



(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)



1-0027684

(51)⁸ C07D 401/06; A61K 31/4196; C07D 403/06; A61K 31/4439; A61K 31/41; A61K 31/435 (13) B

(21) 1-2017-04942

(22) 17/05/2016

(86) PCT/US2016/032877 17/05/2016

(87) WO/2016/187201 24/11/2016

(30) 62/163,106 18/05/2015 US

(45) 25/03/2021 396

(43) 26/02/2018 359A

(73) VIAMET PHARMACEUTICALS (NC), INC. (US)

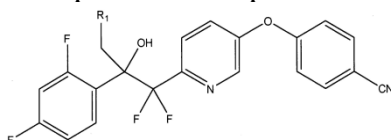
4505 Emperor Boulevard, Suite 300, Durham, NC 27703, United States of America

(72) HOEKSTRA, William, J. (US); YATES, Christopher, M. (US); SCHOTZINGER, Robert, J. (US); LOSO, Michael, R. (US); GUSTAFSON, Gary, D. (US); SULLENBERGER, Michael, T. (US); STEWARD, Kimberly (US); DELGADO, Javier (US); WANG, Xuelin (US).

(74) Công ty Luật TNHH quốc tế BMVN (BMVN INTERNATIONAL LLC)

(54) HỢP CHẤT CHỐNG NẤM, CHẾ PHẨM NÔNG NGHIỆP CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH TỔNG HỢP HỢP CHẤT NÀY

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



(I)

trong đó R₁ là nhóm đã được xác định, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này. Các hợp chất có công thức (I) là các chất ức chế của các enzym kim loại, chẳng hạn như lanosterol demethylaza (CYP51), và là các hợp chất chống nấm để sử dụng trong việc điều trị và kiểm soát các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm, đặc biệt là trong nông nghiệp. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này và chế phẩm nông nghiệp chứa các hợp chất này.

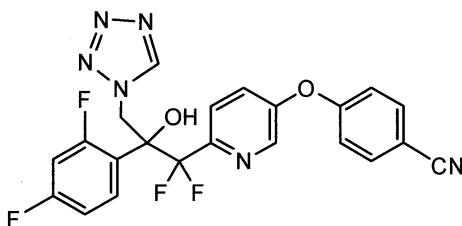
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất chống nấm để sử dụng trong việc điều trị và kiểm soát các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm, đặc biệt là trong nông nghiệp. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này, chế phẩm nông nghiệp và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất diệt nấm là các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp, chúng có tác dụng bảo vệ và chữa bệnh cho cây trồng chống lại sự phá hủy do nấm có liên quan đến nông nghiệp gây ra. Nói chung, không có riêng một chất diệt nấm nào là hữu ích trong mọi trường hợp, và do đó có nhu cầu về các chất diệt nấm mới có thể có hiệu quả tốt hơn, dễ sử dụng hơn và/hoặc có hiệu quả kinh tế hơn.

Patent Mỹ số 8,748,461 mô tả một loạt các hợp chất diệt nấm hoạt động như các tác nhân điều biến (ví dụ, các chất ức chế) hoạt tính của các enzym kim loại. Một hợp chất đặc biệt được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,748,461 là 4-(6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yloxy) benzonitil (Ví dụ 5 của Patent Mỹ số 8,748,461) có cấu trúc được thể hiện dưới đây.



Ví dụ 5 của Patent Mỹ số 8,748,461

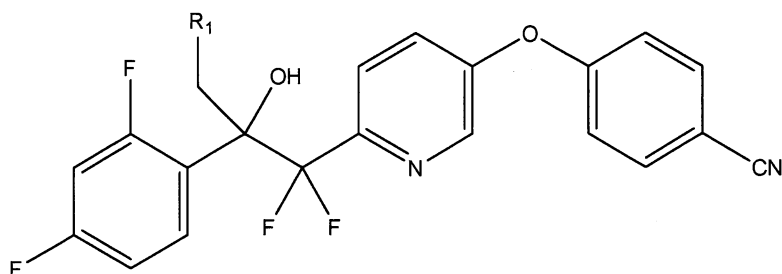
Mặc dù các hợp chất đầy hứa hẹn đã được mô tả trong Patent Mỹ số 8,748,461, vẫn có nhu cầu về các hợp chất chống nấm có hoạt tính diệt nấm được cải thiện để chống lại các nấm có liên quan đến nông nghiệp (ví dụ, hoạt tính diệt nấm được cải thiện chống lại bệnh đốm lá trên cây lúa mì do *Septoria tritici* gây ra).

Ngoài ra, có nhu cầu về các hợp chất chống nấm có các tính chất lý hóa thuận lợi (ví dụ, độ tan trong nước tốt và giá trị hệ số phân bố (Log D) thích hợp).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

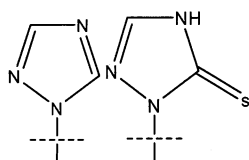
Do đó, mục đích của sáng chế là tạo ra các hợp chất đáp ứng một hoặc nhiều nhu cầu nói trên.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

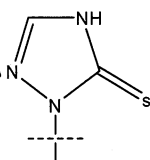


(I)

trong đó R_1 là nhóm được chọn từ một trong các Công thức (II) hoặc (III) được thể hiện dưới đây:



(II)



(III)

hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm nông nghiệp chứa hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược nông dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra. Cách thích hợp là, các hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra. Cách thích hợp là, các hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây. Cách thích hợp là, phương pháp này là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm. Cách thích hợp là, các hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm. Cách thích hợp là, việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) là trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do nấm, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây. Cách thích hợp là, phương pháp này là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do nấm trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính của enzym kim loại. Cách thích hợp là, hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong việc ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong tế bào nấm cư trú trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để ức chế hoạt tính của enzym kim loại. Cách thích hợp là, việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) là để ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong tế bào nấm cư trú trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong cây trồng hoặc trên cây trồng, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây. Cách thích hợp là, phương pháp này là phương pháp ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong tế bào nấm cư trú trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc ức chế hoạt động của lanosterol demetylaza (CYP51). Cách thích hợp là, hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong

việc ức chế hoạt động của lanosterol demethylaza (CYP51) trong tế bào nấm cư trú trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để ức chế hoạt động của lanosterol demethylaza (CYP51). Cách thích hợp là, việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) là để ức chế hoạt động của lanosterol demethylaza (CYP51) trong tế bào nấm cư trú trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế hoạt động của lanosterol demethylaza (CYP51) trong cây trồng hoặc trên cây trồng, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây. Cách thích hợp là, phương pháp này là phương pháp ức chế hoạt động của lanosterol demethylaza (CYP51) trong tế bào nấm cư trú trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được dụng của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc được phẩm như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm như được xác định ở đây, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu được phẩm như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh do các tác nhân gây bệnh nấm gây ra.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh do các tác nhân gây bệnh nấm gây ra, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu được phẩm như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc được phẩm như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong hoặc trên đối tượng người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất

này, hoặc được phẩm như được xác định ở đây, để ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong hoặc trên đối tượng người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của enzym kim loại trong hoặc trên đối tượng người hoặc động vật, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat, tiền được chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc được phẩm như được xác định ở đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất, hoặc muối, solvat, tiền được chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối, solvat, tiền được chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, có thể thu được bằng, hoặc thu được bằng, hoặc trực tiếp thu được bằng phương pháp tổng hợp như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chất trung gian mới như được xác định ở đây, các chất trung gian mới này thích hợp để sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong các phương pháp tổng hợp được nêu trong bản mô tả này.

Các dấu hiệu được ưu tiên, thích hợp và tùy chọn của khía cạnh đặc biệt bất kỳ của sáng chế cũng là các dấu hiệu được ưu tiên, thích hợp và tùy chọn của bất kỳ khía cạnh khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ có các nghĩa sau được nêu dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" chứng rối loạn bao gồm phòng ngừa, cải thiện, giảm nhẹ và/hoặc kiểm soát chứng rối loạn này và/hoặc các tình trạng bệnh có thể gây ra chứng rối loạn này. Các thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" đề cập đến phương pháp làm dịu hoặc làm giảm bớt bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của bệnh. Theo sáng chế, "điều trị" bao gồm phòng ngừa, ngăn chặn, ức chế, làm giảm bớt, bảo vệ chống lại, điều biến, đảo ngược các ảnh hưởng và làm giảm sự xuất hiện của, ví dụ, các ảnh hưởng có hại của chứng rối loạn.

Thuật ngữ "việc sử dụng" hoặc "sử dụng" bao gồm các cách đưa hợp chất (các hợp chất) vào cây trồng để thực hiện chức năng được dự định của chúng.

Như được sử dụng ở đây, "ức chế" bao gồm phòng ngừa, làm giảm và tạm ngừng sự tiến triển. Lưu ý rằng "sự ức chế enzym" (ví dụ, sự ức chế enzym kim loại) được phân biệt và được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "điều biến" đề cập đến các sự tăng hoặc giảm hoạt tính của enzym đáp ứng lại với sự tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế.

Các thuật ngữ "được phân lập", "được tinh chế" hoặc "tinh khiết về mặt sinh học" đề cập đến chất mà về cơ bản hoặc chủ yếu không chứa các thành phần thường đi kèm với chất này như được tìm thấy ở trạng thái tự nhiên của nó. Độ tinh khiết và độ đồng nhất thường được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa phân tích chẳng hạn như điện di gel polyacrylamit (polyacrylamide gel electrophoresis - PAGE) hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography - HPLC). Cụ thể là, theo các phương án của sáng chế, độ tinh khiết của hợp chất ít nhất là 85%, tốt hơn nếu ít nhất là 90%, tốt hơn nữa nếu ít nhất là 95%, và tốt nhất nếu ít nhất là 99%.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu dùng trong điều trị hoặc trong nông nghiệp" đề cập đến lượng hợp chất được sử dụng đủ để phòng ngừa sự phát triển hoặc làm giảm bớt đến một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc chứng rối loạn đang được điều trị.

Thuật ngữ "không đối ảnh" dùng để chỉ các phân tử có tính chất không thể chồng khít với ảnh gương của chính các phân tử này, trong khi thuật ngữ "đối ảnh" dùng để chỉ các phân tử có thể chồng khít với ảnh gương của chính các phân tử này.

Thuật ngữ "các chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng và các phân tử của các chất đồng phân lập thể này không phải là các ảnh gương của nhau.

Thuật ngữ "các chất đồng phân đối quang" dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà chúng là các ảnh gương của nhau và không thể chồng khít lên nhau. Hỗn hợp đẳng mol của hai chất đồng phân đối quang được gọi là "hỗn hợp triệt quang" hoặc "chất triệt quang".

Thuật ngữ "các chất đồng phân" hoặc "các chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ các hợp chất có cấu tạo hóa học giống nhau, nhưng khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ "tiền dược chất" bao gồm các hợp chất có các nhóm chức có thể được chuyển hóa *in vivo* (trong cơ thể sống). Nói chung, các tiền dược chất này được chuyển hóa *in vivo* bởi các esteraza hoặc bằng các cơ chế khác thành các thuốc có hoạt tính. Các ví dụ về các tiền dược chất và các sử dụng của các tiền dược chất này đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, Berge, *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Tập 66, các trang 1-19). Các tiền dược chất có thể được điều chế tại chỗ (*in situ*) trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của các hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất đã được tinh chế dưới dạng axit tự do hoặc hydroxyl của nó tác dụng riêng với chất este hóa thích hợp. Các nhóm hydroxyl có thể được chuyển đổi thành các este bằng cách xử lý bằng axit cacboxylic. Các ví dụ về các nhóm chức của tiền dược chất bao gồm các nhóm chức este alkyl bậc thấp được thế và không được thế, phân nhánh hoặc không phân nhánh (ví dụ, các este của axit propionic), các este alkenyl bậc thấp, các este dialkyl bậc thấp-amino alkyl bậc thấp (ví dụ, dimetylaminooetyl este), các axylamino alkyl

este (ví dụ, axetyloxymetyl este), các este axyloxy alkyl bậc thấp (ví dụ, pivaloyloxymetyl este), các aryl este (phenyl este), các este aryl-alkyl bậc thấp (ví dụ, benzyl este), các este aryl và aryl-alkyl bậc thấp được thế (ví dụ, bằng các nhóm thế methyl, halo, hoặc metoxy), các amit, các amit alkyl bậc thấp, các amit dialkyl bậc thấp, và các hydroxy amit. Các nhóm chức của tiền dược chất được ưu tiên là các este của axit propionicoic và các axyl este. Các tiền dược chất được chuyển hóa thành các dạng hoạt tính thông qua các cơ chế khác *in vivo* cũng được bao gồm. Trong các khía cạnh, các hợp chất theo sáng chế là các tiền dược chất của Công thức bất kỳ trong các Công thức ở đây.

Các thuật ngữ "một" có nghĩa là "một hoặc nhiều" khi được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm cả các điểm yêu cầu bảo hộ. Do đó, ví dụ, việc viện dẫn đến "một mẫu" sẽ bao gồm nhiều mẫu, trừ khi nêu rõ ràng trong ngữ cảnh là ngược lại (ví dụ, nhiều mẫu), và v.v..

Xuyên suốt bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ, từ "bao gồm" được sử dụng theo nghĩa phổ biến, trừ khi ngữ cảnh yêu cầu khác.

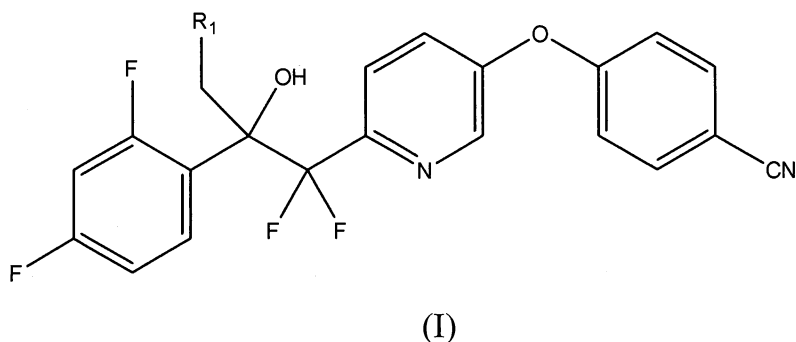
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng", khi đề cập đến một giá trị có nghĩa là bao gồm các thay đổi, trong một số phương án là $\pm 20\%$, trong một số phương án là $\pm 10\%$, trong một số phương án là $\pm 5\%$, trong một số phương án là $\pm 1\%$, trong một số phương án là $\pm 0,5\%$, và trong một số phương án là $\pm 0,1\%$ so với lượng đã được xác định, vì những thay đổi như vậy là thích hợp để thực hiện các phương pháp đã được bộc lộ hoặc sử dụng các thành phần đã được bộc lộ.

Việc sử dụng cụm từ "chất ức chế" trong bản mô tả này có nghĩa là phân tử thể hiện hoạt tính ức chế enzym kim loại. Thuật ngữ "ức chế" trong bản mô tả này có nghĩa là làm giảm hoạt tính của enzym kim loại, so với hoạt tính của enzym kim loại khi không có chất ức chế. Trong một số phương án, thuật ngữ "ức chế" có nghĩa là làm giảm hoạt tính của enzym kim loại ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc ít nhất khoảng 95%. Trong các phương án khác, "ức chế" có nghĩa là làm giảm hoạt tính của enzym kim loại khoảng 5% đến khoảng 25%, khoảng 25% đến khoảng 50%, khoảng 50% đến khoảng 75%, hoặc khoảng 75% đến 100%. Trong một số phương án, "ức chế" có nghĩa là làm giảm hoạt tính của enzym kim loại khoảng 95% đến 100%, ví dụ, giảm hoạt tính 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100%. Việc giảm như vậy có thể được xác định bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật khác nhau có thể nhận biết được bởi người có kinh nghiệm trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thử nghiệm cụ thể để xác định hoạt tính riêng biệt được mô tả dưới đây.

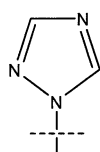
Các viện dẫn đến "các hợp chất theo sáng chế" hoặc "các hợp chất được mô tả ở đây" được sử dụng thay đổi để chỉ các hợp chất có Công thức (I) được xác định ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế

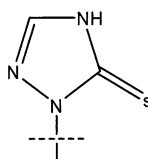
Như được trình bày trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) được thể hiện dưới đây:



trong đó R₁ là nhóm được chọn từ một trong các Công thức (II) hoặc Công thức (III) được thể hiện dưới đây:



(II)



(III)

hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

Theo định nghĩa của nhóm R₁ nêu trên, ký hiệu ----- biểu thị điểm liên kết của nhóm R₁ với nhóm -CH₂- trong hợp chất có Công thức (I) được thể hiện trên đây.

Theo một phương án, nhóm R₁ là nhóm có Công thức (II), tức là hợp chất này là: 4-(((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

Theo một phương án, nhóm R₁ là nhóm có Công thức (III), tức là hợp chất này là: 4-(((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril, hoặc muối, solvat, tiền dược chất hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

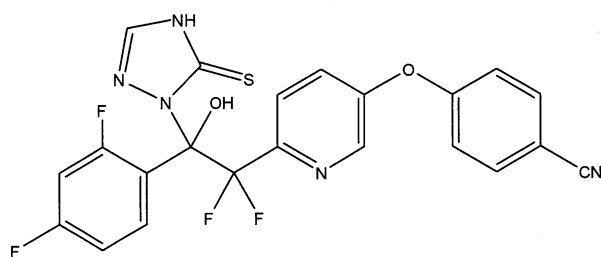
So với hợp chất trong ví dụ 5 được mô tả trong Patent Mỹ số 8,748,461, (4-(6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yloxy)benzonitril), các hợp chất được mô tả trong các ví dụ 1 và ví dụ 2 của sáng chế chứng tỏ hoạt tính diệt nấm được cải thiện chống lại nấm gây ra bệnh đốm lá của cây lúa mì (*Septoria tritici*).

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có độ tan trong nước tốt và các giá trị hệ số phân bố (Log D) thích hợp.

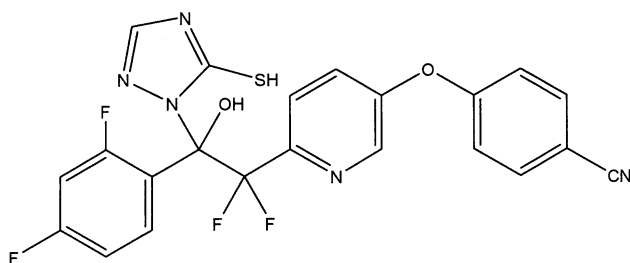
Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa các liên kết (ví dụ, các liên kết cacbon-cacbon) trong đó sự quay liên kết bị giới hạn quanh liên kết đặc biệt đó, ví dụ, sự giới hạn

do sự có mặt của vòng hoặc liên kết đôi. Do đó, các chất đồng phân *cis/trans* và các chất đồng phân *E/Z* bất kỳ rõ ràng là bao gồm trong sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt dưới nhiều dạng hỗn biến. Trong trường hợp tồn tại một hoặc nhiều dạng hỗn biến, sáng chế rõ ràng là bao gồm tất cả các dạng hỗn biến như vậy của các hợp chất được mô tả ở đây, cho dù có thể chỉ có một dạng hỗn biến được biểu diễn. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế trong đó R₁ có Công thức (III) có thể tồn tại ở các dạng hỗn biến khác nhau và các viền dẫn đến các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các dạng như vậy. Các dạng hỗn biến của hợp chất trong đó R₁ có Công thức (III) được thể hiện trong Công thức (IV) và Công thức (V) được thể hiện dưới đây.



(IV)



(V)

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới một hoặc nhiều dạng chất đồng phân. Tất cả các dạng chất đồng phân của các hợp chất theo sáng chế rõ ràng là bao gồm trong sáng chế.

Thuật ngữ "các chất đồng phân" hoặc "các dạng chất đồng phân" có nghĩa bao gồm các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân vị trí, các chất đồng phân cấu trúc, các chất đồng phân quay, các chất đồng phân hỗn biến và các dạng tương tự. Đối với các hợp chất chứa một hoặc nhiều tâm lập thể, ví dụ, các hợp chất không đối xứng, các phương pháp của sáng chế có thể được thực hiện với hợp chất được làm giàu chất đồng phân đối quang, chất triệt quang hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Các hợp chất được làm giàu các chất đồng phân đối quang được ưu tiên có lượng dư chất đồng phân đối quang là 50% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa nếu hợp chất này có lượng dư chất đồng phân đối quang là 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% hoặc 99% hay lớn hơn.

Theo các phương án được ưu tiên, chỉ một chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang của hợp chất không đối xứng theo sáng chế được ưu tiên trong điều trị bệnh trên cây trồng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc dạng đa hình. Tất cả các dạng tinh thể và các dạng đa hình của các hợp chất theo sáng chế rõ ràng là bao gồm trong sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm các chất chiết và các phân đoạn chứa các hợp chất theo sáng chế.

Muối thích hợp được chấp nhận của hợp chất theo sáng chế là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế có tính bazơ thích hợp, ví dụ như muối cộng axit, ví dụ với axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, ví dụ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, axit formic, axit xitric hoặc axit maleic.

Cũng cần hiểu rằng một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng solvat cũng như không solvat, chẳng hạn như các dạng hydrat hóa. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các dạng được solvat hóa có hoạt tính diệt nấm như vậy.

Các hợp chất theo sáng chế chứa chức amin thích hợp cũng có thể tạo các N-oxit. Việc viện dẫn ở đây đến hợp chất có Công thức (I) chứa chức amin cũng bao gồm N-oxit. Trong trường hợp hợp chất chứa một số chức amin, một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ có thể được oxy hóa để tạo thành N-oxit. Các ví dụ đặc biệt của các N-oxit là các N-oxit của nguyên tử nitơ của dị vòng chứa nitơ. Các N-oxit có thể được tạo ra bằng cách xử lý amin tương ứng bằng chất oxy hóa như hydro peroxit hoặc axit chứa nhóm peroxy (ví dụ, axit peroxycacboxylic), ví dụ, xem Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, xuất bản lần thứ tư, nhà xuất bản Wiley Interscience. Đặc biệt hơn, các N-oxit có thể được tạo ra theo quy trình của L. W. Deady (1977), *Synthetic Communications*, Tập 7, các trang 509-514, trong đó hợp chất amin được phản ứng với axit *m*-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng tiền dược chất sao cho tiền dược chất này bị phá vỡ (ví dụ, trong tế bào nấm hoặc cây trồng) để giải phóng hợp chất theo sáng chế. Dạng tiền dược chất có thể là cần thiết để thay đổi các tính chất vật lý và/hoặc các tính chất dược động học của hợp chất theo sáng chế. Tiền dược chất có thể được tạo ra khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm hoặc nhóm thế thích hợp, nhóm thay đổi đặc tính có thể được gắn vào các nhóm này.

Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất có Công thức (I) như được xác định trên đây khi được tạo ra bằng sự tổng hợp hữu cơ và khi được tạo ra bằng cách phân cắt tiền dược chất của hợp chất này. Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất có Công thức (I) được tạo ra bằng cách tổng hợp hữu cơ và các hợp chất như vậy cũng được tạo ra (ví dụ, trong tế bào nấm hoặc cây trồng) bằng cách chuyển hóa tiền chất, tức là hợp chất có Công thức (I) có

thể là hợp chất được tạo ra bằng cách tổng hợp hoặc hợp chất được tạo ra bằng cách chuyển hóa.

Các dạng tiền dược chất khác nhau đã được mô tả, ví dụ trong các tài liệu sau:

- a) K. Widder (chủ biên), *et al.* (1985), *Methods in Enzymology*, Tập 42, các trang 309-396, nhà xuất bản Academic Press;
- b) H. Bundgaard (chủ biên) (1985), *Design of Pro-drugs*, nhà xuất bản Elsevier;
- c) H. Bundgaard (1991), Chương 5 “Design and Application of Pro-drugs”, trong Krogsgaard-Larsen và H. Bundgaard (chủ biên), *A Textbook of Drug Design and Development*, các trang 113-191;
- d) H. Bundgaard (1992), *Advanced Drug Delivery Reviews*, Tập 8, các trang 1-38;
- e) H. Bundgaard, *et al.* (1988), *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Tập 77, trang 285;
- f) N. Kakeya, *et al.* (1984), *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Tập 32, trang 692;
- g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, *A.C.S. Symposium Series*, Tập 14; và
- h) E. Roche (chủ biên) (1987), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, nhà xuất bản Pergamon.

Sự tổng hợp

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất, hoặc muối hoặc solvat được chấp nhận của hợp chất này, như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối hoặc solvat thích hợp của hợp chất này, có thể thu được bằng, hoặc thu được bằng, hoặc trực tiếp thu được bằng phương pháp tổng hợp như được xác định ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chất trung gian mới như được xác định ở đây, các chất trung gian mới này thích hợp để sử dụng trong bất kỳ phương pháp tổng hợp nào trong các phương pháp tổng hợp được nêu ở đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các cách thức thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Ví dụ, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể tổng hợp hợp chất bằng cách làm theo các ví dụ được mô tả ở đây và/hoặc bằng cách thích nghi một cách thích hợp các kỹ thuật tổng hợp được mô tả trong Patent Mỹ số 8,748,461.

Các phương pháp để tối ưu hoá các điều kiện phản ứng, nếu cần thiết để làm giảm thiểu các sản phẩm phụ cạnh tranh, đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc tối ưu hoá phản ứng và mở rộng quy mô có thể tận dụng một cách thuận lợi thiết bị tổng hợp

song song tốc độ cao và các vi bình phản ứng được điều khiển bằng máy tính (ví dụ, xem R. Carlson (chủ biên) (2005), *Design And Optimization in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ hai, nhà xuất bản Elsevier Science Ltd.; K. Jähnisch, *et al.* (2004), *Angewandte Chemie International Edition in English*, Tập 43, trang 406; và các tài liệu tham khảo trong đó). Các sơ đồ phản ứng bổ sung và các cách thức có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng phần mềm cơ sở dữ liệu có thể tra cứu theo cấu trúc có sẵn trên thị trường, ví dụ, SciFinder® (Chemical Abstracts Service (CAS®) của Hiệp hội Hoá học Hoa Kỳ (American Chemical Society)) và CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), hoặc bằng cách tra cứu theo từ khoá thích hợp sử dụng công cụ tra cứu trên internet như Google® hoặc các cơ sở dữ liệu từ khóa, chẳng hạn như cơ sở dữ liệu văn bản của Cơ Quan Nhãn Hiệu và Sáng chế Hoa Kỳ (the US Patent and Trademark Office).

Cũng cần hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được mô tả trong các ví dụ kèm theo, kể cả việc lựa chọn dung môi, môi trường phản ứng, nhiệt độ phản ứng, thời gian thử nghiệm và các quy trình tiến hành, có thể được thay đổi hoặc được thích ứng theo cách thích hợp bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ cũng hiểu rằng độ hoạt động trên các phần khác nhau của phân tử cần phải tương thích với các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng được sử dụng.

Các nguyên liệu ban đầu cần thiết có thể được lấy trên thị trường hoặc thu được bằng các quy trình tiêu chuẩn của hóa học hữu cơ. Việc chuẩn bị các nguyên liệu ban đầu có liên quan được mô tả trong phần ví dụ kèm theo. Theo cách khác, các nguyên liệu ban đầu cần thiết có thể thu được bằng các quy trình tương tự với các quy trình đã được minh họa nằm trong phạm vi hiểu biết của người có trình độ trung bình về hóa học hữu cơ.

Điều được hiểu rõ là trong quá trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế trong các quy trình đã được xác định ở đây, hoặc trong quá trình tổng hợp một số nguyên liệu ban đầu, có thể cần phải bảo vệ một số nhóm thế nhất định để ngăn chặn phản ứng không mong muốn của các nhóm thế này. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hóa học sẽ hiểu rõ khi nào cần bảo vệ như vậy, và làm thế nào để các nhóm bảo vệ như vậy có thể được đặt vào, và sau đó được loại ra.

Về các ví dụ của các nhóm bảo vệ, xem một trong số nhiều tài liệu chung về đối tượng này, ví dụ, Theodora Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, nhà xuất bản John Wiley & Sons. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được mô tả trong tài liệu hoặc người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hoá học đã biết là thích hợp cho việc loại bỏ nhóm bảo vệ được đề cập đến, các phương pháp như vậy được chọn để thực hiện việc loại bỏ nhóm bảo vệ với sự nhiễu loạn các nhóm ở chỗ khác trong phân tử là nhỏ nhất.

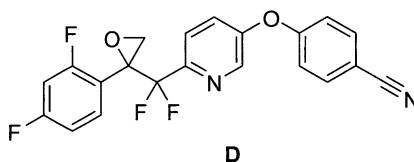
Do đó, nếu một số chất phản ứng bao gồm, ví dụ, các nhóm chẳng hạn như amino, cacboxy hoặc hydroxy thì có thể cần phải bảo vệ nhóm này trong một số phản ứng được đề cập ở đây.

Các axit và các bazơ thích hợp được sử dụng trong các phương pháp ở đây đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các chất xúc tác axit là chất hóa học có tính axit bất kỳ, các chất này có thể có bản chất vô cơ (ví dụ, các axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, nhôm trichlorua) hoặc bản chất hữu cơ (ví dụ, axit camphorsulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit axetic, ytebi triflat). Các axit có thể được sử dụng với các lượng xúc tác hoặc các lượng tỷ lệ để tạo điều kiện cho các phản ứng hoá học. Các bazơ là chất hóa học có tính kiềm bất kỳ, các chất này có thể có bản chất vô cơ (ví dụ, natri bicacbonat, kali hydroxit) hoặc bản chất hữu cơ (ví dụ, triethylamin, pyridin). Các bazơ có thể được sử dụng với các lượng xúc tác hoặc các lượng tỷ lệ để tạo điều kiện cho các phản ứng hoá học.

Các chất alkyl hoá là chất phản ứng bất kỳ có khả năng thực hiện quá trình alkyl hoá nhóm chức được đề cập (ví dụ, nguyên tử oxy của rượu, nguyên tử nitơ của nhóm amino). Các chất alkyl hoá đã được biết đến trong lĩnh vực này, kể cả trong các tài liệu tham khảo được nêu ở đây, và bao gồm các alkyl halogenua (ví dụ, metyl iodua, benzyl bromua hoặc clorua), các alkyl sulfat (ví dụ, metyl sulfat), hoặc các tổ hợp nhóm alkyl - nhóm xuất khác đã được biết trong lĩnh vực này.

Các nhóm xuất là các loại nguyên tử ổn định bất kỳ có thể tách ra khỏi phân tử trong quá trình phản ứng (ví dụ, phản ứng loại, phản ứng thế) và được biết đến trong lĩnh vực này, kể cả trong các tài liệu tham khảo được nêu ở đây, và bao gồm các halogenua (ví dụ, I-, Cl-, Br-, F-), hydroxy, alkoxy (ví dụ, -OMe, -O-*t*-Bu), các anion axyloxy (ví dụ, -OAc, -OC(O)CF₃), các sulfonat (ví dụ, mesyl, tosyl), các axetamit (ví dụ, -NHC(O)Me), các cacbamat (ví dụ, N(Me)C(O)O-*t*-Bu), các phosphonat (ví dụ, -OP(O)(OEt)₂), nước hoặc các rượu (các điều kiện protic), và các nhóm tương tự.

Theo một khía cạnh đặc biệt, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có Công thức (I) trong đó R₁ là nhóm có Công thức (II), quy trình này bao gồm việc cho hợp chất có Công thức D:



tiếp xúc với 1*H*-1,2,4-triazol với sự có mặt của bazơ và dung môi thích hợp.

Bazơ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phản ứng này. Theo một phương án, bazơ này là kali cacbonat.

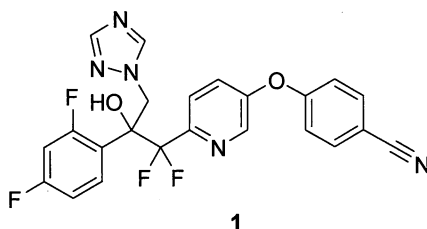
Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phản ứng này. Theo một phương án, dung môi này là dimetylsulfoxit.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể lựa chọn nhiệt độ thích hợp để sử dụng cho phản ứng này. Theo một phương án, phản ứng này được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 15°C đến 60°C.

Cách thích hợp là, phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí quyển trơ.

Các hợp chất có Công thức D có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có Công thức (I) trong đó R₁ là nhóm có Công thức (III), quy trình này bao gồm việc cho hợp chất có Công thức 1 được thể hiện dưới đây:



tiếp xúc với lưu huỳnh với sự có mặt của dung môi thích hợp.

Dung môi thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong phản ứng này. Theo một phương án, dung môi này là N-metyl-2-pyrrolidinon.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể lựa chọn nhiệt độ thích hợp để sử dụng cho phản ứng này. Theo một phương án, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 200°C.

Cách thích hợp là, phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí quyển trơ.

Các chế phẩm nông nghiệp

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế thành các muối cộng axit được chấp nhận dùng trong nông nghiệp. Theo ví dụ không làm hạn chế, chức amin có thể tạo các muối với các axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit axetic, axit benzoic, axit xitric, axit malonic, axit salixylic, axit malic, axit fumaric, axit oxalic, axit succinic, axit tartaric, axit lactic, axit gluconic, axit ascorbic, axit maleic, axit aspartic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, hydroxymetansulfonic, và hydroxyetansulfonic.

Ngoài ra, theo ví dụ không làm hạn chế, chức axit có thể tạo các muối bao gồm các muối được tạo ra từ các kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ và các muối được tạo ra từ amoniac và các amin. Các ví dụ về các cation được ưu tiên bao gồm natri, kali và magiê.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế thành các chất dẫn xuất muối. Theo ví dụ không làm hạn chế, chất dẫn xuất muối có thể được điều chế bằng cách cho bazơ tự do tiếp xúc với lượng vừa đủ của axit mong muốn để tạo ra muối. Bazơ tự do có thể được tái sinh bằng cách xử lý muối bằng dung dịch nước bazơ loãng thích hợp chẳng

hạn như dung dịch nước natri hydroxit (NaOH), kali cacbonat, amoniac, và natri bicacbonat loãng. Ví dụ, trong nhiều trường hợp, thuốc trừ sâu, chẳng hạn như 2,4-D, được làm tăng độ hoà tan trong nước bằng cách chuyển đổi chất này thành muối dimetylamin của nó.

Các muối thích hợp bao gồm các muối được tạo ra từ các kim loại kiềm và các kim loại kiềm thổ và các muối được tạo ra từ amoniac và các amin. Các cation được ưu tiên bao gồm natri, kali, magiê, và các cation amoni có công thức:



trong đó mỗi R^9 , R^{10} , R^{11} và R^{12} độc lập là hydro hoặc C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl hoặc C_3 - C_{12} alkynyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio hoặc các nhóm phenyl, với điều kiện là R^9 , R^{10} , R^{11} và R^{12} tương thích về mặt không gian. Ngoài ra, hai nhóm bất kỳ trong số R^9 , R^{10} , R^{11} và R^{12} cùng với nhau có thể là nhóm hai chức béo chứa từ một đến mười hai nguyên tử cacbon và từ hai nguyên tử oxygen hoặc lưu huỳnh trở lên. Các muối của các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có Công thức (I) bằng hydroxit kim loại, chẳng hạn như natri hydroxit, bằng amin, chẳng hạn như amoniac, trimetylamin, dietanolamin, 2-metylthiopropylamin, bisalylamin, 2-butoxyetylamin, morpholin, xyclododexylamin, hoặc benzylamin hoặc bằng tetraalkylamoni hydroxit, chẳng hạn như tetrametylamoni hydroxit hoặc cholin hydroxit. Các muối amin thường là các dạng được ưu tiên của các hợp chất có Công thức (I) vì các muối amin này có thể hoà tan trong nước và chính các muối amin này được thêm vào quá trình điều chế các chế phẩm diệt cỏ nên nước mong muốn.

Ưu tiên là, các hợp chất theo sáng chế được áp dụng dưới dạng chế phẩm hoặc hỗn hợp dùng trong nông nghiệp, bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I), hoặc muối, solvat hoặc hydrat của các hợp chất này, với chất mang hoặc tá dược nông dụng hoặc được chấp nhận dùng cho cây trồng.

Các chế phẩm này bao gồm các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, dưới dạng các dung dịch nước, các bột, các huyền phù có thể phun được trực tiếp, cũng có thể là các huyền phù hoặc các chất phân tán trong nước, trong dầu hoặc trong các chất khác có nồng độ cao, các nhũ tương, các chất phân tán trong dầu, các bột nhão, các dạng bụi, các chất để rải hoặc các hạt, bằng phương pháp phun bụi, phun mù, rắc bụi, rải hoặc đổ.

Sáng chế dự định bao hàm tất cả các chất mang mà một hoặc nhiều hợp chất có thể được tạo công thức với chất mang này để vận chuyển và sử dụng làm chất diệt nấm. Thông thường, các hỗn hợp bào chế được áp dụng là các huyền phù hoặc các nhũ tương chứa nước. Các dạng sử dụng chứa nước có thể được điều chế từ các chất cô đặc nhũ tương, các huyền phù, các bột nhão, các bột thấm ướt được hoặc hạt có thể phân tán trong nước bằng cách thêm nước vào. Để điều chế các nhũ tương, các bột nhão hoặc các chất phân tán trong dầu, các hợp chất được sử dụng như vậy hoặc được hòa tan trong dầu hoặc dung môi, có thể được đồng nhất trong nước bằng tác nhân làm ướt, chất dính, chất phân tán hoặc chất

nhũ hoá. Tuy nhiên, cũng có thể điều chế các chất cô đặc chứa chất hoạt tính, chất làm ướt, chất dính, chất phân tán hoặc chất nhũ hoá, và nếu thích hợp, dung môi hoặc dầu, và các chất cô đặc này là thích hợp để pha loãng với nước.

Các bột thấm ướt có thể được nén để tạo thành các hạt có thể phân tán trong nước, bao gồm hỗn hợp trộn kỹ của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I), chất mang tro và chất hoạt động bề mặt. Nồng độ của hợp chất trong bột thấm ướt có thể từ khoảng 10% đến 90% theo trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của bột thấm ướt này, ưu tiên hơn là khoảng 25% theo trọng lượng đến khoảng 75% theo trọng lượng. Trong quá trình điều chế các hỗn hợp bào chế dạng bột thấm ướt được, các hợp chất này có thể được trộn với chất rắn được tán mịn bất kỳ, chẳng hạn như pyrophyllit, bột tac, đá phấn, thạch cao, đất Fuller, bentonit, attapulgit, tinh bột, casein, gluten, đất sét monmorilonit, các diatomit, các silicat được tinh chế hoặc các chất tương tự. Trong các công đoạn như vậy, chất mang và chất hoạt động bề mặt được chia nhỏ thường được trộn với hợp chất (các hợp chất) và được nghiền.

Các hạt, ví dụ, các hạt được bao, các hạt được tẩm và các hạt đồng nhất, có thể được điều chế bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính (ví dụ, các hợp chất ở đây) với các chất mang rắn. Các chất mang rắn này là các chất đất khoáng chẳng hạn như các silic oxit, các silicagel, các silicat, bột tac, cao lanh, limonit, vôi, đá phấn, sét vôi sắt, hoàng thổ, đất sét, dolomit, diatomit, canxi sulfat, magiê sulfat, magiê oxit, chất tổng hợp nền, các phân bón chẳng hạn như amoni sulfat, amoni phosphat, amoni nitrat, các ure và các sản phẩm có nguồn gốc thực vật chẳng hạn như bột ngũ cốc thô, bột vỏ cây, bột gỗ và bột vỏ quả hạch, bột xenluloza hoặc các chất mang rắn khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thành các viên nén, các viên nang, các chất rắn, các chất lỏng, các nhũ tương, các bùn đặc, các dầu, các hạt hoặc các bột mịn thông thường thích hợp để sử dụng cho các cây trồng, các đồng ruộng hoặc các vùng nông nghiệp khác. Trong các phương án được ưu tiên, việc điều chế này bao gồm từ 1% đến 95% (ví dụ, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%) hợp chất theo sáng chế trong chất mang hoặc chất pha loãng. Các thành phần được mô tả ở đây bao gồm các hợp chất có các công thức được mô tả ở đây, cũng như các chất nông nghiệp bổ sung nếu có, với lượng có tác dụng để kiểm soát (ví dụ, điều biến, ức chế) bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do enzym kim loại gây ra.

Theo một cách tiếp cận, hợp chất theo sáng chế được tạo ra dưới dạng hỗn hợp bào chế (lỏng hoặc bột) được bao nang. Các chất cụ thể thích hợp để sử dụng trong các vật liệu tạo nang bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các hạt xốp hoặc các chất nền xốp chẳng hạn như silic oxit, perlit, bột tac, đất sét, pyrophyllit, diatomit, gelatin và các gel, các polyme (ví dụ, polyurea, polyuretan, polyamit, polyester, v.v.), các hạt polyme, hoặc xenluloza. Ví dụ, các hỗn hợp bào chế được bao nang này bao gồm các sợi rỗng, các ống rỗng hoặc ống dẫn giải phóng hợp chất được nêu rõ ở đây qua các thành, ống mao quản giải phóng hợp chất ra khỏi lỗ trong ống này, các khối polyme có hình dạng khác nhau, chẳng hạn như các

dải, các khối, các tấm, các đĩa giải phóng hợp chất ra khỏi chất nền polyme, các hệ thống màng giữ hợp chất trong vùng chứa không thấm nước và giải phóng hợp chất này qua màng thấm thấu được đo, và các tổ hợp của các loại nêu trên. Các ví dụ về các chế phẩm định lượng như vậy là các polyme laminat, các viên polyvinyl clorua, và các vi ống mao dẫn.

Các quy trình tạo nang thường được phân loại thành quy trình hóa học hoặc quy trình cơ học. Các ví dụ về các quy trình hóa học để tạo nang bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, sự đông tụ phức hợp, sự không tương thích polyme-polyme, sự polyme hóa mặt phân cách trong môi trường lỏng, sự polyme hóa tại chỗ, sấy trong chất lỏng, sự gel hóa bởi nhiệt và ion hóa trong môi trường lỏng, sự khử solvat hoá trong môi trường lỏng, các quy trình hóa học trên cơ sở tinh bột, sự bẫy trong các cyclodextrin, và sự tạo thành các liposom. Các ví dụ về các quy trình cơ học để tạo nang bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, sấy phun, làm lạnh phun, tăng sôi, lắng tĩnh điện, ép đùn ly tâm, phân tách huyền phù bằng đĩa quay hay bằng cách quay, tạo nang kiểu tia nước rộng, polyme hóa tại mặt phân cách lỏng-khí hoặc rắn-khí, bay hơi dung môi, ép đùn áp lực hoặc phun vào bể dịch chiết dung môi.

Các vi nang cũng thích hợp để giải phóng kéo dài hợp chất hoạt tính theo sáng chế. Các vi nang là những hạt nhỏ chứa vật liệu lõi hoặc thành phần hoạt tính được bao bởi lớp phủ hoặc vỏ. Kích thước của vi nang thường thay đổi trong khoảng từ 1 μm đến 1000 μm với các viên nang nhỏ hơn 1 μm được xếp loại là các nano nang và các viên nang có kích thước lớn hơn 1000 μm là các macro nang. Tải trọng lõi thường thay đổi trong khoảng từ 0,1% đến 98% theo trọng lượng. Các vi nang có thể có nhiều cấu trúc (lõi/vỏ liên tục, đa nhân, hoặc nguyên khối) và có các hình dạng không đều hoặc các hình dạng hình học.

Theo cách tiếp cận khác, hợp chất theo sáng chế được tạo ra dưới dạng hệ vận chuyển nền dầu. Các cơ chất giải phóng dầu bao gồm các dầu thực vật và/hoặc dầu khoáng. Theo một phương án, cơ chất này cũng chứa chất hoạt động bề mặt làm cho chế phẩm có thể dễ dàng phân tán trong nước; các chất như vậy bao gồm các chất làm ướt, các chất nhũ hoá, các chất phân tán, và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo ra dưới dạng các nhũ tương. Các hỗn hợp bào chế nhũ tương có thể được thấy dưới dạng nước trong dầu (water in oil: w/o) hoặc dầu trong nước (oil in water: o/w). Kích thước giọt nhỏ có thể thay đổi từ phạm vi nm (dung dịch keo) đến vài trăm μm . Nhiều chất hoạt động bề mặt và chất làm đặc thường được kết hợp vào hỗn hợp bào chế này để thay đổi kích thước của các giọt nhỏ, làm ổn định nhũ tương, và thay đổi sự giải phóng.

Các chất cô đặc nhũ hoá được của các hợp chất có Công thức (I) có thể chứa hợp chất với nồng độ thích hợp, chẳng hạn như nằm trong khoảng từ 10% theo trọng lượng đến khoảng 50% theo trọng lượng, trong chất lỏng thích hợp, tính trên tổng trọng lượng của các chất cô đặc. Các hợp chất này có thể được hòa tan trong chất mang trợ, chất mang trợ này là dung môi trộn lẫn được với nước hoặc hỗn hợp của các dung môi hữu cơ không trộn lẫn được với nước, và các chất nhũ hoá. Các chất cô đặc này có thể pha loãng với nước và

dầu để tạo thành hỗn hợp phun dưới dạng các nhũ tương dầu trong nước. Các dung môi hữu cơ hữu ích bao gồm các chất thơm, đặc biệt là các phần naphthalenic và olefinic có điểm sôi cao của dầu mỏ như naphtha thơm nặng. Các dung môi hữu cơ khác cũng có thể được sử dụng, ví dụ, các dung môi terpenic, bao gồm các chất dẫn xuất của nhựa đường, các keton béo, chẳng hạn như cyclohexanon, và các rượu phức, như 2-etoxyetanol.

Các chất nhũ hoá có thể được sử dụng thuận lợi ở đây có thể được xác định dễ dàng bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các chất nhũ hóa không chứa ion, các chất nhũ hóa anion, các chất nhũ hóa cation và các chất nhũ hóa lưỡng tính khác nhau, hoặc hỗn hợp trộn lẫn của hai hoặc nhiều chất nhũ hoá. Các ví dụ về các chất nhũ hóa không chứa ion hữu ích trong việc điều chế các chất cô đặc nhũ hoá được bao gồm các polyalkylen glycol ete và các sản phẩm ngưng tụ của các alkyl và aryl phenol, các rượu béo, các amin béo hoặc các axit béo với các etylen oxit, các propylen oxit chẳng hạn như các alkyl phenol được etoxyl hóa và các este của axit cacboxylic được hòa tan với polyol hoặc polyoxyalkylen. Các chất nhũ hoá cation bao gồm các hợp chất amoni hoá trị bốn và các muối amin béo. Các chất nhũ hoá anion bao gồm các muối tan trong dầu (ví dụ, canxi) của các axit alkylaryl sulfonic, các muối tan trong dầu hoặc các polyglycol ete được sulfat hóa và các muối thích hợp của polyglycol phosphat ete.

Các chất lỏng hữu cơ đại diện có thể được sử dụng trong việc điều chế các chất cô đặc nhũ hoá được của các hợp chất theo sáng chế là các chất lỏng thơm chẳng hạn như các phần xylen, propyl benzen; hoặc các phần naphthalen hỗn hợp, các dầu khoáng, các chất lỏng hữu cơ thơm được thể chẳng hạn như dioctyl phthalat; dầu hỏa; các dialkyl amit của các axit béo khác nhau, đặc biệt là các dimetyl amit của các glycol béo và các chất dẫn xuất glycol chẳng hạn như *n*-butyl ete, etyl ete hoặc metyl ete của dietylen glycol, metyl ete của trietylen glycol, các phần dầu mỏ hoặc các hydrocacbon chẳng hạn như dầu khoáng, các dung môi thơm, các dầu parafin, và các chất tương tự; các dầu thực vật như dầu đậu tương, dầu hạt cải, dầu ô liu, dầu thầu dầu, dầu hạt hướng dương, dầu dừa, dầu bắp, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu cọ, dầu lạc, dầu hồng hoa, dầu vừng, dầu trẩu và các loại tương tự; các este của dầu thực vật nói trên; và các loại tương tự. Các hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất hữu cơ lỏng cũng có thể được sử dụng trong việc điều chế các chất cô đặc nhũ hoá được. Các chất lỏng hữu cơ bao gồm các phần xylen và propyl benzen, với xylen được ưu tiên nhất trong một số trường hợp. Các chất phân tán hoạt tính bề mặt thường được sử dụng trong các hỗn hợp bào chế lỏng và với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% tính theo trọng lượng dựa trên trọng lượng kết hợp của chất phân tán với một hoặc nhiều hợp chất. Các hỗn hợp bào chế cũng có thể chứa các chất phụ gia tương thích khác, ví dụ các chất điều chỉnh sinh trưởng thực vật và các hợp chất hoạt tính sinh học khác được sử dụng trong nông nghiệp.

Các huyền phù chứa nước bao gồm các huyền phù của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) không tan trong nước, được phân tán trong chất mang chứa nước ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 50% theo trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của huyền

phù chứa nước này. Các huyền phù được điều chế bằng cách nghiền mịn một hoặc nhiều hợp chất và trộn với cường độ mạnh chất nền vào trong chất mang bao gồm nước và các chất hoạt động bề mặt được chọn từ các loại tương tự đã được nêu trên. Các thành phần khác, chẳng hạn như các muối vô cơ và các gồm tổng hợp hoặc các gồm tự nhiên, cũng có thể được thêm vào để tăng mật độ và độ nhớt của chất mang chứa nước. Thường hiệu quả nhất là nghiền và trộn trong cùng một thời điểm bằng cách chuẩn bị hỗn hợp chứa nước và đồng nhất hóa hỗn hợp này trong thiết bị như máy trộn cát, máy nghiền bi, hoặc máy đồng hóa dạng pit tông.

Các nhũ tương chứa nước bao gồm các nhũ tương của một hoặc nhiều thành phần hoạt tính trừ sâu không tan trong nước được nhũ hoá trong chất mang nước ở nồng độ thường nằm trong khoảng từ 5% đến 50% theo trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của nhũ tương chứa nước. Nếu thành phần hoạt tính trừ sâu là chất rắn, nó cần được hòa tan trong dung môi không trộn lẫn được với nước thích hợp trước khi điều chế nhũ tương chứa nước. Các nhũ tương được điều chế bằng cách nhũ hoá các thành phần hoạt tính trừ sâu dạng lỏng hoặc dung dịch không trộn lẫn được với nước của các thành phần hoạt tính này vào trong môi trường nước thường bao gồm các chất hoạt động bề mặt để hỗ trợ sự hình thành và sự ổn định của nhũ tương như được mô tả trên đây. Việc điều chế này thường được hoàn thành nhờ việc trộn cường độ cao bởi các máy trộn cát cao hoặc các thiết bị đồng hóa.

Các hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được áp dụng dưới dạng các hỗn hợp bào chế dạng hạt, các hỗn hợp bào chế dạng hạt này đặc biệt hữu ích cho các ứng dụng cho đất. Các hỗn hợp bào chế dạng hạt thường chứa hợp chất (các hợp chất) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% theo trọng lượng, tính trên tổng trọng lượng của hỗn hợp dạng hạt này, được phân tán trong chất mang trợ gồm có toàn bộ hoặc phần lớn chất trợ được tán thô chẳng hạn như atapulgit, bentonit, diatomit, đất sét hoặc các chất rẻ tiền tương tự. Các hỗn hợp bào chế như vậy thường được điều chế bằng cách hòa tan các hợp chất trong dung môi thích hợp và gắn nó vào chất mang dạng hạt đã được tạo ra trước thành kích thước hạt thích hợp, nằm trong khoảng từ 0,5 mm đến 3 mm. Dung môi thích hợp là dung môi trong đó hợp chất này tan hầu hết hoặc tan hoàn toàn. Các hỗn hợp bào chế như vậy cũng có thể được điều chế bằng cách tạo bột nhào hoặc bột nhào của chất mang và hợp chất này và dung môi, và nghiền và sấy để thu được hạt dạng hạt mong muốn.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế thành viên nén rắn và bao gồm (và ưu tiên là chủ yếu gồm có) dầu, chất protein/cacbohydrat (ưu tiên là nền thực vật), chất tạo ngọt và thành phần hoạt tính hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do enzym kim loại gây ra. Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén rắn và bao gồm (và ưu tiên là chủ yếu gồm có) dầu, chất protein/cacbohydrat (ưu tiên là nền thực vật), chất tạo ngọt và thành phần hoạt tính (ví dụ, hợp chất theo sáng chế hoặc các tổ hợp hoặc các chất dẫn xuất của hợp chất này) hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do

enzym kim loại gây ra. Các viên nén thường chứa dầu với lượng nằm trong khoảng từ 4% - 40% (ví dụ, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) tính theo trọng lượng (ví dụ, dầu thực vật, như dầu ngô, dầu hoa hướng dương, dầu lạc, dầu ô liu, dầu hạt nho, dầu trời, dầu củ cải, dầu đậu nành, dầu hạt bông, dầu quả óc chó, dầu cọ, dầu thầu dầu, dầu hạnh nhân đất, dầu hạt dẻ, dầu quả bơ, dầu vừng, dầu mè, dầu ba đậu, dầu cacao, dầu lanh, dầu hạt cải và dầu canola, và các chất dẫn xuất được hydro hóa của các dầu này); các dầu có nguồn gốc dầu mỏ (ví dụ, các parafin và các mỡ khoáng), và các hydrocacbon khác không trộn lẫn được với nước (ví dụ, các parafin). Các viên nén còn chứa chất protein/cacbohyđrat nền thực vật với lượng nằm trong khoảng từ 5% - 40% (ví dụ, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) tính theo trọng lượng. Chất này chứa cả phần cacbohyđrat (ví dụ, thu được từ các hạt ngũ cốc, chẳng hạn như lúa mì, lúa mạch đen, đại mạch, yến mạch, ngô, lúa gạo, hạt kê, lúa miến, hạt cho chim ăn, kiều mạch, cỏ linh lăng, mielga, bột ngô, bột đậu nành, bột ngũ cốc, tấm lúa mì, cám lúa mì, bột gluten ngô, bột tảo, nấm men khô, đậu, gạo) và phần protein.

Tùy ý, các tá dược và các chất kết dính khác nhau có thể được sử dụng để hỗ trợ việc vận chuyển các thành phần hoạt tính hoặc để tạo ra cấu trúc thích hợp cho viên nén. Các tá dược và các chất kết dính được ưu tiên bao gồm lactoza khan, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, magiê estearat, canxi estearat, kẽm estearat, natri cacboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, và các hỗn hợp của các chất này.

Các bụi chứa các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế bằng cách trộn kỹ một hoặc nhiều hợp chất ở dạng bột với chất mang dùng trong nông nghiệp dạng bụi thích hợp, ví dụ như là đất sét cao lanh, đất đá núi lửa, và các loại tương tự. Các bụi có thể chứa một cách thích hợp các hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% theo trọng lượng tính trên tổng trọng lượng bụi.

Các hỗn hợp bào chế có thể còn chứa thêm các chất hoạt động bề mặt phụ trợ để tăng cường độ kết lắng, độ thấm ướt và tính thấm thấu của các hợp chất lên cây trồng và sinh vật mục tiêu. Các chất hoạt động bề mặt phụ trợ này có thể tùy ý được sử dụng làm thành phần của hỗn hợp hoặc là hỗn hợp trộn trong thùng chứa. Lượng chất hoạt động bề mặt phụ trợ sẽ thường thay đổi trong khoảng từ 0,01% đến 1,0% theo thể tích, tính trên thể tích phun của nước, ưu tiên là thay đổi trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% theo thể tích. Các chất hoạt động bề mặt phụ trợ thích hợp bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các nonyl phenol được etoxyl hóa, các rượu tổng hợp hoặc tự nhiên được etoxyl hóa, các muối của các este hoặc các axit sulfosuxcinic, các silicon hữu cơ được etoxyl hóa, các amin béo được etoxyl hóa, các hỗn hợp trộn lẫn của các chất hoạt động bề mặt với các dầu khoáng hoặc các dầu thực vật, dịch cô đặc dầu thực vật (dầu khoáng (85%) + các chất nhũ hoá (15%)); nonylphenol etoxylat; muối amoni hoá trị bốn của benzylcocoalkyldimetyl; hỗn hợp trộn lẫn của hydrocacbon dầu mỏ, các alkyl este, axit hữu cơ, và chất hoạt động bề mặt anion; C₉-C₁₁ alkylpolyglycosit; etoxylat của rượu được phosphat hóa; etoxylat của rượu bậc nhất tự nhiên (C₁₂-C₁₆); copolyme khối di-*sec*-butylphenol EO-PO; polysiloxan-metyl cap; nonylphenol etoxylat + urea amoni nitrat; dầu hạt được nhũ hoá và được metyl hóa;

etoxylat của rượu tridexylic (tổng hợp) (8EO); etoxylat của amin mỡ động vật (15 EO); PEG(400) dioleat-99. Các hỗn hợp bào chế này cũng có thể bao gồm các nhũ tương dầu trong nước như là các hỗn hợp bào chế được mô tả trong Đơn đăng ký bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 11/495,228.

Các hỗn hợp bào chế này có thể tùy ý bao gồm các tổ hợp có chứa các hợp chất trừ sâu khác. Các hợp chất trừ sâu bổ sung như vậy có thể là các chất diệt nấm, các chất diệt côn trùng, các thuốc trừ cỏ, các chất diệt giun tròn, các chất trừ mạt, các chất trừ rong, các chất sát khuẩn hoặc các tổ hợp của chúng tương thích với các hợp chất theo sáng chế trong môi trường được chọn để ứng dụng, và không đối kháng với hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế. Do đó, trong các phương án như vậy, hợp chất trừ sâu khác được sử dụng làm chất độc bổ sung cho cùng một mục đích sử dụng trừ sâu hoặc cho mục đích sử dụng trừ sâu khác. Các hợp chất có Công thức (I) và hợp chất trừ sâu khác trong tổ hợp này có thể thường có mặt theo tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:100 đến 100:1.

Các ứng dụng và các cách sử dụng trong nông nghiệp

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất và các chế phẩm nông nghiệp đã được xác định ở đây trong việc điều trị hoặc phòng ngừa chứng rối loạn hoặc bệnh do enzym kim loại gây ra, đặc biệt là trong các sự thiết lập trong nông nghiệp hoặc cho đất trồng trọt.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat, hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra. Cách thích hợp là, các hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra. Cách thích hợp là, các hợp chất có Công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có Công thức (I) như được xác định ở đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, hoặc chế phẩm nông nghiệp như được xác định ở đây. Cách thích hợp là, phương pháp này là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do enzym kim loại gây ra trong cây trồng hoặc trên cây trồng.

Các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều biến hoạt tính của enzym kim loại trong vi sinh vật trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với cây trồng (ví dụ, hạt giống, cây giống, cỏ, cỏ dại,

hạt) . Các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để xử lý cây trồng, ruộng đồng hoặc vùng nông nghiệp khác (ví dụ, các thuốc diệt cỏ, các thuốc trừ sâu, các chất điều chỉnh sinh trưởng, v.v.) bằng cách sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm (ví dụ, tiếp xúc, phủ, phun bụi, phun mù, rắc bụi, v.v.) cho cây trồng, đồng ruộng hoặc vùng nông nghiệp khác. Việc sử dụng có thể là trước hoặc sau khi có sự xuất hiện của nấm có liên quan. Việc sử dụng có thể là chế độ điều trị hoặc chế độ phòng ngừa.

Một khía cạnh là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do nấm trong cây trồng hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất (hoặc chế phẩm) theo sáng chế tiếp xúc với cây trồng. Một khía cạnh khác là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự phát triển của nấm trong cây trồng hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất (hoặc chế phẩm) theo sáng chế tiếp xúc với cây trồng. Một khía cạnh khác là phương pháp ức chế các vi sinh vật trong cây trồng hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất (hoặc chế phẩm) theo sáng chế tiếp xúc với cây trồng.

Các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp phòng ngừa hoặc kiểm soát tác nhân gây bệnh gây ra các bệnh trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với cây trồng (ví dụ, hạt giống, cây giống, cỏ, cỏ dại, hạt) hoặc vùng lân cận với cây trồng. Các hợp chất và các chế phẩm ở đây có thể được sử dụng để điều trị cây trồng, đồng ruộng hoặc vùng nông nghiệp khác bằng cách cung cấp hợp chất hoặc chế phẩm này (ví dụ, tiếp xúc, phủ, phun bụi, phun mù, rắc bụi, v.v.) cho cây trồng. Việc sử dụng này có thể là trước hoặc sau sự xuất hiện của tác nhân gây bệnh có liên quan. Việc sử dụng này có thể là chế độ điều trị hoặc chế độ phòng ngừa. Như vậy, các hợp chất, các chế phẩm và các mục đích sử dụng trong nông nghiệp ở đây bao gồm các ứng dụng trên bãi cỏ, mặt cỏ, cây cảnh, nhà và vườn, trang trại, bãi rộng và đồng cỏ. Tác nhân gây bệnh có thể là bất kỳ tác nhân nào trên cây và bao gồm các tác nhân được mô tả ở đây.

Một phương án theo sáng chế là sử dụng hợp chất có Công thức (I), để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của sinh vật gây bệnh trên thực vật hoặc điều trị cây trồng bị nhiễm bệnh bởi sinh vật gây bệnh trên thực vật, bao gồm việc áp dụng hợp chất có Công thức (I), hoặc chế phẩm chứa hợp chất này cho đất, cây trồng, phần của cây trồng, tán lá và/hoặc hạt giống.

Ngoài ra, một phương án khác theo sáng chế là chế phẩm hữu ích để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của sinh vật gây bệnh trên thực vật và/hoặc điều trị cây trồng bị nhiễm bệnh bởi sinh vật gây bệnh trên thực vật bao gồm hợp chất có Công thức (I) và chất mang được chấp nhận dùng cho thực vật.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng bởi kỹ thuật bất kỳ trong số nhiều kỹ thuật đã biết, hoặc là các hợp chất hoặc là các hỗn hợp bào chế có chứa các hợp chất. Ví dụ, các hợp chất có thể được áp dụng cho rễ, hạt giống hoặc tán lá của các cây trồng để

kiểm soát các loại nấm khác nhau, mà không gây tổn hại đến giá trị thương mại của các cây trồng này.

Một phương án khác của sáng chế là phương pháp để kiểm soát hoặc phòng ngừa sự tấn công của nấm. Phương pháp này bao gồm việc áp dụng cho đất, cây trồng, rễ, tán lá, hạt giống hoặc vị trí của nấm, hoặc cho vị trí cần phòng ngừa sự xâm nhiễm tại đó (ví dụ, áp dụng cho các cây ngũ cốc), một lượng hữu hiệu diệt nấm của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I). Các hợp chất này là thích hợp để điều trị cho các loại cây trồng khác nhau ở các mức độ diệt nấm, trong khi có độc tính thực vật thấp. Các hợp chất này có thể là hữu ích theo kiểu chất bảo vệ và/hoặc kiểu chất diệt trừ.

Các hợp chất đã được phát hiện có tác dụng diệt nấm đáng kể đặc biệt để sử dụng trong nông nghiệp. Nhiều hợp chất có hiệu quả đặc biệt để sử dụng với các vụ mùa trong nông nghiệp và các cây trồng trong vườn. Các lợi ích bổ sung có thể bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, cải thiện sức khỏe của cây trồng; nâng cao năng suất cây trồng (ví dụ, tăng sinh khối và/hoặc tăng hàm lượng của các thành phần có giá trị); cải thiện sức sống của cây trồng (ví dụ, sự sinh trưởng của cây trồng được cải thiện và/hoặc lá xanh hơn); cải thiện chất lượng của cây trồng (ví dụ, cải tiến hàm lượng hoặc cấu tạo của các thành phần nhất định); và cải thiện sức chịu đựng đối với áp lực phi sinh học và/hoặc sinh học của cây trồng.

Các chế phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) có thể có hiệu quả chống lại các bệnh gây ra bởi tác nhân gây bệnh trong đó tác nhân gây bệnh nấm trên cây trồng thuộc về ít nhất một loại được chọn từ *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum*, và *Pyricularia*. Các tác nhân gây bệnh như *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis* f. sp. *tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis*, và *Mycosphaerella fijiensis* bị kiểm soát bởi các chế phẩm chứa hợp chất có Công thức (I). Ngoài ra, các chế phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) có thể hữu hiệu trong việc phòng ngừa và kiểm soát các bệnh bao gồm bệnh sần trên cây táo, bệnh đốm lá trên cây lúa mì, bệnh đốm lá trên cây củ cải đường, bệnh đốm lá trên cây lạc, bệnh loét trên cây dưa chuột, bệnh rỉ lá trên cây lúa mì, bệnh nấm sương phấn bột trên cây nho, bệnh nấm sương phấn bột trên cây lúa mì, và bệnh đốm lá trên cây chuối.

Sáng chế đề xuất các bộ dụng cụ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các chứng rối loạn trong nông nghiệp hoặc trên cây trồng. Theo một phương án, bộ dụng cụ này bao gồm chế phẩm chứa một lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế dưới dạng thích hợp để vận chuyển tới cây trồng tại chỗ. Trong một số phương án, bộ dụng cụ này bao gồm hộp

đựng để chứa hợp chất theo sáng chế như được mô tả ở đây (ví dụ, của bất kỳ công thức nào ở đây); các hộp đựng này có thể là các hộp, các ống thuốc tiêm, các chai, các lọ, các ống, các túi, các túi nhỏ, các bao bì v.v hoặc các dạng hộp đựng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này. Các hộp đựng này có thể được làm bằng nhựa, thủy tinh, giấy nhiều lớp, lá kim loại, hoặc các vật liệu khác thích hợp để đựng các hợp chất.

Nếu muốn, hợp chất (các hợp chất) theo sáng chế được cung cấp cùng với các hướng dẫn để sử dụng hợp chất (các hợp chất) này cho cây trồng, ruộng đồng hoặc vùng nông nghiệp khác. Các hướng dẫn này thường sẽ bao gồm thông tin về việc sử dụng chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do enzym kim loại gây ra. Trong các phương án khác, các hướng dẫn này bao gồm ít nhất một trong các thông tin sau: mô tả của hợp chất; lịch trình và liều lượng sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do enzym kim loại gây ra; các biện pháp phòng ngừa; các cảnh báo; mô tả về các nghiên cứu; và/hoặc các tài liệu tham khảo. Các hướng dẫn này có thể được in trực tiếp trên hộp đựng (khi có), hoặc là nhãn dán vào hộp đựng, hoặc là tờ giấy riêng biệt, cuốn sách nhỏ, thẻ, hoặc tập tài liệu gấp được cung cấp trong hoặc với hộp đựng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu hiệu trong việc sử dụng với các cây trồng với lượng "hữu hiệu" hoặc "lượng ức chế bệnh và được chấp nhận dùng cho thực vật". Các thuật ngữ "hữu hiệu" hoặc "lượng ức chế bệnh và được chấp nhận dùng cho thực vật" đều đề cập đến lượng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế để tiêu diệt hoặc ức chế bệnh trên cây trồng mà sự kiểm soát đối với bệnh này là cần thiết, nhưng độc hại không đáng kể với cây trồng. Lượng này thường nằm trong khoảng từ 0,1 ppm đến 1000 ppm (phần triệu), với mức được ưu tiên là từ 1 ppm đến 500 ppm. Lượng chính xác của hợp chất cần thiết thay đổi theo các bệnh nấm cần kiểm soát, kiểu hỗn hợp được sử dụng, phương pháp áp dụng, các loài cây trồng cụ thể, các điều kiện khí hậu, và các yếu tố tương tự. Tỷ lệ áp dụng thích hợp thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 g/m² đến 0,45 g/m² (0,10 pao Anh/mẫu Anh đến khoảng 4 pao Anh/mẫu Anh).

Phạm vi hoặc giá trị mong muốn bất kỳ được nêu ở đây có thể được mở rộng hoặc thay đổi mà không làm mất các tác động được nêu ra, và rõ ràng là người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể hiểu các mô tả ở đây.

Các điều trị kết hợp

Các hợp chất ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất hoạt tính dùng trong nông nghiệp khác. Do đó, việc sử dụng các hợp chất hoặc các chế phẩm (và các chế phẩm) đã được xác định ở đây có thể còn bao gồm chất hoạt tính bổ sung, chẳng hạn như, ví dụ, chất diệt nấm azol được chọn từ epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, myclobutanil, cycloproconazol, prothioconazol và propiconazol.

Việc điều trị kết hợp như vậy có thể đạt được bằng cách định lượng đồng thời, tuần tự hoặc riêng biệt các thành phần riêng biệt trong quá trình điều trị. Các sản phẩm tổ hợp

như vậy sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong phạm vi liều lượng được mô tả trên đây và chất hoạt tính dùng trong nông nghiệp khác trong phạm vi liều lượng được chấp thuận của chất đó.

Do đó, sáng chế còn đề xuất sự kết hợp thích hợp để sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc các chứng rối loạn do nấm trong cây trồng hoặc trên cây trồng, bao gồm hợp chất theo sáng chế như được xác định trên đây, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, và chất hoạt tính dùng trong nông nghiệp khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, để sử dụng trong các điều trị đã được xác định ở đây kết hợp với chất hoạt tính dùng trong nông nghiệp khác.

Ở đây, khi thuật ngữ "kết hợp" được sử dụng, cần hiểu rằng thuật ngữ này đề cập đến việc sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự. Theo một khía cạnh của sáng chế, thuật ngữ "kết hợp" dùng để chỉ việc sử dụng đồng thời. Theo khía cạnh khác của sáng chế, thuật ngữ "kết hợp" dùng để chỉ việc sử dụng riêng biệt. Theo khía cạnh khác của sáng chế, thuật ngữ "kết hợp" dùng để chỉ việc sử dụng tuần tự. Trong trường hợp sử dụng tuần tự hoặc riêng biệt, việc sử dụng chậm trễ thành phần thứ hai không nên chẳng hạn như làm mất hiệu quả có lợi của việc kết hợp.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm nông nghiệp bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được dùng của hợp chất này, kết hợp với chất hoạt tính dùng trong nông nghiệp khác, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang được chấp nhận dùng trong nông nghiệp.

Việc sử dụng các hợp chất hoặc các thành phần được xác định ở đây có thể còn bao gồm chất hoạt tính bổ sung chẳng hạn như chất diệt nấm được chọn từ nhóm trifloxystrobin, pyraclostrobin, orysastrobin, fluoxastrobin và azoxystrobin.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các chất diệt nấm khác để tạo thành các hỗn hợp diệt nấm và các hỗn hợp đồng vận của các chất này. Các hợp chất diệt nấm theo sáng chế thường được áp dụng kết hợp với một hoặc nhiều các chất diệt nấm khác để kiểm soát nhiều bệnh không mong muốn khác nhau. Khi được sử dụng kết hợp với chất diệt nấm (các chất diệt nấm) khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế với chất diệt nấm (các chất diệt nấm) khác, được trộn tại thùng chứa với chất diệt nấm (các chất diệt nấm) khác hoặc được áp dụng tuần tự với chất diệt nấm (các chất diệt nấm) khác. Các chất diệt nấm khác như vậy có thể bao gồm 2-(thioxyanatometylthio)-benzothiazol, 2-phenylphenol, 8-hydroxyquinolin sulfat, ametoctradin, amisulbrom, antimycin, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxystrobin, *Bacillus subtilis*, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb-isopropyl, muối benzylaminobenzen-sulfonat (BABS), các bicarbonat, biphenyl, bismertiazol, bitertanol, bixafen, blasticidin-S, borax, hỗn hợp Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimat, canxi polysulfid, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvon, cloneb, clothalonil, chlozolinat, *Coniothyrium minitans*,

đồng hydroxit, đồng octanoat, đồng oxyclozua, đồng sulfat, đồng sulfat (tribasic), oxit đồng, cyazofamid, cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazol, cyprodinil, dazomet, debacarb, diamoni etylenbis-(dithiocarbamat), dichlofluanid, diclophen, diclocymet, diclomezin, dicloan, diethofencarb, difenoconazol, difenzoquat ion, diflumetorim, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, diphenylamin, dithianon, dodemorph, dodemorph axetat, dodin, dodin bazơ tự do, edifenphos, enestrobin, epoxiconazol, ethaboxam, etoxyquin, etridiazol, famoxadon, fenamidon, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil, fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fenpyrazamin, fentin, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumorph, fluopicolit, fluopyram, floimit, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamid, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluxapyroxad, folpet, formaldehit, fosetyl, fosetyl-aluminium, fuberidazol, furalaxyl, furametpyr, guazatin, các guazatin axetat, GY-81, hexachlobenzen, hexaconazol, hymexazol, imazalil, imazalil sulfat, imibenconazol, iminoctadin, iminoctadin triaxetat, iminoctadin tris(albesilat), iodocarb, ipconazol, ipfenpyrazolon, iprobenfos, iprodion, iprovalicarb, isoprothiolan, isopyrazam, isotianil, laminarin, kasugamycin, kasugamycin hydroclorua hydrat, kresoxim-metyl, mancopper, mancozeb, mandipropamid, maneb, mefenoxam, mepanipyrim, mepronil, meptyl-dinocap, thủy ngân (II) clorua, thủy ngân (II) oxit, thủy ngân (I) clorua, metalaxyl, metalaxyl-M, metam, metam-amoni, metam-kali, metam-natri, metconazol, methasulfocarb, metyl iodua, metyl isothiocyant, metiram, metominostrobin, metrafenon, mildiomicin, myclobutanil, nabam, nitrothal-isopropyl, nuarimol, othilidon, ofurac, axit oleic (các axit béo), orysastrobin, oxadixyl, oxin-đồng, oxpoconazol fumarat, oxycarboxin, pefurazoat, penconazol, pencycuron, penflufen, pentaclophenol, pentaclophenyl laurat, penthiopyrad, phenylthủy ngân axetat, axit phosphonic, phthalit, picoxystrobin, polyoxin B, các polyoxin, polyoxorim, kali bicacbonat, kali hydroxyquinolin sulfat, probenazol, procloaz, procymidon, propamocarb, propamocarb hydroclorua, propiconazol, propineb, proquinazid, prothioconazol, pyraclostrobin, pyrametostrobin, pyraoxystrobin, pyrazophos, pyribencarb, pyributicarb, pyrifenox, pyrimethanil, pyriofenon, pyroquilon, quinoclamin, quinoxifen, quintozen, chiết xuất *Reynoutria sachalinensis*, sedaxan, silthiofam, simeconazol, natri 2-phenylphenoxit, natri bicacbonat, natri pentaclophenoxit, spiroxamin, lưu huỳnh, SYP-Z071, SYP-Z048, các dầu hắc ín, tebuconazol, tebufloquin, tecnazen, tetraconazol, thiabendazol, thifluzamid, thiophanat-metyl, thiram, tiadinil, tolclofos-metyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazoxit, tricyclazol, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizol, triforin, triticonazol, validamycin, valifenalat, valiphenal, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamid, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclophenyl)-2-(metoxymetyl)-succinimit, 1,2-diclopropan, 1,3-diclo-1,1,3,3-tetrafloaxeton hydrat, 1-clo-2,4-dinitronaphthalen, 1-clo-2-nitropropan, 2-(2-heptadecyl-2-imidazolin-1-yl)etanol, 2,3-dihydro-5-phenyl-1,4-dithi-in 1,1,4,4-tetraoxit, 2-metoxymetyl thủy ngân axetat, 2-metoxymetyl thủy ngân clorua, 2-metoxymetyl thủy ngân

silicat, 3-(4-clophenyl)-5-metyl rhodanin, 4-(2-nitroprop-1-enyl)phenyl thiocyanatm, ampropylfos, anilazin, azithiram, barium polysulfid, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentazon, benzinacril; benzinacril-isobutyl, benzinamorf, binapacryl, bis(metyl thủy ngân) sulfat, bis(tributyltin) oxit, buthiobat, cadimi canxi đồng kẽm cromat sulfat, carbamorph, CECA, clobenthiazon, cloraniformetan, clofenazol, cloquinox, climbazol, cyclafuramid, cypendazol, cyprofuram, decafentin, dichlon, dichlozolin, diclobutrazol, dimethirimol, dinocron, dinosulfon, dinoterbon, dipyrithione, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, ethirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmexyclox, furophanat, glyodin, griseofulvin, halacrinat, Hercules 3944, hexylthiofos, ICIA0858, isopamphos, isovalledion, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, methfuroxam, metyl thủy ngân dicyandiamit, metsulfovax, milneb, mucocloic anhydrit, myclozolin, *N*-3,5-diclophenyl-succinimit, *N*-3-nitrophenylitaconimit, natamycin, *N*-etylmercurio-4-toluensulfonanilit, niken bis(dimetyldithiocarbamat), OCH, phenyl thủy ngân dimetyldithiocarbamat, phenyl thủy ngân nitrat, phosdiphen, picolinamit UK-2A và các chất dẫn xuất của chúng, prothiocarb; prothiocarb hydroclorua, pyracarbolid, pyridinitril, pyroxylo, pyroxyfur, quinaxetol, quinaxetol sulfat, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicylanilit, SSF-109, sultropan, tecoram, thiadiflo, thicyofen, thioclofenphim, thiophanat, thioquinox, tioxyamid, triamphos, triarimol, triazbutil, trichlamit, urbacid, và zarilamit, và sự tổ hợp bất kỳ của các chất này.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các thuốc trừ sâu khác, bao gồm các thuốc trừ côn trùng, thuốc diệt giun tròn, thuốc diệt hạt, thuốc diệt động vật chân đốt, thuốc diệt khuẩn hoặc các tổ hợp của chúng sao cho các thuốc này tương thích với các hợp chất theo sáng chế trong môi trường được chọn để áp dụng, và không đối kháng với hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế để tạo thành các hỗn hợp trừ sâu hoặc các hỗn hợp hiệp đồng của chúng. Các hợp chất diệt nấm theo sáng chế có thể được áp dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trừ sâu khác để kiểm soát nhiều loại côn trùng không mong muốn hơn. Khi được sử dụng kết hợp với các chất trừ sâu khác, các hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo sáng chế có thể được điều chế với chất trừ sâu (các chất trừ sâu) khác, được trộn tại thùng chứa với chất trừ sâu (các chất trừ sâu) khác hoặc được sử dụng một cách tuần tự với chất trừ sâu (các chất trừ sâu) khác. Các chất trừ sâu thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở: 1,2-diclopropan, abamectin, acephat, acetamiprid, acethion, axetoprol, acrinathrin, acrylonitril, alanycarb, aldicarb, aldoxycarb, aldrin, allethrin, allosamidin, allylcarb, alpha-cypermethrin, alpha-ecdyson, alpha-endosulfan, amidithion, aminocarb, amiton, amiton oxalat, amitraz, anabasin, athidathion, azadirachtin, azamethiphos, azinphos-etyl, azinphos-metyl, azothoat, bari hexaflosilicat, barthrin, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-cyfluthrin, beta-cypermethrin, bifenthrin, bioallethrin, bioetanomethrin, biopermethrin, bistrifluron, borax, axit boric, bromfenvinfos, bromcyclen, brom-DDT, bromphos, bromphos-etyl, bufencarb, buprofezin, butacarb, butathiofos, butocarboxim, butonat, butoxycarboxim, cadusafos,

canxi arsenat, canxi polysulfit, campheclo, carbanolat, carbaryl, carbofuran, cacbon disulfit, cacbon tetracolorua, carbophenothion, carbosulfan, cartap, cartap hydroclorua, cloantraniliprol, clobicyclen, clodan, clodecon, clodimeform, clodimeform hydroclorua, cloetoxifos, clofenapyr, clofenvinphos, cloflazuron, clomephos, cloform, clopicrin, clophoxim, cloprazophos, clopyrifos, clopyrifos-metyl, clothiophos, chromafenozit, cinerin I, cinerin II, cinerins, cismethrin, cloethocarb, closantel, clothianidin, đồng axetoarsenit, đồng arsenat, đồng naphthenat, đồng oleat, coumaphos, coumithoat, crotamiton, crotoxypfos, crufomat, cryolit, xyanofenphos, xyanophos, cyanthoat, cyantraniliprol, cyclethrin, xycloprothrin, cyfluthrin, cyhalothrin, cypermethrin, cyphenothrin, cyromazin, cythioat, DDT, decarbofuran, deltamethrin, demephion, demephion-O, demephion-S, demeton, demeton-metyl, demeton-O, demeton-O-metyl, demeton-S, demeton-S-metyl, demeton-S-metylsulphon, diafenthion, dialifos, diatomit, diazinon, dicapthion, diclofenthion, diclofos, dicresyl, dicrotophos, dicyclanil, dieldrin, diflubenzuron, dilor, dimefluthrin, dimefox, dimetan, dimethoat, dimethrin, dimethylvinphos, dimetilan, dinex, dinex-diclexin, dinoprop, dinosam, dinotefuran, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxathion, disulfoton, dithicrofos, d-limonen, DNOC, DNOC-amoni, DNOC-kali, DNOC-natri, doramectin, ecdysterone, emamectin, emamectin benzoat, EMPC, empenthrin, endosulfan, endothion, endrin, EPN, epofenonan, eprinomectin, esdepalléthrin, esfenvalerat, etaphos, ethiofencarb, ethion, ethiprol, ethoat-metyl, ethoprophos, etyl format, etyl-DDD, etylen dibromua, etylen diclorua, etylen oxit, etofenprox, etrimfos, EXD, famphur, fenamiphos, fenazaflor, fenclophos, fenethacarb, fenfluthrin, fenitrothion, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxycarb, fenpirithrin, fenpropathrin, fensulfathion, fenthion, fenthion-etyl, fenvalerate, fipronil, flometoquin, flonicamid, flubendiamit, flucofuron, fluxyclozuron, flucythrinate, flufenimer, flufenoxuron, flufenprox, flufiprol, flupyradifuron, fluvalinat, fonofos, formetanat, formetanat hydroclorua, formothion, formparanat, formparanat hydroclorua, fosmethilan, fospirat, fosthietan, furathiocarb, furethrin, gamma-cyhalothrin, gamma-HCH, halfenprox, halofenozit, HCH, HEOD, heptaclo, heptenophos, heterophos, hexaflumuron, HHDN, hydrametylnon, hydro xyanua, hydropren, hyquincarb, imidacloprid, imiprothrin, indoxacarb, iodmetan, IPSP, isazofos, isobenzan, isocarbophos, isodrin, isofenphos, isofenphos-metyl, isoprocab, isoprothiolan, isothioat, isoxathion, ivermectin, jasmolin I, jasmolin II, jodfenphos, hormon kích sâu non I, hormon kích sâu non II, hormon kích sâu non III, kelevan, kinopren, lambda-cyhalothrin, chì arsenat, lepimectin, leptophos, lindan, lirimfos, lufenuron, lythidathion, malathion, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarphon, menazon, meperfluthrin, mephosfolan, thủy ngân (i) clorua, mesulfenfos, metaflumizon, methacrifos, methamidophos, methidathion, methiocarb, methocrotophos, methomyl, methopren, metoxyclo, metoxyfenozit, metyl bromua, metyl isothiocyant, metylcloform, metylen clorua, metofluthrin, metolcarb, metoxadiazon, mevinphos, mexacarb, milbemectin, milbemycin oxim, mipafox, mirex, molosultap, monocrotophos, monomehypo, monosultap, morphothion, moxitetin, naftalofos, naled, naphthalen, nicotin,

nifluridid, nitenpyram, nithiazin, nitrilacarb, novaluron, noviflumuron, omethoat, oxamyl, oxydemeton-metyl, oxydeprofos, oxydisulfoton, para-diclobenzen, parathion, parathion-metyl, penfluron, pentaclophenol, permethrin, phenkapton, phenothrin, phenthoat, phorat, phosalon, phosfolan, phosmet, phosniclo, phosphamidon, phosphin, phoxim, phoxim-metyl, pirimetaphos, pirimicarb, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, kali arsenit, kali thiocyanat, pp'-DDT, prallethrin, precocen I, precocen II, precocen III, primidophos, profenofos, profluralin, promacyl, promecarb, propaphos, propetamphos, propoxur, prothidathion, prothiofos, prothoat, protrifenbut, pyraclofos, pyrafluprol, pyrazophos, pyresmethrin, pyrethrin I, pyrethrin II, pyrethrins, pyridaben, pyridalyl, pyridaphenthion, pyrifluquinazon, pyrimidifen, pyrimitat, pyriprol, pyriproxifen, quassia, quinalphos, quinalphos-metyl, quinothion, rafoxanide, resmethrin, rotenon, ryania, sabadilla, schradan, selamectin, silafluofen, silica gel, natri arsenit, natri florua, natri hexaflosilicat, natri thiocyanat, sophamit, spinetoram, spinosad, spiromesifen, spirotetramat, sulcofuron, sulcofuron-natri, sulfluramid, sulfotep, sulfoxaflor, sulfuryl florua, sulprofos, tau-fluvalinat, tazimcarb, TDE, tebufenozid, tebufenpyrad, tebupirimfos, teflubenzuron, tefluthrin, temephos, TEPP, terallethrin, terbufos, tetracloetan, tetraclovinphos, tetramethrin, tetrametylfluthrin, theta-cypermethrin, thiacloprid, thiamethoxam, thicrofos, thiocarboxim, thiocyclam, thiocyclam oxalat, thiodicarb, thiofanox, thiometon, thiosultap, thiosultap-dinatri, thiosultap-mononatri, thuringiensin, tolfenpyrad, tralomethrin, transluthrin, transpermethrin, triarathen, triazamat, triazophos, triclofon, triclometaphos-3, triclomat, trifenofos, triflumuron, trimethacarb, tripren, vamidothion, vaniliprol, XMC, xyllylcarb, zeta-cypermethrin, zolaprofos, và các tổ hợp bất kỳ của các chất này.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các thuốc trừ cỏ tương thích với các hợp chất theo sáng chế trong môi trường được chọn để áp dụng, và không đối kháng với hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế để tạo ra các hỗn hợp trừ sâu hoặc các hỗn hợp đồng vận của các chất này. Các hợp chất diệt nấm theo sáng chế có thể được áp dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc trừ cỏ để kiểm soát nhiều loại thực vật không mong muốn hơn. Khi được sử dụng kết hợp với các thuốc trừ cỏ, các hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo sáng chế có thể được điều chế với thuốc trừ cỏ (các thuốc trừ cỏ), được trộn tại thùng chứa với thuốc trừ cỏ (các thuốc trừ cỏ) hoặc được sử dụng một cách tuần tự với thuốc trừ cỏ (các thuốc trừ cỏ) này. Các thuốc trừ cỏ thông dụng bao gồm, những không giới hạn ở: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; axetoclo, aciflofen, aclonifen, acrolein, alaclo, allidoclo, alloxydim, rượu allylic, alorac, ametrion, ametryn, amibuzin, amicarbazone, amidosulfuron, aminoxyclopyraclo, aminopyralid, amiprofos-metyl, amitrol, amoni sulfamat, anilofos, anisuron, asulam, atraton, atrazin, azafenidin, azimsulfuron, aziprotryn, barban, BCPC, beflubutamid, benazolin, bencarbazon, benfluralin, benfuresat, bensulfuron, bensulit, bentazon, benzadox, benzfendizon, benzipram, benzobixyclon, benzofenap, benzoflo, benzoylprop, benzthiazuron, bixyclopyron, bifenox, bilanafos, bispyribac, borax, bromacil, brombonil, brombutit, bromfenoxim, bromxynil,

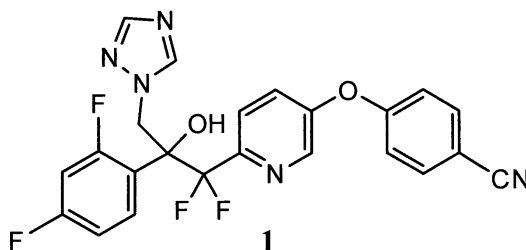
brompyrazon, butaclo, butafenacil, butamifos, butenaclo, buthidazol, buthiuron, butralin, butroxydim, buturon, butylat, axit cacodylic, cafenstrol, canxi cloat, canxi cyanamit, cambendiclo, carbasulam, carbetamit, carboxazol cloprocarb, carfentrazon, CDEA, CEPC, clometoxyfen, cloamben, cloanocryl, cloazifop, cloazin, clobromuron, clobufam, cloeturon, clofenac, clofenprop, cloflurazol, cloflurenol, cloidazon, cloimuron, clonitrofen, clopon, clotoluron, cloxuron, cloxynil, clopropham, closulfuron, clothal, clothiamid, cinidon-etyl, cinmetylin, cinosulfuron, cisanilit, clethodim, cliodinac, clodinafop, clofop, clomazon, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopyralid, cloransulam, CMA, đồng sulfat, CPMF, CPPC, credazin, cresol, cumyluron, cyanatryn, cyanazin, xycloa, xyclosulfamuron, xycloxydim, cycluron, cyhalofop, cyperquat, cyprazin, cyprazol, cypromid, daimuron, dalapon, dazomet, delaclo, desmedipham, desmetryn, di-allat, dicamba, dichlobenil, dicloalure, dicloamat, dicloprop, dicloprop-P, diclofop, diclosulam, diethamquat, diethatyl, difenopenten, difenoxuron, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopyr, dimefuron, dimepiperat, dimethaclo, dimethametryn, dimethenamid, dimethenamid-P, dimexano, dimidazon, dinitramin, dinofenat, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, diphenamid, dipropetryn, diquat, disul, dithiopyr, diuron, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazin, endothal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, ethalfluralin, ethametsulfuron, ethidimuron, ethiolat, ethofumesat, etoxyfen, etoxysulfuron, etinofen, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfon, fenteracol, fenthiaprop, fentrazamit, fenuron, ferrous sulfat, flamprop, flamprop-M, flazasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P, fluazolat, flucarbazon, flucetosulfuron, flucloalin, flufenacet, flufenican, flufenpyr, flumetsulam, flumezin, flumiclorac, flumioxazin, flumipropyn, fluometuron, flodifen, floglycofen, flomidin, flonitrofen, fluothiuron, flupoxam, flupropacil, flupropanat, flupyrsulfuron, fluridon, fluocloidon, fluoxypyr, flurtamon, fluthiacet, fomesafen, foramsulfuron, fosamin, furyloxyfen, glufosinat, glufosinat-P, glyphosat, halosafen, halosulfuron, haloxydin, haloxyfop, haloxyfop-P, hexacloaxeton, hexaflurat, hexazinon, imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin, imazethapyr, imazosulfuron, indanofan, indaziflam, iodobonil, iodometan, iodosulfuron, iofensulfuron, ioxynil, ipazin, ipfencarbazon, iprymidam, isocarbamid, isocil, isomethiozin, isonoruron, isopolinat, isopropalin, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaclotol, isoxaflutol, isoxapyrifop, karbutilat, ketospiradox, lactofen, lenacil, linuron, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-thioetyl, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidit, mesoprazin, mesosulfuron, mesotrion, metam, metamifop, metamitron, metazaclo, metazosulfuron, metflurazon, methabenzthiazuron, methalpropalin, methazol, methiobencarb, methiozolin, methiuron, methometon, methoprotryn, metyl bromua, metyl isothiocyant, metyldymron, metobenzuron, metobromuron, metolaclo, metosulam, metoxuron, metribuzin, metsulfuron, molinat, monalit, monisouron, axit monocloaxetic, monolinuron, monuron, morfamquat, MSMA, naproanilit, napropamit, naptalam, neburon, nicosulfuron, nipyraclufen, nitratin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon, noruron, OCH, orbencarb,

ortho-diclobenzen, orthosulfamuron, oryzalin, oxadiargyl, oxadiazon, oxapyrazon, oxasulfuron, oxaziclomefon, oxyfluorfen, parafluron, paraquat, pebulat, axit pelargonic, pendimethalin, penoxsulam, pentaclophenol, pentanoclo, pentoxazon, perfluidon, pethoxamit, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etyl, phenobenzuron, phenyl thủy ngân axetat, picloram, picolinafen, pinoxaden, piperophos, kali arsenit, kali azit, kali xyanat, pretilaclo, primisulfuron, procyazin, prodiamin, profluazol, profluralin, profoxydim, proglinazine, prometon, prometryn, propaclo, propanil, propaquizafof, propazin, propham, propisoclo, propoxycarbazon, propyrisulfuron, propyzamit, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, proxan, prynaclo, pydanon, pyraclonil, pyraflufen, pyrasulfotol, pyrazolynat, pyrazosulfuron, pyrazoxyfen, pyribenzoxim, pyributicarb, pyriclor, pyridafol, pyridat, pyriftalid, pyriminobac, pyrimisulfan, pyriothiobac, pyroxasulfon, pyroxsulam, quinclozac, quinmerac, quincloamin, quinonamid, quizalofop, quizalofop-P, rhodethanil, rimsulfuron, saflufenacil, S-metolaclo, sebuthylazin, secbumeton, setoxydim, siduron, simazin, simeton, simetryn, SMA, natri arsenit, natri azit, natri cloat, sulcotrion, sulfallat, sulfentrazon, sulfometuron, sulfosulfuron, axit sulfuric, sulglycapin, swep, TCA, tebutam, tebuthiuron, tefuryltrion, tembotrion, tepaloxymid, terbacil, terbucarb, terbuclo, terbumeton, terbuthylazin, terbutryn, tetrafluron, thenylclo, thiazafluron, thiazopyr, thidiazimin, thidiazuron, thiencarbazon-metyl, thifensulfuron, thiobencarb, tiocarbamil, tioclorim, topamezon, tralkoxydim, triafamon, tri-allat, triasulfuron, triaziflam, tribenuron, tricamba, triclopyr, tridiphan, trietazin, trifloxysulfuron, trifluralin, triflusulfuron, trifop, trifopsim, trihydroxytriazin, trimeturon, tripropindan, tritac tritosulfuron, vernolat, và xylaclo.

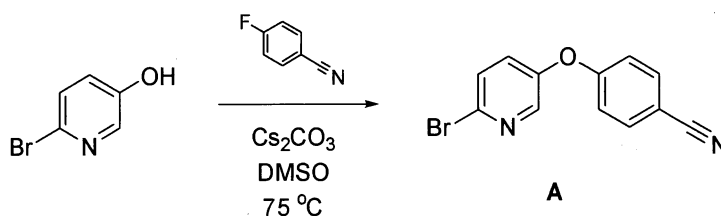
Ví dụ thực hiện sáng chế

Bây giờ sáng chế sẽ được chứng minh bằng cách sử dụng các ví dụ cụ thể mà không được hiểu là làm hạn chế sáng chế.

Ví dụ 1. Điều chế 4-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (1)

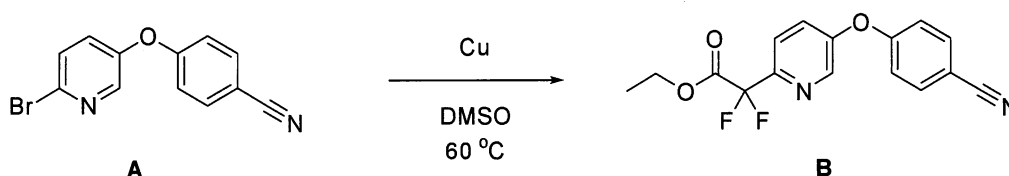


A) 4-((6-bromopyridin-3-yl)oxy)benzonitril (A):



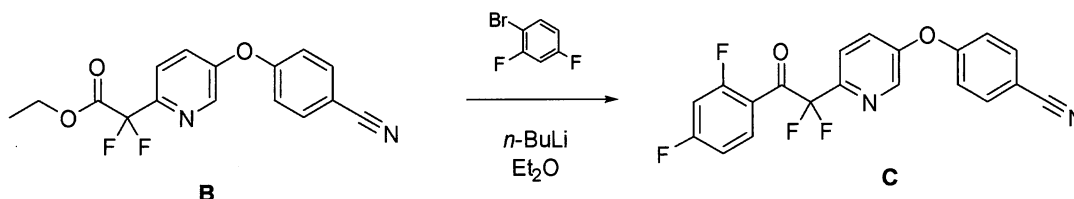
Bổ sung cesi cacbonat (14,04 g, 43,1 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-brompyridin-3-ol (5,0 g, 28,7 mmol) và 4-flobenzonitril (3,48 g, 28,7 mmol) trong DMSO khan (57,5 ml) trong nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 75°C trong 18 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng này vào nước đá. Điều chỉnh độ pH để tạo ra dung dịch vừa vặn có tính axit (độ pH = 6) bằng cách sử dụng dung dịch 1N HCl. Lọc chất kết tủa thu được, rửa bằng nước, rửa bằng một lượng nhỏ ete (bắt đầu rửa ra sản phẩm), và làm khô (MgSO₄) để tạo ra 4-((6-brompyridin-3-yl)oxy)benzonitril (6,292 g, 21,73 mmol, hiệu suất 76%) là chất rắn màu nâu (độ tinh khiết 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H).

B) Điều chế etyl 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-difloaxetat (B):



Làm khô đồng sôi benzonitril A với toluen để loại bỏ vết nước bất kỳ có thể có từ chất ban đầu. Hỗn hợp được khuấy bằng từ tính gồm etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (3,08 ml, 23,99 mmol) và đồng (2,98 g, 46,9 mmol) trong DMSO khô (33,7 ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 4-((6-brompyridin-3-yl)oxy)benzonitril (5,57 g, 20,25 mmol) vào trong một phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 3 ngày. Rxn được hoàn thành bởi TLC. Loại bỏ nhiệt, pha loãng với 100 mL dung dịch EtOAc và khuấy trong 20 phút. Lọc qua nút Celite, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc 3 lần bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa để loại bỏ đồng còn lại bất kỳ. Làm khô dung dịch và loại dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mong muốn là dầu màu nâu (5,95 g, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 83%). Cặn được sắc ký (0-20% EtOAc/các hexan) để tạo ra etyl 2-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-difloaxetat B (3,897 g, 12,12 mmol, hiệu suất 59.9%) có dạng dầu trong. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

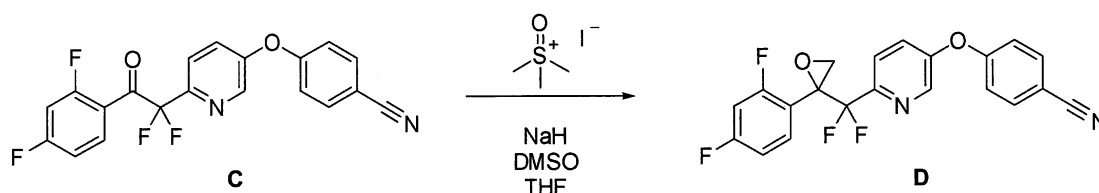
C) Điều chế 4-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)-oxy) benzonitril (C):



Bổ sung từ từ dung dịch 2,5M N-butyl اللي (3,27 ml, 8,17 mmol) trong các hexan vào hỗn hợp được khuấy bằng từ tính chứa 1-brom-2,4-diflobenzen (0,923 ml, 8,17 mmol) trong Et₂O (20,95 ml) trong môi trường N₂ ở -78°C. Sau khi bổ sung hết, thêm etyl 2-(5-

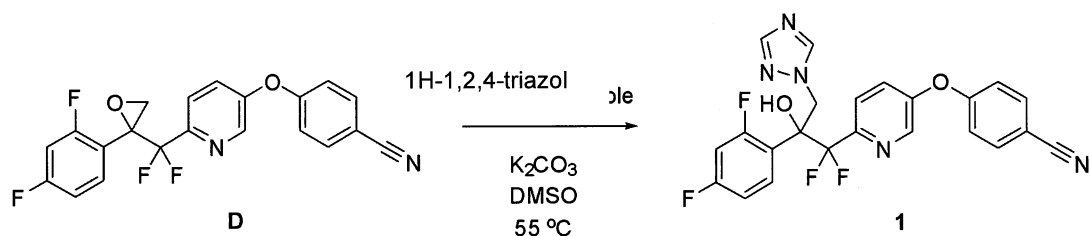
(4-cyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2,2-difloaxetat B (2,00 g, 6,28 mmol) trong Et₂O (15 mL) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60°C đến -50°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch 2N HCl cho đến khi hỗn hợp phản ứng có tính axit. Phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó, kiềm hóa hỗn hợp này bằng dung dịch nước NaHCO₃. Tách riêng các lớp và chiết lớp nước bằng Et₂O. Làm khô các pha hữu cơ hỗn hợp (MgSO₄) và cô. Làm khô sản phẩm thô trên máy cô quay chân không trong chân không trong 4 giờ để tạo ra 4-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril C (2,515 g, 5,53 mmol, 88%) (độ tinh khiết 85%) là dầu màu vàng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (ddd, J = 10,9, 8,6, 2,4 Hz, 1H).

D) Điều chế 4-((6-((2-(2,4-diflophenyl)oxiran-2-yl)diflometyl)pyridin-3-yl)-oxy)benzonitril (D):



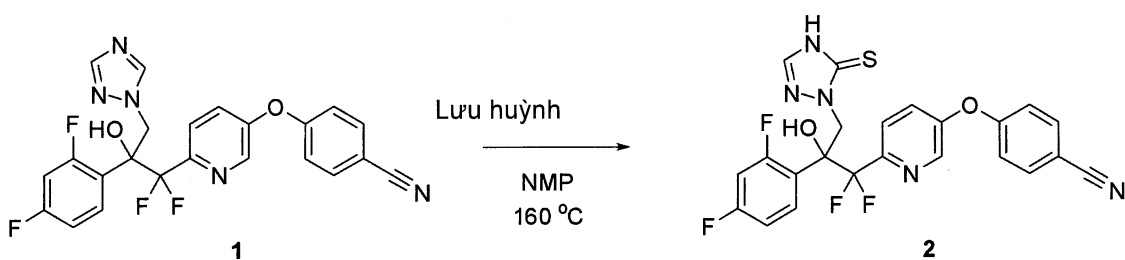
Bổ sung natri hydrua (0,286 g, 7,15 mmol) trong môi trường N₂ vào hỗn hợp được khuấy bằng từ tính chứa trimethylsulfoxonium ioda (1,574 g, 7,15 mmol) trong hỗn hợp THF/DMSO khan (theo tỷ lệ 1:1, mỗi loại 18 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung từ từ 4-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril C (2,500 g, 5,50 mmol) trong THF (18 mL) vào để duy trì nhiệt độ thấp hơn 1,5°C (~1°C - 1,5°C; đầu dò nhiệt bên trong). Duy trì phản ứng này ở 0°C trong 30 phút (TLC chỉ báo việc chuyển đổi hoàn toàn thành sản phẩm), và thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào để dập tắt. Bổ sung thêm nước muối vào và chiết hỗn hợp này bằng Et₂O. Pha loãng các pha hữu cơ hỗn hợp với các hexan và rửa bằng nước muối (2x) và nước (1x), làm khô (MgSO₄) và cô để tạo thành dầu như sữa màu hổ phách. ¹H-NMR của hỗn hợp phản ứng thô biểu thị độ tinh khiết ~90%. Sắc ký trên silic oxit (0% - 10% EtOAc/các hexan) để tạo ra 4-((6-((2-(2,4-diflophenyl)-oxiran-2-yl)diflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril D (1,789 g, 4,47 mmol, hiệu suất 81%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,75 (ddd, J = 10,0, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H).

E) Điều chế 4-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (1):



Bổ sung 1H-1,2,4-triazol (39,9 mg, 0,577 mmol) và K_2CO_3 (133 mg, 0,962 mmol) trong lọ khô dung tích 25 mL trong môi trường N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ tính gồm 4-((6-((2-(2,4-diflophenyl)oxiran-2-yl)diflometyl)pyridin-3-yl)oxy) benzonitril D (77 mg, 0,192 mmol) trong DMSO khô (1,923 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 55°C trong 16 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước đá. Điều chỉnh độ pH đến môi trường trung tính bằng dung dịch 2N HCl và chiết hỗn hợp này bằng DCM (2x). Lọc các phần chiết hữu cơ hỗn hợp qua thiết bị phân tách pha và làm bay hơi. Tinh chế chất thô trên silic oxit (ISCO, cột 24 gam, gradien đến 70% EA/Hex trong 20 phút) để tạo ra 68 mg (71,6%) hợp chất 1 là nhựa màu trắng nhờ. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,76 (ddd, $J = 13,9, 8,0, 5,1$ Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,39 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -105,22 - 105,54 (m), -107,11 (d, $J = 19,1$ Hz), -107,79 (d, $J = 19,1$ Hz), -108,45, - 108,72 (m), -109,27 (d, $J = 26,2$ Hz). Phổ khối ESI m/z 470,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 2. Điều chế 4-((6-((2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (2):



Bổ sung lưu huỳnh nguyên chất (342 mg, 10,65 mmol) vào hỗn hợp được khuấy bằng từ tính của 4-((6-((2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril 1 (500 mg, 1,065 mmol) trong N-metyl-2-pyrrolidinon (5,326 mL) khan trong bình đáy tròn khô có dung tích 50 mL trong môi trường N_2 . Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 160°C (giám sát nhiệt độ bên ngoài) trong 1 giờ, giảm nhiệt độ xuống đến 140°C khi hỗn hợp phản ứng này bắt đầu được hồi lưu. TLC thể hiện lượng SM đã được sử dụng. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được đổ vào đá và được pha loãng bằng nước và EtOAc. Lọc hỗn hợp hai pha màu sẫm qua đệm Celite và phân tách các lớp. Làm khô phần chiết hữu cơ trên natri sulfat và lọc qua Thiết bị phân tách pha và làm bay hơi. Tái chất thô lên hộp tải trọng khô 25 gam silic oxit và tinh chế trên silic oxit (ISCO, cột 40 gam, 10% EA/Hex trong 5 phút, sau đó

gradient đến 50% EA/Hex trong 15 phút, giữ nguyên) thu được sản phẩm tinh khiết không đủ. Chạy cột thứ hai (ISCO, 40 gam, 35% isocratic EA/Hex), cột này không phân giải đầy đủ các tạp chất ra khỏi sản phẩm được mong muốn. Nhờ TLC, một số đĩa rửa giải (đĩa 5x10 cm, 40% EA/Hex) được yêu cầu để xác định 2 vết chạy sát nhau. Một số hệ dung môi rửa giải được thử, hỗn hợp 35% ete/DCM dường như tạo ra sự rửa giải các thành phần tốt nhất. Chất đã được kiểm tra bằng 2D-TLC trong hệ dung môi này và sản phẩm chính dường như là ổn định với silic oxit bằng phép phân tích này. Thực hiện cột thứ ba (ISCO, 40 gam, 33% isocratic ete/DCM), cột này rửa giải các tạp chất một cách thích hợp ra khỏi sản phẩm mong muốn, tạo ra 197 mg (35,0%) hợp chất 2 nêu ở đề mục này là chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,85 - 6,67 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,28 (dd, $J = 17,4, 2,5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164,39, 164,29, 162,39, 162,29, 161,11, 161,01, 159,57, 159,10, 159,01, 153,06, 148,08, 147,85, 147,62, 140,77, 134,56, 131,88, 131,84, 131,80, 131,76, 127,15, 123,81, 119,39, 119,37, 119,30, 119,27, 119,20, 118,90, 118,21, 111,10, 110,94, 107,96, 104,54, 104,34, 104,31, 104,11, 51,37, 30,96. Phổ khối ESI m/z 502,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 3: Đánh giá hoạt tính diệt nấm: Bệnh đốm lá trên cây lúa mì (*Mycosphaerella graminicola*; Tiềm biến: *Septoria tritici*; Mã Bayer SEPTTR)

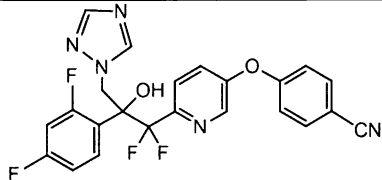
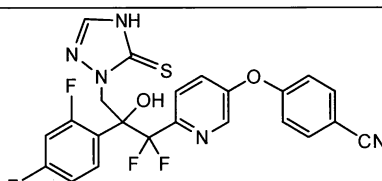
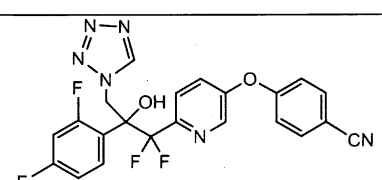
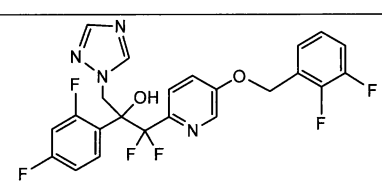
Các vật liệu loại dùng trong công nghiệp được hòa tan trong axeton, sau đó được trộn với 9 khối nước chứa 110 ppm Triton X-100. Các dung dịch diệt nấm này được áp dụng lên cây giống lúa mì bằng cách sử dụng máy phun tự động dạng buồng để phun ra. Làm khô tất cả các cây đã được phun trong không khí trước khi xử lý tiếp.

Các cây lúa mì (giống Yuma) được trồng từ hạt trong nhà kính với 50% đất khoáng / 50% hỗn hợp Metro ít đất cho đến khi chiếc lá đầu tiên mọc ra hoàn toàn, với 7-10 cây non trong mỗi chậu. Những cây này đã được tiêm bằng dịch huyền phù nước chứa bào tử của *Septoria tritici* trước hoặc sau các xử lý diệt nấm. Sau khi tiêm, các cây này được giữ trong môi trường có độ ẩm tương đối 100% (một ngày trong buồng phun sương tối, sau đó 2-3 ngày trong buồng phun sương sáng ở 20°C) để cho bào tử nảy mầm và nhiễm vào lá. Sau đó, chuyển các cây này đến nhà kính ở 20°C để phát triển bệnh. Khi các triệu chứng bệnh được biểu hiện đầy đủ trên các lá thứ nhất của cây không được điều trị, các mức độ nhiễm bệnh được đánh giá theo thang đo mức độ nghiêm trọng của bệnh từ 0 đến 100%. Mức độ kiểm soát bệnh theo % được tính toán dựa trên tỷ lệ mức độ nghiêm trọng của bệnh đối với các cây được điều trị so với các cây không được điều trị.

Sử dụng quy trình đã được mô tả trên đây, các hợp chất sau đã được thử nghiệm:

Bảng 1: Các cấu trúc của các hợp chất được thử nghiệm

Hợp chất	Cấu trúc
----------	----------

Ví dụ 1	
Ví dụ 2	
Chất so sánh Ví dụ 5 trong Patent Mỹ số 8,748,461	
Chất so sánh Ví dụ 45 trong Patent Mỹ số 8,748,461	

Các kết quả:

Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Hoạt tính sinh học - Sự kiểm soát bệnh do *Septoria tritici* (SEPTTR)

Hợp chất	Sự kiểm soát 3DP%				Sự kiểm soát 3DP%			
	100g/ha	25 g/ha	6,25 g/ha	1,56 g/ha	100g/ha	25 g/ha	6,25 g/ha	1,56 g/ha
1	100	100	100	99	100	100	100	99
2	100	100	99	99	100	100	99	80
Ví dụ 5*	64	50	36	22	58	47	34	22
Ví dụ 45*	95	95	89	58	86	85	86	78

* Các ví dụ từ Patent Mỹ số 8,748,461

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện sự kiểm soát bệnh được cải thiện so với các hợp chất theo Ví dụ 5 và Ví dụ 45 của Patent Mỹ số 8,748,461.

Ví dụ 4: Đánh giá các tính chất lý hóa: Độ tan trong H₂O và hệ số phân bố (LogD)

Đo độ tan trong nước nhiệt động học của các hợp chất trong Bảng 1 nêu trên.

Đo hệ số phân bố LogD bằng cách sử dụng phương pháp CHI.

Các kết quả:

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây

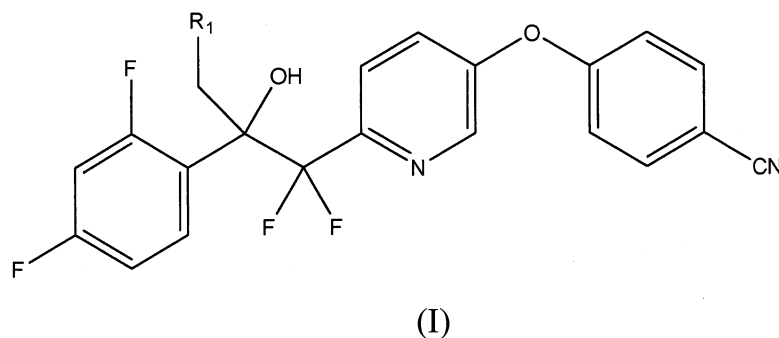
Bảng 3: Các tính chất vật lý của các hợp chất được chọn

Hợp chất	Độ tan trong H ₂ O (ppm) (nhiệt động học)	LogD (Phương pháp CHI)
Ví dụ 1	37,33	2,90
Ví dụ 2	23,04	2,83
Ví dụ 5*	28,39	3,02
Ví dụ 45*	5,15	3,32

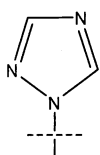
* Các ví dụ từ Patent Mỹ số 8,748,461

YÊU CẦU BẢO HỘ

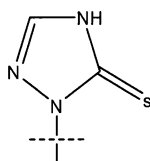
1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó R_1 là nhóm được chọn từ một trong các công thức (II) hoặc (III) được thể hiện dưới đây:



(II)



(III)

hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

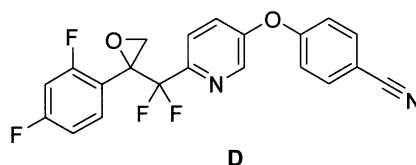
4-(((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

4-(((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này.

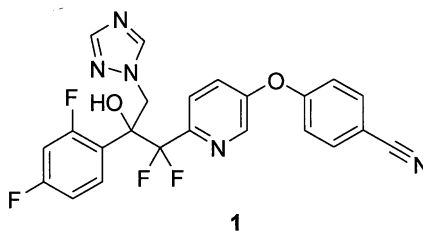
4. Chế phẩm dùng trong nông nghiệp chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được chấp nhận của hợp chất này, và một hoặc nhiều tá dược nông dụng hoặc tá dược được chấp nhận dùng cho thực vật.

5. Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là nhóm có công thức (II), quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức D:



tiếp xúc với 1*H*-1,2,4-triazol với sự có mặt của bazơ và dung môi thích hợp.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó bazơ này là kali cacbonat.
7. Quy trình theo điểm 5 hoặc điểm 6, trong đó dung môi này là dimethylsulfoxit.
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 60°C.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến điểm 8, trong đó phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí quyển trơ.
10. Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) trong đó R₁ là nhóm có công thức (III), quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 1 được thể hiện dưới đây:



tiếp xúc với lưu huỳnh với sự có mặt của dung môi thích hợp.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó dung môi này là N-metyl-2-pyrrolidinon.
12. Quy trình theo điểm 10 hoặc điểm 11, trong đó phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 200°C.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ.