



(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)



1-0030422

(51)⁷ C07D 471/04; A01N 43/90; A61P 33/00 (13) B

(21) 1-2014-04235

(22) 14/06/2013

(86) PCT/US2013/045815 14/06/2013

(87) WO2013/192035 27/12/2013

(30) 61/662,532 21/06/2012 US

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/06/2015 327A

(73) FMC CORPORATION (US)

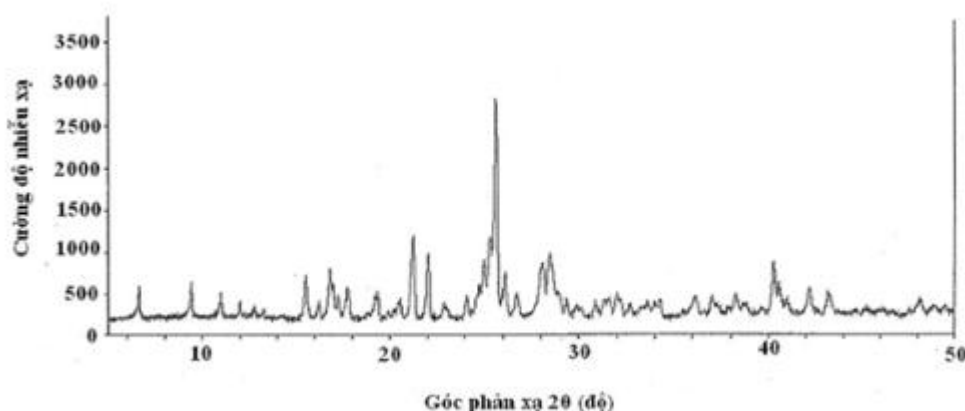
2929 Walnut Street, Philadelphia, PA 19104, United States of America

(72) HOFFMANN, Christian (DE); ZHANG, Wenming (CN); CHEN, Yuzhong (CN).

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

(54) MUỐI NỘI 1-[2-CLO-5-THIAZOLYL)METYL]-3-(3,5-ĐICLOPHENYL)-2-HYĐROXY-9-METYL-4-OXO-4H-PYRİĐO[1,2-A]PYRİMİDİN Ở DẠNG ĐA HÌNH A, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ MUỐI NỘI Ở DẠNG ĐA HÌNH NÀY, CHẾ PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT DỊCH HẠI KHÔNG XƯƠNG SỐNG

(57) Sáng chế đề cập đến muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A (hợp chất 1); phương pháp điều chế muối nội ở dạng đa hình này; chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống chứa muối nội ở dạng đa hình này và ít nhất một chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất mang dạng lỏng khác; chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống chứa muối nội ở dạng đa hình này và ít nhất một chất diệt giun tròn, chất diệt côn trùng và/hoặc chất diệt nấm khác và phương pháp kiểm soát dịch hại không xương sống bao gồm bước đưa lượng có hoạt tính của muối nội ở dạng đa hình này lên thực vật; hạt giống, hoặc môi trường gieo trồng thực vật hoặc hạt giống.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A, phương pháp điều chế muối nội ở dạng đa hình này, chế phẩm và phương pháp kiểm soát dịch hại không xương sống như động vật chân đốt trong cả môi trường nông nghiệp lẫn phi nông nghiệp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ở trạng thái rắn, các hợp chất hoá học có thể có dạng vô định hình (tức là các nguyên tử không được sắp xếp theo trật tự nhất định) hoặc dạng tinh thể (tức là các nguyên tử được sắp xếp theo trật tự nhất định). Thuật ngữ “dạng đa hình” được dùng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể cụ thể (tức là có cấu trúc mạng tinh thể) của hợp chất hóa học có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể rắn. Các dạng đa hình có thể khác nhau về các đặc tính lý hoá như hình dạng tinh thể, tỷ trọng, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hoá học, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo hỗn dịch, độ hoà tan và tốc độ hoà tan, và các đặc tính sinh học như độ sinh khả dụng, hoạt tính sinh học và độc tính.

Không thể dự đoán được các đặc tính lý hoá như nhiệt độ nóng chảy hoặc độ hoà tan của dạng tinh thể mà hợp chất hóa học tồn tại khi ở trạng thái rắn. Ngoài ra, cũng không thể dự đoán được liệu trạng thái rắn của hợp chất có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tinh thể hay không.

WO2011/017342 đề cập đến muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin; phương pháp điều chế hợp chất này, và ứng dụng hợp chất này trong việc kiểm soát dịch hại không xương sống. Dạng đa hình A của hợp chất này, chế phẩm chứa muối nội ở dạng đa hình này, phương pháp điều chế và sử dụng dạng đa hình này đã được phát hiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A

(hợp chất 1). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất 1 ở dạng đa hình A, khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia-X-Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng của dạng đa hình này có ít nhất một góc phản xạ 2θ nằm ở vị trí 8,036°, 9,592°, 13,719°, 14,453°, 17,07°, 23,092°, 24,027°, 24,481°, 29,743° và 31,831°.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế trực tiếp hợp chất 1 ở dạng đa hình A (tức là, không bắt đầu từ các dạng rắn khác của hợp chất 1). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A bao gồm các bước: điều chế hỗn hợp phản ứng bằng cách cho 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua tiếp xúc với *N*-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin với sự có mặt của dung môi thứ nhất để tạo thành hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian, sau đó tùy ý trộn dạng rắn trung gian này với dung môi thứ hai để biến đổi nó thành hợp chất 1 dạng đa hình A. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A bao gồm các bước: điều chế hỗn hợp phản ứng bằng cách cho 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua tiếp xúc với *N*-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin với sự có mặt của dung môi tùy ý được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi này để tạo thành hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp biến đổi hợp chất 1 ở một dạng rắn thành hợp chất 1 ở dạng đa hình A. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A bao gồm các bước: điều chế huyền phù đặc chứa dung môi và một hoặc nhiều dạng rắn của hợp chất 1 được chọn từ nhóm bao gồm (i) dạng đa hình B, (ii) hợp chất 1 ở dạng vô định hình và (iii) hỗn hợp của dạng đa hình B ở mục (i) và/hoặc hợp chất 1 ở dạng vô định hình ở mục (ii) với muối nội ở dạng đa hình A và duy trì huyền phù đặc này trong khi hợp chất 1 ở các dạng rắn biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống chứa (a) muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A; và (b) ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm cấu thành từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất mang dạng lỏng.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống chứa (a) muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A; và (b) ít nhất một chất diệt giun tròn, chất diệt côn trùng và/hoặc chất diệt nấm khác.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp kiểm soát dịch hại không xương sống bao gồm bước đưa lượng có hoạt tính sinh học của hợp chất 1 ở dạng đa hình A vào thực vật, hạt giống thực vật, hoặc vùng gieo trồng thực vật hoặc hạt giống này.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig.1A là hình ảnh thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia-X Cu-K α 1 ở nhiệt độ phòng của hợp chất 1 ở dạng đa hình A có cường độ tia X tuyệt đối đếm được ở các góc phản xạ 2 θ (độ).

Fig.1B là hình ảnh thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia-X Cu-K α 1 ở nhiệt độ phòng của hợp chất 1 ở dạng đa hình B có cường độ tia X tuyệt đối đếm được ở các góc phản xạ 2 θ (độ).

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “gồm”, “chứa”, “bao gồm”, “mang”, “có”, “có mang”, “có chứa”, “chứa đựng”, “gồm có” hoặc biến thể khác của chúng được dùng trong bản mô tả để chỉ sự bao gồm không loại trừ. Ví dụ, chế phẩm, hỗn hợp, quy trình hoặc phương pháp bao gồm một danh sách các dấu hiệu sẽ không chỉ giới hạn ở các dấu hiệu này mà còn có thể bao gồm các dấu hiệu khác không được liệt kê cụ thể hoặc là vốn gắn với chế phẩm, hỗn hợp, quy trình hoặc phương pháp này.

Thuật ngữ “cấu thành từ” được dùng trong bản mô tả loại trừ các dấu hiệu, bước hoặc thành phần bất kỳ không được thể hiện. Khi sử dụng trong bộ yêu cầu bảo hộ, thì thuật ngữ này sẽ đóng kín yêu cầu bảo hộ không cho chứa thêm các chất khác với các chất được liệt kê ngoại trừ các tạp chất thường đi kèm. Khi thuật ngữ “cấu thành từ xuất hiện trong một mệnh đề ở phần thân của yêu cầu bảo hộ, chứ không phải ngay sau phần mở đầu, thì nó chỉ giới hạn ở các dấu hiệu được đề cập trong mệnh đề này, các dấu hiệu khác không bị loại trừ khỏi toàn bộ yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ “cấu thành chủ yếu từ” được dùng trong bản mô tả để chỉ chế phẩm hoặc phương pháp bao gồm nguyên liệu, bước, dấu hiệu, thành phần hoặc yếu tố ngoài các yếu tố đã được bộc lộ rõ ràng, với điều kiện các nguyên liệu, bước, dấu hiệu, thành

phần hoặc yếu tố bổ sung này không ảnh hưởng đến tính mới của sáng chế. Thuật ngữ “cấu thành chủ yếu từ” có ý nghĩa trung gian giữa “bao gồm” và “cấu thành từ”.

Khi sáng chế hay một phần của nó được định nghĩa bằng thuật ngữ mở như “bao gồm”, thì cần hiểu rằng (trừ khi có quy định khác) thì sáng chế cũng mô tả các trường hợp được xác định bằng thuật ngữ “cấu thành chủ yếu từ” hoặc “cấu thành từ”.

Ngoài ra, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “hoặc” được dùng trong bản mô tả để chỉ “hoặc bao gồm” chứ không phải “hoặc loại trừ”. Ví dụ, điều kiện A hoặc B được thỏa mãn bởi một trong các mệnh đề sau: A là đúng (hoặc có mặt) và B là sai (hoặc không có mặt), A là sai (hoặc không có mặt) và B là đúng (hoặc có mặt), và cả A và B là đúng (hoặc có mặt).

Mạo từ bất định tiếng Anh “a” và “an” đứng trước yếu tố hoặc thành phần của sáng chế được sử dụng không nhằm hạn chế số lần có mặt (tức là số lần xuất hiện) của yếu tố hoặc thành phần này. Do đó, “a” hoặc “an” có nghĩa là bao gồm một hoặc ít nhất một, và dạng số ít của yếu tố hoặc thành phần cũng bao gồm dạng số nhiều trừ khi nó hiển nhiên có nghĩa là dạng số ít.

Thuật ngữ “dịch hại không xương sống” được dùng trong bản mô tả để chỉ các dịch hại bao gồm động vật chân đốt, động vật chân bụng và giun tròn có ý nghĩa về mặt kinh tế. Thuật ngữ “động vật chân đốt” được dùng trong bản mô tả để chỉ côn trùng, mặt, nhện, bọ cạp, rết, động vật nhiều chân, một vôi dài và rết vườn. Thuật ngữ “động vật chân bụng” được dùng trong bản mô tả để chỉ ốc sên, con sên và các loài *Stylommatophora* khác. Thuật ngữ “giun tròn” được dùng trong bản mô tả để chỉ sinh vật sống thuộc ngành Giun tròn (*Phylum Nematoda*). Thuật ngữ “sán” được dùng trong bản mô tả để chỉ giun đũa, giun chỉ, giun tròn ăn thực vật (*Nematoda*), sán lá (*Tematoda*), *Acanthocephala* và sán dây (*Cestoda*).

Thuật ngữ “kiểm soát dịch hại không xương sống” được dùng trong bản mô tả để chỉ biện pháp ức chế sự phát triển của dịch hại không xương sống (bao gồm tiêu diệt, giảm khả năng tiêu thụ thức ăn, và/hoặc ức chế sinh sản của dịch hại không xương sống), và các thuật ngữ liên quan được xác định tương tự.

Thuật ngữ “nông nghiệp” được dùng trong bản mô tả để chỉ lĩnh vực sản xuất cây trồng dùng làm thực phẩm và nguyên liệu dệt may và bao gồm quá trình sản xuất đậu tương và các cây họ đậu khác, cây ngũ cốc (ví dụ, lúa mì, yến mạch, lúa mạch, lúa mạch

đen, lúa, ngô/bắp), rau xanh (ví dụ, rau diếp, cải bắp, và các cây trồng khác), cây rau cho quả (ví dụ, cà chua, tiêu, cà tím, cây họ thập tự và cây họ bầu bí), khoai tây, khoai lang, nho, bông, cây ăn quả (ví dụ, táo tây, cây có quả hạch và cam chanh), cây có quả nhỏ (cây trứng cá, anh đào) và các cây trồng khác (ví dụ, cây cải dầu, hướng dương, oliu).

Thuật ngữ “phi nông nghiệp” được dùng trong bản mô tả để chỉ các lĩnh vực khác với lĩnh vực sản xuất cây trồng, như vườn cây (ví dụ, cây trồng trong nhà kính, vườn ươm hoặc cây cảnh không được trồng trên cánh đồng), công trình dân sinh, công trình nông nghiệp, công trình thương mại và công trình công nghiệp, bãi cỏ (ví dụ, trang trại cỏ, đồng cỏ, sân golf, sân cỏ, sân thể thao, v.v.), sản phẩm gỗ, sản phẩm bảo quản, quản lý nông lâm ngư nghiệp, sức khỏe cộng đồng (tức là người) và sức khỏe động vật (ví dụ, vật nuôi như vật nuôi kiểng, gia súc và gia cầm, động vật trong tự nhiên như động vật hoang dã).

Các ứng dụng phi nông nghiệp bao gồm việc bảo vệ động vật khỏi dịch hại không xương sống ký sinh bằng cách đưa lượng có hoạt tính diệt dịch hại (tức là lượng có hoạt tính sinh học) của hợp chất của sáng chế, thường ở dạng chế phẩm thú y, lên động vật cần bảo vệ. Thuật ngữ “diệt ký sinh trùng” và “trị ký sinh trùng” được dùng trong bản mô tả để chỉ tác dụng bảo vệ thực vật hoặc động vật khỏi giun tròn. Tác dụng diệt ký sinh trùng bao gồm việc làm giảm tần suất xuất hiện hoặc hoạt tính của giun tròn ký sinh cần kiểm soát. Các tác dụng này trên giun tròn bao gồm gây hoại tử, gây chết, giảm sinh trưởng, giảm khả năng vận động hoặc giảm khả năng bám vào hoặc bám trên thực vật hoặc động vật chủ, giảm khả năng tiêu thụ thức ăn và ức chế sinh sản. Các tác dụng này trên giun tròn ký sinh tạo ra sự kiểm soát (bao gồm phòng ngừa, làm giảm hoặc loại bỏ) sự lây nhiễm ký sinh trùng cho thực vật hoặc động vật. Do đó, thuật ngữ “kiểm soát giun tròn ký sinh” được dùng trong bản mô tả để chỉ biện pháp để đạt được tác dụng diệt giun tròn ký sinh. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu diệt ký sinh trùng” và “lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học” để kiểm soát giun tròn ký sinh được dùng trong bản mô tả để chỉ lượng hợp chất hóa học đủ để kiểm soát giun tròn ký sinh.

Thuật ngữ “giun tròn” được dùng trong bản mô tả để chỉ sinh vật sống thuộc họ giun tròn (*Phylum Nematoda*). Thuật ngữ “vật ký sinh” được dùng trong bản mô tả để chỉ các sinh vật sống hoặc sinh trưởng bên trong hoặc tiêu thụ thức ăn trên một “vật chủ” sống khác (như thực vật hoặc động vật). Đặc biệt, thuật ngữ “giun tròn ký sinh” được

dùng trong bản mô tả để chỉ giun tròn gây tổn thương hoặc phá huỷ mô hoặc gây ra các dạng bệnh khác ở thực vật hoặc động vật.

Thuật ngữ “chất diệt giun tròn” và “chất trị giun tròn” được sử dụng thay thế cho nhau trong lĩnh vực này. Chất diệt giun tròn là hợp chất được sử dụng để kiểm soát (bao gồm phòng ngừa, làm giảm hoặc loại bỏ) giun tròn ký sinh.

Thuật ngữ “lây nhiễm” được dùng trong bản mô tả để chỉ sự có mặt của giun tròn ở mức độ gây nguy hiểm cho thực vật hoặc động vật. Giun tròn có thể xuất hiện trong môi trường, ví dụ trên cây nông nghiệp, vật nuôi hoặc thực vật hoặc động vật hoang dã khác.

Thuật ngữ “thực vật” được dùng trong bản mô tả để chỉ các loài thuộc giới thực vật, đặc biệt là thực vật có hạt (*Spermatopsida*), ở toàn bộ các giai đoạn sống, bao gồm thực vật non (ví dụ, hạt nảy mầm phát triển thành cây con) và giai đoạn trưởng thành, giai đoạn sinh sản (ví dụ, thực vật cho hoa và hạt). Các bộ phận của thực vật bao gồm các bộ phận hướng đất thường sinh trưởng bên dưới bề mặt của môi trường sinh trưởng như rễ, củ, thân củ và thân, và cũng bao gồm các bộ phận sinh trưởng trên môi trường sinh trưởng, như tán lá (bao gồm cành và lá), hoa, quả và hạt. Các môi trường sinh trưởng bao gồm đất, môi trường dinh dưỡng thể lỏng, môi trường dinh dưỡng thể gel hoặc đất trộn với than bùn, vỏ cây, mùn cưa, cát, bột đá, peclit, vermiculit và các giá thể tương tự khác. Thuật ngữ “cây con” được dùng trong bản mô tả để chỉ thực vật non phát triển từ phôi hạt thực vật.

Thuật ngữ “dễ trộn lẫn với nước” hoặc “dung môi dễ trộn lẫn với nước” được dùng trong bản mô tả để chỉ dung môi dạng lỏng (bao gồm hỗn hợp các hợp chất dung môi) hoà tan hoàn toàn trong nước (và nước hoà tan trong dung môi) ở toàn bộ các tỷ lệ phần trăm và nhiệt độ của môi trường (ví dụ, phản ứng) chứa dung môi dễ trộn lẫn với nước. Ví dụ về dung môi dễ trộn lẫn với nước bao gồm metanol, etanol, axeton và axetonitril.

Thuật ngữ “không trộn lẫn với nước”, “hợp chất hữu cơ không trộn lẫn với nước”, “thành phần lỏng không trộn lẫn với nước” hoặc “chất mang dạng lỏng không trộn lẫn với nước” được dùng trong bản mô tả để chỉ hợp chất không hoà tan trong nước (và nước hoà tan trong hợp chất này) ở toàn bộ các tỷ lệ phần trăm và nhiệt độ tương ứng (để điều chế chế phẩm ở nhiệt độ phòng, ví dụ khoảng 20°C). Thông thường, dung môi không

trộn lẫn với nước được sử dụng là chất mang dạng lỏng hoặc các thành phần dạng lỏng khác của chế phẩm có độ tan trong nước rất thấp và nước có độ tan rất thấp trong dung môi không trộn lẫn với nước. Thông thường, dung môi không trộn lẫn với nước được sử dụng trong chế phẩm có độ tan trong nước ở mức độ nhỏ hơn khoảng 1%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,1%, hoặc thậm chí nhỏ hơn khoảng 0,01% khối lượng ở nhiệt độ khoảng 20°C.

Thuật ngữ “pha lỏng liên tục” của các chế phẩm dạng lỏng được dùng trong bản mô tả để chỉ pha lỏng được tạo bởi chất mang dạng lỏng. Pha lỏng liên tục tạo ra thể tích môi trường lỏng, trong đó các thành phần còn lại của công thức điều chế được hoà tan, phân tán (dưới dạng các tiểu phân rắn) hoặc nhũ hoá (dưới dạng các giọt lỏng). Khi chất mang dạng lỏng là nước (nước tùy ý chứa các hợp chất hoà tan trong nước), chất lỏng nhũ hoá trong chất mang dạng nước lỏng được tạo thành bởi thành phần lỏng không trộn lẫn với nước.

Thuật ngữ “nhiệt độ phòng” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 28°C.

Thuật ngữ “dạng đa hình” được dùng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể cụ thể (tức là có cấu trúc mạng tinh thể) của hợp chất hóa học có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể rắn.

Thuật ngữ “kali 2-(3,5-diclophenyl)propandioat (2:1)” được dùng trong bản mô tả để chỉ hợp chất chứa hai cation kali và một propandioat dianion.

Các phương án của sáng chế bao gồm:

1. Muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A (hợp chất 1), khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia-X-Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng của dạng đa hình này có ít nhất một góc phản xạ 2 θ nằm ở các vị trí được thể hiện trong bảng dưới đây:

2 θ (độ)	2 θ (độ)
8,036	23,092
9,592	24,027
13,719	24,481
14,453	29,743
17,07	31,831

2. Phương pháp điều chế muối nội ở dạng đa hình A theo phương án 1 bao gồm:

bước điều chế hỗn dịch đặc chứa dung môi và một hoặc nhiều dạng rắn của hợp chất 1 được chọn từ nhóm bao gồm

(i) muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình B, khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia-X-Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng của dạng đa hình này có ít nhất một góc phản xạ 2θ nằm ở các vị trí được thể hiện trong bảng dưới đây.

2θ (độ)	2θ (độ)
6,654	21,225
9,41	22,012
10,983	25,638
11,986	28,545
15,513	40,244

(ii) muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng vô định hình, và

(iii) hỗn hợp của muối nội ở dạng đa hình ở mục (i) và/hoặc muối nội ở dạng vô hình ở mục (ii) với muối nội ở dạng đa hình A; và

bước duy trì huyền phù đặc này trong khi hợp chất 1 ở các dạng rắn biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A.

3. Phương pháp theo phương án 2, trong đó hợp chất 1 ở dạng rắn là hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

4. Phương pháp theo phương án 2, trong đó dạng rắn của hợp chất 1 là hỗn hợp chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

5. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2 đến 4, trong đó hạt tinh thể của muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A được bổ sung vào huyền phù đặc này.

6. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2 đến 5, trong đó huyền phù đặc này được khuấy.

7. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2 đến 5, trong đó huyền phù đặc này được khuấy và gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

8. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2 đến 5, trong đó huyền phù đặc này được khuấy và gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 110°C.

9. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2 đến 5, trong đó huyền phù đặc này được khuấy và gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 110°C.

10. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2 đến 9, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước, C₄-C₈ este, C₂-C₄ alkanol, C₃-C₈ keton, C₄-C₈ ete, C₂-C₇ nitril hoặc C₇-C₉ hydrocarbon thơm.

11. Phương pháp 10, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước, etyl axetat, axeton, axetonitril hoặc toluen.

12. Phương pháp theo phương án 11, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước hoặc toluen.

13. Phương pháp điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A bao gồm các bước (A) cho 2-(3,5-diclophenyl)propandioyl điclorua tiếp xúc với *N*-(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin với sự có mặt của dung môi thứ nhất để tạo thành hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian, (B) tùy ý phân tách hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian, và (C) cho hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian tiếp xúc với dung môi thứ hai tùy ý được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi thứ hai này để biến đổi muối nội ở dạng rắn trung gian này thành muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

14. Phương pháp theo phương án 13, trong đó hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian được phân tách ở bước (B).

15. Phương pháp theo phương án 13, trong đó hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian không được phân tách ở bước (B).

16. Phương pháp theo phương án 13, trong đó hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian là dạng đa hình B.

17. Phương pháp theo phương án 13, trong đó hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian là hỗn hợp chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

18. Phương pháp theo phương án 13, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ C₄-C₈ este hoặc C₇-C₉ hydrocarbon thơm.

19. Phương pháp theo phương án 18, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ etyl axetat hoặc toluen.

20. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 19, trong đó dung môi thứ hai bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước C₄-C₈ este, C₂-C₄ alkanol, C₃-C₈ keton, C₄-C₈ ete hoặc C₇-C₉ hydrocarbon thơm.

21. Phương pháp theo phương án 20, trong đó dung môi thứ hai bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước etyl axetat, axeton hoặc toluen.

22. Phương pháp theo phương án 21, trong đó dung môi thứ hai bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước hoặc toluen.

23. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 22, trong đó dung môi thứ hai được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 110°C.

24. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 22, trong đó dung môi thứ hai được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 110°C.

25. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 24, trong đó dung môi thứ nhất và dung môi thứ hai là giống nhau.

26. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 25, trong đó dung môi thứ nhất và dung môi thứ hai là toluen và dung môi thứ hai được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 110°C.

27. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 26, trong đó hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian được tiếp xúc với các hạt tinh thể của muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A ở bước (C).

28. Phương pháp điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A bao gồm các bước: cho 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua tiếp xúc với *N*-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin với sự có mặt của dung môi tùy ý được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi này để tạo thành hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

29. Phương pháp theo phương án 28, trong đó dung môi này bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ C₄-C₈ este, C₃-C₈ keton, C₄-C₈ ete hoặc C₁-C₂ clohydrocarbon.

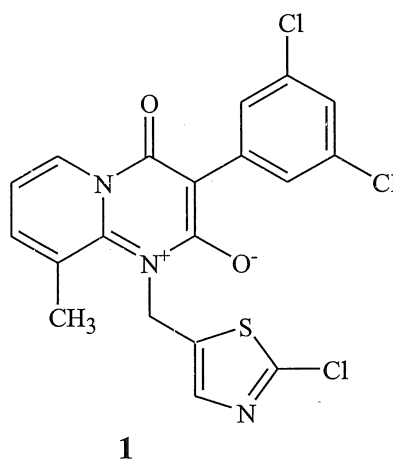
30. Phương pháp theo phương án 29, trong đó dung môi này bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ etyl axetat, axeton hoặc điclometan.

31. Phương pháp theo phương án 30, trong đó dung môi này là điclometan.

32. Phương pháp theo phương án 28, trong đó dung môi này là etyl axetat và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 80°C.

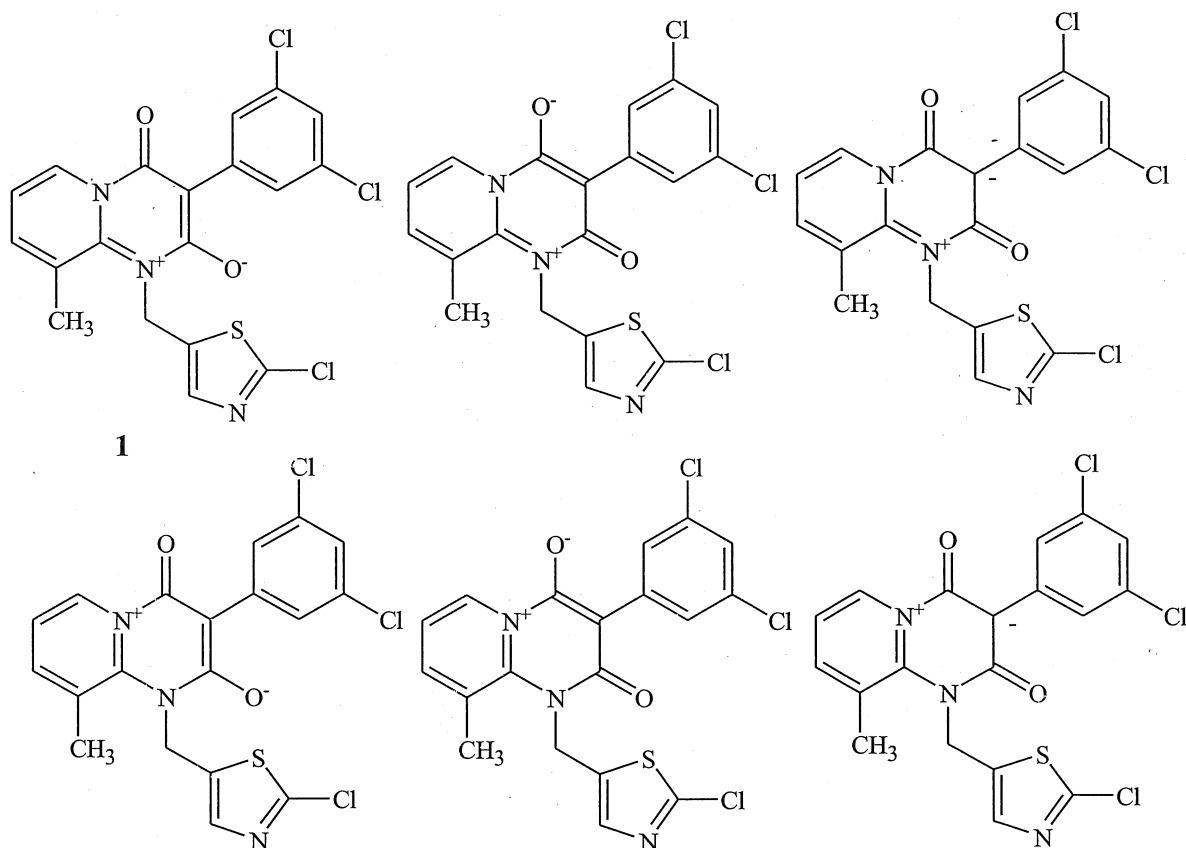
Sáng chế bao gồm các phương án từ 1 đến 32 nêu trên cũng như các phương án bất kỳ khác có thể được kết hợp trong sáng chế.

Hợp chất 1 là muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin có công thức cấu tạo như sau:



Hợp chất 1 là muối nội dị vòng lưỡng cực. Thuật ngữ “muối nội” cũng được dùng trong lĩnh vực này để chỉ “chất lưỡng tính”, tức là phân tử trung hòa về điện nhưng mang điện tích dương và điện tích âm ở các nguyên tử khác nhau trong mỗi công thức cấu tạo liên kết hóa trị theo thuyết liên kết hóa trị. Ngoài ra, công thức phân tử của hợp chất 1 có thể bao gồm sáu công thức cấu tạo liên kết hóa trị được thể hiện dưới đây, mỗi công thức cấu tạo này mang điện tích dương và điện tích âm ở các nguyên tử khác nhau. Do sự cộng hưởng này, nên hợp chất 1 cũng được gọi là “hợp chất dị vòng lưỡng cực”. Để đơn giản, theo sáng chế, công thức cấu tạo của hợp chất 1 được mô tả dưới dạng một công thức cấu tạo liên kết hóa trị duy nhất, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng công thức cấu tạo liên kết hóa trị này sẽ đại diện cho toàn bộ sáu công thức

cấu tạo liên kết hóa trị của hợp chất 1. Do đó, trừ khi có quy định khác, công thức cấu tạo của hợp chất 1 theo sáng chế sẽ bao gồm toàn bộ sáu công thức cấu tạo liên kết hóa trị này và các công thức cấu tạo khác (ví dụ, công thức cấu tạo theo thuyết obitan phân tử).



Hợp chất 1 đã được điều chế ở nhiều dạng rắn. Các dạng rắn này bao gồm dạng rắn vô định hình, trong đó các nguyên tử không được sắp xếp theo trật tự nhất định (ví dụ dạng bột và dạng thủy tinh). Các dạng rắn này cũng bao gồm dạng tinh thể, trong đó các nguyên tử được sắp xếp theo trật tự nhất định trong toàn bộ không gian ba chiều. Thuật ngữ “dạng đa hình” được dùng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể cụ thể của hợp chất hóa học có thể tồn tại ở nhiều dạng cấu trúc tinh thể rắn (ví dụ mạng tinh thể). Thuật ngữ “dạng đa hình có cấu trúc hình khối” được dùng trong bản mô tả để chỉ dạng tinh thể cụ thể của hợp chất có khối tinh thể khác nhau. Theo các phương án của sáng chế, dạng tinh thể của hợp chất 1 bao gồm dạng đa hình đơn (tức là dạng đơn tinh thể) và hỗn hợp của các dạng đa hình (tức là các dạng tinh thể khác nhau). Các dạng đa hình có thể khác nhau về các đặc tính hoá học, vật lý và sinh học như hình dạng tinh thể, tỷ trọng, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hoá học, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo hỗn dịch, độ hoà tan, tốc độ hoà tan và độ sinh khả dụng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng dạng đa hình của hợp chất 1 có thể có các tác dụng có lợi (ví dụ, thích hợp

để điều chế các chế phẩm hữu ích, độ ổn định, hoạt tính sinh học được cải thiện) hơn một dạng đa hình khác hoặc hỗn hợp chứa các dạng đa hình của hợp chất 1. Sự khác biệt về độ ổn định hoá học, tính lọc được, độ hoà tan, độ hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, tỷ trọng rắn và khả năng trơn chảy có thể tác động đáng kể đến việc phát triển phương pháp điều chế các dạng đa hình, và hiệu quả kiểm soát dịch hại không xương sống. Đã có phương pháp điều chế và phân lập các dạng đa hình cụ thể của hợp chất 1..

Một dạng tinh thể đa hình của hợp chất 1 là dạng đa hình A. Dạng rắn này không được solvat hóa. Dạng đa hình A có thể được phân tích bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X, phương pháp phân tích cấu trúc đơn tinh thể bằng tia X và phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp (Differential Scanning Calorimetry - DSC).

Phổ nhiễu xạ bột tia-X của hợp chất 1 ở dạng đa hình A được thể hiện trong Fig.1A. Các trị số góc 2θ tương ứng được thể hiện trong Bảng 4 của ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 1. Phổ nhiễu xạ bột tia-X Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng của Hợp chất 1 ở dạng đa hình A có ít nhất một góc phản xạ 2θ nằm ở các vị trí được thể hiện trong bảng dưới đây.

2θ (độ)	2θ (độ)
8,036	23,092
9,592	24,027
13,719	24,481
14,453	29,743
17,07	31,831

Phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể tia X cũng có thể được sử dụng để phân tích cấu trúc của dạng đa hình A. Phổ nhiễu xạ đơn tinh thể bằng tia X của dạng đa hình A được thể hiện trong ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 3. Các tinh thể của dạng đa hình A có ô tinh thể đơn vị đơn nghiêng và có nhiều hình thái khác nhau như hình tháp và hình khối tám cạnh là hình thái điển hình nhất.

Hợp chất 1 ở dạng đa hình A cũng có thể được phân tích bằng phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp (Differential Scanning Calorimetry - DSC). Kết quả đo nhiệt lượng vi sai quyết cho thấy nhiệt độ nóng chảy của dạng đa hình A bằng khoảng 204°C. Kết quả phân tích nhiệt lượng vi sai quyết được thể hiện trong ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 8. Dạng đa hình A là ổn định về mặt vật lý và hóa học ở dạng rắn tinh khiết của nó (được thể hiện trong ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 5).

Dạng đa hình A tinh khiết có thể được điều chế trực tiếp trong quá trình điều chế hợp chất 1 trong etyl axetat (như được mô tả trong ví dụ điều chế 1) hoặc trong điclotetan (như được mô tả trong ví dụ điều chế 3). Dạng đa hình A có thể được điều chế gián tiếp trong quá trình điều chế hợp chất 1 trong toluen (như được mô tả trong ví dụ điều chế 8) bao gồm bước thứ nhất tạo dạng đa hình B, sau đó biến đổi ngay dạng đa hình B thành dạng đa hình A. Dạng đa hình A có thể được điều chế từ dạng đa hình B được phân lập hoặc hỗn hợp chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B bằng cách điều chế huyền phù đặc chứa các dạng đa hình này trong dung môi tùy ý được gia nhiệt, sau đó làm nguội trở lại đến nhiệt độ phòng hoặc thấp hơn như được mô tả trong ví dụ điều chế 4, ví dụ điều chế 5, ví dụ điều chế 6 và ví dụ điều chế 7.

Một dạng tinh thể đa hình khác của hợp chất 1 là dạng đa hình B. Dạng rắn này không được solvat hóa. Dạng đa hình B có thể được phân tích bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X, phương pháp phân tích cấu trúc đơn tinh thể bằng tia X và phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp.

Phổ nhiễu xạ bột tia-X của hợp chất 1 ở dạng đa hình B được thể hiện trong Fig.1B. Các trị số góc 2θ tương ứng được thể hiện trong Bảng 5 của ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 2. Phổ nhiễu xạ bột tia-X Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng hợp chất 1 ở dạng đa hình B có ít nhất một góc phản xạ 2θ nằm ở các vị trí được thể hiện trong bảng dưới đây.

2 θ (độ)	2 θ (độ)
6,654	21,225
9,41	22,012
10,983	25,638
11,986	28,545
15,513	40,244

Phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể tia X có thể được sử dụng để phân tích cấu trúc của dạng đa hình B. Phổ nhiễu xạ đơn tinh thể bằng tia X của dạng đa hình B được thể hiện trong ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 4. Các tinh thể của dạng đa hình B có ô tinh thể đơn vị ba trục giao nhau thành góc tù và có nhiều hình thái khác nhau như hình tháp, hình kim và hình khối ô vuông là hình thái điển hình nhất.

Hợp chất 1 ở dạng đa hình B cũng có thể được phân tích bằng phương pháp phân tích nhiệt cắt lớp. Kết quả đo nhiệt lượng vi sai quét cho thấy nhiệt độ nóng chảy của

dạng đa hình B bằng khoảng 192°C. Kết quả phân tích nhiệt lượng vi sai quyết được thể hiện trong ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 8.

Dạng đa hình B tinh khiết có thể được điều chế trực tiếp trong quá trình điều chế hợp chất 1 trong toluen (như được mô tả trong ví dụ điều chế 2).

Hợp chất 1 cũng có thể tồn tại ở dạng rắn vô định hình. Phổ nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction pattern - pXRD) của hợp chất 1 ở dạng vô định hình có phổ phản xạ rộng ở tất cả các góc hai theta không có tín hiệu phản xạ rõ rệt, do đó dễ dàng phân biệt được với phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể của hợp chất 1. Dạng rắn vô định hình của hợp chất 1 có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như làm bay hơi đến khô dung dịch chứa hợp chất 1, làm lạnh nhanh hợp chất 1 đã tan chảy, sấy phun dung dịch chứa hợp chất 1 hoặc sấy đông khô dung dịch đông lạnh chứa hợp chất 1.

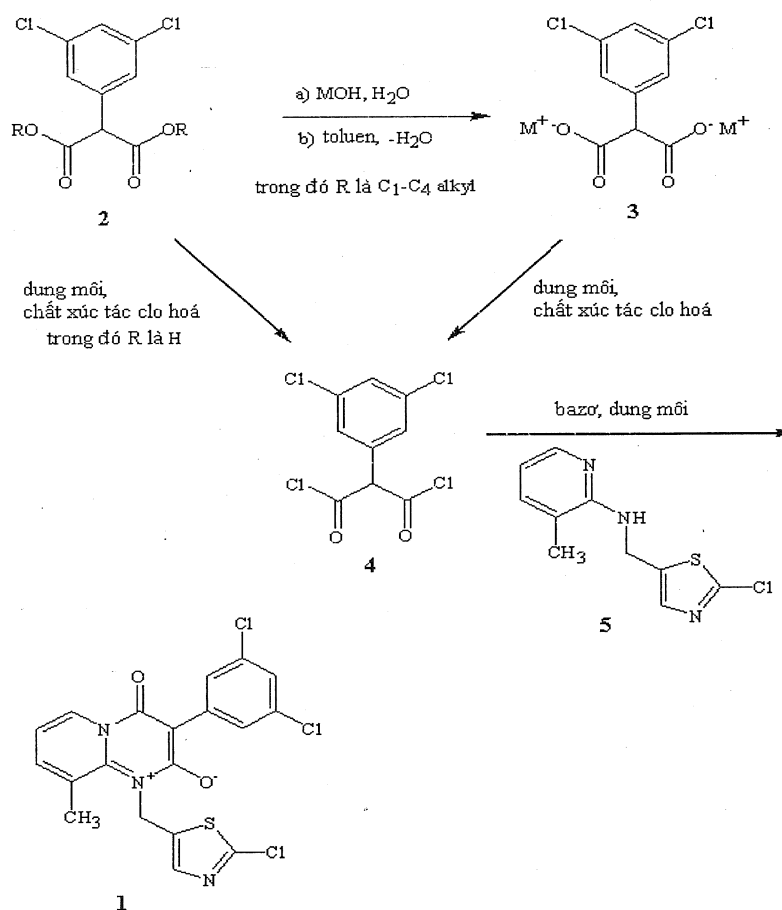
Hợp chất 1 có thể được điều chế bằng các nhiều phương pháp được mô tả trong WO2011/017342.

Quy trình điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A có thể được thực hiện, trong đó hợp chất 1 được điều chế trực tiếp từ các nguyên liệu ban đầu như được mô tả trong ví dụ điều chế 1 và ví dụ điều chế 3. Theo phương án khác, dạng đa hình A có thể được điều chế bằng cách (A) kết hợp các nguyên liệu ban đầu với sự có mặt của dung môi thứ nhất để tạo thành hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian, (B) tùy ý phân tách hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian, sau đó (C) cho hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian tiếp xúc với dung môi thứ hai để biến đổi muối nội ở dạng rắn trung gian này thành muối nội ở dạng đa hình A. Phương pháp này được thực hiện bằng cách kết hợp Ví dụ điều chế 2 (quy trình điều chế dạng đa hình B) và ví dụ điều chế 4, ví dụ điều chế 5, ví dụ điều chế 6 hoặc Ví dụ điều chế 7 (quy trình biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A trong các dung môi khác nhau). Theo cách khác, hợp chất 1 ở dạng đa hình A được điều chế bằng cách không thực hiện bước (B) trong phương pháp nêu trên và biến đổi hợp chất 1 ở dạng rắn trung gian *in situ* thành dạng đa hình A (trong đó dung môi thứ hai và dung môi thứ nhất là giống nhau) như được mô tả trong ví dụ điều chế 8.

Một phương pháp đặc biệt hữu ích để điều chế hợp chất 1 được thể hiện trong Sơ đồ 1. Phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là C₁-C₄ alkyl) phản ứng với bazơ hydroxit trong nước, sau đó loại bỏ nước để tạo thành hợp chất

có công thức 3. Hợp chất có công thức 3 được cho phản ứng với chất clo hoá trong dung môi clo hoá để tạo thành hợp chất có công thức 4. Theo phương án khác, hợp chất có công thức 4 có thể được điều chế trực tiếp từ hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là H). Sau đó, hợp chất có công thức 4 được cho phản ứng với hợp chất có công thức 5 với sự có mặt của dung môi thứ nhất và bazơ để tạo thành hợp chất 1. Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được cho phản ứng với nước để hoà tan muối sản phẩm phụ và huyền phù nước đặc được lọc để phân lập hợp chất 1. Dạng đa hình thu được của hợp chất 1 được xác định bằng các điều kiện của phản ứng ngưng tụ cuối cùng.

Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là etyl) có bán trên thị trường. Hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là H) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là C₁-C₄ alkyl) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (xem Ví dụ điều chế 3, bước B). Các hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là C₁-C₄ alkyl) cũng có thể được điều chế bằng cách aryl hoá este malonat với 1,3-diclo-5-iodobenzen được xúc tác bởi paladi (*J. Org. Chem.* 2002, 67, 541-555) hoặc đồng (*Org. Lett.* 2002, 4, 269-272 và

Org. Lett. 2005, 7, 4693-4695). Ví dụ về quy trình điều chế hợp chất có công thức 2 (trong đó, R là metyl) được mô tả trong ví dụ điều chế 3, bước A.

Bước thứ nhất của Sơ đồ 1 (biến đổi hợp chất có công thức 2 thành hợp chất có công thức 3) là phản ứng xà phòng hoá. Ví dụ về quy trình này được mô tả trong ví dụ điều chế 2, bước A. Phản ứng xà phòng hoá này có thể được thực hiện bằng các bazơ khác nhau, như LiOH, NaOH, KOH, Ba(OH)₂, Ca(OH)₂, NH₄OH. Do có chi phí thấp, nên NaOH hoặc KOH được ưu tiên sử dụng (trong công thức 3, M là Na hoặc K). Khi cation ở trạng thái oxy hoá +1, cần ít nhất hai đương lượng bazơ để biến đổi cả hai nhóm este thành nhóm carboxylat. Khi cation ở trạng thái oxy hoá +2, cần ít nhất một đương lượng bazơ để biến đổi cả hai nhóm este thành nhóm carboxylat. Lượng dư bazơ không ảnh hưởng đến phản ứng này, và thậm chí có mong muốn để thực hiện phản ứng này với lượng dư nhỏ bazơ, nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2 đương lượng bazơ so với di-este để đảm bảo biến đổi hoàn toàn di-este có công thức 2 có giá trị hơn.

Phản ứng xà phòng hoá này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 0°C hoặc nhiệt độ phòng (khoảng 25°C) đến nhiệt độ cao bằng khoảng 100°C. Khi phản ứng xà phòng hoá này được thực hiện ở nhiệt độ cao, như khoảng 40°C hoặc cao hơn, các phản ứng phụ như phản ứng khử carboxyl hóa có thể xảy ra. Tốt nhất nếu, phản ứng xà phòng hóa này được thực hiện ở nhiệt độ thấp, như ở nhiệt độ phòng. Do phản ứng xà phòng hoá là toả nhiệt, nên cần kiểm soát tốc độ phản ứng, đặc biệt là khi thực hiện trên quy mô lớn. Tốc độ phản ứng có thể được kiểm soát bằng cách bổ sung từ từ hợp chất có công thức 2 vào dung dịch bazơ, hoặc bổ sung từ từ bazơ vào dung dịch nước chứa hợp chất có công thức 2.

Quá trình điều chế hợp chất có công thức 3 có thể được thực hiện trong đồng dung môi, như rượu, hợp chất thơm hoặc ete để tăng tốc độ phản ứng. Khi đồng dung môi được sử dụng, chất xúc tác chuyển pha, như tetrabutylamoni halogenua cũng có thể được sử dụng để tăng tốc độ phản ứng thủy phân. Để loại bỏ khả năng tạo sản phẩm phụ được khử carboxyl hóa một phần (tức là arylaxetat), tốt nhất nếu phản ứng xà phòng hóa malonat được thực hiện trong nước không chứa đồng dung môi hoặc chất xúc tác chuyển pha. Sản phẩm phụ arylaxetat không dễ loại bỏ trong quá trình phân lập hợp chất có công thức 3. Ngoài ra, sản phẩm phụ này không dễ loại bỏ trong quá trình điều chế di-axit clorua có công thức 4, hoặc quy trình điều chế hợp chất có công thức 1.

Quá trình phân lập muối kim loại kép có công thức 3 thường được thực hiện bằng cách loại bỏ dung môi khi kết thúc phản ứng này. Việc loại bỏ dung môi có thể được thực hiện bằng cách cô trực tiếp hỗn hợp phản ứng và phòng hóa trong điều kiện chân không. Ví dụ, dung dịch nước chứa muối kim loại kép này có thể được cô trực tiếp để loại bỏ nước. Phần cặn thu được có thể tiếp tục được nghiền với dung môi hữu cơ, như metanol, để phân lập hợp chất muối kim loại kép này (*Chem. Commun.* 2000, 1519-1520). Trong phương pháp này, hỗn hợp phản ứng liên tục cần được gia nhiệt đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ môi trường xung quanh để làm tăng tốc độ phản ứng chưng cất nước. Do các dung dịch nước chứa hợp chất có công thức 2 có tốc độ phân hủy cao hơn muối đi kim loại dạng rắn này, nên quy trình khác có thể được sử dụng. Nước có thể được loại bỏ nhiều ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung từ từ hỗn hợp phản ứng vào dung môi hữu cơ đã được gia nhiệt có khả năng chưng cất đẳng phí nhanh nước. Bằng cách thực hiện quá trình chưng cất trong phương pháp này, dung dịch nước sẽ được tiếp xúc với nhiệt độ cao trong thời gian ngắn nhất.

Các dung môi thích hợp để làm tăng tốc độ loại bỏ nước bằng cách chưng cất trong phương pháp phân lập theo sáng chế bao gồm các dung môi không nhường proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi thấp với nước. Dung môi không nhường proton thường là một dung môi; cũng có thể là hỗn hợp của các dung môi như các chất đồng phân xylen. Các hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi thấp thường có nhiệt độ sôi nhỏ hơn cả nhiệt độ sôi của nước lẫn nhiệt độ sôi của dung môi. Do đó, các hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi thấp chứa nước có nhiệt độ sôi nhỏ hơn 100°C (tức là nhiệt độ sôi thông thường của nước). Do đó, nhiệt độ sôi của hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi thấp nhỏ hơn đáng kể so với nhiệt độ sôi của hợp chất có công thức 3, để nó sẽ còn lại trong hỗn hợp phản ứng trong quá trình chưng cất. Như nêu trên, tốt hơn nếu dung môi phân cực không nhường proton này và dung môi không nhường proton có khả năng tạo thành hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi thấp được chọn sao cho dung môi phân cực không nhường proton này có nhiệt độ sôi cao hơn nhiệt độ sôi của hỗn hợp đẳng phí. Do đó, dung môi phân cực này được loại bỏ trong quá trình chưng cất. Các dung môi tạo thành hỗn hợp đẳng phí với nước và nhiệt độ sôi của chúng là đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ, xem, *Azeotropic Data*, Number 6 in the *Advances in Chemistry Series*, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, đặc biệt là pages 6-12). Ví dụ về các dung môi không nhường proton thích hợp tạo thành hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi thấp với

nước theo sáng chế bao gồm este như etyl axetat, butyl axetat và metyl butyrat; hydrocarbon thơm như benzen, toluen và xylen; ete như tert-butyl metyl ete, tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; rượu như isopropanol và rượu propylic; và các dung môi khác như axetonitril và xyclohexan. Do đó, tốt hơn nếu hỗn hợp đẳng phí được tạo thành bởi dung môi không nhường proton và nước chứa tỷ lệ phần trăm nước cao hoà tan trong dung môi không nhường proton này ở nhiệt độ phòng (ví dụ, nằm trong khoảng từ 15°C đến 35°C) để tăng quá trình phân tách nước trên quy mô lớn ra khỏi hỗn hợp đẳng phí được ngưng tụ trong máy lắng gạn, và hồi lưu dung môi không nhường proton đã được gạn kiệt nước vào khoảng giữa cột chưng cất. Các dung môi không nhường proton không trộn lẫn với nước như etyl axetat, benzen, toluen và tert-butyl metyl ete được ưu tiên. Quá trình chưng cất có thể được thực hiện ở áp suất môi trường hoặc ở áp suất giảm, như 100 mmHg, có thể dễ dàng được tạo ra trong quy trình sản xuất. Quá trình chưng cất ở áp suất giảm làm tăng tốc độ chưng cất và làm giảm nhiệt độ sôi và nhiệt độ bình chưng cất. Nhiệt độ bình chưng cất thấp là có lợi do có thể hạn chế được phản ứng khử carboxyl hóa các hợp chất có công thức 3.

Bước thứ hai của Sơ đồ 1 (biến đổi hợp chất có công thức 3 thành hợp chất có công thức 4) là quá trình biến đổi trực tiếp muối kim loại kép này thành đi-axit clorua. Ví dụ về quy trình này được mô tả trong ví dụ điều chế 2, bước B. Phản ứng biến đổi này có thể được thực hiện bằng các chất halogen hoá khác nhau như COCl_2 , ClC(O)OCCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, POCl_3 , triphosgen và PCl_5 . Thionyl clorua, (tức là SOCl_2) có thể được sử dụng, tuy nhiên oxalyl clorua (tức là $(\text{COCl})_2$) có thể được sử dụng với nhiệt độ phản ứng thấp (nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C) để tác động đến quá trình biến đổi này. Để biến đổi một mol muối kim loại kép có công thức 3 thành đi-axit clorua có công thức 4 tương ứng, thì cần lượng chất halogen hóa tối thiểu là hai đương lượng để biến đổi cả hai nhóm muối đi carboxylat thành các nhóm axit clorua. Phản ứng này thường được thực hiện với lượng dư chất halogen hóa, nằm trong khoảng từ 2,02 đến 3,0 đương lượng chất halogen hóa so với muối kim loại kép này để đảm bảo biến đổi hoàn toàn hợp chất có công thức 3.

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác như pyridin, *N,N*-dimetylformamit hoặc 1-formylpiperidin, với tỷ lệ mol giữa chất xúc tác và hợp chất có công thức 3 nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,4 hoặc nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,05. Phản ứng này có thể được thực hiện trong các dung môi không nhường proton như

toluen, điclotetan, xyclohexan, benzen, 1,2-đicloetan, etyl axetat hoặc butyl axetat, hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Phản ứng này được thực hiện ở các nhiệt độ khác nhau phụ thuộc vào tác nhân clo hóa. Khi $(\text{COCl})_2$ được sử dụng, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng hoặc nằm trong khoảng từ 18°C đến 30°C . Khi SOCl_2 được sử dụng làm chất halogen hóa, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 80°C .

Việc kết hợp hợp chất có công thức 3 với chất halogen hóa có thể được thực hiện theo nhiều phương pháp. Một phương pháp là bổ sung hợp chất có công thức 3 dưới dạng chất rắn (hoặc dưới dạng huyền phù đặc trong dung môi thích hợp) vào dung dịch chứa chất halogen hóa trong dung môi không nhường proton như toluen, điclotetan, xyclohexan, benzen, 1,2-đicloetan, etyl axetat hoặc butyl axetat, hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Các dung môi giống hoặc khác nhau có thể được sử dụng để tạo ra dung dịch chứa chất halogen hóa và huyền phù đặc chứa hợp chất có công thức 3. Phương pháp này cho phép hợp chất có công thức 3 được tiếp xúc liên tục với lượng dư lớn chất halogen hóa, do đó được halogen hóa ngay khi chất rắn hoặc huyền phù đặc này được bổ sung vào.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức 4 có thể được điều chế trực tiếp từ đi axit có công thức 2 (trong đó, R là H) bằng cách sử dụng các chất halogen hóa và điều kiện phản ứng tương tự như nêu trên để biến đổi muối kim loại kép có công thức 3 thành đi axit clorua có công thức 4. Ví dụ về quy trình này được mô tả trong ví dụ điều chế 3, bước C. Ví dụ khác về các quy trình này được mô tả trong Science of Synthesis, 20a-Product Class 1: acid halides, 2006, 15-52.

Mặc dù quá trình biến đổi muối kim loại kép thành đi-axit clorua sử dụng các điều kiện phản ứng giống như quá trình biến đổi đi-axit thành đi-axit clorua, nhưng muối kim loại kép này được biến đổi trực tiếp thành đi-axit clorua tương ứng mà không có quá trình hình thành đi-axit trung gian. Ưu điểm của việc sử dụng muối kim loại kép có công thức 3 này chỉ là kim loại clorua tương ứng (ví dụ NaCl hoặc KCl) được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ. Quá trình này không cần sử dụng các điều kiện phản ứng có tính axit mà có thể gặp phải trong quá trình biến đổi đi-axit thành đi-axit clorua tương ứng thông thường với việc tạo ra hydro clorua dưới dạng sản phẩm phụ. Đi-axit có công thức 2 (trong đó, R là H) dễ bị khử carboxyl hóa dẫn đến khó bảo quản đi-axit này khi vận chuyển trên quy mô lớn.

Do đi-axit clorua có khả năng phản ứng mạnh với các tác nhân ái nhân tương đối yếu như nước, nên ẩm cần được loại bỏ tối đa khi điều chế, xử lý hoặc bảo quản đi-axit clorua. Phản ứng này cần được thực hiện trong điều kiện khí nitơ khô trong dung môi khan để thu được hiệu suất cao. Với lý do tương tự, dung dịch thô chứa đi-axit clorua có công thức 4 cần được sử dụng ngay mà không cần tinh chế để giảm khả năng thấm ẩm trong quá trình xử lý hoặc bảo quản.

Bước thứ ba của Sơ đồ 1 là phản ứng ngưng tụ của đi-axit clorua (hợp chất có công thức 4 hoặc 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclơua) với pyridin được thế amin (hợp chất có công thức 5 hoặc *N*-(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin) với sự có mặt của bazơ để tạo thành Hợp chất 1. Ví dụ về quy trình này được mô tả trong ví dụ điều chế 1 và ví dụ điều chế 2, bước C hoặc Ví dụ điều chế 3, bước D.

Phản ứng này cần sử dụng lượng hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5 bằng nhau. Tuy nhiên, lượng dư nhỏ của một trong số các chất phản ứng không ảnh hưởng đến phản ứng. Lượng dư nhỏ (nhiều nhất bằng 1,10 đương lượng mol hoặc tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,05 đến 1,01 đương lượng mol) của hợp chất có công thức 5 được mong muốn để đảm bảo biến đổi hoàn toàn hợp chất có công thức 4.

Các phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của chất nhận axit. Các chất nhận axit thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tributylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, pyridin và pyridin được thế, oxit kim loại, như canxi oxit, kim loại hydroxit như natri hydroxit and kali hydroxit, kim loại carbonat, như kali carbonat và natri carbonat, và kim loại bicarbonat, như natri bicarbonat, và kali bicarbonat. Chất nhận axit đặc biệt hữu ích là trietylamin.

Chất nhận axit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sao cho tỷ lệ mol giữa chất nhận axit và hợp chất có công thức 4 nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Thông thường tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 2,0 đến 2,5 tạo ra tốc độ phản ứng nhanh và thu được hiệu suất sản phẩm cao.

Phản ứng điều chế hợp chất 1 thường được thực hiện trong dung môi không nhường proton, do dung môi nhường proton sẽ phản ứng với đi-axit clorua có công thức 4. Các dung môi thông thường thích hợp bao gồm hydrocarbon, clohydrocarbon, hydrocarbon thơm, ete, este và nitril. Các dung môi đặc biệt thích hợp bao gồm xylen, toluen, benzen, xyclohexan, diclometan, 1,2-đicloetan, axetonitril, etyl axetat hoặc butyl

axetat, hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Toluen là dung môi đặc biệt hữu ích để điều chế hợp chất 1 trên quy mô lớn do nó không phản ứng với đi-axit clorua, không hòa tan trong nước và dễ thu hồi.

Hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5, chất nhận axit, và dung môi không nhường proton có thể được kết hợp theo thứ tự thích hợp bất kỳ để tạo thành hỗn hợp phản ứng. Đã phát hiện thấy hai cách thức trộn là đặc biệt có lợi; cách thức thứ nhất là bổ sung từ từ chất nhận axit vào hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 5 để loại bỏ sản phẩm phụ hydro clorua. Cách thức thứ hai là trước tiên điều chế hỗn hợp chứa hợp chất có công thức 5 và chất nhận axit, sau đó bổ sung từ từ dung dịch chứa hợp chất có công thức 4 vào hỗn hợp thu được. Hai cách thức bổ sung này tạo ra khả năng kiểm soát tốc độ phản ứng cao hơn và thu được hiệu suất ngưng tụ tổng cộng cao hơn.

Cả phản ứng ngưng tụ và khử axit đều tỏa nhiệt, do đó cần làm lạnh để loại bỏ nhiệt dư được tạo ra, đặc biệt là ở thời điểm bắt đầu mỗi lần trộn khi lượng nhiệt được tạo ra nhiều nhất trong thời gian ngắn. Phản ứng ngưng tụ này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C . Nhiệt độ đặc biệt hữu ích là nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C . Phản ứng ngưng tụ/khử axit ban đầu thường không được làm ấm đến nhiệt độ trên 40°C do hợp chất có công thức 4 bị phân hủy ở nhiệt độ cao.

Phản ứng ngưng tụ để điều chế hợp chất 1 thường được giữ ở nhiệt độ định trước trong thời gian từ 30 phút đến 8 giờ. Thời gian phản ứng này thường phụ thuộc vào quy mô phản ứng và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 4 giờ.

Khi kết thúc phản ứng này, hỗn hợp phản ứng thường được pha loãng bằng dung dịch nước để hòa tan các muối (triethylamin hydroclorua và natri clorua) và làm giảm độ hòa tan của sản phẩm, do đó làm tăng quá trình kết tinh sản phẩm có độ tinh khiết cao. Hỗn hợp phản có thể được xử lý với các dung dịch nước khác nhau như dung dịch nước natri carbonat hoặc kali carbonat, axit hydrochloric 1N hoặc nước trung tính. Một phương pháp khác để thay thế dung môi phản ứng bằng một dung môi khác được mô tả trong ví dụ điều chế 1, bước C. Cần có quá trình trao đổi dung môi để thay thế dung môi có khả năng hòa tan trong nước (ví dụ etyl axetat) bằng dung môi có độ hòa tan trong nước rất thấp (ví dụ toluen) để tăng độ hòa tan của các muối trong pha nước.

Sau đó, huyền phù đặc phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 25°C và lọc. Chất rắn ướt này được rửa với nước, để loại bỏ các vết muối và rửa bằng dung môi hữu cơ như etyl axetat để thay thế nước và dung môi có nhiệt độ sôi cao (ví dụ toluen) để đẩy nhanh quá trình làm khô. Sau đó, chất rắn đã được phân tách hoặc bánh ướt chứa hợp chất 1 có thể tiếp tục được phân lập bằng cách làm khô hoặc loại bỏ lượng vết còn sót lại của dung môi bám dính vào bề mặt ngoài của chất rắn này trong lò chân không. Chất rắn phân lập được có thể được phân tích bằng nhiều phương pháp.

Quy trình ngưng tụ để thu được dạng đa hình A hoặc hợp chất 1 ở dạng đa hình B phụ thuộc vào các điều kiện phản ứng của dung môi và nhiệt độ. Ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ gần bằng nhiệt độ môi trường (nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C) dạng đa hình A là sản phẩm ngưng tụ trong diclometan (xem Ví dụ điều chế 3) và dạng đa hình B là sản phẩm ngưng tụ trong toluen (xem Ví dụ điều chế 2). Ở nhiệt độ cao (nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C) dạng đa hình A là sản phẩm ngưng tụ trong etyl axetat (xem Ví dụ điều chế 1). Khi sản phẩm ngưng tụ là dạng đa hình B, sản phẩm này có thể được biến đổi ngay thành dạng đa hình A bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng (xem Ví dụ điều chế 8). Dạng đa hình B phân lập được của hợp chất 1 có thể được biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A ổn định nhiệt hơn bằng cách sử dụng các dung môi và nhiệt độ khác nhau như được mô tả trong ví dụ điều chế 4, ví dụ điều chế 5, ví dụ điều chế 6 và ví dụ điều chế 7.

Nhiệt độ của quá trình biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A phụ thuộc một phần vào độ hoà tan của dạng rắn ban đầu của hợp chất 1 trong dung môi. Dạng đa hình thu được từ phản ứng ngưng tụ cũng phụ thuộc một phần vào nhiệt độ của phản ứng và độ hoà tan của hợp chất 1 trong dung môi được sử dụng cho phản ứng. Không thể dự đoán trước được dung môi và khoảng nhiệt độ thích hợp cho dạng đa hình cụ thể. Các mối tương quan giữa nhiệt độ/dung môi và dạng đa hình được xác định bằng thực nghiệm và thể hiện trong Bảng 3 của ví dụ điều chế 6.

Nhiều quy trình có thể được sử dụng để điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A. Việc lựa chọn các quy trình tối ưu thường được dựa trên nhiều yếu tố, bao gồm quy mô phản ứng. Bằng cách thực hiện phản ứng ngưng tụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C tạo ra các điều kiện phản ứng vừa phải làm giảm quá trình phân hủy di-axit clorua có công thức 4. Bằng cách sử dụng các dung môi có nhiệt độ sôi

cao vừa phải như toluen tạo ra các lợi ích bao gồm giảm tốc độ phản ứng đồng thời thực hiện quá trình thu hồi dung môi trong quá trình chưng cất. Các dung môi có độ hoà tan trong nước thấp, như toluen, cho phép loại bỏ sản phẩm phụ triethylamin hydroclorua bằng cách phân lớp nó vào pha nước, do đó làm tăng quá trình phân lập hợp chất 1 với lượng tạp chất nhỏ nhất. Do đó, đặc biệt trong các phản ứng quy mô lớn, việc lựa chọn các điều kiện thích hợp nhất cho phản ứng ngưng tụ và tạo thành dạng đa hình B, và sau đó biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A có thể có lợi nhất.

Các hạt tinh thể được sử dụng trong một số quá trình biến đổi qua lại giữa các dạng đa hình. Các hạt tinh thể được sử dụng để làm tăng quá trình biến đổi và/hoặc làm tăng tốc độ biến đổi một dạng đa hình thành một dạng đa hình khác. Các phản ứng biến đổi dạng đa hình thường được hoạt hóa bằng nhiều phương pháp thậm chí nếu không có quy định cụ thể. Quá trình hoạt hóa có thể được thực hiện bằng cách lắc bình phản ứng hoặc khuấy bằng máy khuấy từ hoặc máy khuấy cơ học. Các phản ứng biến đổi dạng đa hình cũng có thể được hoạt hóa bởi quá trình sôi của dung môi.

Độ ổn định tương đối của dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B được nghiên cứu. Hai dạng đa hình này được trải qua các thử nghiệm biến đổi qua lại cạnh tranh và không cạnh tranh. Ví dụ phân tích cấu trúc các dạng đa hình 6 và ví dụ phân tích cấu trúc các dạng đa hình 7 cho thấy dạng đa hình A là dạng ổn định nhiệt hơn ở các nhiệt độ được sử dụng trong các nghiên cứu. Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 5 mô tả quá trình gia nhiệt mẫu chứa dạng đa hình A và kiểm soát phổ nhiễu xạ bột tia X của nó và cho thấy rằng dạng đa hình A là dạng ổn định nhiệt hơn khi không có quá trình biến đổi dạng đa hình. Nghiên cứu này cũng cho thấy mối tương quan đơn biến giữa dạng đa hình A và dạng đa hình B, tức là dạng đa hình A là dạng ổn định nhiệt hơn ở toàn bộ các nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến nhiệt độ nóng chảy của hợp chất 1. Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 8 mô tả thử nghiệm phân tích nhiệt cắt lớp đối với muối nội ở dạng đa hình A và dạng đa hình B. Từ nghiên cứu này có thể nhận thấy rằng do nhiệt độ nóng chảy của dạng đa hình A cao hơn dạng đa hình B, nên dạng đa hình A là ổn định nhiệt hơn dạng đa hình B. Nhiệt độ nóng chảy cao hơn của dạng đa hình A thể hiện mối tương quan đơn biến giữa hai dạng đa hình, tức là dạng đa hình A là dạng ổn định nhiệt hơn ở nhiệt độ bất kỳ nhỏ hơn nhiệt độ nóng chảy.

Dạng đa hình A có các đặc tính vật lý thích hợp cho quá trình điều chế hơn dạng đa hình B. Tốc độ lắng tinh thể được gia tăng là có lợi để phân tách bằng cách ly tâm và

kích cỡ hạt được gia tăng cũng có lợi để phân tách bằng cách lọc. Dạng đa hình A có thể được phân tách dễ dàng và hiệu quả ra khỏi hỗn dịch bằng cách phân tách rắn-lỏng (ly tâm hoặc lọc) hơn dạng đa hình B. Dạng đa hình A tạo thành các tinh thể có kích cỡ hạt trung bình lớn hơn dạng đa hình B giúp giảm lượng bụi sinh ra trong quá trình sản xuất trên quy mô lớn. Các đặc tính ưu việt này được kiểm chứng trong ví dụ phân tích cấu trúc các dạng đa hình 9, ví dụ phân tích cấu trúc các dạng đa hình 10 và ví dụ phân tích cấu trúc các dạng đa hình 11.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể vận dụng được sáng chế bằng cách sử dụng phần mô tả nêu trên. Do đó, các ví dụ được thực hiện chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế. Nguyên liệu ban đầu cho các ví dụ sau có thể không cần thiết được điều chế bằng quy trình cụ thể được mô tả trong các ví dụ còn lại. Các ký tự viết tắt trong các ví dụ là như sau: pXRD là phổ nhiễu xạ bột tia X, % khối lượng là tỷ lệ phần trăm khối lượng được đo bằng HPLC (bằng cách sử dụng đường chuẩn), a% là tỷ lệ phần trăm diện tích pic được đo bằng HPLC ở bước sóng 230nm và DSC là phương pháp phân tích nhiệt cất lớp.

Các phương pháp phân tích được sử dụng trong các ví dụ điều chế hoặc ví dụ phân tích cấu trúc các dạng đa hình được mô tả dưới đây.

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC)

HPLC được sử dụng để xác định độ tinh khiết của hợp chất 1 và các hợp chất trung gian. Hệ thống HPLC Agilent 1100/1200 với bộ phận phát hiện DAD/UV và cột pha đảo (Agilent Zorbax® SB C8 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ m, Part No. 863953-906) được sử dụng. Tốc độ dòng bằng 1mL/phút, thời gian chạy bằng 27 phút, thể tích tiêm mẫu bằng 3,0 μ L, và nhiệt độ cột bằng 40°C. Gradient nồng độ pha động theo Bảng 1 được sử dụng, trong đó pha động A là dung dịch axit orthophosphoric 0,03% thể tích và pha động B là axetonitril (dùng cho HPLC)). Pha động A được điều chế bằng cách trộn kỹ 0,3mL axit orthophosphoric (dùng cho AR) với 999,7mL nước khử ion. Các dung dịch chuẩn được điều chế bằng cách cân 22,0 + 2,0mg chất chuẩn phân tích vào hai bình phản ứng dung tích 50mL riêng biệt, hòa tan và pha loãng bằng chất pha loãng. Các dung dịch mẫu được điều chế bằng cách cân 40,0 + 2,0mg mẫu vào bình phản ứng chuẩn có dung tích 100mL,

hòa tan và pha loãng bằng chất pha loãng. Để phân tích, cột và hệ thống HPLC được hiệu chuẩn với pha động ban đầu. Trong quá trình sắc ký, mẫu trắng, mẫu chuẩn và mẫu thử được chạy. Thời gian lưu của hợp chất 1 bằng khoảng 22,2 phút. Các pic sắc ký của mẫu trắng không được tích hợp, toàn bộ các pic của các mẫu còn lại được tích hợp và độ tinh khiết a% được xác định từ các mẫu sắc ký đồ. Để xác định % khối lượng, nồng độ của mẫu thử được hiệu chuẩn theo mẫu chuẩn.

Bảng 1

Gradient nồng độ pha động

Thời gian (phút)	Thế tích pha động A (%)	Thế tích pha động B (%)
0	85	15
18	50	50
24	0	100
27	0	100

Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân - proton (Proton-Nuclear Magnetic Resonance - $^1\text{H-NMR}$)

Phân tích phổ cộng hưởng proton-NMR được thực hiện trên thiết bị Bruker Advance 300/400. Tần số vận hành bằng 400 MHz, tần số phổ nằm trong khoảng từ 0ppm đến 16ppm, thời gian trễ bằng 2 giây, chiều rộng xung bằng 12 μs , số lần quét tối thiểu bằng 8. Các dung dịch mẫu được điều chế bằng cách cân khoảng 0,01g mẫu thử hoặc chất chuẩn đối chiếu, bổ sung 0,6mL DMSO- d_6 để hòa tan các thành phần và chuyển vào các ống NMR. Đoteri DMSO (DMSO- d_6) do Cambridge Isotope Laboratory cung cấp. Phổ ^1H NMR được ghi ở mức ppm theo từ trường của tetrametylsilan; “s” có nghĩa là vạch đơn, “d” có nghĩa là vạch đôi, “t” có nghĩa là vạch ba, “m” có nghĩa là đa vạch, “dd” có nghĩa là vạch đôi của vạch đôi và “br s” có nghĩa là vạch đơn rộng.

Ví dụ điều chế 1

Quy trình điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A

Bước A: Quy trình điều chế natri 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (2:1)

Muối đi natri của 2-(3,5-điclophenyl)propandioat được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế muối kali của nó nêu trong ví dụ điều chế 2, bước A.

Bước B: Quy trình điều chế 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua

Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá chứa oxalyl clorua (91,0g, 717mmol) trong toluen (700mL) trong điều kiện khí nitơ được cho phản ứng với *N,N*-formylpiperidin (0,40g, 3,58mmol), sau đó natri 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (2:1) (70g, 239mmol) được bổ sung vào 7 lần mỗi lần 10g trong khoảng thời gian 15 phút (sự thoát khí được kiểm soát). Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng tăng nhẹ, tuy nhiên nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ phòng (nằm trong khoảng từ 23°C đến 25°C) bằng cách sử dụng bể nước đá bên ngoài. Sau 30 phút, bể nước đá được tháo bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tiếp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38°C đến 44°C và khuấy trong một giờ. Sau một giờ, điều kiện chân không được sử dụng và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện áp suất giảm (92 mmHg) trong 30 phút để loại bỏ các chất bay hơi và lượng dư oxalyl clorua. Thể tích nhỏ toluen (15mL) được cất ra. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: Quy trình điều chế muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyridin (hợp chất 1)

Hỗn hợp chứa 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclơua thu được ở bước B nêu trên được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong bể nước đá. Huyền phù đặc chứa *N*-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin (57,27g, 239mmol) (được điều chế theo WO2011/017342 Ví dụ 2, bước A) trong EtOAc (700mL) được bổ sung vào 14 lần mỗi lần 40mL trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy và để ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm lạnh một lần nữa bằng bể nước đá đến nhiệt độ 4°C và hỗn hợp chứa triethylamin (50,76g, 502mmol) trong EtOAc (70mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 30 phút. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng tăng nhẹ, tuy nhiên nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 11°C. Sau khi bổ sung, bể nước đá được tháo bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau 3 giờ, EtOAc (700mL được thu hồi) được cất ra từ từ trong 3 giờ nửa đồng thời toluen (700mL) được bổ sung vào để thay thế EtOAc. Sau đó, hỗn hợp thu được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch kali carbonat (99g, 717mmol) trong nước (560mL) và khuấy trong 40 phút, lọc, và bánh lọc thu được được rửa bằng nước (2 lần, 280mL) và etyl axetat (2 lần, 280mL). Bánh lọc này được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C

trong 6 giờ để thu được chất rắn màu vàng đậm (87,76g, 81,4%); nhiệt độ nóng chảy: 205-206°C.

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 9,41-9,39 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 2

Quy trình điều chế hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Bước A: Quy trình điều chế kali 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (2:1)

Kali hydroxit (dung dịch nước 45%, 19g, 152,7mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy chứa 1,3-đimetyl 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (20,0g, 72,4mmol) trong nước (40mL) ở nhiệt độ 30°C nhờ bơm tiêm trong 2,5 giờ. Quan sát thấy nhiệt độ hỗn hợp phản ứng tăng nhẹ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C. Huyền phù đặc/huyền phù màu trắng thu được được chuyển thành dung dịch trong suốt trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Thiết bị ngưng tụ Dean-stark có trang bị bình ngưng tụ được lắp vào bình phản ứng đáy tròn có dung tích 500mL chứa toluen (300mL). Toluene được khuấy kết hợp gia nhiệt để duy trì nhiệt độ hồi lưu cao (nhiệt độ bên trong bằng 125°C). Dung dịch nước chứa kali 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (2:1) (tổng cộng 59mL, như được điều chế nêu trên) được bổ sung vào dung dịch toluen hồi lưu nhờ bơm tiêm trong 2 giờ. Nhiệt độ được hạ đến 115°C trong quá trình bổ sung. Nước (43,9g) được thu hồi và loại bỏ trong quá trình bổ sung. Nhiệt độ (115°C) được duy trì trong 1 giờ sau khi kết thúc quá trình bổ sung và hỗn hợp này được làm nguội và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được lọc để thu được bánh lọc ướt, bánh lọc này được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong lò chân không trong 20 giờ để thu được chất rắn mịn màu trắng, (23,55g, 98,6% sau khi trừ đi 0,1 đương lượng kali hydroxit) nóng chảy ở nhiệt độ 240°C - 260°C.

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 7,45-7,44 (m, 2H), 7,23-7,22 (m, 1H), 4,41 (s, 1H).

Bước B: Quy trình điều chế 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl diclorua

Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá chứa oxalyl clorua (13,76g, 108,4mmol) trong toluen (100mL) trong điều kiện khí nitơ được cho phản ứng với N,N-đimetylformamit (6 giọt), sau đó kali 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (2:1) (11,60g, 35,67mmol) (một phần hợp chất thu được ở bước A) được bổ sung vào 6 lần mỗi lần 1,9g

trong khoảng thời gian 15 phút (sự thoát khí được kiểm soát). Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng tăng nhẹ, tuy nhiên nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ phòng (nằm trong khoảng từ 23°C đến 25°C) bằng cách sử dụng bể nước đá bên ngoài. Sau 30 phút, bể nước đá được tháo bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện áp suất giảm (20 mmHg) trong 15 phút để loại bỏ các chất bay hơi và lượng dư oxalyl clorua. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: Quy trình điều chế muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyridin (hợp chất 1)

Hỗn hợp chứa 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua thu được ở bước B nêu trên được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong bể nước đá. Huyền phù đặc chứa N-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin (8,68g, 36,2mmol) (được điều chế theo WO2011/017342 Ví dụ 2, bước A) trong toluen (80mL) được bổ sung vào trong 20 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, bể nước đá được tháo bỏ và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh một lần nữa bằng bể nước đá đến nhiệt độ 0°C và hỗn hợp chứa trietylamin (7,32g, 72,3mmol) trong toluen (20mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 30 phút. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng tăng nhẹ, tuy nhiên nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được duy trì ở 23-30°C bằng cách sử dụng bể nước đá bên ngoài. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, bể nước đá được tháo bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (80mL), khuấy trong 30 phút, lọc, và bánh lọc màu vàng thu được được rửa bằng nước (30mL) và etyl axetat (30mL). Bánh lọc ướt này (19,9g) được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ để thu được chất rắn màu vàng (14,58g, 91,8%); nhiệt độ nóng chảy: 190-191°C.

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 9,41-9,39 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 3

Quy trình điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A

Bước A: Quy trình điều chế 1,3-đimetyl 2-(3,5-điclophenyl)propandioat

Nạp 1,3-điclo-5-iodobenzen (99,0g, 0,36 mol), 1,3-đimetyl malonat (91,0g, 0,69 mol), đồng (I) iotua (4,0g, 0,021mol), axit 2-picolinic (5,2g, 0,042 mol) và xeri carbonat (350g, 1,07 mol) trong 1,4-dioxan (600mL) vào bình phản ứng có dung tích 1000mL được trang bị máy khuấy ở trên cao, bình ngưng tụ và nhiệt kế. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong điều kiện khí nitơ đến nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 30°C, pha loãng bằng nước (300mL) và hexan (200mL), và phân lớp. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (200mL) và cô trong điều kiện chân không để thu được dầu nhớt. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: Quy trình điều chế axit 2-(3,5-điclophenyl)propandioic

Hợp chất thô 1,3-đimetyl 2-(3,5-điclophenyl)propandioat thu được ở bước A được hòa tan vào metanol (150mL) và nước (300mL). Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 50% (120g, 1,5 mol) vào hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ 10°C trong bể nước đá. Hỗn hợp này được axit hóa bằng axit hydrocloric đặc (135mL 37%) trong 30 phút đồng thời duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nhỏ hơn 17°C. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (600mL) và pha hữu cơ được cô trong điều kiện chân không để thu được dầu nhớt. Dầu thô này được xử lý với điclometan (200mL) và khuấy cho đến khi huyền phù đặc được tạo thành. Huyền phù đặc này được lọc và làm khô bằng cách lọc hút trong điều kiện khí nitơ trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để thu được chất rắn (76,0g, 84% qua 2 bước).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 11,64 (br s, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,91 (s, 1H).

Bước C: Quy trình điều chế 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua

Bình phản ứng 4 cổ có dung tích 500mL được trang bị máy khuấy từ trên cao, bình ngưng tụ, nhiệt kế, và phễu nạp liệu được nạp với axit 2-(3,5-điclophenyl)propandioic (21,8g, 87,6mmol), điclometan khan (300mL), và N,N-đimetylformamit (0,1mL). Bổ sung oxalyl clorua (19mL, 217mmol) vào dung dịch được khuấy này trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó hồi lưu trong 2,5 giờ trong điều kiện khí nitơ. Dung dịch màu vàng thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm (20 mmHg) ở nhiệt độ 25°C để thu được

hợp chất thô dưới dạng dầu màu cam. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước D: Quy trình điều chế muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyridin (hợp chất 1)

Hỗn hợp chứa 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua thu được ở bước C nêu trên được pha loãng bằng điclometan (200mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 5°C trong bể nước đá. Bổ sung từng phần N-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin (21g, 87,6mmol) (được điều chế theo WO2011/017342 Ví dụ 2, bước A) vào dung dịch này trong 10 phút. Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy trong 5 phút trong bể nước đá, sau đó bổ sung nhỏ giọt triethylamin (12,0mL, 86mmol) vào trong 15 phút. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 5°C thêm 1 giờ. Huyền phù đặc thu được được lọc, và bánh lọc được rửa bằng điclometan lạnh (5°C, 50mL), axit hydrochloric 1N (50mL x 2), và nước (200mL). Chất rắn thu được được làm khô bằng cách lọc hút trong điều kiện khí nitơ trong 1 ngày để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn kết tinh màu vàng (28,5g, 72%); nhiệt độ nóng chảy: 200-202°C.

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 9,41-9,39 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 4

Quy trình điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A từ dạng đa hình B của nó bằng cách sử dụng nước và toluen

Toluen và nước được sử dụng làm dung môi để điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A từ dạng đa hình B của nó có sử dụng hoặc không sử dụng các hạt tinh thể của muối nội ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 4a, ntap nước khử ion (20mL) vào bình thủy tinh đáy tròn ba cổ có dung tích 100mL được trang bị máy khuấy từ, bể dầu, thiết bị ngưng tụ Dean-stark và đầu dò nhiệt độ, ở nhiệt độ 25°C, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C. Hợp chất 1 ở dạng đa hình B (1g; dạng đa hình này được xác định bằng phương pháp pXRD) được bổ sung vào bình này. Huyền phù đặc thu được được gia nhiệt tiếp đến nhiệt độ 95°C và khuấy trong khoảng 5 giờ. Sau đó, huyền phù đặc này được làm nguội đến nhiệt độ 28°C, khuấy trong 30 phút và lọc. Chất rắn đã được lọc được làm khô bằng khay sấy trong điều kiện

chân không ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 24 giờ và phân tích bằng phương pháp HPLC và pXRD. Phổ nhiễu xạ tia X cho thấy mẫu thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

Trong ví dụ 4b, nạp nước khử ion (50mL) vào bình thủy tinh đáy tròn ba cổ có dung tích 250mL được trang bị máy khuấy ở trên cao, bể dầu, thiết bị ngưng tụ Dean-stark và đầu dò nhiệt độ, ở nhiệt độ 25°C, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C. Hợp chất 1 ở dạng đa hình B (1g; dạng đa hình này được xác định bằng phương pháp pXRD) được bổ sung vào bình này. Huyền phù đặc thu được được gia nhiệt tiếp đến nhiệt độ 94°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung thêm 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B vào. Sau đó, các hạt tinh thể (khoảng 20mg) có hợp chất 1 ở dạng đa hình A được bổ sung vào ở nhiệt độ 94°C. Quá trình gia nhiệt và khuấy trộn được tiếp tục trong khoảng 5 giờ. Huyền phù đặc này được làm lạnh đến nhiệt độ 28°C, khuấy trong 30 phút và lọc. Chất rắn đã được lọc được làm khô bằng khay sấy trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 24 giờ và phân tích bằng phương pháp HPLC và pXRD. Phổ nhiễu xạ tia X cho thấy mẫu thu được là dạng đa hình A.

Trong ví dụ 4c, nạp 56mL toluen vào bình thủy tinh đáy tròn ba cổ có dung tích 100mL được trang bị máy khuấy ở trên cao, bể dầu và đầu dò nhiệt độ. Hợp chất 1 ở dạng đa hình B (3g; dạng đa hình này được xác định bằng phương pháp pXRD) được bổ sung vào bình này ở nhiệt độ 25°C. Huyền phù đặc thu được được gia nhiệt và khuấy ở nhiệt độ 106°C. Các mẫu huyền phù đặc được thu nhận sau 2 giờ, 4 giờ và 5 giờ gia nhiệt. Dừng gia nhiệt sau 6 giờ. Toàn bộ các mẫu huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ 25°C và lọc. Các chất rắn đã được lọc được làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ và phân tích bằng phương pháp pXRD. Phổ nhiễu xạ tia X cho thấy toàn bộ các mẫu thu được là dạng đa hình A, tức là quá trình biến đổi từ dạng đa hình B thành dạng đa hình A đã kết thúc sau 2 giờ gia nhiệt.

Trong ví dụ 4d, nạp 56mL toluen vào bình thủy tinh đáy tròn ba cổ có dung tích 100mL được trang bị máy khuấy ở trên cao, bể dầu và đầu dò nhiệt độ. Hợp chất 1 ở dạng đa hình B (3g; dạng đa hình này được xác định bằng phương pháp pXRD) và dạng đa hình A (0,1g; dạng đa hình này được xác định bằng phương pháp pXRD) được bổ sung vào bình này ở nhiệt độ 25°C. Huyền phù đặc thu được được gia nhiệt và khuấy ở nhiệt độ 106°C. Các mẫu huyền phù đặc được thu nhận sau 2 giờ, 4 giờ và 5 giờ gia nhiệt. Dừng gia nhiệt sau 6 giờ. Toàn bộ các mẫu huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ 25°C và lọc. Các chất rắn đã được lọc được làm khô trong điều kiện chân không

ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ và phân tích bằng phương pháp pXRD. Phổ nhiễu xạ tia X cho thấy toàn bộ các mẫu thu được là dạng đa hình A, tức là quá trình biến đổi từ dạng đa hình B thành dạng đa hình A đã kết thúc sau 2 giờ gia nhiệt.

Kết quả thử nghiệm của các ví dụ 4a, ví dụ 4b, ví dụ 4c và ví dụ 4d được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Dạng đa hình thu được bằng cách gia nhiệt hợp chất 1 ở dạng đa hình B trong nước hoặc toluen, có sử dụng hoặc không sử dụng hạt tinh thể có dạng đa hình A

Ví dụ	Thời gian gia nhiệt (giờ)	Dung môi, nhiệt độ (°C)	Dạng đa hình ban đầu	Dạng đa hình thu được
4a	5	Nước; 95	Dạng đa hình B	B
4b	5	Nước; 94	Dạng đa hình B và hạt tinh thể dạng đa hình A	A
4c	2, 4, 5, 6	Toluen; 106	Dạng đa hình B	A
4d	2, 4, 5, 6	Toluen; 106	Dạng đa hình B và hạt tinh thể dạng đa hình A	A

Ví dụ điều chế 5

Quy trình biến đổi dạng đa hình B thành hợp chất 1 ở dạng đa hình A bằng cách sử dụng toluen

Nạp dạng đa hình B của muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-diclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyridin (hợp chất 1) (10,0g, 22mmol) và toluen (186mL) vào bình phản ứng đáy tròn ba cổ có dung tích 250mL được trang bị máy khuấy ở trên cao, bể dầu, và đầu dò nhiệt độ. Huyền phù đặc thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 106°C và duy trì trong 2 giờ. Huyền phù đặc này được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ, sau đó lọc. Chất rắn đã được lọc được làm khô bằng cách lọc hút trong 1 giờ, sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Chất rắn màu vàng thu được (9,3g, hiệu suất 93%) được phân tích bằng phương pháp pXRD (Dạng đa hình A) và HPLC (độ tinh khiết 99,0% khối lượng).

Ví dụ điều chế 6

Quy trình biến đổi hợp chất 1 ở dạng đa hình B trong các dung môi khác nhau

Các ví dụ thử nghiệm biến đổi hợp chất 1 ở dạng đa hình B bằng cách sử dụng các dung môi và nhiệt độ khác nhau được thực hiện. Hợp chất 1 ở dạng đa hình B được điều chế theo quy trình như mô tả trong ví dụ điều chế 2.

Trong mỗi ví dụ thử nghiệm, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được phân tán vào 10mL dung môi trong bình thủy tinh có nút xoáy và thanh khuấy từ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ thử nghiệm trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc nhanh qua phin lọc. Chất rắn đã được lọc được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ và phân tích bằng phương pháp pXRD. Dạng đa hình thu được bằng cách sử dụng các dung môi và nhiệt độ khác nhau được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Dạng đa hình thu được bằng cách trộn hợp chất 1 ở dạng đa hình B trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C

Dung môi	Dạng đa hình thu được			
	20°C	40°C	60°C	80°C
Tetrahydrofuran	A	A	A	-
Etyl axetat	B	B	A	A
Metyl tert-butyl ete	B	B	Không xác định	Không xác định
Axetonitril	A	A	A	A
1,4-Dioxan	B	B	A	A
Metanol	B	A	Không xác định	Không xác định
Etanol	B	B	A	Không xác định
Rượu isopropylic	B	B	Không xác định	Không xác định
Điclotetan	A	A	Không xác định	Không xác định
Axeton	A	A	Không xác định	Không xác định
Toluen	B	B	B	A
Nước	B	B	B	B
Axeton/toluen (50:50 thể tích/thể tích)	A	A	Không xác định	Không xác định

Ví dụ điều chế 7

Quy trình biến đổi hợp chất 1 ở dạng đa hình B bằng cách sử dụng etyl axetat

Một loạt các thử nghiệm được thực hiện để đánh giá các điều kiện cần để biến đổi hợp chất 1 ở dạng đa hình B thành dạng đa hình A bằng cách sử dụng etyl axetat tùy ý được trộn với nước. Hợp chất 1 ban đầu được điều chế theo ví dụ điều chế 2. Sau đó, lượng hợp chất 1 thu được được huyền phù hóa trong etyl axetat hoặc hỗn hợp chứa etyl axetat và nước ở các điều kiện khác nhau.

Trong ví dụ 7a, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được khuấy ở nhiệt độ khoảng 60°C với 10mL etyl axetat trong 3 giờ, sau đó lọc và làm khô trong điều kiện

chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là dạng đa hình B.

Trong ví dụ 7b, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được khuấy ở nhiệt độ khoảng 60°C với 10mL etyl axetat trong 15 giờ, sau đó lọc và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là dạng đa hình A.

Trong ví dụ 7c, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được khuấy ở nhiệt độ khoảng 72°C với 10mL etyl axetat. Sau 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ và 15 giờ, các mẫu được thu hồi. Các mẫu này được lọc và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là dạng đa hình B đối với các mẫu được thu nhận sau 2 giờ, 4 giờ và 6 giờ và dạng đa hình A đối với các mẫu được thu nhận sau 8 giờ và 15 giờ.

Trong ví dụ 7d, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được khuấy ở nhiệt độ khoảng 61°C với 10mL etyl axetat. Các mẫu được thu nhận sau 4 giờ và 15 giờ. Các mẫu này được lọc và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là dạng đa hình A đối với cả hai mẫu.

Trong ví dụ 7e, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được khuấy ở nhiệt độ khoảng 61°C với 6,6mL etyl axetat và 3,3mL nước khử ion. Các mẫu được thu nhận sau 4 giờ và 15 giờ. Các mẫu này được lọc và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là dạng đa hình A đối với cả hai mẫu.

Trong ví dụ 7f, khoảng 1g hợp chất 1 ở dạng đa hình B được khuấy ở nhiệt độ khoảng 72°C với 6,6mL etyl axetat và 3,3mL nước khử ion. Các mẫu được thu nhận sau 2 và 4 giờ. Các mẫu này được lọc và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 24 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là dạng đa hình A đối với cả hai mẫu.

Ví dụ điều chế 8

Quy trình điều chế muối nội của hợp chất 1 ở dạng đa hình A (biến đổi ngay dạng đa hình B)

Bước A: Quy trình điều chế 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua

Bổ sung N-formylpiperidin (0,12g, 1,02mmol) vào hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá chứa oxalyl clorua (26,0g, 204,7mmol) trong toluen (200mL) trong điều kiện khí nito. Natri 2-(3,5-điclophenyl)propandioat (2:1) (20g, 68,3mmol) được bổ sung vào 4 lần mỗi lần 5g trong khoảng thời gian 15 phút (sự thoát khí được kiểm soát). Quan sát thấy nhiệt thoát ra vừa phải, tuy nhiên nhiệt độ được duy trì nằm trong khoảng từ 2°C đến 5°C. Bể làm lạnh được tháo bỏ sau 15 phút bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 48°C và khuấy thêm trong 2 giờ. Sau đó, điều kiện chân không (50mmHg) được sử dụng trong 30 phút để loại bỏ các chất bay hơi và lượng dư oxalyl clorua đồng thời lượng nhỏ toluen (75mL) được cất ra. Toluene mới (80mL) được bổ sung vào hợp chất thu được và dung dịch thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: Quy trình điều chế muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyridin (hợp chất 1)

Hỗn hợp chứa 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua thu được ở bước A nêu trên được làm lạnh đến nhiệt độ 3°C trong bể nước đá. Huyền phù đặc chứa N-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin (16,36g, 68,26mmol) trong toluen (180mL) được bổ sung vào 18 lần mỗi lần 10mL trong khoảng thời gian 3 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy kết hợp làm ấm trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trở lại bằng bể nước đá đến nhiệt độ 4°C, và hỗn hợp chứa triethylamin (13,81g, 136,51mmol) trong toluen (70mL) được bổ sung nhỏ giọt vào trong 60 phút. Quan sát thấy nhiệt thoát ra vừa phải, tuy nhiên nhiệt độ được duy trì dưới 5°C. Sau khi kết thúc quá trình bổ sung, bể nước đá được tháo bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được chứa hợp chất mong muốn dưới dạng đa hình B.

Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (112°C) và duy trì ở nhiệt độ này trong 6 giờ. Sau khoảng 4 giờ ở nhiệt độ 112°C, huyền phù rất đặc ban đầu được biến thành huyền phù loãng hơn, trong đó các hạt rắn lắng xuống một cách dễ dàng khi quá trình khuấy được tạm dừng. Sau đó, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (112mL), khuấy trong 30 phút, lọc, và bánh lọc thu được được rửa với nước (2 x 60mL) và etyl axetat (2 x 60mL). Bánh lọc này được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để thu

được chất rắn màu vàng (24,07g, 77,89%). Phân tích cho thấy hợp chất mong muốn có nhiệt độ nóng chảy bằng 205,02°C, trong khi đó phân tích nhiễu xạ tia X cho thấy hợp chất này là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 1

Phân tích cấu trúc hợp chất 1 ở dạng đa hình A bằng phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X

Phổ nhiễu xạ tia X được sử dụng để xác định các pha tinh thể của các mẫu hợp chất 1 khác nhau. Dữ liệu được thu bằng máy nhiễu xạ bột tự động Philips X'PERT, Moden 3040. Máy nhiễu xạ này được trang bị các khe phân kỳ và chống tán xạ tự động khả kiến, bộ phận phát hiện X'Celerator RTMS, và bộ lọc Ni. Bức xạ được sử dụng là Cu-K(alpha1) ($\lambda = 1,54059\text{\AA}$) (45 kV, 40 mA). Dữ liệu được thu ở nhiệt độ phòng và góc phản xạ 2-theta nằm trong khoảng từ 4° đến 50° bằng phương pháp quét liên tục với kích cỡ thang quét tương ứng bằng 0,02 độ và thời gian đếm bằng 320 giây/thang quét theo hình dạng theta-theta. Các mẫu được nghiền nhẹ với vữa agat và chày khi cần và nạp vào giá giữ mẫu bằng silicon dưới dạng lớp bột nguyên liệu mỏng. Phần mềm MDI/Jade phiên bản 9.1 của Ủy ban Quốc tế về cơ sở dữ liệu nhiễu xạ PDF4 + 2008 được sử dụng để xác định pha tinh thể. Cực đại nhiễu xạ của hợp chất 1 ở dạng đa hình A được xác định bằng phần mềm MDI/Jade “Find Peaks” và thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Góc phản xạ tia X cực đại 2 θ (độ) của hợp chất 1 ở dạng đa hình A

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
8,036	17,07	24,027	27,419	33,868	40,451	49,143
9,592	18,248	24,481	27,705	36,287	40,975	49,609
12,866	19,301	24,987	28,19	37,077	42,011	
13,719	19,902	25,316	28,923	37,517	42,401	
14,453	22,893	25,951	29,743	37,947	42,528	
15,822	23,092	26,267	31,353	39,15	43,912	
16,025	23,336	26,805	31,831	39,439	46,247	

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 2

Phân tích cấu trúc hợp chất 1 ở dạng đa hình B bằng phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X

Phổ nhiễu xạ tia X được sử dụng để xác định các pha tinh thể của các mẫu hợp chất 1 khác nhau. Dữ liệu được thu bằng máy nhiễu xạ bột tự động Philips X'PERT,

Moden 3040. Máy nhiễu xạ này được trang bị các khe phân kỳ và chống tán xạ tự động khả kiến, bộ phận phát hiện X'Celerator RTMS, và bộ lọc Ni. Bức xạ được sử dụng là Cu-K(alpha1) ($\lambda = 1,54059\text{\AA}$) (45 kV, 40 mA). Dữ liệu được thu ở nhiệt độ phòng và góc phản xạ 2-theta nằm trong khoảng từ 4° đến 50° bằng cách sử dụng phương pháp quét liên tục với kích cỡ thang quét tương ứng bằng 0,02 độ và thời gian đếm bằng 320 giây/thang quét theo hình dạng theta-theta. Các mẫu được nghiền nhẹ với vữa agat và chà khi cần và nạp vào giá giữ mẫu bằng silicon dưới dạng lớp bột nguyên liệu mỏng. Phần mềm MDI/Jade phiên bản 9.1 của Ủy ban Quốc tế về cơ sở dữ liệu nhiễu xạ PDF4 + 2008 được sử dụng để xác định pha tinh thể. Cực đại nhiễu xạ của hợp chất 1 ở dạng đa hình B được xác định bằng phần mềm MDI/Jade "Find Peaks" và thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Góc phản xạ tia X cực đại 2 θ đối với hợp chất 1 ở dạng đa hình B

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
5,934	17,248	22,932	28,545	33,312	38,239	44,627
6,654	17,749	24,098	28,912	33,608	38,856	45,207
9,41	18,805	24,737	29,364	33,978	39,632	45,493
10,983	19,355	24,986	29,918	34,274	40,244	45,874
11,986	19,909	25,321	30,854	35,478	40,647	48,132
12,772	20,197	25,638	31,305	36,149	40,929	48,916
15,513	20,555	26,106	31,586	36,569	42,166	49,484
16,211	21,225	26,759	31,972	37,016	42,598	
16,799	22,012	28,045	32,642	37,333	43,154	

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 3

Phân tích cấu trúc hợp chất 1 ở dạng đa hình A bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể tia X

Các đơn tinh thể thích hợp của dạng đa hình A được tạo mầm từ diclometan. Tinh thể hình kim màu vàng có kích cỡ bằng 0,550mm x 0,160mm x 0,140mm được chọn để thu dữ liệu và được đặt vào mạch vòng polyme. Dữ liệu đơn tinh thể được thu bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform được trang bị bộ phận phát hiện Apex-II. Máy nhiễu xạ này được trang bị chùm tia đơn sắc được tạo ra bằng bức xạ Mo-K α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) và ống chuẩn trực một nắp. Các tinh thể này được làm lạnh trong dòng khí nitơ ở nhiệt độ -100°C trong quá trình thu dữ liệu.

Dữ liệu được ghi và tích hợp bằng bộ chương trình Apex-II bao gồm các phần mềm Sainplus và SADABS. Các thông số ô tinh thể đơn nghiêng được xác định là: $a = 7,199\text{ (5)\AA}$, $b = 13,781\text{ (9)\AA}$, $c = 18,441\text{ (12)\AA}$, $\beta = 92,773\text{ (11)}^\circ$, thể tích ô tinh thể

= 1828 (2) Å³. Nhóm không gian đã được xác định là P21/c. Trọng lượng phân tử bằng 452,73 g/mol với tỷ trọng tính toán được tương ứng bằng 1,645g/cm³, và μ (Mo) = 0,64 mm⁻¹ đối với Z = 4. Sự biến đổi dữ liệu tạo ra 3079 dữ liệu đồng nhất từ góc 2-theta nằm trong khoảng từ 3,70° đến 49,38°. Quá trình phân giải và sàng lọc cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl có cải tiến dựa trên F² với các yếu tố tán xạ được mô tả trong tài liệu: Int. Tab. Vol C Tables 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các phân tích sàng lọc thống kê cuối cùng bao gồm tỷ lệ dữ liệu/thông số = 10,23, độ thích hợp của mô hình theo F² = 1,06, các chỉ số R [I>4 σ (I)] R1 = 0,0535, wR2 = 0,1288, các chỉ số R (toàn bộ dữ liệu) R1 = 0,0692, wR2 = 0,1369, pic và hồ sai phân cực đại = 0,700 và 0,351 e/Å³. Các tọa độ không đối xứng chứa một phân tử. Các tọa độ nguyên tử (x 10⁴) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương được thể hiện trong Bảng 6 và Bảng 7. U(eq) được xác định là một phần ba vạch tenxơ Uij thẳng góc. Độ lệch chuẩn ước lượng được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 6

Các tọa độ nguyên tử (x 10⁴) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương (Å² x 10³) của hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	8176(2)	9240(1)	198(1)	43(1)
Cl(2)	2900(2)	2138(1)	2468(1)	45(1)
Cl(3)	2383(2)	3812(1)	-160(1)	68(1)
S(1)	5084(1)	8211(1)	866(1)	33(1)
O(1)	2639(4)	6799(2)	1168(1)	40(1)
O(2)	557(4)	5304(2)	3253(1)	35(1)
N(3)	2174(4)	7635(2)	2192(2)	28(1)
N(5)	1639(4)	6864(2)	3276(2)	29(1)
N(14)	5536(5)	10066(2)	934(2)	36(1)
C(1)	1967(5)	5865(3)	2199(2)	28(1)
C(2)	2311(5)	6735(2)	1813(2)	29(1)
C(4)	2051(5)	7711(3)	2926(2)	27(1)
C(6)	1327(5)	5922(3)	2899(2)	29(1)
C(7)	2371(5)	8559(3)	3347(2)	29(1)
C(8)	2212(6)	8482(3)	4087(2)	36(1)
C(9)	1784(6)	7620(3)	4426(2)	38(1)
C(10)	1520(6)	6828(3)	4014(2)	34(1)
C(11)	1843(6)	8466(3)	1683(2)	29(1)
C(12)	3511(6)	8879(3)	1347(2)	31(1)
C(13)	3981(6)	9827(3)	1315(2)	35(1)
C(15)	6217(6)	9272(3)	688(2)	34(1)
C(16)	2944(7)	9531(3)	3055(2)	34(1)
C(17)	2129(5)	4898(3)	1847(2)	29(1)
C(18)	2365(5)	4059(3)	2260(2)	30(1)
C(19)	2629(5)	3175(3)	1935(2)	33(1)

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
C(20)	2677(6)	3072(3)	1191(2)	38(1)
C(21)	2416(6)	3901(3)	783(2)	39(1)
C(22)	2128(6)	4802(3)	1087(2)	36(1)

Bảng 7

Các tọa độ nguyên tử hydro ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H(8)	2500(60)	9110(30)	4350(20)	42(11)
H(9)	1690(60)	7610(30)	4980(20)	40(11)
H(10)	1120(60)	6220(30)	4230(20)	49(13)
H(11)	810(60)	8200(30)	1270(20)	42(11)
H(11A)	1260(50)	8970(30)	1925(19)	26(10)
H(13)	3400(60)	10340(30)	1520(20)	38(11)
H(16)	1950(60)	9850(30)	2860(20)	37(12)
H(16A)	3640(70)	9930(40)	3440(30)	67(15)
H(16B)	3980(60)	9450(30)	2700(20)	48(12)
H(18)	2280(60)	4090(30)	2760(20)	50(13)
H(20)	2940(50)	2490(30)	986(19)	25(9)
H(22)	1910(60)	5340(30)	780(20)	47(12)

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 4

Phân tích cấu trúc hợp chất 1 ở dạng đa hình B bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể tia X

Các đơn tinh thể thích hợp của hợp chất 1 ở dạng đa hình B được tạo mầm từ axeton. Tinh thể hình kim màu vàng có kích cỡ bằng $0,180 \times 0,050 \times 0,050$ mm được chọn để thu dữ liệu và được đặt vào mạch vòng polyme. Dữ liệu đơn tinh thể được thu bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform được trang bị bộ phận phát hiện Apex-II. Máy nhiễu xạ này được trang bị chùm tia đơn sắc được tạo ra bằng bức xạ Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{\AA}$) và ống chuẩn trực một nắp. Các tinh thể này được làm lạnh trong dòng khí nitơ ở nhiệt độ -100°C trong quá trình thu dữ liệu.

Dữ liệu được ghi và tích hợp bằng bộ chương trình Apex-II bao gồm các phần mềm Sainplus và SADABS. Các thông số ô tinh thể ba nghiêng được xác định là: $a = 7,223$ (6) $\text{\AA}$, $b = 9,697$ (8) $\text{\AA}$, $c = 13,840$ (12) $\text{\AA}$, $\alpha = 82,464$ (14) $^\circ$, $\beta = 75,188$ (14) $^\circ$, $\gamma = 80,884$ (14) $^\circ$, thể tích ô tinh thể = $921,2(13) \text{\AA}^3$. Nhóm không gian đã được xác định là P-1. Trọng lượng phân tử bằng $452,73 \text{ g/mol}$ với tỷ trọng tính toán được tương ứng bằng $1,632 \text{ g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,63 \text{ mm}^{-1}$ đối với $Z = 2$. Sự biến đổi dữ liệu tạo ra 3239 dữ liệu đồng nhất từ góc 2-theta nằm trong khoảng từ $4,28$ đến $52,54^\circ$. Quá trình

phân giải và sàng lọc cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl có cải tiến dựa trên F^2 với các yếu tố tán xạ được mô tả trong tài liệu: Int. Tab. Vol C Bảng 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các phân tích sàng lọc thống kê cuối cùng bao gồm tỷ lệ dữ liệu/thông số = 12,80, độ thích hợp của mô hình theo $F^2 = 1,02$, các chỉ số R [$I > 4\sigma(I)$] $R_1 = 0,0720$, $wR_2 = 0,1650$, các chỉ số R (toàn bộ dữ liệu) $R_1 = 0,1513$, $wR_2 = 0,2097$, pic và hồ sai phân cực đại = 0,468 và -0,468 e/Å³. Các tọa độ không đối xứng chứa một phân tử. Các tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương được thể hiện trong Bảng 8 và Bảng 9. $U(eq)$ được xác định là một phần ba vạch tenxơ U_{ij} thẳng góc. Độ lệch chuẩn ước lượng được thể hiện trong ngoặc đơn.

Bảng 8

Các tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Nguyên tử	x	y	z	$U(eq)$
Cl(1)	8065(3)	9188(2)	5621(2)	54(1)
Cl(2)	2300(3)	5071(2)	13892(1)	40(1)
Cl(3)	2894(3)	10025(2)	11624(2)	47(1)
S(1)	4793(3)	8124(2)	7190(2)	34(1)
O(1)	2051(7)	7666(5)	9032(4)	36(1)
O(2)	2696(8)	3169(5)	10808(4)	39(1)
N(3)	2120(8)	5692(6)	8306(4)	24(1)
N(5)	2299(8)	3478(6)	9190(4)	25(1)
N(14)	5064(9)	8224(6)	5279(4)	38(2)
C(1)	2515(9)	5505(7)	10058(5)	24(2)
C(2)	2205(9)	6368(8)	9154(5)	29(2)
C(4)	2230(10)	4266(7)	8304(5)	26(2)
C(6)	2517(9)	4062(8)	10112(5)	27(2)
C(7)	2414(9)	3540(8)	7446(5)	28(2)
C(8)	2275(10)	2118(8)	7602(6)	34(2)
C(9)	2097(11)	1371(8)	8532(6)	36(2)
C(10)	2177(10)	2061(7)	9323(6)	30(2)
C(11)	1468(10)	6726(7)	7512(5)	30(2)
C(12)	3081(10)	7411(7)	6816(6)	32(2)
C(13)	3456(11)	7600(8)	5789(6)	39(2)
C(15)	5926(11)	8503(7)	5948(5)	31(2)
C(16)	2757(12)	4191(8)	6384(6)	43(2)
C(17)	2625(9)	6181(7)	10946(5)	26(2)
C(18)	2539(9)	5409(7)	11882(5)	26(2)
C(19)	2521(9)	6077(7)	12719(5)	25(2)
C(20)	2621(10)	7483(8)	12681(6)	31(2)
C(21)	2765(10)	8217(8)	11748(6)	33(2)
C(22)	2805(9)	7606(8)	10878(5)	28(2)

Bảng 9

Các tọa độ nguyên tử hydro ($\times 10^4$) và các thông số dịch chuyển đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) của hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H(8A)	2303	1636	7042	41
H(9A)	1924	408	8623	43
H(10A)	2149	1559	9963	36
H(11A)	856	6234	7117	36
H(11B)	480	7458	7841	36
H(13A)	2634	7311	5438	47
H(16A)	2856	3469	5934	64
H(16B)	3961	4612	6211	64
H(16C)	1679	4918	6313	64
H(18A)	2493	4427	11947	31
H(20A)	2593	7923	13259	37
H(22B)	2953	8155	10249	34

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 5

Phân tích cấu trúc hợp chất 1 ở dạng đa hình A bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X phụ thuộc nhiệt độ

Để đánh giá độ ổn định của hợp chất 1 ở dạng đa hình A với nhiệt độ, phương pháp nhiễu xạ mẫu bột tia X được thực hiện bằng cách gia nhiệt mẫu chứa dạng đa hình A ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của nó. Phép đo này được thực hiện trong chùm tia 5-IDD bằng máy Xincrôtron nguồn photon cải tiến đặt tại Argonne National Laboratory (Argonne, IL, USA). Máy phân tích nhiệt cắt lớp (DSC, Model DSC600, Linkam Scientific Instruments, Tadworth, U.K.) được đặt theo chiều thẳng đứng để cho phép chiếu chùm tia X vào máy DSC. Máy DSC được đặt vào chùm tia X để nhận từ 100 μm^2 đến 200 μm^2 chùm tia này ở điều kiện chân không cao. Cửa sổ thạch anh chuẩn được thay bằng phim polyimide (Kapton®, chiều dày bằng 8 μm , DuPont, Wilmington, DE, USA). Cặp nhiệt điện được cài đặt bên trong máy DSC để ghi nhiệt độ. Bộ phận phát hiện tích điện dạng hình tròn (Model Mar165, đường kính bằng 165mm, Marresearch GmbH, Norderstedt, Germany) được sử dụng để phát hiện các tia X được tán xạ từ mẫu. Bộ phận phát hiện được trang bị phễu nhôm bao trùm bộ phận phát hiện và kéo dài 100mm từ bề mặt của bộ phận phát hiện. Phễu này được trang bị bộ phận hỗ trợ dừng chùm tia X và bộ phận dừng chùm tia X bằng chì kích cỡ 5mm x 3 mm. Phễu này được lọc liên tục bằng khí heli để giảm thiểu sự tán xạ của không khí.

Mẫu (~20mg) chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A được nạp vào đĩa nhôm khối lượng nhỏ có nắp đậy kín (Model Tzero, TA Instruments, New Castle, DE, USA).

Bulông siết có kích cỡ 5mm được sử dụng nhồi mẫu vào đĩa. Mẫu được nén từ từ bằng bulông này đến kích cỡ khoảng 0,5mm nhỏ hơn đỉnh đĩa nhôm. Nắp đậy được đặt cẩn thận bằng cách sử dụng máy ép Tzero có trục tâm thích hợp. Lò xo kích cỡ nhỏ (làm bằng thép không gỉ có chiều dài bằng 215 μ m với từ 3 đến 4 vòng xoắn và đường kính vòng xoắn bằng 7mm) được sử dụng để gắn và chỉnh tâm đĩa nhôm chứa mẫu vào máy DSC.

Các thông số vận hành trong quá trình thu dữ liệu là như sau. Nhiệt độ được tăng dần từ 25°C đến 250°C ở tốc độ bằng 10°C/phút, sau đó giảm dần từ 250°C đến 25°C ở cùng tốc độ. Nhiệt độ được kiểm soát bằng máy kiểm soát nhiệt độ Linkam CI93 và bơm làm lạnh LNP. Dữ liệu được thu bằng phần mềm Linkam Linksys32. Dữ liệu tia X được thu đồng thời, nhưng độc lập. Bước sóng được hiệu chỉnh đến 0,07293 nm. Bộ phận phát hiện CCD được đặt ở độ phân giải cao, kích cỡ 79 μ m điểm ảnh. Khoảng cách giữa mẫu và bộ phận phát hiện CCD bằng 115mm. Thời gian tiếp xúc bằng 0,1 giây, tốc độ khung bằng 1 khung/10 giây. Hệ thống tia X được kiểm soát bằng phần mềm SPEC và APS EPICS. Sự biến đổi dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng lệnh ghi hợp ngữ để thực hiện với phần mềm SPEC để biến đổi phổ nhiễu xạ hai chiều từ bộ phận phát hiện thành phổ nhiễu xạ một chiều tiêu chuẩn liên quan đến cường độ tia X được tán xạ bởi góc tán xạ. Dữ liệu phổ nhiễu xạ tia X một chiều này được biến đổi thành dạng Jade® để cho phép tiếp tục phân tích bằng phần mềm MDI/Jade phiên bản 9.1. Để xác định dạng tinh thể, phổ pXRD của mẫu thử được so sánh lần lượt với mẫu đơn tinh thể đối chiếu của dạng đa hình A và dạng đa hình B.

Phổ pXRD của mẫu thử chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A giống với muối nội ở dạng đa hình A ở toàn bộ các nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến nhiệt độ nóng chảy, tức là không có quá trình biến đổi dạng tinh thể thành một dạng đa hình khác.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, việc không có sự biến đổi dạng tinh thể khi gia nhiệt dạng đa hình A cho thấy mối tương quan đơn hướng giữa dạng đa hình A và dạng đa hình B, tức là dạng đa hình A là dạng ổn định nhiệt hơn ở toàn bộ các nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến nhiệt độ nóng chảy của hợp chất 1.

Khi làm nguội mẫu từ trạng thái nóng chảy của nó đến nhiệt độ phòng, mẫu này vẫn ở dạng vô định hình. Do đó, không thu được mẫu nhiễu xạ tia X.

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 6

Phân tích độ ổn định tương đối của dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B được trải qua các thử nghiệm biến đổi qua lại cạnh tranh và không cạnh tranh. Đối với các thử nghiệm biến đổi không cạnh tranh, chỉ dạng đơn tinh thể ban đầu được sử dụng để nghiên cứu quá trình biến đổi thành một dạng đa hình khác ổn định hơn. Đối với các thử nghiệm biến đổi cạnh tranh, dạng đa hình A và dạng đa hình B được trộn với nhau và để nghiên cứu quá trình biến đổi thành một dạng đa hình khác ổn định nhiệt hơn. Dạng đa hình ban đầu được trộn với các dung môi khác nhau trong 5 ngày ở nhiệt độ 22°C, sau đó lọc. Dịch lọc này được phân tích bằng phương pháp HPLC để xác định độ hòa tan của hợp chất 1 trong dung môi thử nghiệm. Các chất rắn này được làm khô và phân tích bằng phương pháp pXRD. Các dạng đa hình thu được và độ hòa tan của chúng trong các dung môi thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 10.

Kết quả thử nghiệm cho thấy dạng đa hình A là ổn định nhiệt hơn dạng đa hình B như được kiểm chứng bằng quá trình biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A.

Khi dung môi là axeton và tetrahydrofuran, dạng đa hình ban đầu được biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A có sử dụng hoặc không sử dụng hạt tinh thể có dạng đa hình A. Khi dung môi là toluen, etyl axetat và nước, dạng đa hình ban đầu được biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A chỉ khi có các hạt tinh thể của muối nội ở dạng đa hình A.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng sự có mặt của cả hạt tinh thể của muối nội ở dạng đa hình A cũng như dung môi tạo ra độ hòa tan cao hơn cho hợp chất 1, làm tăng tốc độ biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A.

* Các ví dụ thử nghiệm riêng biệt từ 6a đến 6j được mô tả chi tiết dưới đây.

Trong ví dụ 6a, Trộn hợp chất 1 ở dạng đa hình B (0,3g) với axeton (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 6b, trộn dạng đa hình B (0,3g) và hợp chất 1 ở dạng đa hình A (0,01g) với axeton (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 6c, trộn hợp chất 1 ở dạng đa hình B (0,3g) với tetrahydrofuran (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 6d, trộn dạng đa hình B (0,3g) và hợp chất 1 ở dạng đa hình A (0,01g) với tetrahydrofuran (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 6e, trộn hợp chất 1 ở dạng đa hình B (0,3g) với toluen (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

Trong ví dụ 6f, trộn dạng đa hình B (0,3g) và hợp chất 1 ở dạng đa hình A (0,01g) với toluen (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 6g, trộn hợp chất 1 ở dạng đa hình B (0,3g) với etyl axetat (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

Trong ví dụ 6h, trộn dạng đa hình B (0,3g) và hợp chất 1 ở dạng đa hình A (0,01g) với etyl axetat (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Trong ví dụ 6i, hợp chất 1 ở dạng đa hình B (0,3g) được trộn với nước khử ion (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình B.

Trong ví dụ 6j, trộn dạng đa hình B (0,3g) và hợp chất 1 ở dạng đa hình A (0,01g) với nước khử ion (5g) ở nhiệt độ 22°C trong 5 ngày. Sau đó, huyền phù đặc này được lọc qua phin lọc (sợi thủy tinh kích cỡ 0,45µm, loại Whatman GE Autovial) và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Phân tích bằng phương pháp pXRD cho thấy hợp chất thu được là hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Bảng 10

Kết quả thử nghiệm độ ổn định tương đối trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ 22°C.

Ví dụ	Dung môi	Dạng đa hình ban đầu	Dạng đa hình thu được	Nồng độ phần trăm khối lượng của hợp chất 1 trong dịch lọc
6a	Axeton	B	A	0,34
6b	Axeton	B và hạt tinh thể có dạng đa hình A	A	0,34
6c	Tetrahydrofuran	B	A	1,03
6d	Tetrahydrofuran	B và hạt tinh thể có dạng đa hình A	A	1,01
6e	Toluen	B	B	0,049
6f	Toluen	B và hạt tinh thể có dạng đa hình A	A	0,023
6g	Etyl axetat	B	B	0,18
6h	Etyl axetat	B và hạt tinh thể có dạng đa hình A	A	0,09
6i	Nước	B	B	<0,01
6j	Nước	B và hạt tinh thể có dạng đa hình A	A	<0,01

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 7

Phân tích độ ổn định tương đối của dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B ở nhiệt độ cao

Dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B được đánh giá trong các thử nghiệm biến đổi qua lại có cạnh tranh. Trước tiên, trộn dạng đa hình A và dạng đa hình B ở lượng bằng nhau trong etyl axetat (10g etyl axetat/g hợp chất 1) ở nhiệt độ mong muốn trong khoảng 48 giờ, sau đó lọc và làm khô. Chất rắn đã được làm khô được phân tích bằng phương pháp pXRD. Ở cả nhiệt độ 40°C lẫn 60°C, như được thể hiện trong Bảng 11, cho thấy dạng đa hình A thu được là dạng ổn định nhiệt hơn ở các nhiệt độ được sử dụng.

Bảng 11

Kết quả thử nghiệm độ ổn định tương đối ở nhiệt độ cao

Ví dụ	Dung môi	Nhiệt độ trộn (°C)	Dạng đa hình ban đầu	Dạng đa hình thu được
7a	Etyl axetat	40	A và B	A
7b	Etyl axetat	60	A và B	A

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 8

Thử nghiệm phân tích nhiệt cắt lớp

Biểu đồ phân tích nhiệt cắt lớp của hợp chất 1 ở dạng đa hình A bao gồm điểm thu nhiệt nóng chảy rõ nét với nhiệt độ ban đầu bằng khoảng 201°C, tín hiệu cực đại ở khoảng 204°C và nhiệt nóng chảy nằm trong khoảng từ 82J/g đến 84 J/g.

Biểu đồ phân tích nhiệt cắt lớp của hợp chất 1 ở dạng đa hình B có điểm thu nhiệt nóng chảy rõ nét với nhiệt độ ban đầu bằng khoảng 190°C, tín hiệu cực đại ở khoảng 192°C và nhiệt nóng chảy bằng khoảng 65 J/g.

Kết quả phân tích nhiệt cắt lớp đối với hai mẫu được điều chế riêng, mỗi mẫu chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B lần lượt được thể hiện trong Bảng 12.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, có thể kết luận rằng dạng đa hình A có nhiệt độ nóng chảy cao hơn dạng đa hình B, nên dạng đa hình A ổn định nhiệt hơn dạng đa hình B. Nhiệt độ nóng chảy cao hơn của dạng đa hình A thể hiện mối tương quan đơn biến giữa hai dạng đa hình, tức là dạng đa hình A là dạng ổn định nhiệt hơn ở nhiệt độ bất kỳ nhỏ hơn nhiệt độ nóng chảy. Điều này là tuân theo quy tắc về nhiệt nóng chảy (ví dụ

xem R. Hilfiker (ed.), “*Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*”, 2006, Wiley-VCH, Weinheim, Germany).

Bảng 12

Kết quả phân tích nhiệt cắt lớp đối với muối nội ở dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Ví dụ	Dạng đa hình	Nhiệt độ bắt đầu nóng chảy (°C)/ Nhiệt độ nóng chảy cực đại (°C)	Nhiệt nóng chảy (J/g)
8a	A	201/204	82
8b	A	201/204	84
8c	B	191/193	65
8d	B	188/191	65

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 9

Hiệu quả phân tách rắn-lỏng của dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Kích cỡ hạt trung bình của hợp chất 1 ở dạng đa hình B được quan sát thấy là luôn nhỏ hơn kích cỡ hạt trung bình của dạng đa hình A. Điều này có thể dễ dàng quan sát thấy được trong quá trình điều chế muối nội ở dạng đa hình A từ dạng đa hình B trong thử nghiệm biến đổi dạng huyền phù đặc: Khi các hạt dạng đa hình B được tạo hỗn dịch trong dung môi, thì các hạt này vẫn được tạo hỗn dịch khi dừng quá trình khuấy. Tuy nhiên, khi dạng đa hình B đã được biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A trong huyền phù đặc này, thì các hạt này bắt đầu lắng xuống đáy bình nhanh hơn sau khi dừng quá trình khuấy thể hiện sự tăng kích cỡ hạt của tinh thể của dạng đa hình A. Việc tăng tỷ trọng tinh thể cũng góp phần làm tăng tốc độ kết tinh; tuy nhiên tỷ trọng của hai dạng đa hình này là rất bằng nhau (tỷ trọng của dạng đa hình A là 1,597g/cm³ và tỷ trọng của dạng đa hình B là 1,582g/cm³, khi được xác định bằng phương pháp đo tỷ trọng bằng khí heli). Kích cỡ hạt lớn và tốc độ kết tinh nhanh là các thông số quan trọng để phân tách rắn-lỏng trong quá trình sản xuất công nghiệp. Kích cỡ hạt trung bình lớn tạo điều kiện thuận lợi cho các bước lọc và ly tâm bằng cách tăng tốc độ lọc, công suất cao hơn, bánh lọc ít bị vỡ, dịch lọc chảy ra nhanh hơn, hiệu suất rửa bánh lọc cao hơn và độ tinh khiết của sản phẩm cao hơn.

Trong các thử nghiệm riêng biệt, khoảng 90g dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B được điều chế lần lượt theo ví dụ điều chế 1 và ví dụ điều chế 2. Các chất rắn này được lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng của chúng bằng cách sử dụng phễu lọc nút dùng trong phòng thí nghiệm. Thời gian cần thiết để lọc hoàn toàn (được thể hiện bằng việc

không còn chất lỏng nhỏ ra từ thiết bị lọc) được đo và thể hiện trong Bảng 12. Thời gian lọc đối với dạng đa hình B là gấp ba lần thời gian lọc đối với muối nội ở dạng đa hình A.

Do đó, các đặc tính lọc của dạng đa hình A thường được mong muốn nhiều hơn trong quy trình sản xuất hợp chất 1 hơn các đặc tính lọc của dạng đa hình B.

Bảng 12

Thời gian cần thiết để lọc hoàn toàn 90g dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Dạng đa hình	Thời gian lọc
A	0,9 phút
B	3,0 phút

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 10

Phân bố kích cỡ hạt của dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Sau khi quan sát sự tăng tốc độ kết tinh của dạng đa hình A so với dạng đa hình B (xem Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 9), phân bố kích cỡ hạt của hai dạng đa hình này được xác định. Hợp chất 1 ở dạng đa hình B được điều chế theo ví dụ điều chế 2. Do đó, một số dạng đa hình B được điều chế được biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A theo ví dụ điều chế 5. Phân bố kích cỡ hạt của cả dạng đa hình A và dạng đa hình B được xác định sau khi phân tán vào nước khử ion bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laser (model Mastersizer 2000 by Malvern Instruments, Malvern, UK). Các thông số phân bố kích cỡ hạt D10, D50 và D90 được thể hiện trong Bảng 13, trong đó D50 là phân bố kích cỡ hạt trung bình, tức là 50% hạt có kích cỡ nhỏ hơn và 50% hạt có kích cỡ lớn hơn trị số này. D10 thể hiện kích cỡ hạt ở đó 10% hạt có kích cỡ nhỏ hơn trị số này. Tương tự, D90 thể hiện kích cỡ hạt ở đó 90% hạt có kích cỡ nhỏ hơn trị số này. Kích cỡ hạt trung bình theo khối lượng-thể tích $D[4,3]$ cũng được thể hiện trong Bảng 13.

Phân bố kích cỡ hạt của dạng đa hình A tạo ra nhiều ưu điểm hơn so với dạng đa hình B. Those bao gồm hiệu quả phân tách rắn-lỏng đối với muối nội ở dạng đa hình A bằng phương pháp lọc hoặc ly tâm được cải thiện. Đồng thời, dạng đa hình A có các đặc tính xử lý ở trạng thái rắn tốt hơn do nó gần như không chứa các hạt có kích cỡ quá nhỏ (nhỏ hơn khoảng $10\mu\text{m}$) dẫn đến ít gây tắc màng lọc, ít bụi, giảm thời gian tiếp xúc làm việc của người lao động và hạn chế lây nhiễm chéo trong nhiều quá trình sản xuất sản phẩm từ thực vật và hạn chế sự nổ bụi.

Bảng 13

Các thông số phân bố kích cỡ hạt của dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B

Dạng đa hình	D10	D50	D90	D[4,3]
A	13 μm	34 μm	73 μm	39 μm
B	0,6 μm	3,2 μm	19 μm	6,8 μm

Ví dụ phân tích cấu trúc dạng đa hình 11

Tăng tốc độ kết tinh tinh thể trong quá trình biến đổi từ dạng đa hình B thành hợp chất 1 ở dạng đa hình A

Ví dụ này minh họa việc tăng tốc độ kết tinh đồng thời với quá trình biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A trong huyền phù đặc chứa hợp chất 1.

Hợp chất 1 ở dạng đa hình B được điều chế theo ví dụ điều chế 2. Toluene (592 L) được nạp vào bình phản ứng sạch đã được khuấy (bình phản ứng bằng thép được tráng thủy tinh dung tích 1000L) được trang bị áo gia nhiệt và bình ngưng tụ hồi lưu. Sau đó, hợp chất 1 ở dạng đa hình B (39,4kg) được nạp vào bình phản ứng ở nhiệt độ 25°C. Nhiệt độ được nâng dần cho đến khi nhiệt độ nằm trong khoảng từ 103°C đến 106°C. Sau đó, nhiệt độ phản ứng được duy trì nằm trong khoảng từ 103°C đến 106°C (đồng thời hồi lưu hơi ngưng tụ vào bình phản ứng) trong 6 giờ. Các mẫu huyền phù được thu ở các thời điểm được thể hiện trong Bảng 13, trong đó thời điểm 0 là thời điểm khi nhiệt độ của huyền phù đặc này bằng 103°C. Sau khi thu được mỗi mẫu, quá trình khuấy được dừng tạm thời để quan sát sự kết tinh của các tinh thể. Không quan sát thấy tinh thể kết tinh ở các thời điểm 0 giờ, 2,5 giờ và 3,0 giờ. Quan sát thấy tinh thể kết tinh nhanh ở các thời điểm 3,5 giờ, 4,0 giờ và 4,5 giờ.

Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 25°C. Các chất rắn này được lọc và rửa bằng toluene. Các chất rắn này được làm khô bằng cách lọc hút, sau đó làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 55°C cho đến khi hàm lượng toluene nhỏ hơn 0,3% khối lượng. Các mẫu huyền phù đặc thu được trong quá trình thử nghiệm cũng được lọc và làm khô. Sau đó, dạng đa hình của toàn bộ các mẫu khô được phân tích bằng phương pháp phổ nhiễu xạ bột tia X (xem Bảng 13).

Như được thể hiện trên Bảng 13, quá trình biến đổi dạng đa hình B thành dạng đa hình A diễn ra đồng thời với quá trình tăng tốc độ kết tinh tinh thể.

Bảng 13

Trạng thái kết tinh và dạng đa hình trong thử nghiệm biến đổi dạng tinh thể

Thời gian (giờ)	Dạng đa hình*	Kết tủa tinh thể†
0	B	Không quan sát thấy sự kết tủa tinh thể
2,5	B	Không quan sát thấy sự kết tủa tinh thể
3,0	B	Không quan sát thấy sự kết tủa tinh thể
3,5	A	Kết tủa tinh thể nhanh dưới đáy
4,0	A	Kết tủa tinh thể nhanh dưới đáy
4,5	A	Kết tủa tinh thể nhanh dưới đáy
Sau khi làm khô	A	Không áp dụng

*phân tích bằng phổ nhiễu xạ tia X; † sau khi quá trình khuấy được tạm dừng

Chế phẩm và hoạt tính kiểm soát dịch hại theo sáng chế

Dạng rắn của hợp chất 1 thường được sử dụng để điều chế chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống, tức là chế phẩm chứa ít nhất một thành phần khác được chọn từ nhóm cấu thành từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất mang dạng lỏng (tức là dịch lỏng chứa hoạt chất và các thành phần có thể khác; cũng được gọi là chất pha loãng dạng lỏng). Chế phẩm hoặc các thành phần được chọn để phù hợp với các đặc tính vật lý của hoạt chất, cách dùng và các yếu tố môi trường như loại đất, độ ẩm và nhiệt độ.

Các chế phẩm hữu ích để các hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống thường bao gồm cả chế phẩm dạng lỏng lẫn chế phẩm dạng rắn. Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch (ví dụ, chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa), nhũ tương (bao gồm vi nhũ tương), thể phân tán và hỗn dịch, và hỗn hợp của các dạng này (ví dụ, hỗn dịch-nhũ tương). Thuật ngữ “hỗn dịch” được dùng trong bản mô tả để chỉ thể phân tán chứa các tiểu phân đã được làm ổn định bằng cách bổ sung các tá dược hỗ trợ để giảm thiểu hoặc ngăn ngừa sự lắng của hoạt chất. Trong thể phân tán hoặc hỗn dịch chứa các tiểu phân (ví dụ, hỗn dịch nước đậm đặc và chế phẩm phân tán dạng dầu), chất mang dạng lỏng tạo thành pha lỏng liên tục, trong đó các tiểu phân (ví dụ, dạng rắn của hợp chất 1) được phân tán hoặc hỗn dịch hoá. Trong chế phẩm chứa hỗn dịch hoặc thể phân tán chứa các tiểu phân và nhũ tương chứa chất lỏng thứ hai (không trộn lẫn với nước) (ví dụ, chế phẩm hỗn dịch-nhũ tương), chất mang dạng lỏng tạo thành pha lỏng liên tục, trong đó không chỉ các tiểu phân được hỗn dịch hoá, mà các giọt lỏng (tức là pha lỏng không liên tục) của chất lỏng thứ hai cũng được nhũ hoá.

Thể phân tán và hỗn dịch có thể chứa nước (tức là chứa chất mang dạng lỏng chủ yếu nước) hoặc không chứa nước (tức là, chứa chất mang dạng lỏng là hợp chất hữu cơ không trộn lẫn với nước, thường được gọi là “dầu”) theo bản chất của chất mang dạng lỏng tạo thành pha lỏng liên tục. Ví dụ về các chế phẩm dạng lỏng chứa nước bao gồm chế phẩm đậm đặc hoà tan, chế phẩm hỗn dịch đậm đặc, chế phẩm hỗn dịch dạng viên nang, chế phẩm nhũ tương đậm đặc, vi nhũ tương và hỗn dịch-nhũ tương. Do đó, trong hỗn dịch-nhũ tương chất mang dạng lỏng tạo thành pha lỏng liên tục chứa nước (tức là cấu thành chủ yếu từ là nước) và thành phần lỏng không trộn lẫn với nước được nhũ hoá trong chất mang dạng lỏng chứa nước. Ví dụ về các chế phẩm dạng lỏng không chứa nước bao gồm chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa, chế phẩm đậm đặc có thể vi nhũ hóa, chế phẩm đậm đặc có thể phân tán và thể phân tán dạng dầu. Chế phẩm hỗn dịch đậm đặc chứa các tiểu phân được phân tán trong pha lỏng liên tục và tồn tại dưới dạng tiểu phân phân tán ngoài nước. Hỗn dịch-nhũ tương và thể phân tán dạng dầu tạo thành cả tiểu phân phân tán lẫn tiểu phân nhũ tương đồng tồn tại ngoài nước, trong đó một hoặc nhiều pha này có thể chứa hoạt chất. (Trong chế phẩm theo sáng chế, tiểu phân phân tán chứa dạng rắn của hợp chất 1.)

Ví dụ về chế phẩm dạng rắn bao gồm bột rắc, thuốc bột, cốm, thuốc hạt, chế phẩm dạng hạt lỏng hình cầu, chế phẩm dạng viên hình thoi, chế phẩm dạng viên, chế phẩm bón lót (bao gồm chế phẩm ủ hạt) và tương tự, có thể phân tán trong nước (“có thể hút ẩm”) hoặc hòa tan trong nước. Chế phẩm bón lót và chế phẩm ủ hạt được điều chế từ các dịch lỏng tạo màng đặc biệt hữu ích cho chế phẩm xử lý hạt, ngoài loại chế phẩm dạng lỏng lẫn chế phẩm dạng rắn. Các hoạt chất có thể được bao nang (bao gồm bao vi nang) và tiếp tục được phân bố vào hỗn dịch lỏng hoặc thể phân tán hoặc chế phẩm dạng rắn, để bảo vệ hoạt chất hoặc kiểm soát hoặc giải phóng chậm hoạt chất theo mục đích sử dụng. Theo phương án khác, toàn bộ chế phẩm, bao gồm hoạt chất, có thể được bao nang (hoặc “được tạo màng bao”). Chế phẩm bao nang cũng có thể kiểm soát hoặc giải phóng chậm hoạt chất. Các chế phẩm có độ bền cao có thể được điều chế và sử dụng làm chế phẩm trung gian trong quá trình điều chế các chế phẩm dạng rắn và dạng lỏng có độ bền thấp.

Các chế phẩm có thể xịt thường được giãn nở môi trường thích hợp trước khi xịt. Các chế phẩm dạng rắn và dạng lỏng này được điều chế để pha loãng trong môi trường xịt, thường là nước. Liều lượng phun có thể nằm trong khoảng từ từ 1 đến vài nghìn L/ha,

nhưng tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 10 đến vài trăm L/ha. Các chế phẩm có thể xịt có thể được trộn trong bình với nước hoặc môi trường thích hợp khác để xử lý lá bằng cách bón đất hoặc phun lên phần trên mặt đất, hoặc bón vào môi trường sinh trưởng của thực vật. Các chế phẩm dạng lỏng và dạng khan có thể được định lượng trực tiếp vào hệ thống tưới nhỏ giọt hoặc vào các luống trong quá trình gieo trồng. Các chế phẩm dạng rắn và dạng lỏng có thể được ủ vào hạt giống của cây trồng và thực vật mong muốn khác khi xử lý hạt trước khi gieo trồng để bảo vệ rễ phát triển và các bộ phận hướng đất khác của thực vật và/hoặc tán lá thông qua hệ thống hấp thu của thực vật.

Mặc dù dạng rắn của hợp chất 1 theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế dung dịch lỏng, chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa và nhũ tương bằng cách kết hợp với dung môi hoà tan các dạng rắn, nhưng các dạng rắn này chỉ có thể duy trì được đặc tính của chúng khi điều chế chế phẩm chứa hợp chất 1 dưới dạng chất rắn (ví dụ, các tiểu phân). Chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống theo sáng chế, trong đó chế phẩm chứa ít nhất một dạng rắn của hợp chất 1 do đó bao gồm các chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất 1 dưới dạng chất rắn (ví dụ, thể phân tán, hỗn dịch, hỗn dịch-nhũ tương) và chế phẩm dạng rắn chứa hợp chất 1.

Mặc dù toàn bộ các dạng đa hình và dạng rắn vô định hình này của hợp chất 1 có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống theo sáng chế, nhưng dạng đa hình A đặc biệt hữu ích để điều chế chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống, đặc biệt là các chế phẩm dạng lỏng, có các đặc tính vật lý rất tốt cũng như độ ổn định hóa học cao. Mặc dù toàn bộ các dạng đa hình và dạng rắn vô định hình này của hợp chất 1 là tương đối ổn định (nửa bền) khi được phân lập và duy trì ở nhiệt độ gần bằng nhiệt độ phòng, nhưng chúng vẫn không ổn định nhiệt hơn so với muối nội ở dạng đa hình A. Do đó, các dạng đa hình này dễ bị biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A. Việc tiếp xúc với ẩm, xử lý bằng nhiệt độ cao hoặc xử lý trong thời gian dài có thể làm tăng quá trình biến đổi thành nhiều dạng tinh thể ổn định. Việc tiếp xúc với dung môi cũng làm tăng quá trình biến đổi các dạng tinh thể. Do đó, các chế phẩm dạng lỏng chứa các dạng đa hình khác, hỗn hợp chứa các dạng đa hình hoặc dạng rắn vô định hình của hợp chất 1 đặc biệt là dễ bị tái kết tinh đồng thời thành dạng đa hình A. Do sự tạo mầm rất ít và sự tăng kích cỡ chậm, nên tinh thể của dạng đa hình A được tạo ra sẽ tương đối ít và có kích cỡ lớn. Điều này có thể dẫn đến làm giảm cả hoạt tính sinh học và tăng kết tủa hoạt chất, do hoạt tính sinh học mạnh và khả năng tạo hỗn dịch phụ thuộc

vào kích cỡ hạt của hoạt chất rắn được phân tán trong các chế phẩm dạng lỏng. Bằng cách sử dụng dạng đa hình A để điều chế chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống sẽ ngăn ngừa được hiện tượng tái kết tinh trong chế phẩm. Ngoài ra, chế phẩm chứa dạng tinh thể ít ổn định hơn dạng đa hình A có thể làm thay đổi hoạt tính sinh học của nó trong toàn bộ quá trình sử dụng do tỷ lệ giữa các dạng tinh thể bị thay đổi. Nhìn chung, rất không mong muốn xảy ra điều này do liều lượng sử dụng cần thiết (lượng hoạt chất/ha) sẽ thay đổi không cố định. Theo đó, tốt hơn nếu chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống của sáng chế chứa hợp chất 1 ở dạng đa hình A.

Cả chế phẩm dạng rắn lẫn dạng lỏng chứa ít nhất một dạng rắn của hợp chất 1 sẽ thường chứa lượng hữu hiệu của hoạt chất, chất pha loãng dạng rắn hoặc chất mang dạng lỏng, và chất hoạt động bề mặt trong các khoảng gần đúng sau, để vừa đủ 100% khối lượng. Thông thường, khoảng khối lượng của hoạt chất (tức là dạng rắn của hợp chất 1 và các hoạt chất tùy ý khác), chất pha loãng và chất hoạt động bề mặt thành phần trong chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một dạng rắn của hợp chất 1 là như sau:

Loại chế phẩm	Thành phần (% khối lượng)		
	Hoạt chất	Chất pha loãng	Chất hoạt động bề mặt
Cốm, chế phẩm dạng viên và bột có thể phân tán trong nước	0,001-90	0-99,999	0-25
Thế phân tán dạng dầu, hỗn dịch nước	1-60	40-99	0-50
Bột rắc	1-25	70-99	0-5
Cốm và hạt	0,001-95	5-99,999	0-20
Chế phẩm có độ bền cao	90-99	0-10	0-10

Ví dụ về chất pha loãng bao gồm, đất sét như bentonit, montmorillonit, attapulgit và cao lanh, thạch cao, xenluloza, titan đioxit, kẽm oxit, tinh bột, dextrin, đường (ví dụ, lactoza, sucroza), silic oxit, talc, mica, đất điatomit, ure, canxi carbonat, natri carbonat và bicarbonat, và natri sulfat. Chất pha loãng dạng rắn thông thường được mô tả trong Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Ví dụ về chất pha loãng dạng lỏng bao gồm nước, N,N-đimetylalkanamit (ví dụ, N,N-đimetylformamit), limonen, đimetyl sulfoxit, N-alkylpyrrolidon (ví dụ, N-metylpyrrolidon), etylen glycol, trietylen glycol, propylen glycol, đipropylen glycol, polypropylen glycol, propylen carbonat, butylen carbonat, parafin (ví dụ, dầu khoáng trắng, parafin tiêu chuẩn, isoparafin), alkylbenzen, alkylnaphtalen, glyxerin, glyxerol

triaxetat, sorbitol, triaxetin, hydrocarbon thơm, hợp chất béo không thơm, alkylbenzen, alkylnaphtalen, keton như xyclohexanon, 2-heptanon, isophoron và 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, axetat như isoamyl axetat, hexyl axetat, heptyl axetat, octyl axetat, nonyl axetat, tridexyl axetat và isobornyl axetat, các este khác như alkyl lactat este, este đibazo và γ -butyrolacton, và rượu, có thể là rượu mạch thẳng, mạch nhánh, no hoặc không no, như metanol, etanol, n-propanol, rượu isopropylic, n-butanol, rượu isobutylic, n-hexanol, 2-ethylhexanol, n-octanol, decanol, rượu isodexylic, isooctadecanol, rượu xetylic, rượu laurylic, rượu tridexylic, rượu oleylic, rượu xyclohexanol, rượu tetrahydrofurfurylic, rượu điaxeton và rượu benzylic. Chất pha loãng dạng lỏng thích hợp cũng bao gồm este glyxerol của axit béo no và không no (thông thường là axit béo no và không no C_6 - C_{22}), như dầu quả và dầu thực vật có hạt (ví dụ, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu hạt lanh, dầu mè, dầu bắp (ngô), dầu lạc, dầu hướng dương, dầu hạt nho, dầu rum, dầu hạt bông, dầu đậu tương, dầu hạt cải, dầu dừa và dầu cọ), chất béo động vật (ví dụ, mỡ bò, mỡ lợn, dầu mỡ lợn, dầu gan cá thu, dầu cá), và hỗn hợp của chúng. Chất pha loãng dạng lỏng cũng bao gồm axit béo alkyl (ví dụ, axit béo metyl, axit béo etyl, axit béo butyl), trong đó axit béo này có thể thu được bằng quá trình thủy phân glyxerol este từ thực vật và động vật, và có thể được tinh chế bằng phương pháp chưng cất. Chất pha loãng dạng lỏng thông thường được mô tả trong Marsden, Solvents Guide, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Các chế phẩm dạng lỏng và dạng rắn theo sáng chế thường chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Khi được bổ sung vào chất lỏng, chất hoạt động bề mặt (cũng được gọi là “chất có hoạt tính bề mặt”) thường làm biến đổi, thông thường nhất là làm giảm sức căng bề mặt của chất lỏng. Phụ thuộc vào bản chất của các nhóm ưa nước và ưa dầu trong phân tử chất hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt có thể hữu ích làm chất làm ẩm, chất phân tán, chất nhũ hóa hoặc chất khử bọt.

Chất hoạt động bề mặt có thể được phân loại thành chất hoạt động bề mặt dạng không ion, dạng anion hoặc dạng cation. Chất hoạt động bề mặt dạng không ion hữu ích cho chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: rượu alkoxyl như rượu alkoxyl thu được từ rượu điều chế và rượu tự nhiên (có thể là rượu mạch nhánh hoặc mạch thẳng) và được điều chế từ rượu và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng; amin etoxyl, alkanolamit và etoxyl alkanolamit; alkoxyl triglyxerit như dầu đậu tương etoxyl, dầu thầu dầu etoxyl và dầu hạt cải etoxyl; alkylphenol alkoxyl như octylphenol etoxyl, nonylphenol etoxyl, đinonyl phenol etoxyl

và dodecyl phenol etoxyl (được điều chế từ phenol và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng); polyme khối được điều chế từ etylen oxit hoặc propylen oxit và polyme khối ngược chiều, trong đó khối polyme tận cùng được điều chế từ propylen oxit; axit béo etoxyl; este béo etoxyl và dầu etoxyl; etoxyl metyl este; etoxyl tristyrylphenol (bao gồm etoxyl tristyrylphenol được điều chế từ etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng); este axit béo, glyxerol este, dẫn xuất lanolin, polyetoxyl este như polyetoxyl sorbitan este axit béo, polyetoxyl sorbitol este axit béo và polyetoxyl glyxerol este axit béo; các dẫn xuất sorbitan khác như sorbitan este; chất hoạt động bề mặt polyme như copolyme ngẫu nhiên, copolyme khối, nhựa alkyl PEG (polyetylen glycol), polyme dạng răng lược hoặc polyme liên hợp và polyme dạng hình sao; polyetylen glycol; polyetylen glycol este axit béo; chất hoạt động bề mặt chứa silicon; và dẫn xuất đường như sucroza este, alkyl polyglycosit và alkyl polysacarit.

Chất hoạt động bề mặt dạng anion hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: axit alkylaryl sulfonic và muối của chúng; rượu carboxyl hoặc alkylphenol etoxyl; dẫn xuất diphenyl sulfonat; lignin và dẫn xuất lignin như lignosulfonat; axit maleic hoặc axit succinic hoặc anhydrit của chúng; olefin sulfonat; phosphat este như phosphat este của rượu alkoxyl, phosphat este của alkylphenol alkoxyl và phosphat este của styryl phenol etoxyl; chất hoạt động bề mặt chứa protein; dẫn xuất sarcosin; styryl phenol ete sulfat; sulfat và sulfonat của dầu và axit béo; sulfat và sulfonat của etoxyl alkylphenol; sulfat của rượu; sulfat của etoxyl rượu; sulfonat của amin và amit như N,N-alkyltaurat; sulfonat của benzen, cumene, toluen, xylen, và dodecyl và tridecylbenzen; sulfonat của naphtalen ngưng tụ; sulfonat của naphtalen và alkyl naphtalen; sulfonat của dầu mỏ đã được cắt phân đoạn; sulfosuccinamat; và sulfosuccinat và dẫn xuất của nó như muối dialkyl sulfosuccinat.

Chất hoạt động bề mặt dạng cation hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: amit và etoxyl amit; amin như N-alkyl propandiamin, tripropylentriamin và dipropylentetramin, và etoxyl amin, etoxyl điamin và propoxyl amin (được điều chế từ amin và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng); muối amin như amin axetat và muối điamin; muối amoni bậc bốn như muối amoni bậc bốn thuần túy, muối amoni bậc bốn etoxyl và muối điamoni bậc bốn; và amin oxit như alkyldimetylamin oxit và bis-(2-hydroxyetyl)-alkylamin oxit.

Cũng hữu ích cho chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn hợp chứa chất hoạt động bề mặt dạng không ion và chất hoạt động bề mặt dạng anion hoặc hỗn hợp chất hoạt động bề mặt dạng không ion và chất hoạt động bề mặt dạng cation. Chất hoạt động bề mặt dạng không ion, chất hoạt động bề mặt dạng anion và chất hoạt động bề mặt dạng cation và các khuyến cáo sử dụng của chúng được bộc lộ trong nhiều tài liệu bao gồm *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, annual American and International Editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; và A. S. Davidson and B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa chất phụ gia và chất bổ trợ, đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dưới dạng các chất bổ trợ công thức điều chế (một số chất này có thể được coi là cũng có chức năng giống như chất pha loãng dạng rắn, chất pha loãng dạng lỏng hoặc chất hoạt động bề mặt). Các chất phụ gia và chất bổ trợ này có thể kiểm soát: độ pH (chất đệm), tạo bọt trong quá trình điều chế (chất chống tạo bọt như polyorganosiloxan), sự lắng của các hoạt chất (chất gây thẩm ổn định), độ nhớt (chất làm đặc xúc biến hoặc chất làm đặc giả dẻo), sự phát triển của vi sinh vật trong đồ chứa (chất kháng vi sinh vật), sự đông khô sản phẩm (chất chống đông khô), màu sắc (thể phân tán chất màu/chất nhuộm), sự rửa trôi (chất tạo màng hoặc chất kết dính), sự bay hơi (chất làm chậm bay hơi), và các yếu tố công nghệ khác. Chất tạo màng ví dụ về bao gồm polyvinyl axetat, polyvinyl axetat copolyme, copolyme của polyvinylpyrrolidon và vinyl axetat, rượu polyvinyllic, rượu polyvinyllic copolyme và sáp. Ví dụ về chất phụ gia và chất bổ trợ bao gồm các chất được bộc lộ trong McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; và WO03/024222.

Dạng rắn của hợp chất 1 và các hoạt chất bất kỳ khác thường được đưa vào chế phẩm theo sáng chế bằng cách hòa tan hoạt chất trong dung môi hoặc bằng cách nghiền trong chất pha loãng dạng lỏng hoặc chất pha loãng dạng khan. Các chế phẩm dạng dung dịch, bao gồm chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa, có thể được điều chế bằng cách trộn đơn giản các thành phần. Khi dung môi của chế phẩm dạng lỏng được sử dụng để điều chế chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa là không trộn lẫn với nước, chất nhũ hóa thường

được bổ sung vào để nhũ hóa dung môi chứa hoạt chất khi pha loãng với nước. Huyền phù đặc chứa hoạt chất, có đường kính tiểu phân lên đến 2000 μ m có thể được nghiền uớt bằng cách sử dụng máy nghiền để thu được các tiểu phân có đường kính trung bình nhỏ hơn 3 μ m. Các huyền phù đặc chứa nước có thể được bổ sung vào chế phẩm hỗn dịch đậm đặc cuối cùng (ví dụ, xem, U.S. 3,060,084) hoặc xử lý tiếp bằng cách sấy phun để tạo thành cốm có thể phân tán trong nước. Các chế phẩm dạng khan thường cần có các quy trình nghiền khô, tạo ra đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 μ m đến 10 μ m. Bột rắc và thuốc bột có thể được điều chế bằng cách trộn và nghiền (như bằng máy nghiền búa hoặc máy nghiền sử dụng năng lượng động). Cốm và hạt có thể được điều chế bằng cách sấy hoạt chất khi chất mang dạng hạt đã được điều chế trước hoặc bằng phương pháp đông tụ. Xem Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, december 4, 1967, pages 147-48; Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 các trang tiếp theo, và WO91/13546. Thuốc hạt có thể được điều chế như được mô tả trong U.S. 4,172,714. Cốm có thể phân tán trong nước và cốm hòa tan trong nước có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 và DE 3,246,493. Chế phẩm dạng viên có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 và U.S. 5,208,030. Films có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong GB 2,095,558 và U.S. 3,299,566.

Để biết thêm thông tin về các công thức điều chế đã biết trong lĩnh vực này, xem T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Cũng xem U.S. 3,235,361, Col. 6, line 16 through Col. 7, line 19 and Examples 10-41; U.S. 3,309,192, Col. 5, line 43 through Col. 7, line 62 and Examples 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 và 169-182; U.S. 2,891,855, Col. 3, line 66 through Col. 5, line 17 and Examples 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pages 81-96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; và *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Các chế phẩm sau được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế. Toàn bộ tỷ lệ phần trăm là tỷ lệ phần trăm khối lượng và toàn bộ các chế phẩm được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Trừ khi có quy định cụ thể hơn, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng bằng cách sử dụng phần mô tả nêu trên và các tài liệu tham khảo có thể sử dụng sáng chế hiệu quả nhất.

Ví dụ chế phẩm A

Chế phẩm đậm đặc có độ bền cao	
Hợp chất 1 ở dạng đa hình A	98,5%
Silic oxit aerogel	0,5%
Silic oxit mịn điều chế dạng vô định hình	1,0%

Ví dụ chế phẩm B

Bột hút ẩm	
Dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B	65,0%
Dodecylphenol polyetylen glycol ete	2,0%
Natri ligninsulfonat	4,0%
Natri silicoaluminat	6,0%
Montmorillonit (đã nung)	23,0%

Ví dụ chế phẩm C

Cốm	
Hợp chất 1 ở dạng đa hình A	10,0%
Hạt attapulgit (hàm lượng chất bay hơi thấp, 0,71/0,30mm; U.S.S. kích cỡ qua lỗ rây số 25-50)	90,0%

Ví dụ chế phẩm D

Hạt ép đùn	
Hợp chất 1 ở dạng đa hình A	25,0%
Natri sulfat khan	10,0%
Canxi ligninsulfonat thô	5,0%
Natri alkyl-naphtalensulfonat	1,0%
Canxi/magie bentonit	59,0%

Ví dụ chế phẩm E

Chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa	
Dạng đa hình A và hợp chất 1 ở dạng đa hình B	10,0%
Polyoxyetylen sorbitol hexoleat	20,0%
Este metyl của axit béo C ₆ -C ₁₀	70,0%

Ví dụ chế phẩm F

Vì nhũ tương	
Hợp chất 1 ở dạng đa hình A	5,0%
Copolyme của polyvinylpyrrolidon và vinyl axetat	30,0%
Alkylpolyglycosit	30,0%
Glyxeryl monooleat	15,0%

Nước	20,0%
------	-------

Ví dụ chế phẩm G

Chế phẩm xử lý hạt	
Hợp chất 1 ở dạng đa hình A	20,00%
Copolyme của polyvinylpyrrolidon và vinyl axetat	5,00%
Sáp axit montan	5,00%
Canxi ligninsulfonat	1,00%
Copolyme khối của polyoxyetylen và polyoxypropylen	1,00%
Rượu stearyllic (POE 20)	2,00%
Polyorganosilan	0,20%
Chất màu đỏ	0,05%
Nước	65,75%

Ví dụ chế phẩm H

Phân bón	
Hợp chất 1 ở dạng đa hình A	2,50%
Copolyme của pyrrolidon và styren	4,80%
Tristyrylphenyl 16-etoxyl	2,30%
Talc	0,80%
Tinh bột ngô	5,00%
Phân bón giải phóng chậm nitrophoska® 15-9-15 cố định đạm (BASF)	36,00%
Cao lanh	38,00%
Nước	10,60%

Dạng rắn của hợp chất 1 có hoạt tính kháng dịch hại không xương sống phổ rộng. Các dịch hại này bao gồm dịch hại không xương sống sinh sống ở nhiều môi trường, ví dụ tán lá thực vật, rễ, đất, cây trồng thu hoạch hoặc các cây lương thực khác, công trình xây dựng hoặc da động vật. Ví dụ về các dịch hại này bao gồm dịch hại không xương sống ăn tán lá (bao gồm lá, thân, hoa và quả), hạt, gỗ, vải sợi hoặc máu hoặc mô động vật, và do đó gây tổn thương và phá hoại cho, ví dụ, cây nông nghiệp đang sinh trưởng hoặc cây nông nghiệp dự trữ, rừng, cây trồng trong nhà kính, cây cảnh, nursery crops, thực phẩm bảo quản hoặc sản phẩm dệt, hoặc nhà ở hoặc các công trình khác và chất lượng của chúng, hoặc gây hại cho sức khỏe động vật hoặc sức khỏe cộng đồng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng không phải toàn bộ các hợp chất có hiệu quả như nhau đối với tất cả các giai đoạn phát triển của tất cả các loài dịch hại.

Do đó, dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm chứa nó hữu ích để bảo vệ cây trồng nông nghiệp khỏi dịch hại không xương sống ăn lá, và cây trồng phi nông nghiệp và thực vật khác khỏi dịch hại không xương sống ăn lá. Đặc tính hữu ích này bao gồm việc bảo vệ cây trồng và các thực vật khác (tức là cả cây trồng nông nghiệp lẫn cây trồng phi nông nghiệp) chứa vật liệu di truyền được chèn vào bằng kỹ thuật gen (tức là kỹ thuật

chuyển gen) hoặc biến đổi bằng kỹ thuật đột biến gen để tạo ra tính trạng có lợi. Ví dụ về các tính trạng này bao gồm khả năng chống chịu chất diệt cỏ, tính kháng dịch hại ăn lá (ví dụ, côn trùng, mọt, rệp, nhện, giun tròn, ốc sên, nấm, vi khuẩn và virus gây bệnh cho thực vật), sinh trưởng thực vật được cải thiện, khả năng chống chịu các điều kiện sinh trưởng khắc nghiệt được nâng cao như nhiệt độ cao hoặc nhiệt độ thấp, độ ẩm trong đất thấp hoặc cao, và độ muối cao, khả năng ra hoa hoặc ra trái cao, năng suất thu hoạch cao hơn, sinh trưởng nhanh hơn, chất lượng và/hoặc giá trị dinh dưỡng của sản phẩm thu hoạch cao hơn, hoặc các đặc tính bảo quản hoặc chế biến của sản phẩm thu hoạch được cải thiện. Chuyển gen thực vật có thể được cải biến để biểu hiện nhiều tính trạng. Ví dụ về thực vật chứa các tính trạng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền hoặc đột biến gen bao gồm các loài ngô, bông, đậu tương và khoai tây biểu hiện độc tố diệt dịch hại của *Bacillus thuringiensis* như YIELD GARD®, KnockOut®, StarLink®, Bollgard®, NuCOTN® and NewLeaf®, và các loài ngô, bông, đậu tương và cây cải dầu có khả năng chống chịu chất diệt cỏ như Roundup Ready®, Liberty Link®, IMI®, STS® và Clearfield®, cũng như các cây trồng biểu hiện N-acetyltransferase (GAT) để tạo ra tính kháng chất diệt cỏ glyphosat, hoặc cây trồng chứa gen HRA tạo ra tính kháng chất diệt cỏ ức chế acetolactat synthase (ALS). Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm chứa nó có thể tương tác hiệp đồng với các tính trạng được chèn vào bằng kỹ thuật gen hoặc cải biến bằng kỹ thuật đột biến gen, do đó tăng cường biểu hiện kiểu hình hoặc hiệu quả của các tính trạng hoặc tăng hiệu quả kiểm soát giun tròn ký sinh của hợp chất và chế phẩm theo sáng chế. Cụ thể, dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm chứa nó có thể tương tác hiệp đồng với sự biểu hiện kiểu hình của protein hoặc các hợp chất tự nhiên khác gây độc cho dịch hại không xương sống để tạo ra hiệu quả kiểm soát hiệp đồng các dịch hại này mạnh hơn.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể tùy ý chứa chất dinh dưỡng dùng cho thực vật, ví dụ, chế phẩm phân bón chứa ít nhất một chất dinh dưỡng dùng cho thực vật được chọn từ nitơ, phospho, kali, lưu huỳnh, canxi, magie, sắt, đồng, bo, mangan, kẽm, và molybden. Đáng chú ý là chế phẩm chứa ít nhất một chế phẩm phân bón chứa ít nhất một chất dinh dưỡng dùng cho thực vật được chọn từ nitơ, phospho, kali, lưu huỳnh, canxi và magie. Chế phẩm theo sáng chế mà còn chứa ít nhất một chất dinh dưỡng dùng cho thực vật có thể ở dạng lỏng hoặc dạng rắn. Đáng chú ý là các chế phẩm dạng rắn ở dạng cốm, dạng hình que nhỏ hoặc chế phẩm dạng viên. Các chế phẩm dạng rắn chứa chế phẩm phân

bón có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế với chế phẩm phân bón cùng với các thành phần của công thức điều chế, sau đó điều chế chế phẩm bằng phương pháp như tạo hạt hoặc ép đùn. Theo phương án khác, các chế phẩm dạng rắn có thể được điều chế bằng cách sấy dung dịch hoặc hỗn dịch chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế trong dung môi bay hơi vào chế phẩm phân bón đã được điều chế trước ở dạng hỗn hợp ổn định, ví dụ, cốm, dạng hình que nhỏ hoặc chế phẩm dạng viên, sau đó làm bay hơi dung môi.

Ví dụ về dịch hại không xương sống gây hại cho cây trồng nông nghiệp và cây trồng phi nông nghiệp bao gồm trứng, ấu trùng và con trưởng thành của dịch hại thuộc bộ cánh vảy (*Lepidoptera*), như sâu khoang, sâu ngải, sâu đo, và bướm đêm thuộc họ *Noctuidae* (ví dụ, sâu đục thân màu hồng hại lúa (*Sesamia inferens* Walker), sâu đục thân hại ngô (*Sesamia nonagrioides* Lefebvre), sâu khoang phân bố ở Bắc Mỹ (*Spodoptera eridania* Cramer), sâu bướm hại ngô (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), sâu xanh da láng (*Spodoptera exigua* Hübner), sâu khoang hại bông (*Spodoptera littoralis* Boisduval), sâu khoang sọc vàng (*Spodoptera ornithogalli* Guenée), sâu xám (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), sâu ăn lá (*Anticarsia gemmatilis* Hübner), sâu xanh đục trái (*Lithophane antennata* Walker), ngải đêm hại bắp cải (*Barathra brassicae* Linnaeus), sâu đo hại đậu tương (*Pseudoplusia includens* Walker), sâu đo hại bắp cải (*Trichoplusia ni* Hübner), sâu đục chồi ở cây thuốc lá (*Heliothis virescens* Fabricius)); sâu đục thân, sâu kéo màng, sâu hình nón, sâu xanh hại bắp cải và sâu bướm ăn nhu mô của lá và để lại bộ xương thuộc họ *Pyralidae* (ví dụ, sâu đục thân hại Ngô (*Ostrinia nubilalis* Hübner), sâu rốn cam (*Amyelois transitella* Walker), sâu kéo màng đục rễ ngô (*Crambus caliginosallus* Clemens), sâu kéo màng hại sắn củ (*Pyralidae: Crambinae*) như sâu kéo màng (*Herpetogramma licarsisalis* Walker), sâu đục thân hại mía (*Chilo infuscatellus* Snellen), sâu đục thân hại thuốc lá (*Neoleucinodes elegantalis* Guenée), sâu cuốn lá nhỏ hại lúa (*Cnaphalocerus medinalis*), sâu cuốn lá nhỏ hại cây nho (*Desmia funeralis* Hübner), sâu xanh hại cây dưa (*Diaphania nitidalis* Stoll), bướm đêm hại lõi bắp cải (*Helluala hydralis* Guenée), sâu đục thân màu vàng hại lúa (*Scirpophaga incertulas* Walker), sâu đục chồi sớm (*Scirpophaga infuscatellus* Snellen), sâu đục thân trắng (*Scirpophaga innotata* Walker), sâu đục thân mình trắng đục ngọn (*Scirpophaga nivella* Fabricius), sâu đục thân sọc nâu đầu đen hại lúa (*Chilo polychrysus* Meyrick), sâu ăn đọt cải (*Crocicidolomia binotalis* English)); sâu cuốn lá, sâu đục chồi, sâu đục hạt, và sâu đục quả thuộc họ

Tortricidae (ví dụ, ngài đục quả óc chó (*Cydia pomonella* Linnaeus), ngài hại quả nho (*Endopiza viteana* Clemens), ngài hại quả phượng Đông (*Grapholita molesta* Busck), sâu bướm tuyết (*Cryptophlebia leucotreta* Meyrick), sâu đục thân hại cam chanh (*Ecdytolopha aurantiana* Lima), sâu cuốn lá đỏ (*Argyrotaenia velutinana* Walker), sâu cuốn lá hại thực vật họ hoa hồng (*Choristoneura rosaceana* Harris), ngài hại táo (*Epiphyas postvittana* Walker), ngài hại quả nho Châu Âu (*Eupoecilia ambiguella* Hübner), ngài hại chồi táo (*Pandemis pyrusana* Kearfott), sâu cuốn lá ăn tạp (*Platynota stultana* Walsingham), sâu xanh hại cây ăn quả (*Pandemis cerasana* Hübner), sâu nâu hại táo (*Pandemis heparana* Denis & Schiffermüller)); và nhiều dịch hại cánh vảy (*Lepidoptera*) có ý nghĩa về mặt kinh tế khác (ví dụ, sâu tơ hại bắp cải (*Plutella xylostella* Linnaeus), sâu hồng (*Pectinophora gossypiella* Saunders), ngài độc cương trúc (*Lymantria dispar* Linnaeus), sâu đục quả đào (*Carposina niponensis* Walsingham), sâu đục cành đào (*Anarsia lineatella* Zeller), ngài đục củ khoai tây (*Phthorimaea operculella* Zeller), sâu vẽ bùa (*Lithocolletis blancardella* Fabricius), sâu ăn lá hại táo Châu Á (*Lithocolletis ringoniella* Matsumura), sâu cuốn lá hại lúa (*Lerodea eufala* Edwards), sâu ăn lá hại táo (*Leucoptera scitella* Zeller)); trứng, nhộng và dịch hại trưởng thành thuộc bộ *Blattodea* bao gồm gián thuộc các họ *Blattellidae* và *Blattidae* (ví dụ, gián đen (*Blatta orientalis* Linnaeus), gián Châu Á (*Blattella asahinai* Mizukubo), gián Đức (*Blattella germanica* Linnaeus), gián thân nâu (*Supella longipalpa* Fabricius), gián Mỹ (*Periplaneta americana* Linnaeus), gián nâu (*Periplaneta brunnea* Burmeister), Madeira cockroach (*Leucophaea maderae* Fabricius)), gián xám (*Periplaneta fuliginosa* Service), gián Úc (*Periplaneta australasiae* Fabr.), gián đốm (*Nauphoeta cinerea* Olivier) và gián cánh mịn (*Symploce pallens* Stephens)); trứng, ấu trùng ăn lá, ấu trùng ăn quả, ấu trùng ăn rễ, ấu trùng ăn hạt, ấu trùng ăn mô xốp và dịch hại trưởng thành thuộc bộ cánh cứng (*Coleoptera*) bao gồm một số thuộc các họ *Anthribidae*, *Bruchidae*, và *Curculionidae* (ví dụ, một bông (*Anthonomus grandis* Boheman), bọ vòi voi đục gốc lúa (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), một thóc (*Sitophilus granarius* Linnaeus), một lúa (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)), một hại thảo có thường niên (*Listronotus maculicollis* Dietz), một vòi dài hại sắn cỏ (*Sphenophorus parvulus* Gyllenhal), một nhảy vòi dài (*Sphenophorus venatus vestitus*), một vòi dài denver (*Sphenophorus cicatristriatus* Fahraeus)); bọ chết cánh cứng, bọ cánh cứng hại dưa chuột, sâu ăn rễ, bọ cánh cứng ăn lá, bọ cánh cứng hại khoai tây, và bọ cánh cứng hại lá thuộc họ *Chrysomelidae* (ví dụ, bọ cánh cứng hại khoai

tây Colorado (*Leptinotarsa decemlineata* Say), sâu đục rễ ngô phân bố ở các bang miền Tây nước Mỹ (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); bọ da và các bọ cánh cứng khác thuộc họ *Scarabaeidae* (ví dụ, bọ Nhật Bản (*Popillia japonica* Newman), bọ cánh cam (*Anomala orientalis* Waterhouse, *Exomala orientalis* (Waterhouse) Baraud), bọ da phân bố ở Bắc Mỹ (*Cyclocephala borealis* Arrow), bọ da phân bố ở Nam Mỹ (*Cyclocephala immaculata* Olivier hoặc *C. lurida* Bland), bọ phân và bọ trắng (*Aphodius* spp.), bọ đen hại sên cỏ (*Ataenius spretulus* Haldeman), bọ xanh lục xuất hiện vào Tháng Sáu (*Cotinis nitida* Linnaeus), bọ cánh cứng Châu Á (*Maladera castanea* Arrow), Bọ cánh cứng xuất hiện vào Tháng Năm/Tháng Sáu (*Phyllophaga* spp và bọ da Châu Âu (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); bọ sinh sống ở các tấm thảm thuộc họ *Dermestidae*; sâu ăn lá thuộc họ *Elateridae*; bọ cánh cứng ăn vỏ cây thuộc họ *Scolytidae* và một thuộc họ *Tenebrionidae*.

Ngoài ra, dịch hại gây hại cho cây trồng nông nghiệp và phi nông nghiệp bao gồm: trứng, dịch hại trưởng thành và ấu trùng thuộc bộ *Dermaptera* bao gồm sâu tai thuộc họ *Forficulidae* (ví dụ, sâu tai Châu Âu (*Forficula auricularia* Linnaeus), sâu tai màu đen (*Chelisoches morio* Fabricius)); trứng, dịch hại chưa trưởng thành, dịch hại trưởng thành và nhộng thuộc bộ cánh nửa (*Hemiptera*) và bộ cánh đều (*Homoptera*) như, rệp hại thực vật thuộc họ *Miridae*, ve sâu thuộc họ *Cicadidae*, bọ chết hại lá (ví dụ *Empoasca* spp.) thuộc họ *Cicadellidae*, rệp giường (ví dụ, *Cimex lectularius* Linnaeus) thuộc họ *Cimicidae*, rầy thuộc các họ *Fulgoroidae* và *Delphacidae*, bọ gai thuộc họ *Membracidae*, bọ chết thuộc họ *Psyllidae*, ruồi trắng thuộc họ *Aleyrodidae*, rệp thuộc họ *Aphididae*, rệp hại rễ nho thuộc họ *Phylloxeridae*, sâu ăn bột thuộc họ *Pseudococcidae*, scales thuộc các họ *Coccidae*, *Diaspididae* và *Margarodidae*, lace bugs thuộc họ *Tingidae*, stink bugs thuộc họ *Pentmoleculidae*, bọ rệp (ví dụ, bọ xít hại lúa mì (*Blissus leucopterus* hirtus Montandon) và bọ rệp phân bố ở miền Nam nước Mỹ (*Blissus insularis* Barber)) và bọ gây hại cho hạt cây khác thuộc họ *Lygaeidae*, bọ nhảy thuộc họ *Cercopidae*, bọ gây hại cho cây họ Bí thuộc họ *Coreidae*, và bọ đỏ và bọ hại bông thuộc họ *Pyrrhocoridae*.

Dịch hại gây hại cho cây trồng nông nghiệp và phi nông nghiệp cũng bao gồm: trứng, ấu trùng, nhộng và dịch hại trưởng thành thuộc bộ *Acari* (mạt) như nhện ve và nhện ve đỏ thuộc họ *Tetranychidae* (ví dụ, nhện ve đỏ Châu Âu (*Panonychus ulmi* Koch), nhện ve hai chấm (*Tetranychus urticae* Koch), nhện McDaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)); nhện chăng tơ giả thuộc họ *Tenuipalpidae* (ví dụ, nhện chăng tơ giả hại cam

chanh (*Brevipalpus lewisi* McGregor)); nhện hại chồi và gây bệnh gỉ thuộc họ *Eriophyidae* và các loài nhện ăn lá khác và các loài nhện quan trọng đối với sức khỏe của người và động vật, tức là mạt bụi nhà thuộc họ *Epidermoptidae*, mạt ký sinh ở nang lông thuộc họ *Demodicidae*, mạt gây hại cho hạt thuộc họ *Glycyphagidae*; ve thuộc họ *Ixodidae*, thường được gọi là ve cánh cứng (ví dụ, ve hươu (*Ixodes scapularis* Say), ve Úc (*Ixodes holocyclus* Neumann), ve chó Mỹ (*Dermacentor variabilis* Say), ve đỏ hình sao (*Amblyomma americanum* Linnaeus)) và ve thuộc họ *Argasidae*, có tên thông dụng là ve mềm (ví dụ, ve gây sốt định kỳ (*Ornithodoros turicata*), ve ký sinh trên gia cầm (*Argas radiatus*)); ghẻ và mạt ngứa thuộc các họ *Psoroptidae*, *Pyemotidae*, và *Sarcoptidae*; trứng, dịch hại trưởng thành và dịch hại chưa trưởng thành thuộc bộ Orthoptera bao gồm cào cào, châu chấu và dế trũi (ví dụ, cào cào di cư (ví dụ, *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), cào cào Mỹ (ví dụ, *Schistocerca americana* Drury), châu chấu hoang (*Schistocerca gregaria* Forskal), cào cào di cư (*Locusta migratoria* Linnaeus), châu chấu bụi (*Zonocerus* spp.), dế nhà (*Acheta domesticus* Linnaeus), dế trũi (ví dụ, dế trũi vàng nâu (*Scapteriscus vicinus* Scudder) và dế trũi phân bố ở Nam Mỹ (*Scapteriscus borellii* Giglio-Tos)); trứng, dịch hại trưởng thành và dịch hại chưa trưởng thành thuộc bộ hai cánh (*Diptera*) bao gồm sâu ăn lá (ví dụ, *Liriomyza* spp. như sâu ăn và gây xoắn lá (*Liriomyza sativae* Blanchard)), muỗi, ruồi giấm (*Tephritidae*), ruồi lúa mỳ (ví dụ, *Oscinella frit* Linnaeus), sâu đất, ruồi nhà (ví dụ, *Musca domestica* Linnaeus), ruồi nhà nhỏ (ví dụ, *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), ruồi chuồng trại (ví dụ, *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), ruồi ký sinh trên mặt động vật, ruồi trâu, trứng ruồi (ví dụ, *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), và các loài ruồi gây bệnh khác, con mòng (ví dụ, *Tabanus* spp.), ruồi ngựa (ví dụ, *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), ruồi ở chuồng gia súc (ví dụ, *Hypoderma* spp.), ruồi vàng (ví dụ, *Chrysops* spp.), ruồi cừu (ví dụ, *Melophagus ovinus* Linnaeus) và các loài *Brachycera* khác, muỗi (ví dụ, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), ruồi đen (ví dụ, *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), muỗi vằn, ruồi cát, ruồi nấm, và các loài ruồi (*Nematocera*) khác; trứng, dịch hại trưởng thành và dịch hại chưa trưởng thành thuộc bộ *Thysanoptera* bao gồm bộ trĩ hại hành tây (*Thrips tabaci* Lindeman), bộ trĩ hoa (*Frankliniella* spp.), và các loài bộ trĩ ăn lá khác; côn trùng thuộc bộ cánh màng (*Hymenoptera*) bao gồm kiến thuộc họ *Formicidae* bao gồm kiến thợ Florida (*Camponotus floridanus* Buckley), kiến thợ đỏ (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), kiến thợ đen (*Camponotus pennsylvanicus* De

Geer), kiến chân trắng (*Technomyrmex albipes* fr. Smith), kiến đầu to (*Pheidole* sp.), ghost ant (*Tapinoma melanocephalum* Fabricius); kiến Faraon (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), kiến lửa nhỏ (*Wasmannia auropunctata* Roger), kiến lửa (*Solenopsis geminata* Fabricius), kiến lửa đỏ (*Solenopsis invicta* Buren), kiến Argentina ant (*Iridomyrmex humilis* Mayr), kiến đen điên khùng (*Paratrechina longicornis* Latreille), kiến via hè (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), kiến ở ruộng ngô (*Lasius alienus* Förster) và kiến dừa (*Tapinoma sessile* Say). Các côn trùng thuộc bộ cánh màng khác (*Hymenoptera*) bao gồm ong (bao gồm ong thợ), ong, ong vàng, ong bắp cày, và sâu ong (*Neodiprion* spp.; *Cephus* spp.); côn trùng thuộc bộ Mối (*Isoptera*) bao gồm mối thuộc các họ *Termitidae* (ví dụ, *Macrotermes* sp., *Odontotermes obesus* Rambur), *Kalotermitidae* (ví dụ, *Cryptotermes* sp.), và *Rhinotermitidae* (ví dụ, *Reticulitermes* sp., *Coptotermes* sp., *Heterotermes tenuis* Hagen), mối đất phân bố ở miền đông nước Mỹ (*Reticulitermes flavipes* Kollar), mối đất phân bố ở miền tây nước Mỹ (*Reticulitermes hesperus* Banks), mối đất (*Coptotermes formosanus* Shiraki), mối gỗ phân bố ở miền tây Ấn Độ (*Incisitermes immigrans* Snyder), mối bột (*Cryptotermes brevis* Walker), mối gỗ (*Incisitermes snyderi* Light), mối đất phân bố ở miền nam nước Mỹ (*Reticulitermes virginicus* Banks), mối gỗ phân bố ở miền tây nước Mỹ (*Incisitermes minor* Hagen), mối sống ở trên cây như *Nasutitermes* sp. và các loài mối có ý nghĩa về mặt kinh tế khác; côn trùng thuộc bộ *Thysanura* như bộ bạc (*Lepisma saccharina* Linnaeus) và bộ nâu (*Thermobia domestica* Packard); côn trùng thuộc bộ *Mallophaga* và bao gồm chấy đầu (*Pediculus humanus capitis* De Geer), chấy thân (*Pediculus humanus* Linnaeus), rận gà (*Menacanthus stramineus* Nitsch), rận chó (*Trichodectes canis* De Geer), rận lông (*Goniocotes gallinae* De Geer), rận cừ (*Bovicola ovis* Schrank), rận bò mũi ngắn (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), rận bò mũi dài (*Linognathus vituli* Linnaeus) và các loài bọ và rận khác gây bệnh cho người và động vật; côn trùng thuộc bộ *Siphonoptera* bao gồm bọ chuột (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), bọ mèo (*Ctenocephalides felis* Bouche), bọ chó (*Ctenocephalides canis* Curtis), bọ gà (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), bọ chết ngực giữa không có ống thở (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), bọ chết gây bệnh cho người (*Pulex irritans* Linnaeus) và các loài bọ chết gây bệnh cho động vật có vú và gia cầm khác. Các động vật chân đốt khác có thể được kiểm soát theo sáng chế bao gồm: nhện thuộc bộ *Araneae* như nhện nâu (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) và

nhện áo đen (*Latrodectus mactans* Fabricius), và rết thuộc bộ *Scutigeromorpha* như rết nhà (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus).

Ví dụ về dịch hại không xương sống gây hại cho hạt bảo quản bao gồm một đục hạt lớn (*Prostephanus truncatus*), một đục hạt (*Rhyzopertha dominica*), một lúa (*Stiophilus oryzae*), một ngô (*Stiophilus zeamais*), một đậu đũa (*Callosobruchus maculatus*), một bột đỏ (*Tribolium castaneum*), một thóc (*Stiophilus granarius*), ngài Ấn Độ (*Plodia interpunctella*), bướm Địa Trung Hải (*Ephestia kuhniella*) và một ngũ cốc dẹt hoặc một ăn phôi hạt (*Cryptolestis ferrugineus*).

Dạng rắn của hợp chất 1 có hoạt tính đặc biệt cao kháng lại dịch hại thuộc bộ Cánh vảy (*Lepidoptera*) (ví dụ, *Alabama argillacea* Hübner (sâu cuốn lá bông), *Archips argyrospila* Walker (sâu cuốn lá hại trái cây), *A. rosana* Linnaeus (sâu cuốn lá Châu Âu) và các loài sâu cuốn lá (*Archips*) khác, *Chilo suppressalis* Walker (sâu đục thân hại lúa), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenée (sâu cuốn lá lúa), *Crambus caliginosallus* Clemens (sâu kéo màng đục rễ ngô), *Crambus teterrellus* Zincken (sâu kéo màng hại sân cỏ), *Cydia pomonella* Linnaeus (ngài đục quả óc chó), *Earias insulana* Boisduval (sâu đục trái), *Earias vittella* Fabricius (sâu đục trái đậu bắp), *Helicoverpa armigera* Hübner (sâu xanh), *Helicoverpa zea* Boddie (sâu tai hại ngô), *Heliothis virescens* Fabricius (sâu đục chồi ở cây thuốc lá), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (sâu kéo màng), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (ngài hại quả nho), *Pectinophora gossypiella* Saunders (sâu hồng), *Phyllocnistis citrella* Stainton (sâu ăn lá cây họ Cam), *Pieris brassicae* Linnaeus (bướm bắp cải trắng), *Pieris rapae* Linnaeus (sâu xanh bướm trắng), *Plutella xylostella* Linnaeus (sâu tơ hại bắp cải), *Spodoptera exigua* Hübner (sâu xanh da láng), *Spodoptera litura* Fabricius (sâu khoang hại cây thuốc lá), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (sâu bướm hại ngô), *Trichoplusia ni* Hübner (sâu đo hại cải bắp) và *Tuta absoluta* Meyrick (sâu ăn lá cà chua)).

Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có hoạt tính đặc biệt cao kháng lại dịch hại thuộc bộ cánh đều (*Homoptera*) bao gồm: *Acyrtosiphon pisum* Harris (rệp đào), *Aphis craccivora* Koch (rệp hại đậu đũa), *Aphis fabae* Scopoli (rệp hại đậu đen), *Aphis gossypii* glover (rệp hại cây bông, rệp bông), *Aphis pomi* De Geer (rệp táo), *Aphis spiraecola* Patch (rệp mơ), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (rệp hại cây mao địa hoàng), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (rệp hại cây dâu tây), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (rệp hại cây lúa mì), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (rệp táo màu hồng), *Eriosoma lanigerum* Hausmann

(rệp táo có lông tơ), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (rệp mạn), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (rệp hại cây củ cải), *Metopolophium dirrhodum* Walker (rệp hại cây ngũ cốc), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (rệp hại cây khoai tây), *Myzus persicae* Sulzer (rệp hại cây khoai tây và cây đào, rệp đào), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (rệp hại cây rau diếp), *Pemphigus* spp. (rệp hại rễ và rệp hại mụn cây), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (rệp hại lá ngô), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (rệp lúa mạch-anh đào vàng), *Schizaphisginum Rondani* (rệp muối), *Sitobion avenae* Fabricius (rệp hạt), *Therioaphis maculata* Buckton (rệp châm hại cỏ đinh lăng), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (rệp đen hại cam chanh), và *Toxoptera citricida* Kirkaldy (rệp nâu hại cam chanh); *Adelges* spp. (bọ lông); rệp hại rễ nhỏ *Devastatrix Pergande* (rệp hại rễ hồ đào); *Bemisia tabaci* Gennadius (bướm trắng hại thuốc lá, bướm trắng hại khoai lang), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (bướm trắng gây bạc lá), *Dialeurodes citri* Ashmead (bướm trắng hại cam chanh) và *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (bướm trắng nhà kính); *Empoasca fabae* Harris (rầy xanh lá mạ), *Laodelphax striatellus* Fallen (smaller rầy nâu hại lúa), *Macroleste quadrilineatus* Forbes (rầy hại cây cúc tây), *Nephotettix cincticeps* Uhler (rầy xanh), *Nephotettix nigropictus* Stål (rầy xanh hại lúa), *Nilaparvata lugens* Stål (rầy nâu hại lúa), *Peregrinus maidis* Ashmead (rầy hại ngô), *Sogatella furcifera* Horvath (rầy đen trắng), *Sogatodes orizicola* Muir (rầy châu Mỹ hại lúa), *Typhlocyba pomaria* McAtee, rầy trắng hại táo, *Erythroneoura* spp. (bọ chết hại lá nhỏ); *Magacidada septendecim* Linnaeus (ve sầu Bắc Mỹ); *Icerya purchasi* Maskell (rệp sáp bông), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (rệp sáp vảy ốc đen); *Planococcus citri* Risso (rệp sáp hại cam chanh); *Pseudococcus* spp. (các loại rệp sáp khác); *Cacopsylla pyricola* Foerster (bọ đào), *Trioza diospyri* Ashmead (bọ chết hại cây hồng vàng).

Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính đặc biệt cao kháng lại dịch hại thuộc bộ cánh nửa (*Hemiptera*) bao gồm: *Acrosternum hilare* Say (bọ xít xanh), *Anasa tristis* De Geer (bọ hại cây họ Bí), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (bọ rệp), *Cimex lectularius* Linnaeus (bọ giường), *Corythuca gossypii* Fabricius (bọ ăn cây bông), *Cyrtopeltis modesta* Distant (bọ hại cà chua), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schäffer (bọ bông), *Euchistus servus* Say (bọ hôi nâu), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (bọ hôi một chấm), *Graptosthetus* spp. (chi bọ hại hạt cây), *Leptoglossus corculus* Say (bọ ăn cuống lá thông), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (rệp cây), *Nezara viridula* Linnaeus (bọ xít xanh), *Oebalus pugnax* Fabricius (bọ xít hại hạt lúa), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (bọ

hại bông tai lớn của cây đậu), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (rầy hại bông). Các bộ côn trùng khác có thể được kiểm soát bằng dạng rắn của hợp chất 1 bao gồm *Thysanoptera* (ví dụ, *Frankliniella occidentalis* Pergande (bọ trĩ ăn hoa phân bố ở miền tây nước mỹ), *Scirtothrips citri* Moulton (bọ trĩ hại cam chanh), *Sericothrips variabilis* Beach (bọ trĩ hại đậu tương), và *Thrips tabaci* Lindeman (bọ trĩ hại hành tây); và bộ cánh cứng (*Coleoptera*) (ví dụ, *Leptinotarsa decemlineata* Say (bọ khoai tây Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (bọ đậu Mexico) và sâu ăn lá thuộc các chi *Agriotes*, *Athous* hoặc *Limonius*).

Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính đặc biệt cao kháng lại dịch hại thuộc lớp *Nematoda*, *Cestoda*, *Trematoda*, và *Acanthocephala* bao gồm các loài có ý nghĩa về mặt kinh tế thuộc bộ *Strongylida*, *Ascaridida*, *Oxyurida*, *Rhabditida*, *Spirurida*, and *Enoplida* như nhưng không chỉ giới hạn ở các dịch hại có ý nghĩa về mặt kinh tế (tức là giun tròn gây sẩn rễ thuộc chi *Meloidogyne*, giun tròn gây tổn thương rễ thuộc chi *Pratylenchus*, giun tròn gây lùn rễ thuộc chi *Trichodorus*, v.v.) và các dịch hại gây nguy hiểm cho sức khỏe của người và động vật (tức là toàn bộ các loài sán lá, sán dây, và giun đũa có ý nghĩa về mặt kinh tế, như *Strongylus vulgaris* ở ngựa, *Toxocara canis* ở chó, *Haemonchus contortus* ở cừu, *Dirofilaria immitis* Leidy ở chó, *Anoplocephala perfoliata* ở ngựa, *Fasciola hepatica* Linnaeus ở động vật nhai lại, v.v.).

Đã biết rằng một số hệ thống phân loại hiện đại xếp bộ cánh đều (*Homoptera*) là phân bộ thuộc bộ cánh nửa (*Hemiptera*).

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát rầy xanh lá mạ (*Empoasca fabae*). Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát rầy hại ngô (*Peregrinus maidis*). Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát rệp bông (*Aphis gossypii*). Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát rệp đào (*Myzus persicae*). Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát sâu tơ hại bắp cải (*Plutella xylostella*). Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát sâu bướm hại ngô (*Spodoptera frugiperda*).

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để kiểm soát bọ xít xanh (*Nezara viridula*), nhện hại cây (*Lygus hesperus*), bọ vòi voi đục gốc lúa (*Lissorhoptrus oryzophilus*), rầy nâu hại lúa (*Nilaparvata lugens*), rầy xanh hại lúa (*Nephotettix virescens*) và sâu đục thân 5 vạch đầu nâu hại lúa (*Chilo suppressalis*).

Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể được trộn với một hoặc nhiều hoạt chất sinh học hoặc các tác nhân sinh học khác bao gồm các chất diệt côn trùng, các chất diệt nấm, chất diệt giun tròn, chất diệt khuẩn, chất diệt ve bét, chất diệt cỏ, chất diệt cỏ an toàn, chất điều hòa sinh trưởng như chất ức chế côn trùng rụng lông chất kích thích ra rễ, chất triệt sản, chất dẫn dụ, chất xua đuổi, chất thu hút côn trùng, kích thích tố, chất kích thích ăn, các hoạt chất sinh học hoặc vi khuẩn ký sinh côn trùng, virus hoặc nấm khác để tạo ra chất diệt dịch hại nhiều thành phần phổ rộng hữu ích cho cây trồng nông nghiệp và phi nông nghiệp. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa dạng rắn của hợp chất 1 và lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất sinh học hoặc tác nhân sinh học khác và có thể cũng chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn hoặc chất pha loãng dạng lỏng. Đối với hỗn hợp theo sáng chế, hoạt chất sinh học hoặc tác nhân sinh học khác có thể được trộn với dạng rắn của hợp chất 1, để tạo ra hỗn hợp sơ bộ, hoặc hoạt chất sinh học hoặc tác nhân sinh học khác có thể được điều chế riêng so với dạng rắn của hợp chất 1 và hai chế phẩm này có thể được kết hợp với nhau trước khi phun (ví dụ, trong bình phun) hoặc theo phương án khác, được phun luân phiên.

Ví dụ về các hoạt chất sinh học hoặc các tác nhân sinh học có thể sử dụng kết hợp với hợp chất 1 ở các dạng rắn theo sáng chế bao gồm các chất diệt côn trùng như abamectin, axephat, acequinocyl, axetamiprit, acrinathrin, amidoflomet, amitraz, avermectin, azadirachtin, azinphos-metyl, bifenthrin, bifenazat, bistrifluron, borat, buprofezin, cadusafos, carbaryl, carbofuran, cartap, carzol, chlorantraniliprol, chlorfenapyr, chlorfluazuron, chlorpyrifos, chlorpyrifos-metyl, chromafenozit, clofentezin, clothianidin, cyantraniliprol, cyflumetofen, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gama-cyhalothrin, lamda-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyromazin, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, dieldrin, diflubenzuron, dimefluthrin, dimehypo, dimethoat, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenbutatin oxit, fenothiocarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerat, fipronil, flonicamid, flubendiamit, flucythrinate, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinat, tau-fluvalinat, fonophos, polyformetanat, fosthiazat, halofenozit, hexaflumuron, hexythiazox, hydrametylnon, imidacloprit, indoxacarb, xà phòng diệt côn trùng, isofenphos, lufenuron, malathion, metaflumizon, kim loạidehyt, methamidophos, methidathion, methiodicarb, methomyl, methopren, metoxychlor, metofluthrin, monocrotophos, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron,

noviflumuron, oxamyl, parathion, parathion-metyl, permethrin, phorat, phosalon, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, propargit, protrifenbut, pymetrozin, pyrafluprol, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyrifluquinazon, pyriprol, pyriproxyfen, rotenon, ryanodin, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozit, tebufenpyrad, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, tetramethrin, thiacloprid, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tolfenpyrad, tralomethrin, triazamat, trichlorfon, triflumuron, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*, vi khuẩn ký sinh côn trùng, virus ký sinh côn trùng và nấm ký sinh côn trùng.

Các chất diệt côn trùng đặc biệt thích hợp bao gồm abamectin, axetamiprit, acrinathrin, amitraz, avermectin, azadirachtin, bifenthrin, buprofezin, cadusafos, carbaryl, cartap, chlorantraniliprol, chlorfenapyr, chlorpyrifos, clothianidin, cyantraniliprol, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gama-cyhalothrin, lamda-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyromazin, deltamethrin, dieldrin, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenothiocarb, fenoxycarb, fenvalerat, fipronil, flonicamid, flubendiamit, flufenoxuron, fluvalinat, polyformetanat, fosthiazat, hexaflumuron, hydrametylnon, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizon, methiodicarb, methomyl, methopren, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron, oxamyl, pymetrozin, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyriproxyfen, ryanodin, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozit, tetramethrin, thiacloprid, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tralomethrin, triazamat, triflumuron, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*; toàn bộ các chủng *Bacillus thuringiensis* và toàn bộ các chủng virus *Nucleo polyhydrosis*.

Theo một phương án, các tác nhân sinh học được để trộn với hợp chất 1 ở các dạng rắn bao gồm vi khuẩn ký sinh côn trùng như *Bacillus thuringiensis*, và nội độc tố delta được bao vi nang của *Bacillus thuringiensis* như các chất diệt côn trùng sinh học MVP® và MVPII® được điều chế theo các quy trình CellCap® (CellCap®, MVP® và MVPII® do Mycogen Corporation, Indianapolis, Indiana, United States of America cung cấp); nấm ký sinh côn trùng như nấm xanh muscardin; và virus entomopathogenic (cả virus có trong tự nhiên lẫn virus được cải biến gen) bao gồm baculovirus, virus nucleopolyhedro (NPV) như *Helicoverpa zea nucleopolyhedrovirus* (HzNPV),

Anagrapha falcifera nucleopolyhedrovirus (AfNPV); và virus thể hạt (GV) như virus thể hạt *Cydia pomonella* (CpGV).

Đặc biệt là sự kết hợp giữa hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống thuộc nhóm hóa chất khác hoặc có vị trí tác dụng khác với dạng rắn của hợp chất 1. Trong một số trường hợp, việc kết hợp với ít nhất một hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống khác có cùng phổ kiểm soát dịch hại nhưng có vị trí tác dụng khác sẽ đặc biệt hữu ích để kiểm soát dịch hại kháng thuốc. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa ít nhất một hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống bổ sung có cùng phổ kiểm soát dịch hại nhưng thuộc nhóm hóa chất khác hoặc có vị trí tác dụng khác. Các hoạt chất sinh học hoặc tác nhân sinh học này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều hòa kênh natri như bifenthrin, cypermethrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, deltamethrin, dimefluthrin, esfenvalerat, fenvalerat, indoxacarb, metofluthrin, profluthrin, pyrethrin và tralomethrin; chất ức chế cholinesteaza như chlorpyrifos, methomyl, oxamyl, thiodicarb và triazamat; neonicotinoit như axetamiprit, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, nithiazin, thiacloprid và thiametoxam; lacton trừ dịch hại vòng lớn như spinetoram, spinosad, abamectin, avermectin và emamectin; chất đối kháng kênh clorua được điều hòa bởi GABA (axit gama-aminobutyric) như avermectin hoặc chất phong bế kênh clorua được điều hòa bởi GABA (axit gama-aminobutyric) như ethiprol và fipronil; chất ức chế sinh tổng hợp kitin như buprofezin, cyromazin, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron và triflumuron; chất tương tự hormon kích thích sâu non như diofenolan, fenoxycarb, methopren và pyriproxyfen; phối tử thụ thể của octopamin như amitraz; chất ức chế rụng lông chất chủ vận ecdyson như azadirachtin, metoxyfenozit và tebufenozit; phối tử thụ thể của ryanodin như ryanodin, antranilic diamit như chlorantraniliprol, cyantraniliprol và flubendiamit; chất tương tự nereistoxin như cartap; chất ức chế sự vận chuyển điện tử ty lap thể như chlorfenapyr, hydrametylnon và pyridaben; chất ức chế sinh tổng hợp lipid như spiroticlofen và spiromesifen; các chất diệt côn trùng xyclođien như dieldrin hoặc endosulfan; pyrethroid; carbamat; ure trừ dịch hại; và các tác nhân sinh học bao gồm vi rút *nucleopolyhedro* (NPV), các chủng *Bacillus thuringiensis*, nội độc tố delta được bao nang của *Bacillus thuringiensis*, và các virus trừ dịch hại được cải biến di truyền hoặc xuất hiện trong tự nhiên khác.

Ví dụ khác về các hoạt chất sinh học hoặc các tác nhân sinh học có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất 1 ở các dạng rắn bao gồm các chất diệt nấm như acibenzolar, aldimorph, amisulbrom, azaconazol, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, binomial, biphenyl, bitertanol, blasticidin-S, chế phẩm Bordeaux (muối đồng hóa trị ba), boscalid/nicobifen, bromuconazol, bupirimat, buthiobat, carboxin, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, cloneb, clothalonil, chlozolinat, clotrimazol, đồng oxyclozua, muối đồng như đồng sulfat và đồng hydroxit, cyazofamid, cyflunamid, cymoxanil, cyproconazol, cyprodinil, dichlofluanid, diclocymet, diclomezine, dicloran, diethofencarb, difenoconazol, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinocap, discostrobin, dithianon, dodemorph, dodin, econazol, etaconazol, edifenphos, epoxiconazol, ethaboxam, ethirimol, ethridiazol, famoxadon, fenamidon, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fenfuram, fenhexamit, fenoxanil, fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferfurazoat, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopicolit, fluoxastrobin, fluquinconazol, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamid, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminum, fuberidazol, furalaxyl, furametapyr, hexaconazol, hymexazol, guazatin, imazalil, imibenconazol, iminoctadin, iodicarb, ipconazol, iprobenfos, iprodion, iprovalicarb, isoconazol, isoprothiolan, kasugamycin, kresoxim-metyl, mancozeb, mandipropamid, maneb, mapanipyrin, mefenoxam, mepronil, kim loại axyl, metconazol, methasulfocarb, metiram, metominostrobin/fenominostrobin, mepanipyrim, metrafenon, miconazol, myclobutanil, neo-asozin (sắt (III) metanarsonat), nuarimol, octhilinon, ofurace, oryastrobin, oxadixyl, axit oxolinic, oxpoconazol, oxycarboxin, paclobutrazol, penconazol, pencycuron, penthiopyrad, perfurazoat, axit phosphonic, phthalid, picobenzamid, picoxystrobin, polyoxin, probenazol, prochloraz, procymidon, propamocarb, propamocarb-hydroclorua, propiconazol, propineb, proquinazid, prothioconazol, pyraclostrobin, pyrazophos, pyrifenox, pyrimethanil, pyrifenox, pyrolnitrin, pyroquilon, quinconazol, quinoxifen, quintozone, silthiofam, simeconazol, spiroxamin, streptomycin, lưu huỳnh, tebuconazol, techrazen, tecloftalam, tecnazen, tetraconazol, thiabendazol, thifluzamid, thiophanat, thiophanate-metyl, thiram, tiadinil, tolclofos-metyl, tolyfluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazoxit, tridemorph, trimopramit, tricyclazol, trifloxystrobin, triforin, triticonazol, uniconazol, validamycin, vinclozolin, zineb, ziram, và zoxamit; chất diệt giun tròn như aldicarb, imicyafos, oxamyl

và fenamiphos; chất diệt khuẩn như streptomycin; chất diệt ve bét như amitraz, chinomethionat, clobenzilat, cyhexatin, đicofol, dienochlor, etoxazol, fenazaquin, fenbutatin oxit, fenpropathrin, fenpyroximat, hexythiazox, propargit, pyridaben và tebufenpyrad.

Trong một số trường hợp, hỗn hợp của dạng rắn của hợp chất 1 với các hoạt chất sinh học hoặc các tác nhân sinh học khác (đặc biệt là các hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống) (tức là các hoạt chất) có thể tạo ra tác dụng mạnh hơn (tức là tác dụng hiệp đồng). Việc giảm lượng các hoạt chất giải phóng vào môi trường đồng thời đảm bảo hiệu quả kiểm soát dịch hại luôn được mong muốn. Khi tác dụng hiệp đồng của các hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống xuất hiện ở tỷ lệ phun tạo ra mức độ kiểm soát dịch hại không xương sống mong muốn, các hỗn hợp này có thể hữu ích để giảm chi phí sản xuất nông nghiệp và giảm lượng hợp chất thâm nhập vào môi trường.

Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm chứa nó có thể được sử dụng cho thực vật được chuyển gen để biểu hiện protein gây độc cho dịch hại không xương sống (như nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*). Việc ứng dụng này có thể tạo ra phổ bảo vệ thực vật rộng và hữu hiệu để kiểm soát dịch hại kháng thuốc. Tác dụng hiệp đồng của hợp chất ngoại sinh theo sáng chế với các protein độc tố đã được biểu hiện có thể được tạo ra.

Các tài liệu đề cập đến các chất bảo vệ thực vật này (tức là các chất diệt côn trùng, các chất diệt nấm, chất diệt giun tròn, chất diệt ve bét, chất diệt cỏ và các tác nhân sinh học) bao gồm The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 and The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Theo các phương án của sáng chế, khi một hoặc nhiều chất bảo vệ thực vật này được sử dụng, thì tỷ lệ khối lượng của các chất bảo vệ thực vật này (tổng cộng) thành dạng rắn của hợp chất 1 thường nằm trong khoảng từ 1:3000 đến 3000:1. Tốt hơn nếu, tỷ lệ khối lượng này nằm trong khoảng từ 1:300 đến 300:1 (ví dụ tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 1:30 đến 30:1). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định được lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của các hoạt chất cần cho phổ hoạt tính sinh học mong muốn bằng thử nghiệm đơn giản. Người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các thành phần bổ sung này có thể làm tăng phổ kiểm soát giun tròn ký sinh ngoài phổ kiểm soát bởi riêng dạng rắn của hợp chất 1.

Các hỗn hợp đặc hiệu của dạng rắn của hợp chất 1 với các hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống minh họa các hỗn hợp, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế và các phương án bổ sung về khoảng tỷ lệ khối lượng để sử dụng được thể hiện trong Bảng A. Các chất kiểm soát dịch hại không xương sống cụ thể (ví dụ, “Abamectin” ở dòng thứ nhất) được thể hiện trong cột thứ nhất của Bảng A. Cơ chế tác dụng (nếu biết) hoặc phân nhóm hóa học của các hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống được thể hiện trong cột thứ hai của Bảng A. Các phương án về khoảng tỷ lệ khối lượng ở đó hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống có thể được sử dụng so với dạng rắn của hợp chất 1 (ví dụ, “50:1 đến 1:50” của abamectin so với dạng rắn của hợp chất 1 theo khối lượng) được thể hiện trong cột thứ ba của Bảng A. Do đó, ví dụ dòng thứ nhất của Bảng A thể hiện hỗn hợp đặc hiệu của dạng rắn của hợp chất 1 với abamectin có thể được sử dụng ở tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 50:1 đến 1:50. Các dòng còn lại của Bảng A thể hiện các tiêu chí tương tự.

Bảng A

Hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống	Cơ chế tác dụng hoặc phân nhóm hóa học	Tỷ lệ khối lượng thông thường
Abamectin	lacton vòng lớn	50:1 đến 1:50
Axetamiprid	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Amitraz	phối tử thụ thể của octopamin	200:1 đến 1:100
Avermectin	lacton vòng lớn	50:1 đến 1:50
Azadirachtin	chất chủ vận ecdyson	100:1 đến 1:120
Beta-cyfluthrin	chất điều hòa kênh natri	150:1 đến 1:200
Bifenthrin	chất điều hòa kênh natri	100:1 đến 1:10
Buprofezin	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	500:1 đến 1:50
Cartap	chất tương tự nereistoxin	100:1 đến 1:200
Chlorantraniliprol	phối tử thụ thể của ryanodin	100:1 đến 1:120
Chlorfenapyr	chất ức chế sự vận chuyển điện tử ty lạp thể	300:1 đến 1:200
Chlorpyrifos	chất ức chế cholinesteaza	500:1 đến 1:200
Clothianidin	neonicotinoit	100:1 đến 1:400
Cyantraniliprol	phối tử thụ thể của ryanodin	100:1 đến 1:120
Cyfluthrin	chất điều hòa kênh natri	150:1 đến 1:200
Cyhalothrin	chất điều hòa kênh natri	150:1 đến 1:200
Cypermethrin	chất điều hòa kênh natri	150:1 đến 1:200
Cyromazin	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	400:1 đến 1:50
Deltamethrin	chất điều hòa kênh natri	50:1 đến 1:400
Dieldrin	các chất diệt côn trùng xyclodien	200:1 đến 1:100
Dinotefuran	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Diofenolan	chất ức chế rụng lông	150:1 đến 1:200
Emamectin	lacton vòng lớn	50:1 đến 1:10
Endosulfan	các chất diệt côn trùng xyclodien	200:1 đến 1:100

Hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống	Cơ chế tác dụng hoặc phân nhóm hóa học	Tỷ lệ khối lượng thông thường
Esfenvalerate	chất điều hòa kênh natri	100:1 đến 1:400
Ethiprol	chất phong bế kênh clorua được điều hòa bởi GABA	200:1 đến 1:100
Fenothiocarb		150:1 đến 1:200
Fenoxycarb	chất tương tự hormon kích thích sâu non	500:1 đến 1:100
Fenvalerate	chất điều hòa kênh natri	150:1 đến 1:200
Fipronil	Chất phong bế kênh clorua được điều hòa bởi GABA	150:1 đến 1:100
Flonicamid		200:1 đến 1:100
Flubendiamit	phối tử thụ thể của ryanodin	100:1 đến 1:120
Flufenoxuron	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	200:1 đến 1:100
Hexaflumuron	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	300:1 đến 1:50
Hydrametylnon	chất ức chế sự vận chuyển điện tử ty lạp thể	150:1 đến 1:250
Imidacloprit	neonicotinoit	1000:1 đến 1:1000
Indoxacarb	chất điều hòa kênh natri	200:1 đến 1:50
Lamda-cyhalothrin	chất điều hòa kênh natri	50:1 đến 1:250
Lufenuron	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	500:1 đến 1:250
Metaflumizon		200:1 đến 1:200
Methomyl	chất ức chế cholinesteaza	500:1 đến 1:100
Methopren	chất tương tự hormon kích thích sâu non	500:1 đến 1:100
Metoxyfenozit	chất chủ vận ecdyson	50:1 đến 1:50
Nitenpyram	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Nithiazin	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Novaluron	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	500:1 đến 1:150
Oxamyl	chất ức chế cholinesteaza	200:1 đến 1:200
Pymetrozin		200:1 đến 1:100
Pyrethrin	chất điều hòa kênh natri	100:1 đến 1:10
Pyridaben	chất ức chế sự vận chuyển điện tử ty lạp thể	200:1 đến 1:100
Pyridalyl		200:1 đến 1:100
Pyriproxyfen	chất tương tự hormon kích thích sâu non	500:1 đến 1:100
Ryanodin	phối tử thụ thể của ryanodin	100:1 đến 1:120
Spinetoram	lacton vòng lớn	150:1 đến 1:100
Spinosad	lacton vòng lớn	500:1 đến 1:10
Spirodiclofen	chất ức chế sinh tổng hợp lipid	200:1 đến 1:200
Spiromesifen	chất ức chế sinh tổng hợp lipid	200:1 đến 1:200
Tebufenozit	chất chủ vận ecdyson	500:1 đến 1:250
Thiacloprit	neonicotinoit	100:1 đến 1:200
Thiametoxam	neonicotinoit	1250:1 đến 1:1000
Thiodicarb	chất ức chế cholinesteaza	500:1 đến 1:400
Thiosultap-natri		150:1 đến 1:100
Tralomethrin	chất điều hòa kênh natri	150:1 đến 1:200
Triazamat	chất ức chế cholinesteaza	250:1 đến 1:100
Triflumuron	chất ức chế sinh tổng hợp kitin	200:1 đến 1:100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	các tác nhân sinh học	50:1 đến 1:10
Nội độc tố delta của <i>Bacillus thuringiensis</i>	các tác nhân sinh học	50:1 đến 1:10
NPV (ví dụ, Gemstar)	các tác nhân sinh học	50:1 đến 1:10

Tốt hơn nếu chế phẩm theo sáng chế, trong đó ít nhất một hoạt chất hoặc tác nhân sinh học bổ sung được chọn từ hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống được liệt kê trong Bảng A nêu trên.

Tỷ lệ khối lượng của dạng rắn của hợp chất 1 so với hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống khác thường nằm trong khoảng từ 1000:1 đến 1:1000, theo một phương án nằm trong khoảng từ 500:1 đến 1:500, theo một phương án khác nằm trong khoảng từ 250:1 đến 1:200 và theo một phương án khác nằm trong khoảng từ 100:1 đến 1:50.

Các phương án về các chế phẩm đặc hiệu chứa dạng rắn của hợp chất 1 (Dạng đa hình A) và hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống khác được thể hiện trong Bảng B.

Bảng B

Hỗn hợp số	Dạng đa hình	và	Hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống	Tỷ lệ khối lượng thông thường								
				100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-1	A	và	Abamectin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-2	A	và	Axetamiprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-3	A	và	Amitraz	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-4	A	và	Avermectin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5	A	và	Azadirachtin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5a	A	và	Bensultap	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-6	A	và	Beta-cyfluthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-7	A	và	Bifenthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-8	A	và	Buprofezin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-9	A	và	Cartap	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-10	A	và	Chlorantraniliprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-11	A	và	Chlorfenapyr	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-12	A	và	Chlorpyrifos	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-13	A	và	Clothianidin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-14	A	và	Cyantraniliprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-15	A	và	Cyfluthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-16	A	và	Cyhalothrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-17	A	và	Cypermethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-18	A	và	Cyromazin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-19	A	và	Deltamethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-20	A	và	Dieldrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-21	A	và	Dinotefuran	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-22	A	và	Diofenolan	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-23	A	và	Eamectin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-24	A	và	Endosulfan	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-25	A	và	Esfenvalerate	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-26	A	và	Ethiprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-27	A	và	Fenothiocarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-28	A	và	Fenoxycarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-29	A	và	Fenvalerate	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Hỗn hợp số	Dạng đa hình	và	Hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống	Tỷ lệ khối lượng thông thường								
B-30	A	và	Fipronil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-31	A	và	Flonicamid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-32	A	và	Flubendiamit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-33	A	và	Flufenoxuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-34	A	và	Hexaflumuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-35	A	và	Hydrametylnon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-36	A	và	Imidacloprit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-37	A	và	Indoxacarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-38	A	và	Lamda-cyhalothrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-39	A	và	Lufenuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-40	A	và	Metaflumizon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-41	A	và	Methomyl	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-42	A	và	Methopren	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-43	A	và	Metoxyfenozit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-44	A	và	Nitenpyram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-45	A	và	Nithiazin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-46	A	và	Novaluron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-47	A	và	Oxamyl	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-48	A	và	Phosmet	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-49	A	và	Pymetrozin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-50	A	và	Pyrethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-51	A	và	Pyridaben	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-52	A	và	Pyridalyl	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-53	A	và	Pyriproxyfen	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-54	A	và	Ryanodín	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-55	A	và	Spinetoram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-56	A	và	Spinosad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-57	A	và	Spirodiclofen	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-58	A	và	Spiromesifen	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59	A	và	Spirotetramat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59a	A	và	Sulfoxaflor	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60	A	và	Tebufenozit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60a	A	và	Tefluthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-61	A	và	Thiacloprit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-62	A	và	Thiametoxam	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-63	A	và	Thiodicarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-64	A	và	Thiosultap-natri	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-65	A	và	Tolfenpyrad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-66	A	và	Tralomethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-67	A	và	Triazamat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-68	A	và	Triflumuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-69	A	và	<i>Bacillus thuringiensis</i>	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-70	A	và	Nội độc tố delta của <i>Bacillus</i>	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Hỗn hợp số	Dạng đa hình và	Hoạt chất kiểm soát dịch hại không xương sống	Tỷ lệ khối lượng thông thường									
		<i>thuringiensis</i>										
B-71	A và	NPV (ví dụ, Gemstar)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	

Các phương án về các chế phẩm đặc hiệu chứa dạng rắn của hợp chất 1 (Dạng đa hình A) và chất diệt nấm khác được thể hiện trong Bảng C.

Bảng C

Hỗn hợp số	Dạng đa hình và	Chất diệt nấm	Tỷ lệ khối lượng thông thường									
C-1	A và	Probenazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-2	A và	Tiadinil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-3	A và	Isotianil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-4	A và	Pyroquilon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-5	A và	Metominostrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-6	A và	Flutolanil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-7	A và	Validamycin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-8	A và	Furametpyr	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-9	A và	Pencycuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-10	A và	Simeconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-11	A và	Orysastrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-12	A và	Trifloxystrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-13	A và	Isoprothiolane	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-14	A và	Azoxystrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-15	A và	Tricyclazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-16	A và	Hexaconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-17	A và	Difenoconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-18	A và	Cyproconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-19	A và	Propiconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-20	A và	Fenoxanil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-21	A và	Ferimzon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-22	A và	Fthalid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-23	A và	Kasugamycin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-24	A và	Picoxystrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-25	A và	Penthiopyrad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-26	A và	Famoxadon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-27	A và	Cymoxanil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-28	A và	Proquinazid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-29	A và	Flusilazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-30	A và	Mancozeb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-31	A và	Đồng hydroxit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-32	A và	Fluopyram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-33	A và	(a)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	

(a):1-[4-[4-[5-(2,6-điflophenyl)-4,5-đihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]etanon

Dịch hại không xương sống được kiểm soát trong các ứng dụng nông nghiệp và phi nông nghiệp bằng cách phun dạng rắn của hợp chất 1, thông thường ở dạng chế phẩm, ở lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học, vào môi trường sinh sống của dịch hại, bao gồm khu vực nông nghiệp và/hoặc phi nông nghiệp bị nhiễm dịch hại, vào khu vực cần bảo vệ, hoặc trực tiếp lên dịch hại cần kiểm soát.

Do đó, sáng chế đề cập đến phương pháp kiểm soát dịch hại không xương sống trong các ứng dụng nông nghiệp và phi nông nghiệp, bao gồm việc cho dịch hại không xương sống hoặc môi trường sinh sống của nó tiếp xúc với lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 hoặc với chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này hoặc chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này và ít nhất một hoạt chất hoặc tác nhân sinh học bổ sung. Ví dụ về chế phẩm thích hợp chứa dạng rắn của hợp chất 1 và ít nhất một hoạt chất hoặc tác nhân sinh học bổ sung bao gồm chế phẩm dạng cốm, trong đó hoạt chất bổ sung có mặt trong cùng chế phẩm dạng cốm như hợp chất của sáng chế hoặc trong chế phẩm dạng cốm khác biệt với chế phẩm dạng cốm chứa hợp chất của sáng chế.

Các phương án của phương pháp theo sáng chế bao gồm việc tiếp xúc với môi trường sinh sống của dịch hại. Tốt hơn nếu phương pháp, trong đó môi trường sinh sống của dịch hại là thực vật. Tốt hơn nữa nếu phương pháp, trong đó môi trường sinh sống của dịch hại là động vật. Tốt hơn nữa nếu phương pháp, trong đó môi trường sinh sống của dịch hại là hạt giống cây trồng.

Để đạt được sự tiếp xúc với dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm của sáng chế để bảo vệ cây trồng khỏi dịch hại không xương sống, dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm chứa nó thường được phun lên hạt của cây trồng trước khi gieo trồng, lên tán lá (ví dụ, lá, thân, hoa, quả) của cây trồng, hoặc lên đất hoặc môi trường sinh trưởng khác trước hoặc sau khi cây trồng được gieo.

Theo một phương án, phương pháp tiếp xúc theo sáng chế được thực hiện bằng cách xịt. Theo phương án khác, chế phẩm dạng cốm chứa hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng cho tán lá thực vật hoặc đất. Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể được phân phối hữu hiệu nhờ hệ thống hấp thu của thực vật bằng cách cho thực vật tiếp xúc với chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được phun dưới dạng chế phẩm lỏng tưới vào

đất, chế phẩm dạng cốm vào đất, bón vào chậu ươm cây hoặc nhúng qua thực vật. Tốt hơn nếu chế phẩm theo sáng chế ở dạng chế phẩm lỏng tưới vào đất. Tốt hơn nữa nếu phương pháp kiểm soát dịch hại không xương sống bao gồm việc cho dịch hại không xương sống hoặc môi trường sinh sống của nó tiếp xúc với lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 hoặc với chế phẩm chứa lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của dạng rắn của hợp chất 1. Tốt hơn nữa nếu phương pháp này, trong đó môi trường sinh sống của dịch hại là đất và chế phẩm được phun vào đất dưới dạng chế phẩm tưới đất. Tốt hơn nữa nếu dạng rắn của hợp chất 1 cũng hữu hiệu bằng cách phun khu trú vào vùng lây nhiễm dịch hại. Các phương pháp tiếp xúc khác bao gồm phun dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm của sáng chế bằng cách xịt trực tiếp và xịt tồn lưu, xịt vào không khí, gel, ủ hạt, vi nang, hấp thu hệ thống, thuốc mồi, thẻ đeo tai, chế phẩm dùng một lần, dạng phun mù, dạng hun khói, dạng khí dung, bột rắc và nhiều dạng khác. Theo một phương án của phương pháp tiếp xúc bao gồm phân bón có cấu trúc ổn định dạng cốm, thanh hoặc chế phẩm dạng viên chứa dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm của sáng chế. Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể được ngâm vào nguyên liệu để sản xuất các thiết bị kiểm soát dịch hại không xương sống (ví dụ, lưới ngăn côn trùng).

Dạng rắn của hợp chất 1 cũng hữu ích chế phẩm xử lý hạt để bảo vệ hạt giống khỏi dịch hại không xương sống. Theo sáng chế, xử lý hạt tức là cho hạt giống tiếp xúc với lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 thường được điều chế dưới dạng chế phẩm của sáng chế. Chế phẩm xử lý hạt này bảo vệ hạt giống khỏi dịch hại không xương sống có trong đất và cũng bảo vệ rễ và các bộ phận khác của thực vật khi tiếp xúc với đất chứa cây con phát triển từ quá trình gieo hạt. Chế phẩm xử lý hạt cũng có thể bảo vệ tán lá bằng cách vận chuyển hợp chất 1 hoặc hoạt chất thứ hai bên trong thực vật đang phát triển. Chế phẩm xử lý hạt có thể được sử dụng cho toàn bộ các loại hạt bao gồm các hạt thu được từ thực vật được chuyển gen để biểu hiện các tính trạng đặc hiệu sẽ nảy mầm. Ví dụ cụ thể về thực vật được chuyển gen bao gồm các thực vật biểu hiện protein gây độc cho giun tròn ký sinh, như độc tố của *Bacillus thuringiensis* hoặc các thực vật biểu hiện tính kháng chất diệt cỏ như glyphosat axetyltransferaza, tạo ra tính kháng glyphosat.

Một phương pháp của chế phẩm xử lý hạt là bằng cách xịt hoặc rắc hạt với dạng rắn của hợp chất 1 (tức là dưới dạng chế phẩm điều chế) trước khi gieo hạt. Chế phẩm theo sáng chế được điều chế để xử lý hạt thường chứa chất tạo màng hoặc chất kết dính.

Do đó, thông thường chế phẩm ủ hạt theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 và chất tạo màng hoặc chất kết dính. Hạt có thể được ủ bằng cách phun hỗn dịch đậm đặc có thể chảy trực tiếp lên nền đảo trộn hạt, sau đó làm khô hạt. Theo phương án khác, các loại chế phẩm khác như bột ẩm, dung dịch, hỗn dịch-nhũ tương, chế phẩm đậm đặc có thể nhũ hóa và nhũ tương trong nước có thể được xịt lên hạt. Quy trình này đặc biệt hữu ích để ủ lót lên hạt. Các thiết bị ủ và quy trình ủ khác nhau là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các quy trình thích hợp bao gồm các quy trình được mô tả trong tài liệu: P. Kusters et al., *Seed Treatment: Progress and Prospects*, 1994 BCPC Mongraph No. 57, và được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm chứa nó, cả dạng riêng lẻ lẫn kết hợp với các chất diệt côn trùng, chất diệt giun tròn, và chất diệt nấm khác, đặc biệt hữu ích trong chế phẩm xử lý hạt cho cây trồng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cây bắp hoặc cây ngô, đậu tương, bông, cây ngũ cốc (ví dụ, lúa mì, yến mạch, lúa mạch, lúa mạch đen và lúa), khoai tây, rau xanh và hạt cải dầu.

Các chất diệt côn trùng hoặc chất diệt giun tròn khác và dạng rắn của hợp chất 1 có thể được điều chế để thu được hỗn hợp hữu ích trong chế phẩm xử lý hạt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở abamectin, axetamiprit, acrinathrin, amitraz, avermectin, azadirachtin, bensultap, bifenthrin, buprofezin, cadusafos, carbaryl, carbofuran, cartap, chlorantraniliprol, chlorfenapyr, chlorpyrifos, clothianidin, cyantraniliprol, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gama-cyhalothrin, lamda-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyromazin, deltamethrin, dieldrin, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenothiocarb, fenoxycarb, fenvalerat, fipronil, flonicamid, flubendiamit, flufenoxuron, fluvalinat, polyformetanat, fosthiazat, hexaflumuron, hydrametylnon, imidacloprit, indoxacarb, lufenuron, metaflumizon, methiocarb, methomyl, methopren, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron, oxamyl, pymetrozin, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyriproxyfen, ryanodin, spinetoram, spinosad, spirotetramat, spiromesifen, spirotetramat, sulfoxaflo, tebufenozit, tetramethrin, thiacloprit, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tralomethrin, triazamat, triflumuron, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*, toàn bộ các chủng *Bacillus thuringiensis* và toàn bộ các chủng virus nucleopolyhedrovirus.

Các chất diệt nấm và dạng rắn của hợp chất 1 có thể được điều chế để thu được hỗn hợp hữu ích trong chế phẩm xử lý hạt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở amisulbrom, azoxystrobin, boscalid, carbendazim, carboxin, cymoxanil, cyproconazol, difenoconazol, dimethomorph, fluazinam, fludioxonil, fluquinconazol, fluopicolit, fluoxastrobin, flutriafol, fluxapyroxad, ipconazol, iprodion, kim loại axyl, mefenoxam, metconazol, myclobutanil, paclobutrazol, penflufen, picoxystrobin, prothioconazol, pyraclostrobin, sedaxane, silthiofam, tebuconazol, thiabendazol, thiophanate-metyl, thiram, trifloxystrobin và triticonazol.

Chế phẩm chứa dạng rắn của hợp chất 1 hữu ích trong chế phẩm xử lý hạt có thể còn chứa vi khuẩn và nấm có khả năng ngăn ngừa tác dụng gây hại của vi khuẩn hoặc nấm gây bệnh cho thực vật và/hoặc động vật sống trong đất như giun tròn. Các vi khuẩn có hoạt tính diệt giun tròn có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* và *Pasteuria penetrans*. Chủng *Bacillus firmus* thích hợp là chủng CNCM I-1582 (GB-126) có bán trên thị trường dưới dạng nhãn hiệu BioNem™. Chủng *Bacillus cereus* thích hợp là chủng NCMM I-1592. Cả hai chủng *Bacillus* này được bộc lộ trong US 6,406,690. Các vi khuẩn có hoạt tính diệt giun tròn thích hợp khác bao gồm chủng *B. amyloliquefaciens* IN937a và chủng *B. subtil* GB03. Các vi khuẩn có hoạt tính diệt nấm có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chủng *B. pumilus* GB34. Các loài nấm có hoạt tính diệt giun tròn có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở *Myrothecium verrucaria*, *Paecilomyces lilacinus* và *Purpureocillium lilacinum*.

Chế phẩm xử lý hạt cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất diệt giun tròn có nguồn gốc tự nhiên như protein tinh chế được gọi là harpin được phân lập từ một số vi khuẩn gây bệnh cho thực vật như *Erwinia amylovora*. Ví dụ về chế phẩm xử lý hạt Harpin-N-Tek có bán trên thị trường là N-Hibit™ Gold CST.

Chế phẩm xử lý hạt cũng có thể chứa một hoặc nhiều loài vi khuẩn có khả năng tạo nốt sần ở rễ của cây họ Đậu như vi khuẩn cố định đạm cộng sinh *Bradyrhizobium japonicum*. Các chế phẩm vi sinh này có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều lipooligosaccharit (LCOs), là các yếu tố tạo nốt sần được tạo ra bởi vi khuẩn cộng sinh ở rễ trong quá trình tạo nốt sần ở rễ của cây họ Đậu. Ví dụ, chế phẩm xử lý hạt Optimize® được sử dụng kết hợp với chế phẩm kích thích tạo nốt sần LCO™ và chế phẩm phân vi sinh.

Chế phẩm xử lý hạt cũng có thể chứa một hoặc nhiều isoflavon có tác dụng làm tăng số lượng nốt sần bởi các nấm cộng sinh ở rễ. Nấm cộng sinh ở rễ cải thiện sinh trưởng thực vật bằng cách kích thích rễ hấp thu các chất dinh dưỡng như nước, sulfat, nitrat, phosphat và kim loại. Ví dụ về isoflavon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, genistein, biochanin A, formononetin, daidzein, glycitein, hesperetin, naringenin và pratensein. Hoạt chất formononetin có bán trên thị trường dưới dạng chế phẩm phân bón rễ như PHC Colonize® AG.

Chế phẩm xử lý hạt cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt hóa thực vật tạo ra tính đề kháng cho thực vật sau khi tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Ví dụ về chất hoạt hóa thực vật tạo ra cơ chế bảo vệ như vậy là acibenzolar-S-methyl. Hạt đã xử lý thường chứa dạng rắn của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 0,1g đến 1 kg/100kg hạt (tức là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% khối lượng hạt trước khi xử lý). Hỗn dịch có thể chảy được điều chế để xử lý hạt thường chứa hoạt chất với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 70%, chất kết dính tạo màng với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 30%, chất phân tán với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, chất làm đặc với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5%, chất màu và/hoặc thuốc màu với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 5%, chất chống tạo bọt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2%, chất bảo quản với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 1%, và chất pha loãng dạng lỏng dễ bay hơi với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 75%.

Dạng rắn của hợp chất 1 có thể được kết hợp vào chế phẩm đánh bả được tiêu thụ bởi dịch hại không xương sống hoặc được sử dụng trong dụng cụ như dụng cụ bẫy, dụng cụ đánh bả, và dụng cụ tương tự. Chế phẩm đánh bả này có thể ở dạng cốm chứa (a) các hoạt chất, tức là lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 (b) một hoặc nhiều nguyên liệu thực phẩm; tùy ý (c) chất thu hút, và tùy ý (d) một hoặc nhiều chất làm ẩm. Đáng chú ý là chế phẩm đánh bả hoặc chế phẩm dạng cốm chứa các hoạt chất với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 5%, nguyên liệu thực phẩm với hàm lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 99% và/hoặc chất thu hút; và tùy ý chất làm ẩm với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 10%, hữu hiệu để kiểm soát dịch hại không xương sống trong đất ở liều lượng phun rất thấp, đặc biệt là ở liều lượng hoạt chất gây chết dịch hại khi ăn chứ không do tiếp xúc trực tiếp. Một số nguyên liệu thực phẩm có thể đóng vai trò là nguồn thực phẩm lẫn chất thu hút. Nguyên liệu thực phẩm bao gồm carbohydrat, protein và lipit. Ví dụ về nguyên liệu thực phẩm are rau xanh flour, đường,

tinh bột, chất béo động vật, dầu thực vật, chiết xuất nấm men và sữa khô. Ví dụ về chất thu hút côn trùng bao gồm chất thơm và chất có hương thơm, như chiết xuất thực vật hoặc dịch quả, chất có mùi thơm, hoặc thành phần khác của thực vật hoặc động vật, kích thích tổ hoặc các chất khác đã biết để thu hút dịch hại không xương sống mong muốn. Ví dụ về chất làm ẩm, tức là chất giữ ẩm bao gồm glycol và các rượu đa chức khác, glycerin và sorbitol. Tốt hơn nếu chế phẩm đánh bả (và phương pháp sử dụng chế phẩm đánh bả này) được sử dụng để kiểm soát ít nhất một dịch hại không xương sống được chọn từ nhóm bao gồm kiến, mối và gián. Dụng cụ để kiểm soát dịch hại không xương sống có thể chứa chế phẩm đánh bả theo sáng chế và hộp được chế tạo để chứa chế phẩm đánh bả, trong đó hộp này có ít nhất một lỗ mở có kích cỡ thích hợp để cho phép dịch hại không xương sống đi qua lỗ mở này sao cho dịch hại không xương sống có thể ăn được chế phẩm đánh bả từ bên ngoài hộp này, trong đó hộp này tiếp tục được đặt vào hoặc gần với vùng sinh sống của dịch hại không xương sống. Dạng rắn của hộp chất 1 có thể được sử dụng mà không cần kết hợp các chất bổ trợ khác, nhưng tốt hơn nếu chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều các hoạt chất với chất mang, chất pha loãng, và chất hoạt động bề mặt và có thể kết hợp với thực phẩm phụ thuộc vào mục đích sử dụng cuối cùng. Một phương pháp sử dụng bao gồm việc xịt dung dịch phân tán trong nước hoặc dung dịch dầu tinh chế chứa hợp chất theo sáng chế. Hỗn hợp chứa dầu phun, chế phẩm dầu phun đậm đặc, chất phân tán, chất bổ trợ, dung môi, và chất hiệp đồng khác như piperonyl butoxit thường làm tăng hiệu quả của hoạt chất. Để sử dụng trong lĩnh vực phi nông nghiệp các chế phẩm dạng xịt này có thể được sử dụng từ bình xịt như thùng, chai hoặc đồ chứa khác, bằng bơm định liều hoặc bằng cách giải phóng chế phẩm này từ bình nén, ví dụ, bình nén xịt khí dung. Chế phẩm dạng xịt này có thể được điều chế ở các dạng khác nhau, ví dụ, thuốc xịt, thuốc sương mù, thuốc bột, thuốc tạo khói hay thuốc phun mù. Do đó, chế phẩm dạng xịt này, có thể còn chứa chất đẩy, chất tạo bọt, v.v. nếu cần. Tốt hơn nếu chế phẩm dạng xịt chứa lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế và chất mang. Theo một phương án, chế phẩm dạng xịt này chứa lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học của hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế và chất đẩy. Các chất đẩy thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metan, etan, propan, butan, isobutan, buten, pentan, isopentan, neopentan, penten, hydroflocarbon, cloflocarbon, dimetyl ete, và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu, chế phẩm dạng xịt (và phương pháp sử dụng chế phẩm dạng xịt này được phân tán từ bình xịt) được sử dụng để

kiểm soát ít nhất một dịch hại không xương sống được chọn từ nhóm bao gồm muỗi, ruồi đen, ruồi ở chuồng gia súc, ruồi vàng, con mòng, ong bắp cày, ong vàng, ong, ve, nhện, kiến, ruồi nhỏ, và các dịch hại tương tự, bao gồm từng dịch hại hoặc hỗn hợp dịch hại.

Việc sử dụng trong lĩnh vực phi nông nghiệp là để kiểm soát dịch hại không xương sống trong các lĩnh vực khác với lĩnh vực nông nghiệp. Việc sử dụng trong lĩnh vực phi nông nghiệp của hợp chất và chế phẩm theo sáng chế bao gồm kiểm soát dịch hại không xương sống trong hạt bảo quản, hạt cây họ đậu và các thực phẩm khác, và trong lĩnh vực dệt may như quần áo và thảm dệt. Việc sử dụng trong lĩnh vực phi nông nghiệp của hợp chất và chế phẩm theo sáng chế cũng bao gồm kiểm soát dịch hại không xương sống ở vùng trồng cây cảnh, rừng, bãi rào, hai bên đường và vùng lộ giới, và sân cỏ như bãi cỏ, sân golf và đồng cỏ. Việc sử dụng trong lĩnh vực phi nông nghiệp của hợp chất và chế phẩm theo sáng chế cũng bao gồm kiểm soát dịch hại không xương sống trong nhà ở và các công trình dân sinh khác và/hoặc cánh đồng, nông trại, trang trại, vườn thú hoặc các động vật khác. Việc sử dụng trong lĩnh vực phi nông nghiệp của hợp chất và chế phẩm theo sáng chế cũng bao gồm kiểm soát dịch hại như mối có gây phá hủy gỗ hoặc vật liệu cấu trúc khác được xử dụng trong các tòa nhà. Dạng rắn của hợp chất 1 cũng thích hợp để xử lý vật liệu nhân giống thực vật khác với hạt, như quả, củ hoặc cây con. Vật liệu nhân giống có thể được xử lý với hợp chất trước khi gieo trồng, hoặc hợp chất có thể được sử dụng lên vùng gieo trồng khi vật liệu nhân giống đã được gieo trồng. Đối với các ứng dụng trong nông nghiệp, liều lượng cần để kiểm soát hiệu quả (tức là “lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học”) sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như loài dịch hại không xương sống cần kiểm soát, vòng đời của dịch hại, giai đoạn phát triển, kích cỡ của dịch hại, vùng sinh sống của dịch hại, thời gian tính bằng năm, cây trồng vật chủ hoặc động vật, tập tính ăn, tập tính giao phối, độ ẩm môi trường, nhiệt độ, và các yếu tố tương tự. Trong các trường hợp thông thường, liều lượng phun nằm trong khoảng từ 0,01kg đến 2kg các hoạt chất/ha là đủ để kiểm soát các dịch hại trong các hệ sinh thái nông nghiệp, nhưng ít nhất là 0,0001 kg/ha có thể đủ hoặc nhiều hơn, ví dụ 8 kg/ha có thể được yêu cầu. Đối với các ứng dụng phi nông nghiệp, liều lượng hữu hiệu để sử dụng sẽ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50mg/m² nhưng ít nhất là 0,1mg/m² có thể đủ hoặc nhiều hơn, ví dụ 150mg/m² có thể được yêu cầu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định được lượng hữu hiệu có hoạt tính sinh học để tạo ra mức độ kiểm soát dịch hại không xương sống mong muốn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A, khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia-X-Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng của dạng đa hình này có ít nhất một góc phản xạ 2θ nằm ở các vị trí được thể hiện trong bảng dưới đây:

2θ (độ)	2θ (độ)
8,036	23,092
9,592	24,027
13,719	24,481
14,453	29,743
17,07	31,831

2. Phương pháp điều chế muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1 bao gồm:

bước điều chế hỗn dịch đặc chứa dung môi và muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở một hoặc nhiều dạng rắn được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình B, khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia-X-Cu(K α 1) ở nhiệt độ phòng của dạng đa hình này có ít nhất một góc phản xạ 2θ nằm ở các vị trí được thể hiện trong bảng dưới đây:

2θ (độ)	2θ (độ)
6,654	21,225
9,41	22,012
10,983	25,638
11,986	28,545
15,513	40,244

(ii) muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng vô định hình, và

(iii) hỗn hợp của muối nội ở dạng đa hình ở mục (i) và/hoặc muối nội ở dạng vô hình ở mục (ii) với muối nội ở dạng đa hình A; và

bước duy trì huyền phù đặc này và tùy ý, khi cần, bổ sung các hạt tinh thể của muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1 vào huyền phù đặc này, và/hoặc khuấy trộn và gia nhiệt huyền phù đặc này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, trong khi muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở các dạng rắn biến đổi thành muối nội ở dạng đa hình A.

3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng rắn là muối nội ở dạng đa hình B.

4. Phương pháp theo điểm 2 hoặc 3, trong đó huyền phù đặc này được khuấy.

5. Phương pháp theo điểm 2 hoặc 3, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước, C₄-C₈ este, C₂-C₄ alkanol, C₃-C₈ keton, C₄-C₈ ete, C₂-C₇ nitril hoặc C₇-C₉ hydrocarbon thơm.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó dung môi bao gồm một hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nước, etyl axetat, axeton, axetonitril hoặc toluen.

7. Phương pháp điều chế muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1 bao gồm các bước:

(A) cho 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua tiếp xúc với N-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin với sự có mặt của dung môi thứ nhất để tạo thành hỗn hợp phản ứng chứa muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng rắn trung gian,

(B) tùy ý phân tách muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng rắn trung gian, và

(C) cho muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng rắn trung gian tiếp xúc với dung môi thứ hai, tùy ý, khi cần, cho muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng rắn trung gian tiếp xúc với các hạt tinh thể của muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1, và/hoặc gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi thứ hai, để biến đổi muối nội ở dạng rắn trung gian này thành muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng rắn trung gian là muối nội ở dạng đa hình B nêu trong điểm 2.

9. Phương pháp theo điểm 7 hoặc 8, trong đó dung môi thứ nhất và dung môi thứ hai là toluen và dung môi thứ hai được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 110°C.

10. Phương pháp điều chế muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1 bao gồm các bước cho 2-(3,5-điclophenyl)propandioyl điclorua tiếp xúc với *N*-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-metyl-2-pyridinamin với sự có mặt của dung môi tùy ý được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi để tạo thành hỗn hợp phản ứng chứa muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó dung môi này là diclometan.

12. Chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống chứa (a) muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1 và (b) ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm cấu thành từ chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và chất mang dạng lỏng.

13. Chế phẩm kiểm soát dịch hại không xương sống chứa (a) muối nội ở dạng đa hình A theo điểm 1 và (b) và ít nhất một chất diệt giun tròn, chất diệt côn trùng hoặc chất diệt nấm khác.

14. Phương pháp kiểm soát dịch hại không xương sống bao gồm bước đưa lượng có hoạt tính sinh học của muối nội 1-[(2-clo-5-thiazolyl)metyl]-3-(3,5-điclophenyl)-2-hydroxy-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ở dạng đa hình A theo điểm 1 lên thực vật hoặc hạt giống thực vật, hoặc môi trường gieo trồng thực vật hoặc hạt giống này.

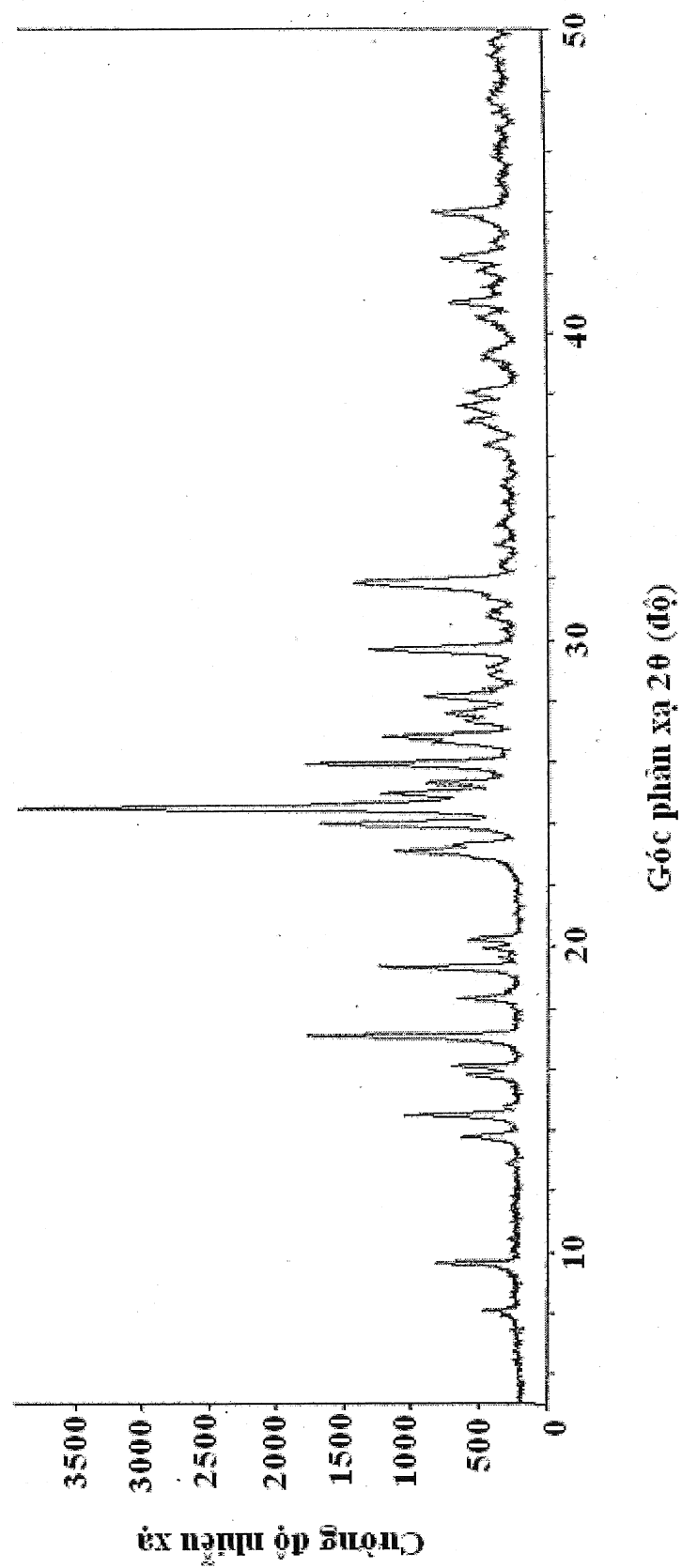
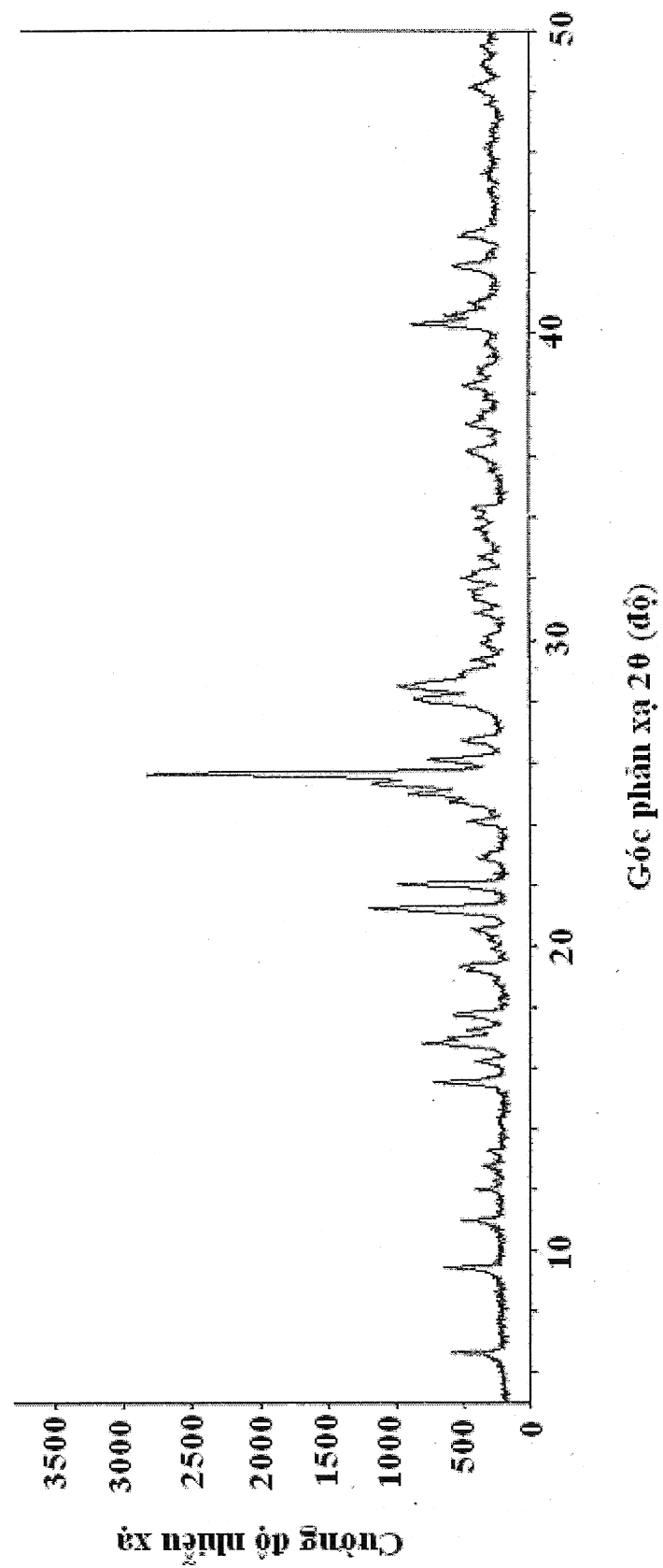


Fig.1A

**Fig.1B**