ được mô tả dưới đây cái mà gây ra các vấn đề cho đất canh tác và đất hoang theo phương pháp xử lý bất kỳ để xử lý đất trồng, xử lý tích hợp đất trồng và xử lý bề mặt lá. Mặc dù phần mô tả dưới đây mô tả các ví dụ về chúng, tuy nhiên cỏ không bị giới hạn chỉ ở các ví dụ dưới đây.

Ví dụ về chúng bao gồm cỏ lá rộng, bao gồm cỏ Solanaceous như *Solanum nigrum* hoặc *Datura stramonium*, cỏ Malvaceous như *Abutilon avicennae* hoặc *Sida spinosa*, cỏ Convolvulaceous như *Ipomoea purpurea*, cỏ Amaranthaceous như *Amaranthus lividus*, cỏ Asteraceous như *Xanthium strumarium*, *Ambrosia artemisiifolia*, *Galinsoga ciliata*, *Cirsium arvense*, *Sencio vulgaris* hoặc *Stenactis annuus*, cỏ Brassicaceous như *Rorippa indica*, *Sinapis arvensis* hoặc *Capsella bursa-pastoris*, cỏ Polygonaceous như *Persicaria longiseta* hoặc *Fallopia convolvulus*, cỏ Portulacaceous như *Portulaca oleracea*, cỏ Chenopodiaceous như *Chenopodium album*, *Chenopodium ficifolium* hoặc *Kochia scoparia*, cỏ Caryophyllaceous như *Stellaria media*, cỏ Scrophulariaceous như *Veronica persica*, cỏ Commelinaceous như

Commelina communis, cỏ Lamiaceous như *Lamium amplexicaule* hoặc *Lamium purpureum*, cỏ Euphorbiaceous như *Euphorbia supina* hoặc *Euphorbia maculata*, cỏ Rubiaceous như *Galium spurium*, *Galium spurium* var. *Echinospermon* hoặc *Rubia argyi*, cỏ Violaceous như *Viola mandshurica*, và cỏ Leguminoseous như *Sesbania exaltata* hoặc *Cassia obfusitolia*, và cỏ Graminous như *Sorghum bicolor*, *Panicum dichotomiflorum*, *Sorghum halepense*, *Echinochloa crus-galli* var. *crus-galli*, *Digitaria ciliaris*, *Avena fatua*, *Eleusin indica*, *Setaria viridis*, *Alopecurus aequalis* hoặc *Poa annua*, và cỏ Cyperaceous như *Cyperus rotundus*.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể kiểm soát nhiều loại cỏ mọc trong vạt cỏ mới cắt, đất hoang, vườn cây ăn quả, đồng cỏ, bãi cỏ, đường tàu, đất trồng và đất rừng, hoặc đường trang trại, đường đê và đất hoang khác.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) của sáng chế không có độc tính thực vật cái mà đang trở thành vấn đề đối với ruộng lúa trong phương pháp trồng trọt bất kỳ như gieo hạt trực tiếp hoặc ghép trồng trên ruộng lúa.

Hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được sử dụng trước hoặc sau quá trình mọc mầm thực vật và có thể được trộn vào trong đất trước khi gieo hạt.

Mặc dù liều dùng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được thay đổi trong khoảng rộng tương ứng với loại hợp chất, loại thực vật đích, chức năng sử dụng, vị trí sử dụng, đặc tính tác dụng mong muốn và yếu tố tương tự, và nói chung, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 g đến 100 g, và tốt hơn là khoảng 0,1 g đến 10 g, so với lượng của hoạt chất.

Mặc dù hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể sử dụng một mình, tuy nhiên chất hỗ trợ dùng cho chế phẩm và chất tương tự thường được kết hợp vào trong hợp chất có công thức (I) theo phương pháp thông dụng, và mặc dù không có bất kỳ giới hạn nào đối với chất này, nhưng tốt hơn là nó được điều chế và được sử dụng ở dạng thuốc diệt cỏ tùy ý bất kỳ như thuốc bột, nhũ dầu, dạng lỏng có thể trộn với dầu, chất hòa tan, nhũ tương trong nước, hạt mịn, dạng phun mù, dạng bụi ít bị cuốn, vi hạt mịn, tổ hạt mịn F, hạt, bột có thể làm ướt, hạt có thể phân tán trong nước, chế phẩm dạng đặc có thể rót, dạng có thể rắc (Jumbo), dạng viên, dạng bột nhão, nhũ tương trong dầu, bột tan trong nước, hạt tan trong nước, dịch đặc có thể tan hoặc dạng viên nang huyền phù.

Không có bất kỳ giới hạn nào đối với có chất hỗ trợ dùng cho chế phẩm mà có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm, và ví dụ bao gồm các chất dẫn dạng rắn, chất dẫn dạng lỏng, chất kết dính, chất làm đặc, chất hoạt động bề mặt, chất chống đông và chất bảo quản.

Ví dụ về chất dẫn dạng rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đá talc, bentonit, montmorilonit, đất sét, kaolin (cao lanh), canxi cacbonat, natri cacbonat, natri bicarbonat, mirabilit, zeolit, tinh bột, đất sét có tính axit, đất diatomit, đá chaoit, vermiculit, vôi tôi, bột thực vật, nhôm oxit, cacbon hoạt tính, đường, thủy tinh rỗng, cát silic, amoni sulfat và ure.

Ví dụ về chất dẫn dạng lỏng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrocacbon (như dầu hỏa hoặc dầu khoáng), hydrocacbon thơm (như toluen, xylen, dimetyl naphtalen hoặc phenyl xylyl etan), hydrocacbon được clo hóa (như clorofom hoặc cacbon tetraclorea), ete (như dioxan hoặc tetrahydrofuran), xeton (như axeton, xyclohexanon hoặc isophoron), este (như etyl axetat, etylen glycol axetat hoặc dibutyl maleat), rượu (như metanol, n-hexanol hoặc etylen glycol), dung môi phân cực (như N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit hoặc N-metylpyrolidon) và nước.

Ví dụ về chất kết dính và chất làm đặc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dextrin, muối natri của carboxymetyl xenluloza, hợp chất polyme trên cơ sở polyaxit carboxylic, polyvinylpyrolidon, rượu polyvinyllic, natri lignin sulfonat, canxi lignin sulfonat, natri polyacrylat, gôm arabic, natri alginat, manitol, sorbitol, khoáng chất trên cơ sở bentonit, axit polyacrylic và dẫn xuất của chúng, đá chaoit và dẫn xuất đường tự nhiên (như gôm xantan hoặc gôm guar).

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hoạt động bề mặt dạng anion như muối của axit béo, benzoat, alkylsulfosuccinat, dialkylsulfosuccinat, polycarboxylat, muối của este alkyl sulfat, alkyl sulfat, alkyl aryl sulfat, alkyl diglycol ete sulfat, muối của este sulfat rượu, alkyl sulfonat, alkyl aryl sulfonat, aryl sulfonat, lignin sulfonat, alkyl diphenyl ete disulfonat, polystyren sulfonat, muối của este alkyl phosphat, alkyl aryl phosphat, styryl aryl phosphat, muối của este polyoxyetylen alkyl ete sulfat, polyoxyetylen alkyl aryl ete sulfat, muối của este polyoxyetylen alkyl aryl ete sulfat, polyoxyetylen alkyl ete phosphat, muối của este polyoxyetylen alkyl aryl phosphat hoặc muối của hợp chất ngưng tụ naphtalen

sulfonat-formalin, và chất hoạt động bề mặt dạng không ion như este của axit béo với sorbitan, este của axit béo với glycerin, polyglyxerit axit béo, ete của axit béo với rượu polyglycolic, axetylen glycolic, rượu axetylenic, polyme khối của oxyalkylen, polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen alkyl aryl ete, polyoxyetylen styryl aryl ete, polyoxyetylen glycol alkyl ete, este của polyoxyetylen axit béo, este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, este của axit béo với polyoxyetylen glycerin, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa hoặc polyoxypropylen este của axit béo.

Ví dụ về chất chống đông bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol và glycerin.

Ví dụ về chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit benzoic, natri benzoat, metyl paraoxybenzoat, butyl paraoxybenzoat, isopropyl metyl phenol, benzalkoni clorua, clohexidin hydroclorua, hydro peroxit trong nước, clohexidin gluconat, axit salixylic, natri salixylat, kẽm pyrithion, axit sorbic, kali sorbat, axit dehydroaxetic, natri dehydroaxetat, phenoxyetanol, dẫn xuất isothiazolin như 5-clo-2-metyl-4-isothiazolin-3-on hoặc 2-metyl-4-isothiazolin-3-on, 2-brom-2-nitropropan-1,3-diol và dẫn xuất của axit salixylic.

Chất dẫn dạng rắn, chất dẫn dạng lỏng, chất kết dính, chất làm đặc, chất hoạt động bề mặt, chất chống đông và chất bảo quản trên đây có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp của chúng tương ứng với mục đích sử dụng và yếu tố tương tự.

Mặc dù tỷ lệ kết hợp của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế đối với tổng lượng chế phẩm diệt cỏ theo sáng chế có thể tăng hoặc giảm nếu cần và không có bất kỳ giới hạn nào đối với các chất này, tuy nhiên nó thường nằm trong khoảng 0,01% khối lượng đến 90% khối lượng, và ví dụ, đối với dạng thuốc bột hoặc hạt, tốt hơn là từ khoảng 0,1% khối lượng đến 50% khối lượng và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5% khối lượng đến 10% khối lượng, trong khi đó đối với dạng đặc có thể tạo nhũ tương, bột có thể làm ướt hoặc hạt có thể phân tán trong nước, tốt hơn là từ khoảng 0,1% khối lượng đến 90% khối lượng và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5% khối lượng đến 50% khối lượng.

Các chế phẩm này có thể được tạo ra để sử dụng trong các ứng dụng khác nhau bằng cách pha loãng đến nồng độ thích hợp nếu cần, sau đó bằng cách phun hoặc sử

dụng trực tiếp đến tán lá của thực vật, đất trồng hoặc bề mặt của cây lúa và chất tương tự.

Phần mô tả sau đây sẽ minh họa cụ thể hơn về sáng chế bằng các ví dụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Phương pháp tổng hợp 1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-(xyclopropylmetylaminopyrazol-4-cacbonitril (Hợp chất 1)

5-amino-1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril (100 g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (400 ml), sau đó bổ sung natri hydroxit (16,8 g) và tetrabutyl amoni bromua (lượng có tác dụng xúc tác) và khuấy. Sau đó, clometylxcyclopropan (37,9 g) được nhỏ từ từ vào trong hỗn hợp, sau đó cho phản ứng trong 2 giờ ở 50°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước rửa chất rắn kết tủa bằng etyl axetat để thu được hợp chất mong muốn (75 g).

Ví dụ 2: Phương pháp tổng hợp N-(1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-4-xyanopyrazol-5-yl)-N-(xyclopropylmetyl)-2,2,2-trifloaxetoamit (Hợp chất 2)

1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-(xyclopropylmetylaminopyrazol-4-cacbonitril (3,5 g) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) và được khuấy, sau đó nhỏ từ từ vào trong trifloaxetic anhydrua (11,6 g). Sau khi khuấy trong 1 ngày ở 50°C, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Sau khi làm khô bằng natri sulfat, dung môi được cất loại dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất mong muốn (3,5 g).

Ví dụ 3: Phương pháp tổng hợp 1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)-5-(xyclopropylmetylaminopyrazol-4-cacbonitril (Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất 1)

5-amino-1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril (5,3 g) được hòa tan trong axetonitril (20 ml) và được khuấy, sau đó nhỏ từ từ vào trong clorua của axit xyclopropanecarboxylic (2,5 g) và cất hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được hạ thấp đến nhiệt độ phòng, sau đó thêm nước và rửa sạch chất rắn kết tủa bằng hexan và etyl axetat để thu được N-(1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-4-

xyanopyrazol-5-yl)xyclopropan carboxamit (3,8 g).

N-(1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-4-xyanopyrazol-5-yl)xyclopropan carboxamit (1,6 g) được hòa tan trong toluen (10 ml), sau đó bổ sung phospho pentaclorua (1,25 g) và cất hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó bổ sung thêm phospho pentaclorua (0,13 g), cất hồi lưu được tiếp tục thực hiện trong 1 giờ, sau đó khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong nước đá, được chiết bằng clorofom và được rửa bằng 0,1 đương lượng (eq.) dung dịch nước natri hydroxit, sau đó làm khô bằng natri sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau khi rửa sạch sản phẩm thô thu được bằng hexan, etanol (10 ml) và natri bohydrua (190 mg) được thêm vào và được cho phản ứng trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước, sau đó chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat = 2:1) để thu được hợp chất mong muốn (1,2 g).

Ví dụ 4: Phương pháp tổng hợp 1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-(1-xyclopropyletylamino)pyrazol-4-cacbonitril (Hợp chất 9)

5-amino-1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril (20 g) và p-toluensulfonat monohydrat (4,34 g) được hòa tan trong toluen (100 ml) và được khuấy, sau đó bổ sung xyclopropyl metyl xeton (31,9 g) và cất hồi lưu trong 2 ngày. Nước được tạo ra trong phản ứng được loại bỏ bằng cách sử dụng sàng phân tử 4A. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit ở 50°C và được rửa bằng etyl axetat, sau đó cô nước cái ở tỷ lệ tùy ý và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat = 1:2). Etanol (200 ml) và natri bohydrua (5,8 g) được bổ sung vào hợp chất nhớt thu được và được cho phản ứng trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất mong muốn (6,2 g).

Ví dụ 5: Phương pháp tổng hợp 1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-(dixyclopropylmetylamino)pyrazol-4-cacbonitril (Hợp chất 10)

5-amino-1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril (10 g) và p-toluensulfonat monohydrat (2,2 g) được hòa tan trong toluen

(50 ml) và được khuấy, sau đó bổ sung xyclopropyl metylx (8,8 g) và cất hồi lưu trong 5,5 giờ. Nước được tạo ra trong phản ứng được loại bỏ bằng cách sử dụng sàng phân tử 4A. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit ở 50°C và được rửa bằng etyl axetat, sau đó cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Etanol (40 ml) và natri bohydrua (1,5 g) được bổ sung vào hợp chất tạo thành và được cho phản ứng trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cô dung môi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất mong muốn (2,1 g).

Ví dụ 6: Phương pháp tổng hợp 1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-((1-metylxcyclopropyl)metylaminopyrazol-4-cacbonitril (Hợp chất 4)

5-amino-1-(3-clo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril (64,5 g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (250 ml), sau đó bổ sung natri hydroxit (24,5 g) và tetrabutyl amoni clorua (1,8 g) và khuấy. 1-(brommetyl)-1-metylxcyclopropan (44,0 g) được thêm từ từ vào và được cho phản ứng trong 2 giờ ở 70°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước, sau đó chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất mong muốn (50 g).

Ví dụ 7: Phương pháp tổng hợp 1-(brommetyl)-1-metylxcyclopropan được sử dụng trong phản ứng trên đây

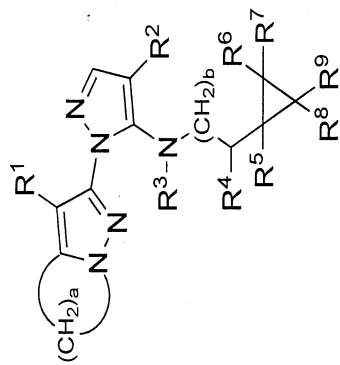
Axit 1-metylxcyclopropan carboxylic (100 g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,31 l) và được khuấy, sau đó bổ sung natri bohydrua (34 g) bằng nhiều lần với một lượng nhỏ riêng biệt. Thêm từ từ phức chất bo triflorua diety ete (170 g) vào trong hỗn hợp, sau đó khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Ba ngày sau, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá, và sau khi lọc bỏ chất rắn kết tủa, tetrahydrofuran được cất loại dưới áp suất giảm, sau đó chiết bằng diclometan và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi làm khô, dung môi được cất loại dưới áp suất giảm để thu được (1-metylxcyclopropyl)metanol (70 g).

(1-metylxcyclopropyl)metanol (70 g) được hòa tan trong diclometan (1,51 l) và được khuấy. Sau đó, thêm cacbon tetrabromua (371 g) vào, hỗn hợp phản ứng được

làm lạnh bằng bể đá và triphenylphosphin (294 g) hòa tan trong metylen clorua (500 ml) được thêm từ từ vào trong hỗn hợp, sau đó cho phản ứng trong 2 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được cất loại và N,N-dimetylformamit (300 ml) được bổ sung, sau đó cất loại dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (72 g).

Nguyên liệu đầu vào ở dạng hợp chất có công thức (II) được tổng hợp theo WO 93/10100 và WO 94/08999.

Ví dụ về các hợp chất được mô tả trong các bảng sau đây có thể được tổng hợp bằng cách phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trên đây hoặc thu được theo phương pháp tương tự như các phương pháp này.



Bảng 1

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
1	Cl	CN	H	H	H	H	H	H	H	4	0	165-166	
2	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	0	87,3-101	
3	Cl	CN	COC ₂ F ₅	H	H	H	H	H	H	4	0		1,495(17,8)
4	Cl	CN	H	H	Me	H	H	H	H	4	0	137-142	
5	Cl	CN	H	H	H	H	H	H	H	3	0	171-174	
6	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	3	0	116-126	
7	Cl	CN	H	H	Me	Cl	Cl	H	H	4	0	157-159	
8	Cl	CN	H	Me	Me	H	H	H	H	4	0	109-114	
9	Cl	CN	H	Me	H	H	H	H	H	4	0	104-108	
10	Cl	CN	H	c-propyl	H	H	H	H	H	4	0	132-133	

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
11	Cl	CN	H	phenyl	H	H	H	H	H	4	0	193-196	
12	Cl	CN	H	H	H	Me	H	H	H	4	0	125-131	
13	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	4	0		1,523(21,5)
14	Cl	CN	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	4	0	Bán rắn	
15	Cl	CN	H	p-clophenyl	H	H	H	H	H	4	0	Bán rắn	
16	Cl	CN	H	p-flophenyl	H	H	H	H	H	4	0	Bán rắn	
17	Cl	CN	COCF ₃	H	Me	Cl	Cl	H	H	4	0	93,6-107	
18	Cl	CN	H	H	Me	H	H	H	H	3	0	134-139	
19	Cl	CN	H	H	H	Me	H	H	H	3	0	112-117	
20	Cl	CN	COCF ₃	H	Me	H	H	H	H	3	0		
21	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	3	0		
22	Cl	CN	H	Et	H	H	H	H	H	4	0		
23	Cl	CN	COCF ₃	Et	H	H	H	H	H	4	0		
24	Cl	CN	H	n-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
25	Cl	CN	COCF ₃	n-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
26	Cl	CN	H	i-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
27	Cl	CN	COCF ₃	i-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
28	Cl	CN	H	n-Butyl	H	H	H	H	H	4	0		
29	Cl	CN	COCF ₃	n-Butyl	H	H	H	H	H	4	0		
30	Cl	CN	H	n-pentyl	H	H	H	H	H	4	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
31	Cl	CN	COCF ₃	n-pentyl	H	H	H	H	H	4	0		
32	Cl	CN	H	n-hexyl	H	H	H	H	H	4	0		
33	Cl	CN	COCF ₃	n-hexyl	H	H	H	H	H	4	0		
34	Cl	CN	H	H	H	Me	Me	2-methyl-1-propenyl	H	4	0		
35	Cl	CN	H	H	H	Me	Me	Me	Me	4	0		
36	Cl	CN	H	H	H	Me	Me	H	H	4	0	81,8	
37	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Me	Me	H	H	4	0		
38	Cl	CN	COCF ₃	phenyl	H	H	H	H	H	4	0		
39	Cl	CN	H	H	H	phenyl	H	H	H	4	0		
40	Cl	CN	H	H	c-propyl	H	H	H	H	4	0		
41	Cl	CN	H	H	H	c-propyl	H	H	H	4	0		
42	Cl	CN	COC ₃ F ₇	H	H	H	H	H	H	4	0		
43	Cl	CN	H	H	CF ₃	H	H	H	H	4	0		
44	Cl	CN	COCF ₃	H	CF ₃	H	H	H	H	4	0		
45	Cl	CN	H	c-butyl	H	H	H	H	H	4	0		
46	Cl	CN	H	c-hexyl	H	H	H	H	H	4	0		
47	Cl	CN	H	o-clophenyl	H	H	H	H	H	4	0		
48	Cl	CN	H	o-flophenyl	H	H	H	H	H	4	0		
49	Cl	CN	H	H	phenyl	H	H	H	H	4	0		
50	Cl	CN	COCF ₃	H	phenyl	H	H	H	H	4	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
51	Cl	CN	H	H	o-tolyl	H	H	H	H	4	0		
52	Cl	CN	COCF ₃	H	o-tolyl	H	H	H	H	4	0		
53	Cl	CN	H	H	p-tolyl	H	H	H	H	4	0		
54	Cl	CN	COCF ₃	H	p-tolyl	H	H	H	H	4	0		
55	Cl	CN	H	H	H	H	H	H	H	4	1	166-167	
56	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	1	Bán rắn	
57	Cl	CN	COC ₂ F ₅	H	H	H	H	H	H	4	1		
58	Cl	CN	H	H	Me	H	H	H	H	4	1		
59	Cl	CN	H	H	H	H	H	H	H	3	1	150	
60	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	3	1	Bán rắn	
61	Cl	CN	H	H	H	Cl	Cl	H	H	4	1		
62	Cl	CN	H	Me	Me	H	H	H	H	4	1		
63	Cl	CN	H	Me	H	H	H	H	H	4	1		
64	Cl	CN	H	H	c-propyl	H	H	H	H	4	1		
65	Cl	CN	H	H	phenyl	H	H	H	H	4	1		
66	Cl	CN	H	H	H	Me	H	H	H	4	1		
67	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	4	1		
68	Cl	CN	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	4	1		
69	Cl	CN	H	H	p-clophenyl	H	H	H	H	4	1		
70	Cl	CN	H	H	p-flophenyl	H	H	H	H	4	1		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
71	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Cl	Cl	H	H	4	1		
72	Cl	CN	H	H	H	H	H	H	H	4	2		
73	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	2		
74	Cl	CN	COC ₂ F ₅	H	H	H	H	H	H	4	2		
75	Cl	CN	H	H	Me	H	H	H	H	4	2		
76	Cl	CN	H	H	H	H	H	H	H	3	2		
77	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	3	2		
78	Cl	CN	H	H	H	Cl	Cl	H	H	4	2		
79	Cl	CN	H	Me	Me	H	H	H	H	4	2		
80	Cl	CN	H	Me	H	H	H	H	H	4	2		
81	Cl	CN	H	H	c-propyl	H	H	H	H	4	2		
82	Cl	CN	H	H	phenyl	H	H	H	H	4	2		
83	Cl	CN	H	H	H	Me	H	H	H	4	2		
84	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	4	2		
85	Cl	CN	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	4	2		
86	Cl	CN	H	H	p-clophenyl	H	H	H	H	4	2		
87	Cl	CN	H	H	p-flophenyl	H	H	H	H	4	2		
88	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Cl	Cl	H	H	4	2		
89	Cl	CN	COC ₂ F ₅	H	H	H	H	H	H	3	0		
90	Cl	CN	H	H	H	Cl	Cl	H	H	3	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
91	Cl	CN	H	Me	Me	H	H	H	H	3	0		
92	Cl	CN	H	Me	H	H	H	H	H	3	0		
93	Cl	CN	H	H	c-propyl	H	H	H	H	3	0		
94	Cl	CN	H	H	phenyl	H	H	H	H	3	0		
95	Cl	CN	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	3	0		
96	Cl	CN	H	H	p-clophenyl	H	H	H	H	3	0		
97	Cl	CN	H	H	p-flophenyl	H	H	H	H	3	0		
98	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Cl	Cl	H	H	3	0		
99	Cl	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	5	0		
100	Cl	CN	COCF ₂ F ₅	H	H	H	H	H	H	5	0		
101	Cl	CN	H	H	Me	H	H	H	H	5	0		
102	Cl	CN	H	H	H	Cl	Cl	H	H	5	0		
103	Cl	CN	H	Me	Me	H	H	H	H	5	0		
104	Cl	CN	H	Me	H	H	H	H	H	5	0		
105	Cl	CN	H	H	c-propyl	H	H	H	H	5	0		
106	Cl	CN	H	H	phenyl	H	H	H	H	5	0		
107	Cl	CN	H	H	H	Me	H	H	H	5	0		
108	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	5	0		
109	Cl	CN	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	5	0		
110	Cl	CN	H	H	p-clophenyl	H	H	H	H	5	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
111	Cl	CN	H	H	p-flophenyl	H	H	H	H	5	0		
112	Cl	CN	COCF ₃	H	H	Cl	Cl	H	H	5	0		
113	Cl	CN	H	c-propyl	H	H	H	H	H	3	0		
114	Cl	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	0	140	
115	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	0		1,508(25,5)
116	Cl	NO ₂	COC ₃ F ₇	H	H	H	H	H	H	4	0		
117	Cl	NO ₂	H	Et	H	H	H	H	H	4	0		
118	Cl	NO ₂	COCF ₃	Et	H	H	H	H	H	4	0		
119	Cl	NO ₂	H	n-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
120	Cl	NO ₂	COCF ₃	n-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
121	Cl	NO ₂	H	i-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
122	Cl	NO ₂	COCF ₃	i-Pro	H	H	H	H	H	4	0		
123	Cl	NO ₂	H	n-Butyl	H	H	H	H	H	4	0		
124	Cl	NO ₂	COCF ₃	n-Butyl	H	H	H	H	H	4	0		
125	Cl	NO ₂	H	n-pentyl	H	H	H	H	H	4	0		
126	Cl	NO ₂	COCF ₃	n-pentyl	H	H	H	H	H	4	0		
127	Cl	NO ₂	H	n-hexyl	H	H	H	H	H	4	0		
128	Cl	NO ₂	COCF ₃	n-hexyl	H	H	H	H	H	4	0		
129	Cl	NO ₂	H	H	H	Me	Me	2-methyl-1-propenyl	H	4	0		
130	Cl	NO ₂	H	H	H	Me	Me	Me	Me	4	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
131	Cl	NO ₂	H	H	H	Me	Me	H	H	4	0		1,592(20,3)
132	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	Me	Me	H	H	4	0		
133	Cl	NO ₂	H	phenyl	H	H	H	H	H	4	0		
134	Cl	NO ₂	COCF ₃	phenyl	H	H	H	H	H	4	0		
135	Cl	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	1	86,9-87,7	
136	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	1		1,537(21,1)
137	Cl	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	2		
138	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	2		
139	Cl	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	3	0		
140	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	3	0		
141	Cl	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	5	0		
142	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	5	0		
143	Cl	Br	H	H	H	H	H	H	H	4	0		
144	Cl	Br	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	0		
145	Cl	Cl	H	H	H	H	H	H	H	4	0	96,6-97,2	
146	Cl	Cl	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	0		
147	Br	CN	H	H	H	H	H	H	H	4	0	136-137	
148	Br	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	0	98-99	
149	Br	CN	COCF ₃ F ₇	H	H	H	H	H	H	4	0		
150	Br	CN	H	H	H	H	H	H	H	4	1		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
151	Br	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	1		
152	Br	CN	H	H	H	H	H	H	H	4	2		
153	Br	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	2		
154	Br	CN	H	H	H	H	H	H	H	3	0		
155	Br	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	3	0		
156	Br	CN	H	H	H	H	H	H	H	5	0		
157	Br	CN	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	5	0		
158	Br	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	0	127-128	
159	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	0	86-87	
160	Br	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	1		
161	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	1		
162	Br	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	1		
163	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	1		
164	Br	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	4	2		
165	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	4	2		
166	Br	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	3	0		
167	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	3	0		
168	Br	NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	5	0		
169	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	H	H	H	H	5	0		
170	Cl	NO ₂	H	Me	H	H	H	H	H	4	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
171	Cl	NO ₂	H	H	c-propyl	H	H	H	H	4	0		
172	Cl	NO ₂	H	H	H	Me	H	H	H	4	0	100-106	
173	Cl	NO ₂	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	4	0		
174	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	4	0		
175	Br	NO ₂	H	Me	H	H	H	H	H	4	0		
176	Br	NO ₂	H	H	c-propyl	H	H	H	H	4	0		
177	Br	NO ₂	H	H	H	Me	H	H	H	4	0	104-108	
178	Br	NO ₂	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	4	0		
179	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	4	0		
180	Br	CN	H	Me	H	H	H	H	H	4	0		
181	Br	CN	H	H	c-propyl	H	H	H	H	4	0		
182	Br	CN	H	H	H	Me	H	H	H	4	0	122-126	
183	Br	CN	COCF ₃	Me	H	H	H	H	H	4	0		
184	Br	CN	COCF ₃	H	H	Me	H	H	H	4	0		
185	Cl	CN	H	H	H	F	F	H	H	4	0	123-125	
186	Cl	CN	COCF ₃	H	H	F	F	H	H	4	0	80-85	
187	Cl	NO ₂	H	H	H	F	F	H	H	4	0	110-112	
188	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	F	F	H	H	4	0	Bán rắn	
189	Br	CN	H	H	H	F	F	H	H	4	0		
190	Br	CN	COCF ₃	H	H	F	F	H	H	4	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
191	Br	NO ₂	H	H	H	F	F	H	H	4	0		
192	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	F	F	H	H	4	0		
193	Cl	CN	H	H	H	F	F	F	F	4	0		
194	Cl	CN	COCF ₃	H	H	F	F	F	F	4	0		
195	Cl	NO ₂	H	H	H	F	F	F	F	4	0		
196	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	H	F	F	F	F	4	0		
197	Br	CN	H	H	H	F	F	F	F	4	0		
198	Br	CN	COCF ₃	H	H	F	F	F	F	4	0		
199	Br	NO ₂	H	H	H	F	F	F	F	4	0		
200	Br	NO ₂	COCF ₃	H	H	F	F	F	F	4	0		
201	Cl	CN	H	H	F	H	H	H	H	4	0		
202	Cl	CN	COCF ₃	H	F	H	H	H	H	4	0		
203	Cl	NO ₂	H	H	F	H	H	H	H	4	0		
204	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	F	H	H	H	H	4	0		
205	Br	CN	H	H	F	H	H	H	H	4	0		
206	Br	CN	COCF ₃	H	F	H	H	H	H	4	0		
207	Br	NO ₂	H	H	F	H	H	H	H	4	0		
208	Br	NO ₂	COCF ₃	H	F	H	H	H	H	4	0		
209	Cl	CN	H	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
210	Cl	CN	COCF ₃	H	Cl	H	H	H	H	4	0		

Hợp chất	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	a	b	Nhiệt độ nóng chảy	Chỉ số khúc xạ (°C)
211	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
212	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
213	Br	CN	H	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
214	Br	CN	COCF ₃	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
215	Br	NO ₂	H	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
216	Br	NO ₂	COCF ₃	H	Cl	H	H	H	H	4	0		
217	Cl	CN	H	H	Me	F	F	H	H	4	0		
218	Cl	CN	COCF ₃	H	Me	F	F	H	H	4	0		
219	Cl	NO ₂	H	H	Me	F	F	H	H	4	0		
220	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	Me	F	F	H	H	4	0		
221	Br	CN	H	H	Me	F	F	H	H	4	0		
222	Br	CN	COCF ₃	H	Me	F	F	H	H	4	0		
223	Br	NO ₂	H	H	Me	F	F	H	H	4	0		
224	Br	NO ₂	COCF ₃	H	Me	F	F	H	H	4	0		
225	Cl	CN	COCF ₃	H	Me	H	H	H	H	4	0		
226	Cl	NO ₂	H	H	Me	H	H	H	H	4	0	112-115	
227	Cl	NO ₂	COCF ₃	H	Me	H	H	H	H	4	0		
228	Br	CN	H	H	Me	H	H	H	H	4	0	133-135	
229	Br	CN	COCF ₃	H	Me	H	H	H	H	4	0		
230	Br	NO ₂	H	H	Me	H	H	H	H	4	0	125-129	
231	Br	NO ₂	COCF ₃	H	Me	H	H	H	H	4	0		

Ví dụ điều chế

1. Thuốc bột

Hợp chất có công thức (I)	10 phần khối lượng
---------------------------	--------------------

Đá talc	90 phần khối lượng
---------	--------------------

Thuốc bột thu được bằng cách trộn các thành phần ở trên và nghiền mịn bằng máy nghiền kiểu búa.

2. Bột hòa nước

Hợp chất có công thức (I)	10 phần khối lượng
---------------------------	--------------------

Polyoxyetylen alkyl aryl ete sulfat	22,5 phần khối lượng
-------------------------------------	----------------------

Cacbon trắng	67,5 phần khối lượng
--------------	----------------------

Bột có thể làm ướt thu được bằng cách trộn các thành phần trên đây và nghiền mịn hỗn hợp này bằng máy nghiền kiểu búa.

3. Chế phẩm dạng đặc có thể rót

Hợp chất có công thức (I)	10 phần khối lượng
---------------------------	--------------------

Polyoxyetylen alkyl ete phosphat	10 phần khối lượng
----------------------------------	--------------------

Bentonit	5 phần khối lượng
----------	-------------------

Etylen glycol	5 phần khối lượng
---------------	-------------------

Nước	70 phần khối lượng
------	--------------------

Chế phẩm dạng đặc có thể rót thu được bằng cách trộn các thành phần trên đây và nghiền bằng cách sử dụng máy nghiền ẩm.

4. Chế phẩm dạng đặc có thể tạo nhũ

Hợp chất có công thức (I)	15 phần khối lượng
---------------------------	--------------------

Etoxylatd nonylphenol	10 phần khối lượng
-----------------------	--------------------

Xyclohexanon	75 phần khối lượng
--------------	--------------------

Chế phẩm dạng đặc có thể tạo nhũ thu được bằng cách trộn các thành phần trên đây.

5. Hạt

Hợp chất có công thức (I)	5 phần khối lượng
---------------------------	-------------------

Canxi lignin sulfonat	3 phần khối lượng
-----------------------	-------------------

Polycarboxylat	3 phần khối lượng
----------------	-------------------

Canxi cacbonat

89 phần khối lượng

Các thành phần trên đây được trộn, sau đó bổ sung nước, nhào trộn, ép đùn và tạo hạt. Sau đó, hạt thu được được làm khô, sau đó tạo kích cỡ.

Ví dụ thử nghiệm sinh học

1. Thử nghiệm hoạt tính diệt cỏ cho cây lúa

Đất trồng lúa được đổ đầy vào trong chậu tỷ lệ 1/10000, sau đó bổ sung lượng nước thích hợp và phân bón hóa học, trộn đều, gieo hạt *Echinochloa crus-galli*, *Monochoria vaginalis* và *Scirpus juncoides* và duy trì trong trạng thái được tưới ở chiều sâu nước 3 cm.

Bột hòa nước chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả trong Bảng 1 được điều chế trong các ví dụ điều chế được pha loãng bằng lượng nước thích hợp, cây lúa ở giai đoạn 2 lá được cấy cho đến giai đoạn 3,5 lá của *Echinochloa crus-galli*, và được xử lý bằng cách nhỏ giọt trong hóa chất trong lượng xác định bằng cách sử dụng pipet.

Sau khi xử lý trong 30 ngày trong nhà kính ở nhiệt độ khí quyển trung bình 30°C, hiệu quả diệt trừ cỏ của chúng được nghiên cứu.

Việc đánh giá hiệu quả diệt trừ cỏ được thực hiện bằng cách so sánh mức độ ức chế sự phát triển (%) với nhóm không được xử lý, trong khi đó việc đánh giá độc tính thực vật được thực hiện bằng cách so sánh mức độ ức chế sự phát triển (%) với trạng thái của nhóm bị diệt trừ hoàn toàn, và được đánh giá ở 11 mức độ được mô tả sau đây.

0 (số mũ): 0% đến dưới 10% (mức độ ức chế sự phát triển)

1: 10% đến dưới 20%

2: 20% đến dưới 30%

3: 30% đến dưới 40%

4: 40% đến dưới 50%

5: 50% đến dưới 60%

6: 60% đến dưới 70%

7: 70% đến dưới 80%

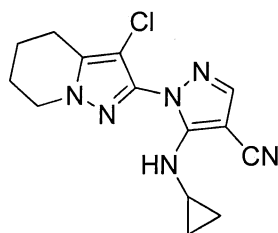
8: 80% đến dưới 90%

9: 90% đến dưới 100%

10: 100%

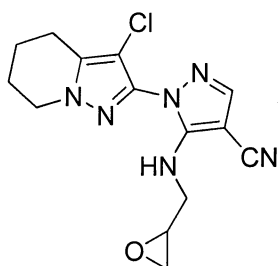
Kết quả được mô tả trong Bảng 2 dưới đây.

Hợp chất đối chứng 4.84 (được mô tả trong WO 94/08999)



Hợp chất 4.84

Hợp chất đối chứng 4.129 (được mô tả trong WO 94/08999)



Hợp chất 4.129

Bảng 2

Hợp chất	5 ^{g.i.} /10a					1 ^{g.i.} /10a				
	Echinochloa crus-galli	Scirpus juncoides	Monochoria vaginalis	Cây lúa		Echinochloa crus-galli	Scirpus juncoides	Monochoria vaginalis	Cây lúa	
1	10	8	9	1		9	8	8	0	
2	9	9	8	1		9	8	8	0	
3	8	7	8	0		8	7	7	0	
4	10	9	8	1		9	9	8	0	
5	10	9	9	1		9	9	8	0	
6	9	9	8	0		9	8	7	0	
8	9	7	8	0		9	7	7	0	
9	9	9	8	1		9	8	8	0	
10	9	9	9	1		9	8	8	0	
12	10	9	9	1		9	8	9	0	
13	9	8	8	1		9	8	8	0	
14	9	7	8	0		8	7	7	0	
114	9	8	9	0		9	7	8	0	
115	9	8	8	1		8	8	9	0	
147	9	8	9	0		8	7	7	0	
148	10	9	9	0		8	7	7	0	
158	9	7	9	0		8	7	8	0	
159	9	8	8	0		8	7	7	0	
185	10	9	10	1		10	9	10	0	
186	10	9	10	1		10	9	9	0	
4.84	5	3	4	2		3	2	3	0	
4.129	3	0	4	2		1	0	3	1	

2. Thử nghiệm xử lý đất trồng

Đất cánh đồng được nạp đồ vào trong chậu tỷ lệ 1/6000, sau đó gieo hạt *Digitaria ciliaris*, *Chenopodium album* và *Amaranthus retroflexus* và phủ bằng đất trồng.

Bột hòa nước chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả trong Bảng 1 thu được trong các ví dụ điều chế được pha loãng với nước đến lượng xác định của hóa chất và được phun đều lên trên mỗi lớp bề mặt đất trồng bằng cách sử dụng 10 lít (l) nước được phun trước khi cỏ mọc, sau đó gieo hạt.

Sau khi xử lý trong 30 ngày trong nhà kính ở nhiệt độ khí quyển trung bình 30°C, hiệu quả diệt trừ cỏ của chúng được xác định.

Việc đánh giá hiệu quả diệt trừ cỏ được thực hiện theo phương pháp tương tự như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Kết quả được mô tả trong Bảng 3.

Bảng 3

Hợp chất	10g ^{a.i.} /10a			5g ^{a.i.} /10a		
	<i>Digitaria ciliaris</i>	<i>Chenopodium album</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Digitaria ciliaris</i>	<i>Chenopodium album</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>
1	10	10	10	10	10	10
2	10	10	10	10	10	10
9	10	10	10	10	10	10
10	10	10	10	10	10	10
12	10	10	10	10	10	10
147	10	10	10	10	10	10
148	10	10	10	10	10	10
185	10	10	10	10	10	10
186	10	10	10	10	10	10
4.84	5	6	6	5	6	6
4.129	5	6	7	4	6	6

3. Thử nghiệm xử lý bề mặt lá cỏ

Đất trồng được đổ đầy vào trong chậu tỷ lệ 1/6000, sau đó gieo hạt *Digitaria ciliaris*, *Chenopodium album* và *Amaranthus retroflexus*, phủ bằng đất trồng, và nuôi trồng trong nhà kính ở nhiệt độ khí quyển trung bình 25°C.

Bột hòa tan chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả trong Bảng 1 thu

được trong các ví dụ điều chế được pha loãng với nước đến lượng xác định của hóa chất và được phun đều lên trên cỏ bằng cách sử dụng 15 lit của nước được phun khi *Digitaria ciliaris* đã phát triển đến giai đoạn 1 đến 2 lá.

Sau khi xử lý trong 3 tuần trong nhà kính ở nhiệt độ khí quyển trung bình 25°C, hiệu quả diệt trừ cỏ của chúng được xác định.

Việc đánh giá hiệu quả diệt trừ cỏ được thực hiện theo phương pháp tương tự như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Kết quả được mô tả trong Bảng 4.

Bảng 4

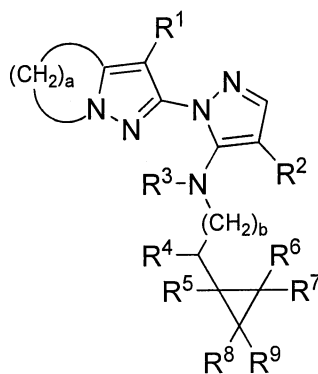
Hợp chất	10g ^{a.i.} /10a			5g ^{a.i.} /10a		
	<i>Digitaria ciliaris</i>	<i>Chenopodium album</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Digitaria ciliaris</i>	<i>Chenopodium album</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>
1	10	10	10	10	10	10
2	10	10	10	10	10	10
9	10	10	10	10	10	10
10	10	10	10	10	10	10
12	10	10	10	10	10	10
147	10	10	10	10	10	10
148	10	10	10	10	10	10
185	10	10	10	10	10	10
186	10	10	10	10	10	10
4.84	6	7	7	5	6	6
4.129	5	7	7	4	6	7

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, hợp chất trong có công thức (I) hữu dụng dùng làm thuốc diệt cỏ chống lại các loại thực vật gây hại vì hợp chất này có hiệu quả diệt cỏ rất tốt chống lại các loại thực vật không mong muốn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



công thức (I)

trong đó:

R^1 là nguyên tử halogen,

R^2 là nhóm xyano, nhóm nitro hoặc nguyên tử halogen,

R^3 là nguyên tử hydro, nhóm trifloaxetyl, nhóm pentafloropropionyl hoặc nhóm heptaflorobutenyl,

R^4 - R^9 có thể giống hoặc khác nhau và tùy từng trường hợp có thể là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_2 - C_6 alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_2 - C_6 alkynyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, hoặc nhóm phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 alkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp,

a nằm trong khoảng từ 3 đến 5, và

b nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

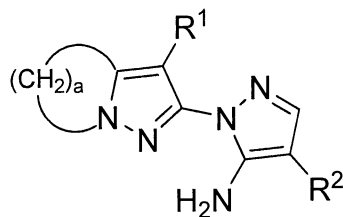
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom,

R^4 - R^9 có thể giống hoặc khác nhau và tùy từng trường hợp có thể là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_4 alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_2 - C_4 alkenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_2 - C_4 alkynyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, nhóm C_1 - C_4 alkoxy- C_2 - C_4 -alkyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, hoặc nhóm phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 alkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 alkoxy mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen phụ thuộc vào từng trường hợp, và

a là 4.

3. Phương pháp tổng hợp hợp chất theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng nguyên liệu đầu vào là hợp chất có công thức (II):



công thức (II)

trong đó:

R^1 là nguyên tử halogen,

R^2 là nhóm xyano, nhóm nitro hoặc nguyên tử halogen, và

a nằm trong khoảng từ 3 đến 5.

4. Chế phẩm diệt cỏ chứa một lượng có hiệu quả diệt cỏ của ít nhất một trong số hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2.

5. Chế phẩm diệt cỏ theo điểm 4, trong đó chế phẩm này còn chứa chất hỗ trợ dùng cho chế phẩm.

6. Phương pháp kiểm soát thực vật không mong muốn, phương pháp này bao gồm bước sử dụng một lượng hiệu quả của ít nhất một trong số hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2 hoặc chế phẩm diệt cỏ theo điểm 4 hoặc điểm 5 cho cây trồng không mong muốn hoặc sử dụng cho vị trí của cây trồng không mong muốn.