



(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)



1-0026939

(51)⁷ C07D 213/80; A01N 43/40; A01P 3/00 (13) B

(21) 1-2015-00396

(22) 02/04/2013

(86) PCT/JP2013/060061 02/04/2013

(87) WO 2014/006945 09/01/2014

(30) 2012-150421 04/07/2012 JP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/05/2015 326A

(73) AGRO-KANESHO CO., LTD. (JP)

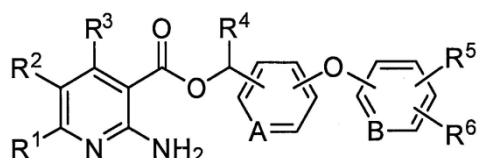
2-19, Akasaka 4-chome, Minato-ku, Tokyo 1070052, Japan

(72) Ryo AIZAWA (JP); Itaru OKADA (JP); Toshiki FUKUCHI (JP); Masahiro HATAMOTO (JP).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DẪN XUẤT ESTE CỦA AXIT 2-AMINONICOTINIC VÀ CHẤT DIỆT KHUẨN CHỨA DẪN XUẤT NÀY DƯỚI DẠNG HOẠT CHẤT

(57) Sáng chế đề xuất dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic và chất diệt khuẩn chứa các dẫn xuất este này dưới dạng hoạt chất. Hoạt chất có công thức [I]:



[I]

trong đó, R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₄ alkyl, R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₄ alkyl, R¹ và R² có thể được kết hợp cùng nhau để tạo thành mạch alkylen, R³ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₄ alkyl, R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm xyano hoặc nhóm C₁-C₄ alkyl, R⁵ và R⁶ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, nhóm C₁-C₄ alkylthio, nhóm C₁-C₄ alkylsulfinyl, nhóm C₁-C₄ alkylsulfonyl, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C₁-C₄ haloalkyl, nhóm C₁-C₄ haloalkoxy hoặc nhóm C₁-C₄ haloalkylthio, A và B độc lập là nhóm methin (CH) hoặc nguyên tử nitơ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic và chất diệt khuẩn chứa dẫn xuất này dưới dạng hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

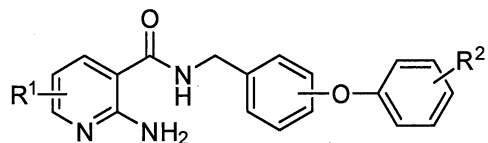
Trong lĩnh vực nông nghiệp và làm vườn, các loại chất diệt khuẩn khác nhau đóng vai trò kiểm soát nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác nhau đã được phát triển và được sử dụng trong thực tế.

Tuy nhiên, các hóa chất nông nghiệp thường được sử dụng phổ biến không thỏa mãn các yêu cầu cần thiết về tác dụng, phổ, hoạt tính còn dư của chúng và yêu cầu tương tự của chúng như các yêu cầu làm giảm tần suất ứng dụng, liều áp dụng và yêu cầu tương tự. Ngoài ra, có một vấn đề là xuất hiện vi khuẩn gây bệnh có tính kháng được phát triển cho các hóa chất nông nghiệp thường được sử dụng phổ biến. Ví dụ, trong ngành nuôi trồng rau, cây ăn quả, cây ra hoa, cây chè, lúa mạch hoặc lúa mì, cây lúa và các loại cây tương tự, ví dụ, các vi khuẩn gây bệnh khác nhau có tính kháng được phát triển đối với các loại chất diệt khuẩn khác nhau, như chất diệt khuẩn triazol, imidazol, pyrimidin, benzimidazol, dicarboximit, phenylamit, strobilurin và các chất tương tự xuất hiện trong các vùng khác nhau, và kiểm soát các vi khuẩn gây bệnh cho cây có tính kháng này ngày càng khó khăn hơn trong từng năm. Do đó, liên tục có nhu cầu phát triển các hóa chất nông nghiệp mới, mà thể hiện tác dụng kiểm soát đủ đối với các loại vi khuẩn gây bệnh khác nhau có tính kháng phát triển đối với chất diệt khuẩn thường được sử dụng trong nông nghiệp và làm vườn, ngay cả ở liều lượng thấp, và có ảnh hưởng bất lợi ít hơn đến môi trường.

Để phù hợp với các nhu cầu này, các chất diệt khuẩn mới khác nhau đã được đề xuất, nhưng chúng không thỏa mãn được tính cần thiết đối với các nhu cầu được mô tả ở trên.

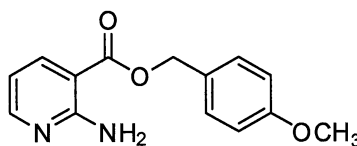
Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ dẫn xuất carboxamit có hoạt tính diệt vi khuẩn và có công thức cấu tạo dưới đây. Tuy nhiên, hợp chất được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1 có

liên kết carboxamit ở vị trí 3 trong vòng pyridin, nhưng không có liên kết este.



(Tài liệu sáng chế 1)

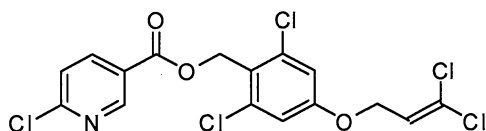
Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ dẫn xuất este dưới đây có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin là hợp chất phản ứng trung gian (trang 265, Ví dụ 35, Hợp chất số 757). Tuy nhiên, hợp chất này có nhóm metoxy, chứ không phải nhóm phenoxy. Hơn nữa, hợp chất này được bộc lộ chỉ để làm hợp chất trung gian trong sản xuất hợp chất có hoạt tính diệt vi khuẩn.



(Tài liệu sáng chế 2, được tính)

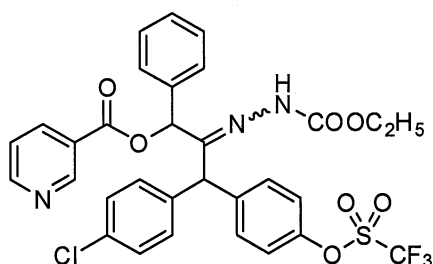
Tài liệu sáng chế từ 3 đến 6 bộc lộ, hợp chất được tổng hợp cụ thể, dẫn xuất của este không có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin dưới đây. Đối với các ví dụ điển hình về chúng, hợp chất dưới đây được nêu làm ví dụ. Tài liệu này bộc lộ rằng các hợp chất này có hoạt tính trừ sâu hoặc hoạt tính diệt cỏ, nhưng nó không bộc lộ một chút nào về các hợp chất có hoạt tính diệt vi khuẩn bất kỳ này.

Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 43, hợp chất số 1.59). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 3 đề cập đến việc sử dụng làm thuốc trừ sâu, nhưng không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin.



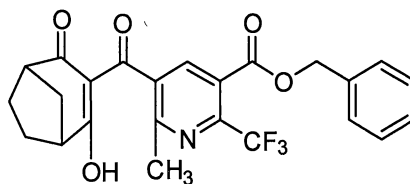
(Tài liệu sáng chế 3, hoạt tính trừ sâu)

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 33, hợp chất 270 và 271). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 4 đề cập đến việc sử dụng làm thuốc trừ sâu, nhưng không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin.



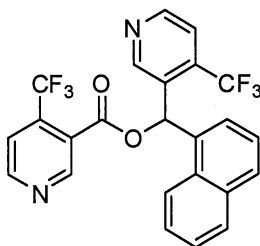
(Tài liệu sáng chế 4, hoạt tính trừ sâu)

Tài liệu sáng chế 5 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 78, hợp chất số 1.3717). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 5 đề cập đến việc sử dụng làm thuốc diệt cỏ, nhưng không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin.



(Tài liệu sáng chế 5, hoạt tính diệt cỏ)

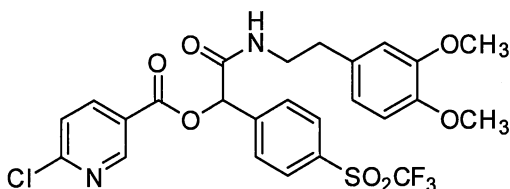
Tài liệu sáng chế 6 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 42, hợp chất số 229). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 6 đề cập đến việc sử dụng làm thuốc diệt cỏ, nhưng không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin.



(Tài liệu sáng chế 6, hoạt tính diệt cỏ)

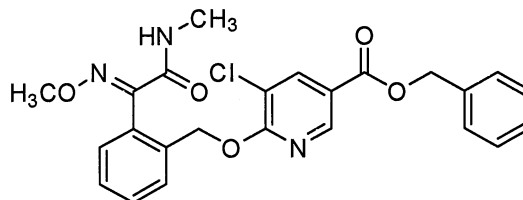
Hơn nữa, tài liệu sáng chế 7 hoặc tài liệu sáng chế 8 bộc lộ, dưới dạng hợp chất đặc trưng có sẵn hoạt tính diệt vi khuẩn, hợp chất dưới đây.

Cụ thể, tài liệu sáng chế 7 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 50, hợp chất số 48). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 7 không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 trong vòng pyridin.



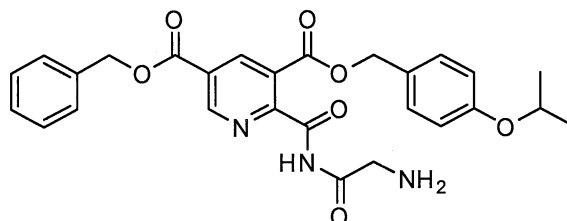
(Tài liệu sáng chế 7, hoạt tính diệt vi khuẩn)

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 8 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 40, hợp chất số 22). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 8 không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin.



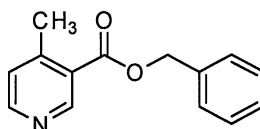
(Tài liệu sáng chế 8, hoạt tính diệt vi khuẩn)

Mặt khác, tài liệu sáng chế từ 9 đến 14 bộc lộ cụ thể hợp chất dưới đây có sẵn được tính. Chi tiết, tài liệu sáng chế 9 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 42, ví dụ 186). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 9 không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin. Ngoài ra, hợp chất trong tài liệu sáng chế 9 chỉ được bộc lộ dưới dạng chất có hoạt tính được.



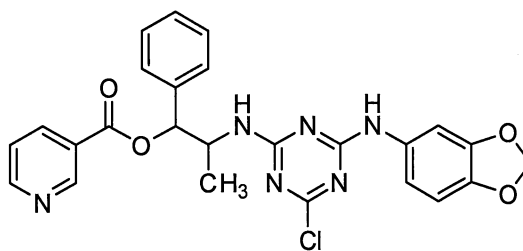
(Tài liệu sáng chế 9, hoạt tính được)

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 10 bộc lộ cụ thể hợp chất dưới đây (trang 32, hợp chất bên phải trong sơ đồ phản ứng của bước 3). Tuy nhiên, hợp chất này chỉ được bộc lộ làm hợp chất trung gian phản ứng, và tài liệu sáng chế 10 không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin.



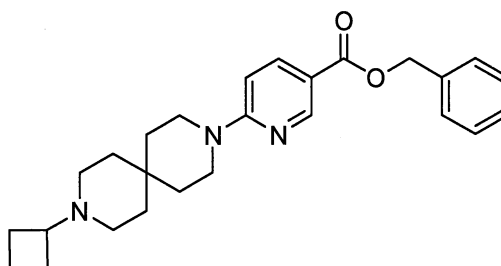
(Tài liệu sáng chế 10, hoạt tính được)

Tài liệu sáng chế 11 bộc lộ hợp chất dưới đây là pro-3-nicotinoyl (trang 17). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 11 không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin. Ngoài ra, hợp chất trong tài liệu sáng chế 11 chỉ được bộc lộ dưới dạng chất có hoạt tính được.



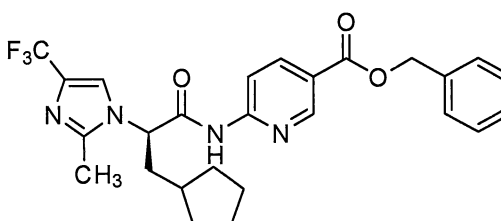
(Tài liệu sáng chế 11, hoạt tính được)

Tài liệu sáng chế 12 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 51, E bước 1). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 11 bộc lộ hợp chất này chỉ làm hợp chất trung gian, nhưng không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin. Ngoài ra, hợp chất trong tài liệu sáng chế 11 chỉ được bộc lộ dưới dạng chất có hoạt tính được.



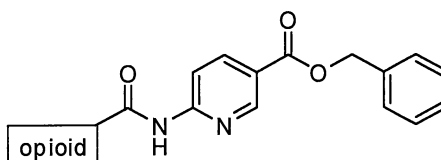
(Tài liệu sáng chế 12, hoạt tính được)

Tài liệu sáng chế 13 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 56 (I-17b)). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 13 không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin. Ngoài ra, hợp chất trong tài liệu sáng chế 13 chỉ được bộc lộ dưới dạng chất có hoạt tính được.



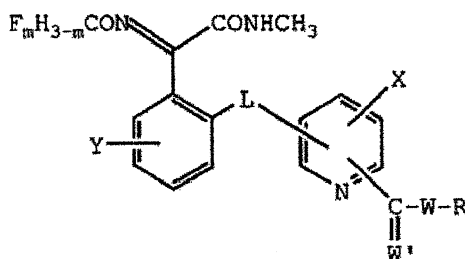
(Tài liệu sáng chế 13, hoạt tính được)

Tài liệu sáng chế 14 bộc lộ hợp chất dưới đây (trang 93, sơ đồ tổng hợp). Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 13 bộc lộ hợp chất này chỉ làm hợp chất trung gian, nhưng không bộc lộ hợp chất có nhóm amino ở vị trí 2 của vòng pyridin. Ngoài ra, hợp chất trong tài liệu sáng chế 13 chỉ được bộc lộ dưới dạng chất có hoạt tính được.



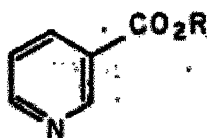
(Tài liệu sáng chế 14, hoạt tính được)

Tài liệu sáng chế 15 bộc lộ hợp chất 2-metoxylimino-2-(pyridinyl-oxymetyl) phenyl axetamit theo công thức sau đây và ứng dụng của chúng trong chế phẩm diệt nấm.



Tài liệu phi sáng chế 1 đề cập đến chất có hoạt tính được mà được sử dụng làm chất trị liệu đối với bệnh Chagas. Tài liệu phi sáng chế 1 bộc lộ hợp chất có hoạt tính được có khung phân tử phenoxybenzyloxy. Tuy nhiên, tài liệu phi sáng chế 1 không bộc lộ hợp chất có khung phân tử này mà axit 2-aminonicotinic được đưa vào.

Tài liệu phi sáng chế 2 bộc lộ este của axit nicotin theo công thức sau đây với R là nhóm C₃-C₉ alkyl dưới dạng thuốc diệt khuẩn và thuốc diệt nấm.



Các tài liệu trong tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP-A-2010-083861

Tài liệu sáng chế 2: WO2008/082490

Tài liệu sáng chế 3: WO2004/056735

Tài liệu sáng chế 4: WO2002/002515

Tài liệu sáng chế 5: WO2000/015615

Tài liệu sáng chế 6: JP-A-2004-051628

Tài liệu sáng chế 7: WO1994/029267

Tài liệu sáng chế 8: WO1998/033772

Tài liệu sáng chế 9: EP1995-650961

Tài liệu sáng chế 10: WO1998/057946

Tài liệu sáng chế 11: WO2003/101980

Tài liệu sáng chế 12: WO2007/133561

Tài liệu sáng chế 13: WO2010/029461

Tài liệu sáng chế 14: WO2011/083304

Tài liệu sáng chế 15: WO1998/33772

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, page 1826 (2000)

Tài liệu phi sáng chế 2: Tabata, Takeo: "Nicotine acid esters as a bactericide and fungicide" XP-002157344, được lấy ra từ DATABASE Chemical Abstracts, số gia nhập 80-129249.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

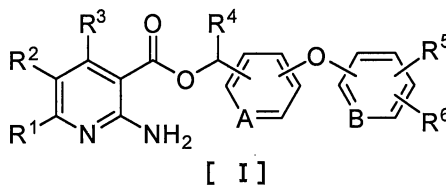
Vấn đề được giải quyết

Sáng chế đề xuất hợp chất mới hữu ích để kiểm soát rất nhiều loại vi khuẩn khác nhau, và cụ thể là, đề xuất hợp chất thể hiện tác dụng kiểm soát cao đối với nhiều loại vi khuẩn khác nhau thể hiện tính kháng đối với các chất diệt khuẩn thông thường, cũng như đề xuất hợp chất mà cũng thể hiện tác dụng ở liều lượng thấp, và do đó có độ an toàn cao với các vấn đề ít nghiêm trọng hơn như độc tính còn dư, ô nhiễm môi trường và các vấn đề tương tự.

Phương thức để giải quyết vấn đề

Tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu để giải quyết vấn đề nêu trên, và kết quả là, đã nhận thấy rằng dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic được xác định bởi công thức dưới đây thể hiện các đặc tính mà có thể thỏa mãn các nhu cầu trên, và do đó hoàn thiện được sáng chế.

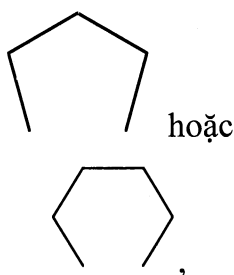
Tức là, sáng chế đề cập đến dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic có công thức [I]:



(trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_4 alkyl, hoặc R^1 và R^2 được kết hợp cùng nhau để tạo thành nhóm dưới đây:



R^3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl,

R^4 là nguyên tử hydro, nhóm xyano hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl,

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_4 alkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 alkylthio, nhóm C_1 - C_4 alkylsulfinyl, nhóm C_1 - C_4 alkylsulfonyl, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_4 haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy hoặc nhóm C_1 - C_4 haloalkylthio,

A và B độc lập là nhóm methin (CH) hoặc nguyên tử nitơ (trong bản mô tả này được gọi là “hợp chất theo sáng chế”), cũng như chất diệt khuẩn có chứa thành phần tương tự dưới dạng hoạt chất.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng hoàn hảo đối với rất nhiều loại vi khuẩn khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương án để thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức [I], nhóm C_1 - C_4 alkyl

được thể hiện bằng R^1 , R^2 , R^3 , R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl và các hợp chất tương tự. Nguyên tử halogen được thể hiện bằng R^5 và R^6 bao gồm, ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom và nguyên tử iot.

Các nhóm C_1 - C_4 alkoxy được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy và nhóm tert-butoxy.

Các nhóm C_1 - C_4 alkylthio được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm methylthio, nhóm ethylthio, nhóm n-propylthio, nhóm isopropylthio, nhóm n-butylthio, nhóm isobutylthio, nhóm sec-butylthio, và nhóm tert-butylthio.

Các nhóm C_1 - C_4 alkylsulfinyl được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm methylsulfinyl, nhóm etylsulfinyl, nhóm n-propylsulfinyl, nhóm isopropylsulfinyl, nhóm n-butylsulfinyl, nhóm isobutylsulfinyl, nhóm sec-butylsulfinyl, và nhóm tert-butylsulfinyl.

Các nhóm C_1 - C_4 alkylsulfonyl được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm methylsulfonyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm n-propylsulfonyl, nhóm isopropylsulfonyl, nhóm n-butylsulfonyl, nhóm isobutylsulfonyl, nhóm sec-butylsulfonyl và nhóm tert-butylsulfonyl.

Các nhóm C_1 - C_4 haloalkyl được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm monoflometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm monoclometyl, nhóm diclometyl, nhóm triclometyl, nhóm monobrommetyl, nhóm dibrommetyl, nhóm tribrommetyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2,2-difloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm 2-clo-2,2-difloetyl, nhóm 1-cloetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm 2,2-dicloetyl, nhóm 2,2,2-tricloetyl, nhóm 1-brometyl, nhóm 2-brometyl, nhóm 2,2-dibrometyl, nhóm 2,2,2-tribrometyl, nhóm 2-iotetyl, nhóm pentaflloetyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-clopropyl, nhóm 3-brompropyl, nhóm 1,3-diflo-2-propyl, nhóm 3,3,3-triflopropyl, nhóm 1,3-diclo-2-propyl, nhóm 1,1,1-triflo-2-propyl, nhóm 1-clo-3-flo-2-propyl, nhóm 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propyl, nhóm 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-clo-2-propyl, nhóm 2,2,3,3,3-pentafllopropyl, nhóm heptaflloisopropyl, nhóm heptafllo-n-propyl, nhóm 4-flobutyl, nhóm 4,4,4-triflobutyl, nhóm nonaflo-n-butyl, và nhóm nonaflo-2-butyl.

Các nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm

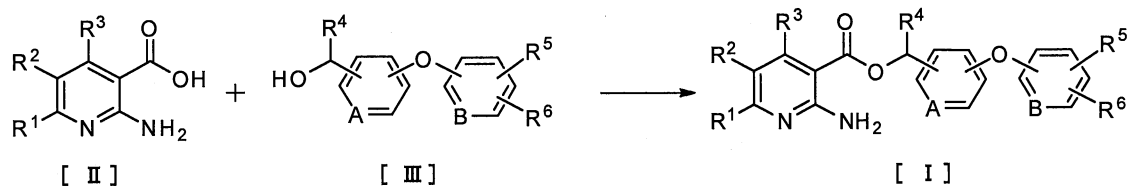
monofloetoxo, nhóm difloetoxo, nhóm trifloetoxo, nhóm monocloetoxo, nhóm dicloetoxo, nhóm tricloetoxo, nhóm monobrometoxo, nhóm dibrometoxo, nhóm tribrometoxo, nhóm 1-floetoxo, nhóm 2-floetoxo, nhóm 2,2-difloetoxo, nhóm 2,2,2-trifloetoxo, nhóm 2-clo-2,2-difloetoxo, nhóm 1-cloetoxo, nhóm 2-cloetoxo, nhóm 2,2-dicloetoxo, nhóm 2,2,2-tricloetoxo, nhóm 1-brometoxo, nhóm 2-brometoxo, nhóm 2,2-dibrometoxo, nhóm 2,2,2-tribrometoxo, nhóm 2-iotetoxo, nhóm pentaflorotoxo, nhóm 3-flopropoxy, nhóm 3-clopropoxy, nhóm 3-brompropoxy, nhóm 1,3-diflo-2-propoxy, nhóm 3,3,3-triflopropoxy, nhóm 1,3-diclo-2-propoxy, nhóm 1,1,1-triflo-2-propoxy, nhóm 1-clo-3-flo-2-propoxy, nhóm 1,1,1,3,3,3-hexaflor-2-propoxy, nhóm 1,1,1,3,3,3-hexaflor-2-clo-2-propoxy, nhóm 2,2,3,3,3-pentaflorpropoxy, nhóm heptaflorisopropoxy, nhóm heptaflor-n-propoxy, nhóm 4-flobutoxy, nhóm 4,4,4-triflobutoxy, nhóm nonaflor-n-butoxy, và nhóm nonaflor-2-butoxy.

Nhóm haloalkylthio được thể hiện bằng R^5 và R^6 gồm, ví dụ, nhóm monoflometylthio, nhóm diflometylthio, nhóm triflometylthio, nhóm monoclometylthio, nhóm diclometylthio, nhóm tricloetylthio, nhóm monobrommetylthio, nhóm dibrommetylthio, nhóm tribrommetylthio, nhóm 1-floetylthio, nhóm 2-floetylthio, nhóm 2,2-difloetylthio, nhóm 2,2,2-trifloetylthio, nhóm 2-clo-2,2-difloetylthio, nhóm 1-cloetylthio, nhóm 2-cloetylthio, nhóm 2,2-dicloetylthio, nhóm 2,2,2-tricloetylthio, nhóm 1-brometylthio, nhóm 2-brometylthio, nhóm 2,2-dibrometylthio, nhóm 2,2,2-tribrometylthio, nhóm 2-iotetylthio, nhóm pentafloretylthio, nhóm 3-flopropylthio, nhóm 3-clopropylthio, nhóm 3-bromopropylthio, nhóm 1,3-diflo-2-propylthio, nhóm 3,3,3-triflopropylthio, nhóm 1,3-diclo-2-propylthio, nhóm 1,1,1-triflo-2-propylthio, nhóm 1-clo-3-flo-2-propylthio, nhóm 1,1,1,3,3,3-hexaflor-2-propylthio, nhóm 1,1,1,3,3,3-hexaflor-2-clo-2-propylthio, nhóm 2,2,3,3,3-pentaflorpropylthio, nhóm heptaflorisopropylthio, nhóm heptaflor-n-propylthio, nhóm 4-flobutylthio, nhóm 4,4,4-triflobutylthio, nhóm nonaflor-n-butylthio, và nhóm nonaflor-2-butylthio.

Hơn nữa, R^4 là nguyên tử hydro, nhóm xyano hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl, và ví dụ về nhóm C_1 - C_4 alkyl gồm nhóm alkyl được thể hiện bằng R^1 , R^2 , R^3 , R^5 và R^6 .

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất mới chưa được bộc lộ trong các tài liệu bất kỳ trong tình trạng kỹ thuật và có thể được tạo ra, ví dụ, theo sơ đồ phản ứng dưới đây từ hợp chất ban đầu đã biết.

Sơ đồ phản ứng



(trong đó, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A và B được định nghĩa giống như trong công thức [I] nêu trên).

Dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức chung [I] theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách cho dẫn xuất của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức chung [II] phản ứng với dẫn xuất rượu được thể hiện bằng công thức chung [III] trong dung môi trong điều kiện có mặt chất ngưng tụ và bazơ.

Hợp chất [II] và [III] ở đây là hợp chất hoặc các hợp chất đã biết có thể được tổng hợp dễ dàng từ hợp chất đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan.

Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20°C đến 120°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C, thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,2 giờ đến 24 giờ, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ. Dẫn xuất của rượu phenoxybenzyl được thể hiện bằng công thức chung [III] được sử dụng trong khoảng thông thường nằm trong khoảng từ 1 đến 5 lần theo mol, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5 lần theo mol trên mỗi dẫn xuất của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức chung [II].

Ví dụ về chất ngưng tụ được sử dụng trong phản ứng gồm, ví dụ, diethyl phosphoxyanidat (DEPC), cacbonyldiimidazol (CDI), 1,3-dioxyclohexylcarbodiimitt (DCC), 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua, cloroformat, và 2-clo-1-metylpyridini iodua và dạng tương tự, và lượng chất ngưng tụ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 3 lần theo mol, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5 lần theo mol trên mỗi dẫn xuất của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức chung [II].

Bazơ gồm, ví dụ, bazơ vô cơ như natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri bicacbonat và kali bicacbonat; axetat như natri axetat và kali axetat; alkoxit kim loại như kali t-butoxit, natri metoxit, natri ethoxit; amin bậc ba như

triethylamin, diisopropyletylamin và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en; hợp chất thơm có chứa N như pyridin và dimethylaminopyridin. Lượng bazơ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 lần theo mol, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 2 lần theo mol trên một mol dẫn xuất của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức chung [II].

Dung môi có thể hoặc không thể được sử dụng trong phản ứng, nhưng nếu dung môi được sử dụng, thì dung môi không bị giới hạn cụ thể chừng nào nó không ức chế đáng kể phản ứng. Các loại dung môi khác nhau có thể được sử dụng và các ví dụ thích hợp. Dung môi được sử dụng gồm, ví dụ, ete mạch hoặc ete vòng như dimetyl ete, dietyl ete, diisopropyl ete, dibutyl ete, tetrahydrofuran và dioxan; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform và cacbon tetraclorea; nitril như axetonitril; este như metyl axetat, etyl axetat và butyl axetat; dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimethylsulfoxit và 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon. Các dung môi trơ này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp của chúng.

Sau khi phản ứng, hợp chất mục tiêu có thể được phân lập dễ dàng từ hệ phản ứng có chứa nó bằng phương pháp thông thường. Hợp chất mục tiêu có thể được điều chế bằng cách tinh chế nó, ví dụ, kết tinh lại, bằng phương pháp sắc ký cột.

Dẫn xuất của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức chung [II] được sử dụng trong phản ứng có thể được tổng hợp dễ dàng từ hợp chất đã biết, ví dụ, theo phương pháp được bộc lộ trong JP-A-2010-083861 (Tài liệu sáng chế 1).

Dẫn xuất rượu được thể hiện bằng công thức chung [III] được sử dụng trong phản ứng có thể được tổng hợp dễ dàng từ hợp chất đã biết, ví dụ, theo phương pháp được bộc lộ trong Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, page 1826 (2000) (Tài liệu phi sáng chế 1).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát bệnh của, cây ăn quả, ví dụ, cây bơ, cây mai, cây vả, cây cam iyokan, cây hoa mơ Nhật Bản, cây cam quýt Satsuma, cây anh đào, cây hồng, cây kabosu, cây kiwi, cây mận, cây lê, cây cam quýt Tankan, cây cam quýt Dekopon, cây lê châu Á, cây cam mùa hè, cây xuân đào, cây cam ofsaku, cây đu đủ, cây Loquat, cây nho, cây bưởi, cây xoài, cây đào, cây chanh tây, cây táo, cây chanh và các loại cây tương tự: các loại hạt, ví dụ, lúa mạch, lúa mì, lúa Paddy,

ngô, adlay, lúa mạch đen, "Okabo" (lúa được trồng trên cánh đồng khô) và các loại hạt tương tự; khoai tây, ví dụ, khoai tây ngọt, khoai tây, khoai sọ, khoai mỡ và các loại khoai tương tự; rau, ví dụ, đậu adzuki, đậu tây, đậu, mướp tây, củ cải, bí đỏ, bắp cải, dưa leo, nguru bàng, đậu đũa, dưa tây vàng, dưa hấu, cần tây, đậu tằm, củ cải, đậu tương, hành tây, củ cải đường, hạt tiêu, bầu sấp, cà chua, cà tím, mướp đắng, cà rốt, tỏi tây, bắp cải Trung Quốc, rau mùi tây, ớt chuông, dưa chuột xoắn, dưa, rau diếp và loại cây tương tự; cây trồng công nghiệp thời vụ, ví dụ, mía, lớp đất có cỏ, cây thuốc lá, chè, hạt cải dầu, cây hoa bia và loại cây tương tự; cây ra hoa, ví dụ, cây hoa đĩa, cây cảm chướng, hoa đồng tiền, hoa cúc Gazania, hoa cúc, hoa mồm chó, hoa cúc xu xi, hóa xác pháo, cây xà phòng lâu năm, hạt đậu ngọt, hoa Salem, hoa tử linh lan, hoa thực dược, cây Timothy, yến, cỏ cây khô sâm, cỏ roi ngựa, hoa hướng dương, hoa hồng, thu hải đường, cây dã yên thảo, cây trạng nguyên, tử đinh hương, cây khổ sâm, hương thảo và các loại cây tương tự; cây, ví dụ, cây keo, cây thích, cây sồi vạn niên thanh, gỗ Katsura, cây hồng, cây keyaki, cây anh đào, hạt dẻ ngựa, cây đỗ quyên, cây trà, cây sồi, cây dương tía, và cây liễu.

Bệnh được điều trị gồm nấm gây bệnh ở cây, vi khuẩn và khuẩn tia, và cụ thể gồm, *Pyricularia oryzae*, *Cochliobolus miyabeanus*, *Rhizoctonia solani*, *Burkholderia glumae*, *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, *Acidovorax avenae* subsp. *avenae*, *Erinia ananas*, *Pseudomonas fuscovaginae*, *Burkholderia plantarii* và loại cây tương tự lúa; *Erysiphe graminis*, *Gibberella zeae*, *Puccinia striiformis*, *P. graminis*, *P. recondita*, *P. hordei*, *Typhula* sp., *Micronectriella nivalis*, *Ustilago tritici*, *U. nuda*, *Tilletia caries*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Rhynchosporium secalis*, *Septoria tritici*, *Leptosphaeria nodorum*, *Pyrenophora teres*, *Helminthosporium zonatum* Ikata, *Pseudomonas syringae* pv. *japonica* và loại cây tương tự lúa mạch hoặc lúa mì; *Diaporthe citri*, *Elsinoe fawcetti*, *Penicillium digitatum*, *P. italicum*, *Phytophthora citrophthora*, *P. nicotianae*, *Phyllosticta citricarpa*, *Xanthomonas campestris* pv. *citri* và loại cây tương tự cam quýt; *Monilinia mali*, *Valsa mali*, *Podosphaera leucotricha*, *AlteARNria mali*, *Venturia inaequalis*, *Mycosphaerella pomi*, *Colletotrichum acutatum*, *Botryosphaeria berengeriana*, *Gymnosporangium yamadae*, *Monilinia fructicola* và loại cây tương tự táo; *Venturia nashicola*, *V. pirina*, *Alternaria kikuchiana*, *Gymnosporangium haraeae*, *Monilinia fructigena* và loại cây tương tự lê châu á;

Monilinia fructicola, *Cladosporium carpophilum*, *Phomopsis* sp., *Xanthomonas campestris* pv. *pruni* và loại cây tương tự đào; *Elsinoe ampelina*, *Colletotrichum acutatum*, *Uncinula necator*, *Phakopsora ampelopsidis*, *Guignardia bidwellii*, *Plasmopara viticola*, *Monilinia fructigena*, *Cladosporium viticolum*, *Agrobacterium vitis* và loại cây tương tự nho; *Gloeosporium kaki*, *Cercospora kaki*, *Mycosphaerella nawae* và loại cây tương tự hồng vàng; *Cercospora kikuchii*, *Elsinoe glycines*, *Diaportheolorum* var. *sojae*, *Pseudomonas savastanoi* pv. *glycinea*, *Xanthomonas campestris* pv. *glycines* và loại cây tương tự đậu tương; *Colletotrichum lindemthianum*, *Pseudomonas savastanoi* pv. *phaseolicola*, *Xanthomonas campestris* pv. *phaseoli* và loại tương tự của đậu tây; *Cercospora personata*, *Cercospora arachidicola* và loại cây tương tự đậu phụng; *Erysiphe pisi* và loại cây tương tự đậu Hà lan; *Colletotrichum lagenarium*, *Sphaerotheca fuliginea*, *Oidiopsis taurica*, *Didymella bryoniae*, *Fusarium oxysporum*, *Pseudoperonospora cubensis*, *Phytophthora* sp., *Pythium* sp., *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*, *Xanthomonas campestris* pv. *cucuribitae* và loại cây tương tự chanh; *Alternaria solani*, *Cladosporium fulvum*, *Phytophthora infestans*, *Ralstonia solanacearum*, *Clavibacter michiganense* subsp. *michiganense*, *Pseudomonas corrugata*, *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* và loại cây tương tự cà chua; *Phomopsis vexans*, *Erysiphe cichoracearum*, *Ralstonia solanacearum* và loại cây tương tự cà; *Alternaria japonica*, *Cercospora brassicae*, *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*, *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*, *Pseudomonas syringae* pv. *marginalis* và loại tương tự của rau thuộc họ *Cruciferae*; *Puccinia allii* và loại tương tự của tỏi tây; *Alternaria solani*, *Phytophthora infestans*, *Rhizoctonia solani*, *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*, *Erwinia carotovora* subsp. *atroseptica*, *Ralstonia solanacearum*, *Streptomyces scabies*, *Streptomyces acidiscabies* và loại tương tự của khoai tây; *Sphaerotheca humuli*, *Ralstonia solanacearum*, *Pseudomonas marginalis* pv. *marginalis*, *Xanthomonas campestris*, *Xanthomonas fragariae* và loại cây tương tự dâu tây; *Exobasidium reticulatum*, *Elsinoe leucospila*, *Pseudomonas syringae* pv. *theae*, *Ralstonia solanacearum*, *Xanthomonas campestris* pv. *theicola* và loại cây tương tự chè; *Alternaria longipes*, *Erysiphe cichoracearum*, *Colletotrichum tabacum*, *Peronospora tabacina*, *Phytophthora nicotianae*, *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* và loại cây tương tự thuốc lá ; *Cercospora beticola*, *Aphanomyces cochliodes* và loại cây tương tự

củ cải đường; *Alternaria dauci*, *Rhizobacter dauci*, *Streptomyces scabies of carrot*; *Diplocarpon rosae*, *Sphaerotheca pannosa*, *Agrobacterium tumefaciens* và loại cây tương tự hoa hồng; *Septoria chrysanthemi-indici*, *Puccinia horiana*, *Agrobacterium tumefaciens* và loại cây tương tự hoa cúc; *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum* và loại tương tự của các cây trồng thời vụ khác nhau, nhưng bệnh không bị giới hạn ở loại vi khuẩn được mô tả ở trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong rất nhiều loại chế phẩm khác nhau. Để điều chế các loại chế phẩm này, rất nhiều loại tá dược diệt loài gây hại thông thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật về chất diệt khuẩn trong nông nghiệp và ngành làm vườn có thể được sử dụng một cách thích hợp. Chế phẩm chứa chất diệt khuẩn trong nông nghiệp và ngành làm vườn gồm, ví dụ, dịch cô nhũ hóa được, thuốc bột hòa nước, hạt có thể phân tán trong nước, bột có thể hòa tan trong nước, chất cô đặc hòa tan, bột bụi, huyền phù đậm đặc (chất có thể chảy), chất có thể chảy khô, hạt mịn, hạt, viên nén, dung dịch dầu, chất nổ đẩy và sol khí. Tất nhiên, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp làm hoạt chất.

Chất bổ trợ diệt loài gây hại này có thể được sử dụng với các mục đích khác nhau, ví dụ, để cải thiện tác dụng của chất diệt khuẩn trong nông nghiệp và ngành làm vườn, để cải thiện độ ổn định và độ phân tán. Chất bổ trợ diệt loài gây hại gồm, ví dụ, chất mang (chất pha loãng), chất có khả năng tăng cường bám dính, chất nhũ hóa, chất có khả năng tăng cường bám dính ướt, chất phân tán và chất phân hủy. Các chất mang lỏng gồm, nước, hydrocacbon thơm như toluen và xylen, rượu như metanol, butanol và glycol, keton như axeton, amit như dimetylformamit, sulfoxit như dimetylsulfoxit, metylnaphtalen, xyclohexan, dầu động vật và dầu thực vật và axit béo. Ngoài ra, chất mang rắn gồm, đất sét, caolan, bột talc, diatomit, silic dioxit, canxi cacbonat, montmorillonit, bentonit, fenspat, thạch anh, nhôm oxit, mùn cưa, nitroxenluloza, tinh bột và gôm arabic.

Để làm chất nhũ hóa và chất phân tán, hạt hoạt động bề mặt thông thường có thể được sử dụng, và chúng gồm, chất hoạt động bề mặt anion như rượu natri sulfat cao hơn, stearyl trimetyl amoni clorua, polyoxyetylen alkyl phenyl ete và lauryl betain; chất hoạt động bề mặt cation; chất hoạt động bề mặt không ion và chất hoạt động bề mặt lưỡng tính. Ngoài ra, chất có khả năng tăng cường bám dính; chất có khả năng tăng

cường bám dính ướt như dialkyl sulfosuxinat; chất kết dính như carboxymetyl xenluloza và rượu polyvinyl; chất phân hủy như natri lignosulfonat và natri lauryl sulfat có thể được sử dụng.

Lượng hợp chất theo sáng chế chứa trong chất diệt khuẩn trong nông nghiệp và ngành làm vườn dưới dạng hoạt chất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 99,5% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 90% khối lượng. Lượng thích hợp có thể được xác định trên cơ sở các điều kiện khác nhau như loại chế phẩm và các phương pháp ứng dụng. Chất diệt khuẩn trong nông nghiệp và ngành làm vườn có thể được điều chế sao cho nó chứa hoạt chất với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng trong trường hợp bột bụi, nằm trong khoảng từ 1 đến 90% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 80% khối lượng trong trường hợp thuốc bột hòa nước và nằm trong khoảng từ 1 đến 90% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 40% khối lượng trong trường hợp dịch cô nhũ hóa được.

Trong trường hợp dịch cô nhũ hóa được, ví dụ, dịch cô nhũ hóa được có thể được điều chế bằng cách trộn dung môi và chất hoạt động bề mặt với hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, và sau đó chất cô đặc có thể được pha loãng đến nồng độ định trước bằng nước nhờ ứng dụng phương pháp sử dụng. Trong trường hợp thuốc bột hòa nước, hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, chất mang rắn và chất hoạt động bề mặt được trộn để thu được chất cô đặc lỏng, và sau đó chất cô đặc có thể được pha loãng đến nồng độ định trước bằng nước nhờ ứng dụng phương pháp sử dụng. Trong trường hợp bột bụi, hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, chất mang rắn được trộn và hỗn hợp tạo thành có thể được ứng dụng, và trong trường hợp là hạt, hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, chất mang rắn, chất hoạt động bề mặt được trộn và được tạo hạt để thu được chế phẩm có thể được ứng dụng. Tuy nhiên, trong trường hợp này, các phương pháp điều chế các chế phẩm trên không bị giới hạn ở các phương pháp được nêu trên đây và chúng có thể được lựa chọn thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan phụ thuộc vào loại hoạt chất và mục đích ứng dụng mà không tách rời khỏi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

Chất diệt khuẩn trong nông nghiệp và ngành làm vườn còn có thể chứa hoạt chất tùy ý như chất diệt khuẩn khác, chất diệt côn trùng, chất diệt ve, thuốc diệt cỏ, chất điều

chính sinh trưởng thực vật, phân bón và chất điều hòa đất và dạng tương tự có thể được trộn cùng với hợp chất theo sáng chế dưới dạng hoạt chất. Các phương pháp ứng dụng chất diệt khuẩn có chứa hợp chất này không bị giới hạn cụ thể và các phương pháp ứng dụng có thể được sử dụng gồm, chất phun lá, chất phun vào đất, chất tạo khói trong các thiết bị và chất tạo khói thân. Ví dụ, trong trường hợp chất phun lá, dung dịch ở khoảng nồng độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 phần triệu, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 500 phần triệu có thể được sử dụng với lượng áp dụng của, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến 700 lít trên 10 A. Trong trường hợp chất phun vào đất, dung dịch ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 phần triệu có thể được sử dụng với lượng áp dụng của từ khoảng 0,1 đến 1 lít trên 1m².

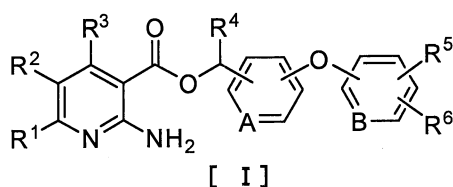
Ví dụ thực hiện sáng chế

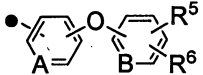
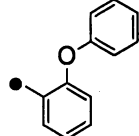
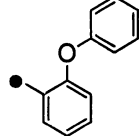
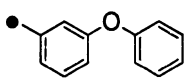
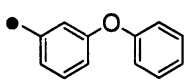
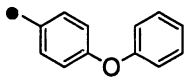
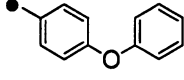
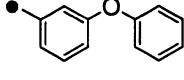
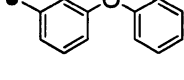
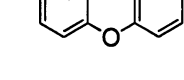
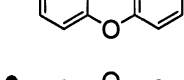
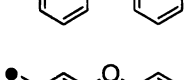
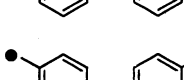
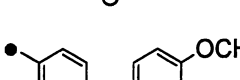
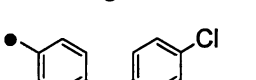
Dưới đây, sáng chế sẽ được bộc lộ chi tiết hơn bằng các ví dụ, ví dụ điều chế và ví dụ thử nghiệm, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ, ví dụ điều chế và ví dụ thử nghiệm này, nhưng được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ.

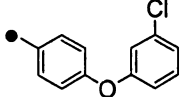
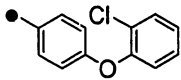
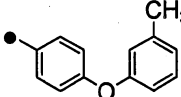
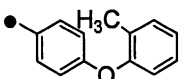
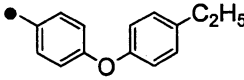
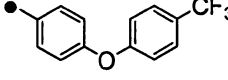
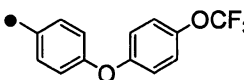
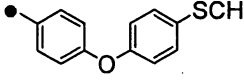
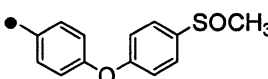
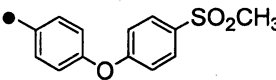
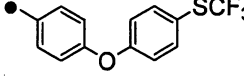
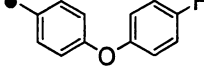
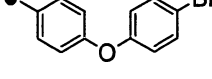
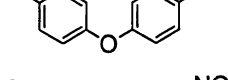
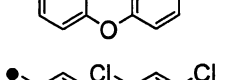
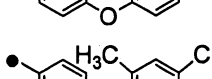
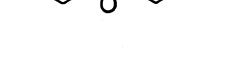
Ví dụ 1. Tổng hợp hợp chất 2-phenoxybenzyl 2-aminonicotinat

0,200g rượu 2-phenoxybenzyl, 0,230g hợp chất 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua và 0,146g 4-đimetylaminopyridin được bổ sung vào dung dịch chứa 0,138g axit 2-aminonicotinic trong metylen clorua, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi được làm mát xuống đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng metylen clorua, và lớp nền nước được chiết thêm bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để thu được 0,180g hợp chất số 1, dưới dạng dầu, được mô tả trong bảng 1 dưới đây. Ngoài ra, hợp chất khác theo sáng chế được tổng hợp theo cách tương tự. Bảng 1 dưới đây thể hiện hợp chất theo sáng chế được tạo ra theo cách tương tự với ví dụ 1.

Bảng 1



Hợp chất số	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		mp (°C)
1	H	H	H	H		Dầu ⁽¹⁾
2	CH ₃	H	H	H		129-131
3	H	H	H	H		102-103
4	CH ₃	H	H	H		99-100
5	H	H	H	H		116-118
6	CH ₃	H	H	H		107-109
7	H	H	H	CH ₃		Dầu ⁽²⁾
8	CH ₃	H	H	CH ₃		Dầu ⁽³⁾
9	H	H	H	CH ₃		Dầu ⁽⁴⁾
10	CH ₃	H	H	CH ₃		96-97
11	H	H	H	CN		Dầu ⁽⁵⁾
12	CH ₃	H	H	CN		146-148
13	CH ₃	H	H	H		94-96
14	CH ₃	H	H	H		107-109
15	CH ₃	H	H	H		111-113

16	CH ₃	H	H	H		85-87
17	CH ₃	H	H	H		115-117
18	CH ₃	H	H	H		106-108
19	CH ₃	H	H	H		89-91
20	CH ₃	H	H	H		114-116
21	CH ₃	H	H	H		Dầu ⁽⁶⁾
22	CH ₃	H	H	H		129-130
23	CH ₃	H	H	H		161-162
24	CH ₃	H	H	H		166-167
25	CH ₃	H	H	H		153-155
26	CH ₃	H	H	H		106-108
27	CH ₃	H	H	H		104-106
28	CH ₃	H	H	H		133-135
29	CH ₃	H	H	H		136-138
30	CH ₃	H	H	H		118-120
31	CH ₃	H	H	H		143-145
32	CH ₃	H	H	H		122-124

33	C ₂ H ₅	H	H	H		111-113
34	CH(CH ₃) ₂	H	H	H		73-75
35	CH ₃	CH ₃	H	H		123-125
36	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H		87-89
37	CH ₃	H	CH ₃	H		126-127
38		H	H	H		148-150
39		H	H	H		121-123
40	H	H	H	H		117-119
41	CH ₃	H	H	H		106-108
42	H	H	H	H		83-84
43	CH ₃	H	H	H		120-122
44	H	H	H	H		134-136
45	H	H	H	H		118-119
46	CH ₃	H	H	H		120-121
47	CH ₃	H	H	H		111-112
48	CH ₃	H	H	H		140-142
49	CH ₃	H	H	H		94-96

1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 4,41 (2H, s), 6,55 (1H, m), 6,93 (3H, m), 7,08 (1H, t), 7,18

(1H, t), 7,28-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,19 (2H, d).

2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,63 (3H, d), 6,01-6,09 (1H, q), 6,62 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,11-7,18 (1H, t), 7,29-7,38 (4H, m), 8,19 (1H, d), 8,22 (1H, d)

3) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,64 (3H, d), 2,40 (3H, s), 6,00-6,06 (1H, q), 6,48 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,09-7,15 (1H, t), 7,30-7,38 (4H, m), 8,06 (1H, d)

4) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,65 (3H, d), 6,07 (1H, q), 6,62 (1H, m), 7,01 (4H, m), 7,12 (1H, t), 7,31-7,41 (4H, m), 8,21 (2H, m).

5) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,47 (1H, s), 6,62 (1H, m), 7,05-7,11 (3H, m), 7,18 (1H, t), 7,22 (1H, s), 7,30-7,45 (4H, m), 8,12 (1H, d), 8,29 (1H, d).

6) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,41 (3H, s), 5,31 (2H, s), 6,48 (1H, q), 7,05 (4H, m), 7,44 (2H, d), 7,59 (2H, d), 8,06 (1H, d)

Tiếp theo, các ví dụ điều chế được thể hiện. Trong các ví dụ điều chế, các phần thể hiện các phần theo trọng lượng.

Ví dụ điều chế 1: Dịch cô nhũ hóa được

Hợp chất theo sáng chế (10 phần), xylen (60 phần), N-metyl-2-pyrrolidon (20 phần) và Sorpol 3005X (hỗn hợp của chất hoạt động bề mặt không ion và chất hoạt động bề mặt anion, TOHO Chemical Industry Co., Ltd., Japan, tên thương mại) (10 phần) được trộn và được hòa tan đồng đều để thu được dịch cô nhũ hóa được.

Ví dụ điều chế 2: Thuốc bột hòa nước - 1

Hợp chất theo sáng chế (20 phần), Nipsil NS-K (cacbon trắng, Tosoh Silica Corporation, Japan, tên thương mại) (20 phần), đất sét cao lanh (kaolinit, TAKEHARA KAGAKU KOGYO CO., LTD., Japan, tên thương mại) (70 phần), Sanx P-252 (natri lignosulfonat, NIPPON PAPER INDUSTRIES CHEMICAL Div., Japan, tên thương mại) (5 phần) và Runox P-65L (alkylarylsulfonat, TOHO Chemical Industry Co., Ltd., Japan, tên thương mại) (5 phần) được trộn và được nghiền đồng nhất bằng máy nghiền không khí để thu được thuốc bột hòa nước.

Ví dụ điều chế 3: Thuốc bột hòa nước - 2

Hợp chất theo sáng chế (20 phần), Nipsil NS-K (20 phần), đất sét cao lanh (50 phần), Runox 1000C (muối của chất ngưng tụ axit naphtalensulfonic, TOHO Chemical Industry Co., Ltd., Japan, tên thương mại) (5 phần) và Sorpol 5276 (chất hoạt động bề mặt không ion, TOHO Chemical Industry Co., Ltd., Japan, tên thương mại) (5 phần) được trộn và được nghiền đồng nhất bằng máy nghiền kiểu khí nén để tạo ra thuốc bột hòa nước.

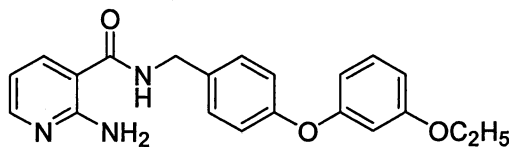
Ví dụ điều chế 4: Huyền phù đậm đặc (chất có thể chảy) - 1

Hợp chất theo sáng chế (20 phần) được phân tán trong hỗn hợp được trộn trước chứa propylen glycol (5 phần), Sorpol 7933 (chất hoạt động bề mặt anion, TOHO Chemical Industry Co., Ltd., Japan, tên thương mại) (5 phần) và nước (50 phần) tạo thành hỗn hợp bùn nhão, và sau đó hỗn hợp bùn nhão được nghiền ướt bằng Dyno-Mill (Shinmaru Enterprises Corporation, Japan), và nguyên liệu tạo thành, thể phân tán được trộn trước kỹ chứa gồm xanthan (0,2 phần) trong nước (19,8 phần) được bổ sung vào để thu được huyền phù đậm đặc (chất có thể chảy).

Ví dụ điều chế 5: Huyền phù đậm đặc (Chất có thể chảy) - 2

Hợp chất theo sáng chế (20 phần), Newkalgen FS-26 (hỗn hợp của dioctyl sulfosuxinat và polyoxyetylen tristyrylphenyl ete, TAKEMOTO OIL & FAT Co. Ltd., Japan, tên thương mại) (5 phần), propylen glycol (8 phần) và nước (50 phần) được trộn trước để thu được hỗn hợp bùn nhão và sau đó hỗn hợp bùn nhão được nghiền ướt bằng Dyno-Mill (Shinmaru Enterprises Corporation, Japan). Sau đó, gồm xanthan (0,2 phần) được trộn kỹ và được phân tán vào trong nước (16,8 phần) để thu được nguyên liệu dạng keo, và nguyên liệu dạng keo được trộn kỹ với bùn nhão được nghiền để thu được huyền phù đậm đặc (chất có thể chảy).

Sau đó, ví dụ thử nghiệm tiếp theo sẽ chứng minh rằng hợp chất theo sáng chế hữu ích làm hoạt chất của chất diệt khuẩn. Trong các ví dụ thử nghiệm, hợp chất theo sáng chế được sử dụng được thể hiện bằng số các hợp chất của chúng được thể hiện trong bảng 1, và hợp chất được sử dụng làm đối chứng so sánh được thể hiện bằng hợp chất dưới đây (hợp chất được mô tả trong ví dụ về tài liệu sáng chế 1).



Hợp chất A (Tài liệu sáng chế 1)

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm trên *Botrytis cinerea* (bệnh thối xám) ở cây dưa chuột

Cây dưa chuột (giống cây: "Sagami Han-shiro") 12 ngày sau khi gieo giống được chuẩn bị cho thử nghiệm. Các phần lá mầm của cây dưa chuột được cắt ra bằng cách tách khoảng 2cm cuống của nó. Ngoài bước này, hộp nhựa có kích cỡ 32cm × 24cm × 4,5cm (Chiều dài × chiều rộng × chiều cao), được đặt tại phần dưới cùng của khăn giấy được làm ẩm đủ bằng nước, và được đặt trên mắt lưới của khăn giấy có các ống, được chuẩn bị. Trên các mắt lưới, các phần lá mầm cắt ra được mô tả ở trên được đặt sao cho lá nằm ngang. Đối với phần trung tâm của mỗi lá mầm, 50μl thể huyền phù bào tử (1×10^6 bào tử/ml) của *Botrytis cinerea* của cây dưa chuột được bổ sung vào từng giọt. Sau đó, mỗi lá mầm được đậy bằng một đĩa giấy có đường kính bằng 6mm. Ngoài bước này, nhũ tương được điều chế theo ví dụ điều chế 1 trên được pha loãng bằng dung dịch nền nước chứa Tween 20 0,02% trong nước được khử khoáng để điều chế chất pha loãng có nồng độ định trước. 50μl chất pha loãng được nhỏ giọt vào mỗi đĩa giấy. Hộp nhựa được đậy nắp và được đặt trong điều kiện nhiệt độ bằng 20°C trong thời gian 72 giờ, và tiếp đó đường kính của mỗi thương tổn được đo và tốc độ kiểm soát đối với *Botrytis cinerea* (bệnh thối xám) ở cây dưa chuột được tính toán theo phương trình dưới đây. Các kết quả được thể hiện trong bảng 1.

$$\text{Tốc độ kiểm soát (\%)} = [1 - (\text{đường kính của thương tổn trong vùng xử lý} / \text{đường kính của thương tổn trong vùng không được xử lý})] \times 100$$

Bảng 2

Botrytis cinerea (bệnh thối xám) ở cây dưa chuột

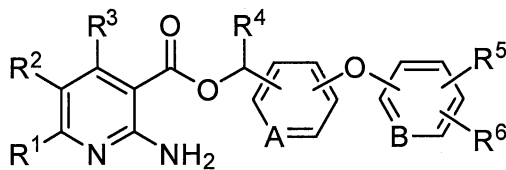
Hợp chất số Nồng độ (phần triệu) Tốc độ kiểm soát (%)

5	25	100
6	25	100
13	25	100
14	25	100
15	25	100
17	25	100
18	25	100
19	25	100
20	25	100
27	25	100
34	25	100
35	25	100
36	25	100
40	25	100
41	25	100
43	25	100
46	25	100
47	25	100
49	25	100
A	25	54

Như được thể hiện trên bảng 2 ở trên, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính diệt khuẩn cao hơn so với hoạt tính của hợp chất A.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic được thể hiện bằng công thức [I] dưới đây:

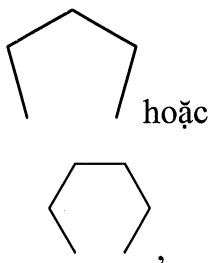


[I]

trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_4 alkyl, hoặc R^1 và R^2 được kết hợp cùng nhau để tạo thành:



R^3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl,

R^4 là nguyên tử hydro, nhóm xyno hoặc nhóm C_1 - C_4 alkyl,

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_4 alkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 alkylthio, nhóm C_1 - C_4 alkylsulfinyl, nhóm C_1 - C_4 alkylsulfonyl, nhóm nitro, nhóm xyno, nhóm C_1 - C_4 haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy hoặc nhóm C_1 - C_4 haloalkylthio,

A và B độc lập là nhóm methin (CH) hoặc nguyên tử nitơ.

2. Chất diệt khuẩn chứa dẫn xuất este của axit 2-aminonicotinic theo điểm 1 dưới dạng hoạt chất.