



(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)



1-0031799

(51)⁷ C07D 401/06; A01N 43/713; C07D
401/14; A01N 43/34; A01P 3/00

(13) B

(21) 1-2014-00175

(22) 19/06/2012

(86) PCT/US2012/043147 19/06/2012

(87) WO/2012/177638 27/12/2012

(30) 61/498,570 19/06/2011 US; 61/611,897 16/03/2012 US

(45) 25/05/2022 410

(43) 25/04/2014 313A

(73) MYCOVIA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, Wilmington, New Castle, Delaware
19801, United States of America.

(72) HOEKSTRA, William, J. (US); YATES, Christopher, M. (US); SCHOTZINGER,
Robert, J. (US); LOSO, Michael (US); BUCHAN, Zachary, A. (US);
SULLENBERGER, Michael (US); Gary D. Gustafson (US).

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

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ METALOEENZYM VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
NÀY

(57) Sáng chế mô tả các hợp chất có hoạt tính điều biến hoạt tính của metaloenzym và chế
phẩm chứa hợp chất này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh,
chứng rối loạn hoặc triệu chứng ở cây trồng do các metaloenzym này gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có hoạt tính điều biến hoạt tính của metaloenzym, và các phương pháp điều trị bệnh, chứng rối loạn hoặc triệu chứng ở cây trồng do các metaloenzym này gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các sinh vật sống đã phát triển các quy trình được điều chỉnh nghiêm ngặt chuyên tiếp nạp các kim loại, vận chuyển các kim loại này vào các vị trí dự trữ nội bào và cuối cùng, vận chuyển các kim loại này đến các vị trí sử dụng. Một trong những chức năng quan trọng nhất của các kim loại như kẽm và sắt trong các hệ sinh học là có thể kích hoạt các metaloenzym. Các metaloenzym là các enzym kết hợp các ion kim loại vào vị trí hoạt hóa enzym và sử dụng kim loại này làm một phần của quy trình xúc tác. Hơn một phần ba tất cả các enzym đã xác định được tính chất là các metaloenzym.

Hoạt động của các metaloenzym phụ thuộc rất nhiều vào sự có mặt của ion kim loại ở vị trí hoạt động của enzym. Người ta đã ghi nhận rõ ràng rằng các tác nhân liên kết với và gây bất hoạt ion kim loại ở vị trí hoạt động sẽ làm giảm đột ngột hoạt tính của enzym. Thiên nhiên sử dụng chính chiến lược này để làm giảm hoạt tính của một số metaloenzym trong các giai đoạn không cần có hoạt tính enzym. Ví dụ, protein TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases - chất ức chế các metalloprotease ở mô) liên kết với ion kẽm tại vị trí hoạt động của một số enzym metalloprotease nên khác nhau và do đó, làm ngừng hoạt tính enzym. Ngành công nghệ dược đã sử dụng chính chiến lược này để tạo ra các tác nhân chữa bệnh. Ví dụ, các chất chống nấm azol như fluconazol và voriconazol chứa nhóm 1-(1,2,4-triazol) liên kết với sắt của máu có mặt tại vị trí hoạt động của enzym đích lanosterol demethylaza và do đó, làm bất hoạt enzym. Ví dụ khác bao gồm nhóm axit hydroxamic liên kết kẽm đã được kết hợp vào các chất ức chế các metalloproteinaza nên và các histon deacetylaza đã được công bố nhiều nhất. Ví dụ khác là nhóm axit carboxylic liên kết kẽm đã được kết hợp vào các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin đã được công bố nhiều nhất.

Để tạo các chất ức chế metaloenzym an toàn và hiệu quả về mặt lâm sàng, điều quan trọng là việc sử dụng nhóm liên kết kim loại thích hợp nhất đối với đích và chỉ định lâm sàng cụ thể. Nếu sử dụng nhóm liên kết kim loại có liên kết yếu, hiệu lực có thể dưới mức tối ưu. Mặt khác, nếu sử dụng nhóm liên kết kim loại có liên kết rất chặt chẽ, độ chọn lọc đối với enzym đích so với các metaloenzym có liên quan có thể là dưới mức tối ưu. Việc mất độ chọn lọc tối ưu có thể là nguyên nhân gây độc tính lâm sàng do sự ức chế ngoài dự tính của các metaloenzym với các đích lạ. Một ví dụ về độc tính lâm sàng là sự ức chế ngoài dự tính của các enzym chuyển hóa thuốc ở người như xytocrom P450 2C9

(CYP2C9), CYP2C19 và CYP3A4 bởi các chất chống nấm azol đang lưu hành hiện nay chẳng hạn như fluconazol và voriconazol. Người ta cho rằng sự ức chế các đích lạ này chủ yếu là do sự liên kết không phân biệt được của 1-(1,2,4-triazol) đang sử dụng hiện nay với sắt ở vị trí hoạt động của CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4. Ví dụ khác của vấn đề này là chứng đau khớp đã quan sát thấy trong nhiều thử nghiệm lâm sàng của các chất ức chế metalloproteinaza nền. Độc tính này được xem là có liên quan đến sự ức chế của các metaloenzym đích lạ do sự liên kết không phân biệt được của nhóm axit hydroxamic với kẽm tại các vị trí hoạt động của đích lạ.

Do đó, việc nghiên cứu các nhóm liên kết kim loại có thể đạt được sự cân bằng tốt hơn giữa hiệu lực và độ chọn lọc vẫn là mục đích quan trọng và sẽ có ý nghĩa trong việc tạo ra các tác nhân chữa bệnh và các phương pháp để giải quyết được các nhu cầu chưa được đáp ứng hiện nay trong điều trị và phòng ngừa các bệnh, các chứng rối loạn và các triệu chứng bệnh của chúng.

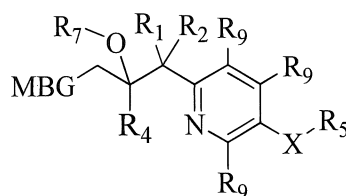
Các chất diệt nấm có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp là các hợp chất có tác dụng bảo vệ và chữa cho cây trồng chống lại sự phá hoại gây ra bởi nấm có liên quan trong nông nghiệp. Nói chung, không có một chất diệt nấm nào có tác dụng trong tất cả các trường hợp. Do đó, cần tiếp tục nghiên cứu để tạo ra các chất diệt nấm mà có thể có khả năng tốt hơn, dễ sử dụng hơn và giá thành thấp.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, như được thể hiện dưới đây, và các chất dẫn xuất của chúng và việc sử dụng chúng làm các chất diệt nấm. Các hợp chất của sáng chế có thể bảo vệ chống lại các lớp nấm lang, các nấm đảm, các nấm bất toàn và các nấm noãn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất (ví dụ, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này), các phương pháp điều chỉnh hoạt tính của các metaloenzym, và các phương pháp điều trị các bệnh, các chứng rối loạn hoặc các triệu chứng có liên quan. Các phương pháp này có thể bao gồm các hợp chất ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối, solvat, hydrat hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:



Công thức I

MBG là tetrazolyl tùy ý được thế, triazolyl tùy ý được thế, oxazolyl tùy ý được thế, pyrimidinyl tùy ý được thế, thiazolyl tùy ý được thế, hoặc pyrazolyl tùy ý được thế;

R_1 là H, halo, alkyl, hoặc haloalkyl;

R_2 là H, halo, alkyl, hoặc haloalkyl;

R_3 độc lập là H, alkyl, nitro, xyano, haloalkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, alkenyl, haloalkenyl, xycloalkyl, haloxyloalkyl, alkynyl, haloalkynyl, thioalkyl, SF_3 , SF_6 , SCN, SO_2R_6 , $-C(O)-alkyl$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-alkyl$, $C(O)H$, $CH=N-O-alkyl$, $-CH=N-O-arylalkyl$;

R_4 là aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_5 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, hoặc heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_6 là alkyl, aryl, aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế,;

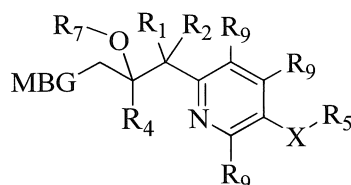
R_7 là H, alkyl, $-Si(R_8)_3$, $-P(O)(OH)_2$, $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, hoặc $-C(O)-alkyl$ tùy ý được thế bằng amino;

R_8 độc lập là alkyl hoặc aryl;

R_9 độc lập là H, alkyl, halo, hoặc haloalkyl; và

X là O hoặc S.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp kiểm soát bệnh do mầm bệnh gây ra ở cây trồng có nguy cơ mắc bệnh do mầm bệnh gây ra bao gồm việc cho cây trồng hoặc vùng lân cận cây trồng tiếp xúc với chế phẩm có công thức I, hoặc muối, solvat, hydrat hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:



Công thức I

MBG là tetrazolyl tùy ý được thế, triazolyl tùy ý được thế, oxazolyl tùy ý được thế, pyrimidinyl tùy ý được thế, thiazolyl tùy ý được thế, hoặc pyrazolyl tùy ý được thế;

R_1 là H, halo, alkyl hoặc haloalkyl;

R_2 là H, halo, alkyl hoặc haloalkyl;

R_3 độc lập là H, alkyl, nitro, xyano, haloalkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, alkenyl, haloalkenyl, xycloalkyl, haloxyloalkyl, alkynyl, haloalkynyl, thioalkyl, SF_3 , SF_6 , SCN, SO_2R_6 , $-C(O)-alkyl$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-alkyl$, $C(O)H$, $CH=N-O-alkyl$, $-CH=N-O-arylalkyl$;

R_4 là aryl, heteroaryl, alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_5 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, hoặc heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_6 là alkyl, aryl, aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế,;

R_7 là H, alkyl, $-Si(R_8)_3$, $-P(O)(OH)_2$, $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, hoặc $-C(O)$ -alkyl tùy ý được thế bằng amino;

R_8 độc lập là alkyl hoặc aryl;

R_9 độc lập là H, alkyl, halo, hoặc haloalkyl; và

X là O hoặc S.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây, trong đó:

MBG là tetrazolyl tùy ý được thế hoặc triazolyl tùy ý được thế;

R_1 là flo;

R_2 là flo;

R_1 và R_2 là flo;

R_4 là phenyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_4 là phenyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 halo độc lập;

R_4 là phenyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 flo độc lập;

R_4 là 2,4-diflophenyl;

R_5 là aryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_5 là arylalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_5 là heteroarylalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập

R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_5 là pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, hoặc pyrazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

R_9 là H;

R_9 là halo;

MBG là 1H-tetrazol-1-yl, 2H-tetrazol-2-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl, hoặc 1H-1,2,4-triazol-1-yl;

MBG là 1H-tetrazol-1-yl, hoặc 2H-tetrazol-2-yl;

MBG là 4H-1,2,4-triazol-4yl, hoặc 1H-1,2,4-triazol-1-yl;

trong đó:

R_1 là flo;

R_2 là flo;

R_4 là 2,4-điflophenyl; và

R_5 là aryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

trong đó:

R_1 là flo;

R_2 là flo;

R_4 là 2,4-điflophenyl; và

R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

trong đó:

R_1 là flo;

R_2 là flo;

R_4 là 2,4-điflophenyl; và

R_5 là arylalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

trong đó:

R_5 là benzyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.

trong đó:

R_5 là $-\text{CH}_2\text{-heteroaryl}$ tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.

trong đó:

R_5 là $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{-aryl}$ tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.

trong đó:

X là O;

R_1 là flo;

R_2 là flo; và

R_4 là 2,4-điflophenyl;

trong đó:

X là O;

R_1 là flo;

R_2 là flo; và

R_4 là 2,4-điflophenyl; và

R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

trong đó:

X là O;

R_1 là flo;

R_2 là flo; và

R_4 là 2,4-điflophenyl; và

R_5 là pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, hoặc pyrazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập;

Các hợp chất ở đây bao gồm các hợp chất trong đó được xác định là đạt được ái lực, ít nhất một phần, đối với metaloenzym bằng cách tạo một hoặc nhiều loại tương tác hoặc liên kết hóa học với kim loại sau đây: các liên kết sigma, các liên kết đồng hóa trị, các liên kết đồng hóa trị-phối trí, các liên kết ion, các liên kết pi, các liên kết delta, hoặc các tương tác liên kết trực chính. Các hợp chất này cũng có thể đạt được ái lực thông qua các tương tác yếu hơn với kim loại như các tương tác van der Waals, các tương tác pi-cation, các tương tác pi-anion, các tương tác phân tử phân cực-phân tử phân cực, các tương tác ion-phân tử phân cực. Theo một khía cạnh, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại thông qua nhóm 1-tetrazolyl; theo khía cạnh khác, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại thông qua N2 của nhóm 1-tetrazolyl; theo khía cạnh khác, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại thông qua N3 của nhóm 1-tetrazolyl; theo khía cạnh khác, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại thông qua N4 của nhóm 1-tetrazolyl. Theo một khía cạnh, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại qua nhóm 4-triazolyl; theo khía cạnh khác, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại thông qua N1 của nhóm 4-triazolyl; theo khía cạnh khác, hợp chất này được xác định là có tương tác liên kết với kim loại thông qua N2 của nhóm 4-tetrazolyl.

Các phương pháp để đánh giá các tương tác liên kết kim loại-phối tử đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ tham khảo các tài liệu bao gồm “Principles of Bioinorganic Chemistry” của Lippard và Berg, University Science Books, (1994); “Mechanisms of Inorganic Reactions” của Basolo và Pearson, John Wiley & Sons Inc; xuất bản lần 2 (09/1967); “Biological Inorganic Chemistry” của Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue và các đồng tác giả “Nature Chemical Biology”, tập 4, số 2, 107-109 (2008).

Trong một số trường hợp, các hợp chất theo sáng chế được chọn từ các hợp chất có công thức I sau đây (và các muối, các solvat hoặc các hydrat được dùng và được chấp nhận trong nông nghiệp của chúng).

1-(5-(4-Clo-2-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (1);

1-(5-(2,4-Điflobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (2);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(3-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (3);

1-(5-(4-Clobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (4);

4-(6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (5);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (6);

1-(5-(4-Clophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (7);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-metoxypyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (8);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)metyl) benzonitril (9);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl) oxy)metyl)-2-flobenzonitril (10);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-phenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (11);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(2,2,2-trifloetoxy) pyridin-2-yl)propan-2-ol (12);

1-(4-((2,4-Điflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (13);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(vinyloxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (14);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)thio)metyl)-3-flobenzonitril (15);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)

pyridin-3-yl)thio)methyl)-3-flobenzonitril (16);

4-((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flobenzonitril (17);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((2,2,2-trifloetyl)thio)pyridin-2-yl)propan-2-ol (18);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((4-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (19);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (20);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((4-(triflometoxy)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (21);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (22);

1-(5-((2,3-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (23);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (24);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((3-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (25);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((3-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (26);

1-(5-((4-Clo-3-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (27);

1-(5-((3,4-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (28);

2-((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)axetonitril (29);

1-(5-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (30);

1-(5-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (31);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (32);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-

2-yl)propan-2-ol (33);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((3-metoxibenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (34);

1-(5-((3,5-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (35);

1-(5-((3,5-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (36);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (37);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (38);

1-(5-(Xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (39);

1-(5-(Xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (40);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((4-metoxibenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (41);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-isopropoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (42);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-isobutoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (43);

1-(5-((2,3-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ol (44);

1-(5-((2,3-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (45)

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (46);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (47);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)-1-(5-((1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (48);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(thiophen-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (49);

6-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)

pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (50);

6-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (51);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (52);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (53);

2-(4-Clo-2-flophenyl)-1-(5-(cyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (54);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (55);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (56);

4-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (57);

4-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (58);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-4-flobenzonitril (59);

2-(2,4-Diflophenyl)-1-(5-((3,5-diflopyridin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (60);

6-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (61);

6-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (62);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (63);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (64);

5-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (65);

5-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (66);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)

pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (67);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (68);

2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-1-(5-isobutoxypyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (69);

2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-1-(5-isobutoxypyridin-2-yl)-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (70);

2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (71);

2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)-1-(5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (72);

5-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)thiophen-2-carbonitril (73);

5-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)thiophen-2-carbonitril (74);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(4-(triflomethyl)phenoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (75);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(4-(triflometoxy)phenoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (76);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(3-flophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (77);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (78);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (79);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (80);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flobenzonitril (81);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flobenzonitril (82);

4-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (83);

1-(5-(3-Clophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-

yl)propan-2-ol (84);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-đflo-1-(5-(3-metoxyphenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (85);

1-(5-(3,4-Điflophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (86);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-đflo-1-(5-(4-metoxyphenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (87);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-đflo-1-(5-(2-flophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (88);

4-((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flobenzonitril (89);

4-((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flobenzonitril (90);

Metyl 2-((6-(2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)thio)axetat (91);

1-(5-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (92);

6-((6-(2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)nicotinonitril (93);

2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (94);

1-(5-((5-clopyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (95);

4-((6-(2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)picolinonitril (96);

2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-1-(5-(pyrimidin-2-yloxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (97);

1-(5-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (98);

1-(5-((5-brompyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (99);

5-((6-(2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)pyrimidin-2-cacbonitril (100);

6-((6-(2-(2,4-đflophenyl)-1,1-đflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)

pyridin-3-yl)oxy)nicotinaldehyt (101);

(E)-6-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)nicotinaldehyt O-metyl oxime (102);

(E)-6-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)nicotinaldehyt O-benzyl oxime (103);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (104);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((5-(triflometyl) pyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (105);

1-(5-((5-brompyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (106);

2-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)thiazol-5-cacbonitril (107);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(quinolin-2-yloxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (108);

1-(5-((5-clobenzo[d]thiazol-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (109);

1-(5-((6-clobenzo[d]thiazol-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (110);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (111);

5-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)picolinonitril (112);

1-(5-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (113);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (114);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (115);

1-(5-((6-clopyridin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (116);

1-(5-((2-clopyridin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (117);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyridin-4-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-

tetrazol-1-yl)propan-2-ol (118);

1-(5-(2,2-điflo-2-phenyletoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (119);

1-(5-(2-(4-(điflometoxy)phenyl)-2,2-đifloetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (120);

1-(5-(2-(4-clophenyl)-2,2-đifloetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (121);

4-(2-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-1,1-đifloetyl)benzonitril (122);

1-(5-(2-(4-(điflometoxy)phenyl)-2-floetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (123); hoặc

2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(2-flo-2-phenyletoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (124).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm nông nghiệp chứa hợp chất có công thức I và chất mang được chấp nhận dùng trong nông nghiệp.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây, trong đó hợp chất này ức chế (hoặc được xác định là ức chế) lanosterol demetylaza (CYP51).

Theo các khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây, trong đó hợp chất này được xác định là có phạm vi hoạt động kháng lại sinh vật đích (ví dụ, nồng độ ức chế tối thiểu *C. albicans* (MIC- minimum inhibitory concentration) < 0,25µg/mL; nồng độ ức chế tối thiểu *S. tritici* (MIC) < 0,5µg/mL; ví dụ, nồng độ ức chế tối thiểu *P. tritricina* (MIC) < 0,5µg/mL).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và chất mang được dùng.

Theo các khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều chỉnh hoạt tính của metaloenzym ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng tiếp xúc với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây (ví dụ, Công thức I), với lượng và dưới các điều kiện đủ để điều chỉnh hoạt tính của metaloenzym.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có khả năng mắc bệnh hoặc chứng rối loạn liên quan đến metaloenzym, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây (ví dụ, Công thức I) hoặc dược phẩm chứa hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có khả năng mắc bệnh hoặc chứng rối loạn liên quan đến metaloenzym, trong đó đối tượng

được xác định là cần điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn liên quan đến metaloenzym, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây (ví dụ, Công thức I) hoặc được phẩm chứa hợp chất này, như vậy đối tượng này được điều trị cho chứng rối loạn có liên quan.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có khả năng mắc bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra, trong đó đối tượng được xác định là cần điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây (ví dụ, Công thức I), hoặc được phẩm chứa hợp chất này, sao cho hoạt tính của metaloenzym ở đối tượng này được điều chỉnh (ví dụ, được điều chỉnh giảm, bị ức chế).

Các phương pháp ở đây bao gồm các phương pháp trong đó bệnh hoặc chứng rối loạn gây ra bởi enzym bất kỳ trong số 4-hydroxyphenyl pyruvat dioxygenaza, 5-lipoxygenaza, adenosine deaminaza, enzym khử hydro của rượu, aminopeptidaza N, enzym chuyển hóa angiotensin, aromataza (CYP19), canxineurin, enzym tổng hợp cacbamoyl phosphat, họ enzym cacbonic anhydrazaza, catechol-O-metyl transferaza, họ enzym xyclooxygenaza, dihydropyrimidin dehydroaza-1, ADN polymeraza, enzym tổng hợp farnesyl diphosphat, farnesyl transferaza, enzym khử fumarat, GABA aminotransferaza, HIF-prolyl hydroxylaza, họ histon deaxetylaza, HIV integraza, enzym phiên mã ngược HIV-1, isoleuxin tARN ligaza, lanosterol demetylaza (CYP51), họ metalloproteaza khối, methionin aminopeptidaza, endopeptidaza trung tính, họ enzym tổng hợp nitric oxit, photphodiesteraza III, photphodiesteraza IV, photphodiesteraza V, pyruvat ferredoxin oxidoreductaza, peptidaza thận, enzym khử ribonucleosit diphosphat, enzym tổng hợp thromboxan (CYP5a), peroxidaza tuyến giáp, tyrosinaza, ureaza, hoặc xanthin oxidaza.

Các phương pháp ở đây bao gồm các phương pháp trong đó bệnh hoặc chứng rối loạn gây ra bởi enzym bất kỳ trong số các enzym 1-deoxy- D-xyluloza-5-phosphat reductoisomeraza (DXR), 17-alpha hydroxylaza (CYP17), enzym tổng hợp aldosteron (CYP11B2), aminopeptidaza P, yếu tố gây chết người ở bệnh than, arginaza, beta-lactamaza, xytocrom P450 2A6, D-Ala D-ala ligaza, dopamin beta-hydroxylaza, enzym chuyển hóa endothelin-1, glutamat cacboxypeptidaza II, glutaminyl xyclaza, glyoxalaza, hem oxygenaza, HPV/HSV E1 helicaza, indoleamin 2,3-dioxygenaza, leukotrien A4 hydrolaza, methionin aminopeptidaza 2, peptit deformylaza, photphodiesteraza VII, relaxaza, axit retinoic hydroxylaza (CYP26), enzym chuyển hóa TNF-alpha (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hydroxymyristoyl))-N-acetylglucosamin deaxetylaza (LpxC), protein bám dính mạch-1 (VAP-1), hoặc vitamin D hydroxylaza (CYP24).

Các phương pháp ở đây bao gồm các phương pháp trong đó bệnh hoặc chứng rối loạn là bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh viêm, bệnh lây nhiễm, bệnh chuyển hóa, bệnh

về mắt, bệnh ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), bệnh về tiết niệu, hoặc bệnh dạ dày ruột.

Các phương pháp ở đây bao gồm các phương pháp trong đó bệnh hoặc chứng rối loạn là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, bệnh lây nhiễm nấm toàn thân, bệnh lây nhiễm nấm kết cấu da, bệnh lây nhiễm nấm niêm mạc, hoặc bệnh nấm móng.

Các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm các phương pháp trong đó đối tượng được xác định là cần sự điều trị được nêu cụ thể. Việc xác định đối tượng cần sự điều trị như vậy có thể theo quyết định của đối tượng hoặc của chuyên gia y tế và có thể là chủ quan (ví dụ, theo ý kiến đánh giá) hoặc khách quan (ví dụ, được xác định bằng thử nghiệm hoặc phương pháp chẩn đoán).

Khía cạnh khác theo sáng chế là chế phẩm chứa hợp chất có công thức ở đây (ví dụ, công thức I) và chất mang được chấp nhận dùng trong nông nghiệp.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất ở đây tiếp xúc với cây trồng.

Khía cạnh khác theo sáng chế là phương pháp ức chế hoạt tính của metaloenzym trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất ở đây tiếp xúc với cây trồng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Để có thể hiểu sáng chế một cách dễ dàng hơn, trước tiên một số thuật ngữ được định nghĩa trong bản mô tả này để tiện tham khảo.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” chứng rối loạn bao hàm việc phòng ngừa, cải thiện, làm giảm nhẹ và/hoặc kiểm soát chứng rối loạn và/hoặc các trạng bệnh có thể gây ra chứng rối loạn. Các thuật ngữ “điều trị” và “chữa” đề cập đến phương pháp làm giảm bớt hoặc làm dịu bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó. Theo sáng chế, “điều trị” bao gồm phòng ngừa, ngăn chặn, ức chế, làm yếu đi, bảo vệ chống lại, điều chỉnh, đảo ngược các tác động và làm giảm sự xuất hiện các tác động có hại của chứng rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “ức chế” bao hàm phòng ngừa, làm giảm và làm tạm dừng sự tiến triển. Lưu ý rằng “sự ức chế enzym” (ví dụ, sự ức chế metalloenzy) được phân biệt và được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “điều chỉnh” đề cập đến sự tăng hoặc giảm hoạt tính của enzym khi phản ứng lại với sự phơi nhiễm với hợp chất theo sáng chế.

Các thuật ngữ “được tách”, “được tinh chế” hoặc “tinh khiết sinh học” chỉ vật liệu hầu như hoặc chủ yếu không chứa các hợp phần thường đi kèm với nó như khi được phát hiện ở trạng thái ban đầu. Độ tinh khiết và độ đồng nhất được xác định chủ yếu bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học phân tích như phương pháp điện di gel polyacrylamit hoặc sắc ký lỏng cao áp. Đặc biệt, theo các phương án, hợp chất có độ tinh khiết ít nhất là 85%, ưu tiên hơn ít nhất là 90%, ưu tiên hơn nữa ít nhất là 95%, và tốt nhất ít nhất là 99%.

Thuật ngữ “sử dụng” hoặc “cung cấp” bao gồm các cách để đưa hợp chất (các hợp chất) vào đối tượng để thực hiện các chức năng dự tính của chúng. Ví dụ về các đường dùng thuốc mà có thể được sử dụng bao gồm tiêm (dưới da, trong tĩnh mạch, ngoài đường tiêu hóa, trong bụng, trong não tủy), sử dụng khu trú, qua đường miệng, xông, qua trực tràng và qua da.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” bao gồm lượng có tác dụng, với các liều lượng và trong các quãng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả mong muốn. Lượng hữu hiệu của hợp chất có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi tác, thể trọng của đối tượng, và khả năng của hợp chất để tạo ra đáp ứng mong muốn ở đối tượng. Lượng hữu hiệu cũng là lượng trong đó có nhiều tác dụng chữa bệnh có lợi của hợp chất ức chế so với tác động gây hại hoặc bất lợi (ví dụ, các tác dụng phụ).

Các cụm từ “sử dụng toàn thân,” “được cung cấp toàn thân”, “sử dụng ngoại vi” và “được sử dụng ngoại vi” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là việc sử dụng hợp chất (các hợp chất), thuốc hoặc các chất khác, sao cho nó đi vào cơ thể của bệnh nhân và, do đó, trải qua quá trình chuyển hóa và các quá trình tương tự khác.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị hoặc dùng trong nông nghiệp” là chỉ lượng hợp chất được sử dụng đủ để phòng ngừa sự phát triển hoặc làm giảm nhẹ đến một mức nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc chứng rối loạn được điều trị.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất (tức là, liều lượng có tác dụng) có thể thay đổi trong khoảng từ 0,005 μ g/kg đến 200mg/kg, ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 200mg/kg, ưu tiên hơn nằm trong khoảng từ 0,015mg/kg đến 30mg/kg thể trọng. Theo các phương án khác, lượng hữu hiệu điều trị có thể thay đổi trong khoảng từ 1,0pM đến 10 μ M. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá rằng một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến liều lượng cần thiết để điều trị một cách hiệu quả cho đối tượng, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở mức độ trầm trọng của bệnh hoặc chứng rối loạn, các điều trị trước đó, tình hình sức khỏe chung và/hoặc độ tuổi của đối tượng và các bệnh hiện có khác. Hơn nữa, việc điều trị cho đối tượng bằng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có thể bao gồm việc điều trị một mình hoặc, ưu tiên có thể bao gồm một loạt điều trị. Trong một ví dụ, đối tượng được điều trị bằng hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 μ g/kg đến 200mg/kg thể trọng, một lần một ngày trong khoảng thời gian từ 1 tuần đến 10 tuần, ưu tiên nằm trong khoảng từ 2 tuần đến 8 tuần, ưu tiên hơn nằm trong khoảng từ 3 tuần đến 7 tuần, và ưu tiên hơn nữa khoảng từ 4 tuần, 5 tuần, hoặc 6 tuần. Trong ví dụ khác, đối

tượng có thể được điều trị hàng ngày trong một vài năm trong trường hợp tình trạng hoặc bệnh mạn tính. Người ta cũng đánh giá rằng liều lượng hữu hiệu của hợp chất được sử dụng để điều trị có thể tăng hoặc giảm trong quá trình điều trị cụ thể.

Thuật ngữ “không đối xứng” chỉ các phân tử có tính chất không xếp trùng được với hình ảnh qua gương của nó, trong khi thuật ngữ “achiral” chỉ các phân tử có thể xếp trùng khớp với hình ảnh qua gương của nó.

Thuật ngữ “các chất đồng phân không đối quang” chỉ các chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của chúng không phải là hình ảnh qua gương của phân tử còn lại.

Thuật ngữ “các chất đồng phân đối ảnh” chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà chúng không thể xếp chồng khít lên hình ảnh qua gương của nhau. Hỗn hợp đẳng mol của hai chất đồng phân đối ảnh được gọi là “hỗn hợp raxemic” hoặc “raxemat”.

Thuật ngữ “các chất đồng phân” hoặc “các chất đồng phân lập thể” chỉ các hợp chất có cấu trúc hóa học giống nhau, nhưng khác nhau về sự sắp xếp các phân tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ “tiền dược chất” bao gồm các hợp chất có các nhóm có thể chuyển hóa được *in vivo*. Nói chung, các tiền dược chất được chuyển hóa *in vivo* bằng các esteaza hoặc các cơ chế khác để hoạt hóa thuốc. Ví dụ về các tiền dược chất và việc sử dụng chúng được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (Ví dụ, tài liệu Berge và các đồng tác giả (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). Các tiền dược chất có thể được điều chế tại chỗ (*in situ*) trong quá trình tách cuối cùng và quá trình tinh chế các hợp chất, hoặc bằng cách cho các hợp chất đã tinh chế phản ứng riêng biệt ở dạng axit tự do của nó hoặc hydroxyl với tác nhân este hóa thích hợp. Các nhóm hydroxyl có thể được biến đổi thành các este thông qua việc xử lý bằng axit carboxylic. Ví dụ về các nhóm tiền dược chất bao gồm các nhóm alkyl este bậc thấp được thế và không được thế, mạch phân nhánh hoặc không phân nhánh, (ví dụ, các este của axit propionic), các alkenyl este bậc thấp, các đi-alkyl bậc thấp-amino alkyl este bậc thấp (ví dụ, dimethylaminoethyl este), các axylamino alkyl este bậc thấp (ví dụ, axetyloxymetyl este), các axyloxy alkyl este bậc thấp (ví dụ, pivaloyloxymetyl este), các aryl este (phenyl este), các aryl-alkyl este bậc thấp (ví dụ, benzyl este), các aryl và aryl-alkyl este bậc thấp được thế (ví dụ, với các nhóm thế methyl, halo, hoặc metoxy), các amit, các alkyl amit bậc thấp, các đi-alkyl amit bậc thấp, và các amit hydroxy. Các nhóm tiền dược chất được ưu tiên là các este của axit propionic và các axyl este. Sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất mà được biến đổi thành các dạng hoạt tính thông qua các cơ chế khác *in vivo*. Theo các khía cạnh, các hợp chất theo sáng chế là các tiền dược chất có các công thức ở đây.

Thuật ngữ “đối tượng” chỉ các động vật như động vật có vú, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các động vật có xương sống (ví dụ, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt và các loài tương tự. Theo một số phương án, đối tượng này là người.

Các đối tượng khi được sử dụng trong bản mô tả này, kể cả trong yêu cầu bảo hộ ở số ít có nghĩa là “một hoặc nhiều”. Do đó, ví dụ, khi đề cập đến “mẫu thử” có nghĩa bao gồm nhiều mẫu thử, trừ khi ngữ cảnh đề cập rõ ràng đến nghĩa ngược lại (ví dụ, nhiều mẫu), và các loại tương tự.

Trong toàn bộ bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ, các từ “bao gồm”, “gồm”, được sử dụng với nghĩa không bị loại trừ, trừ khi trong đó ngữ cảnh yêu cầu khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” khi đề cập đến một giá trị có nghĩa bao gồm khoảng thay đổi, theo một số phương án là $\pm 20\%$, theo một số phương án là $\pm 10\%$, theo một số phương án là $\pm 5\%$, theo một số phương án là $\pm 1\%$, theo một số phương án là $\pm 0,5\%$, và theo một số phương án là $\pm 0,1\%$ từ giá trị cụ thể, nếu các biến đổi như vậy là thích hợp để thực hiện các phương pháp được mô tả hoặc sử dụng các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Việc sử dụng thuật ngữ “chất ức chế” ở đây có nghĩa là phân tử ức chế hoạt tính để ức chế metaloenzym. Ở đây, “ức chế” có nghĩa là làm giảm hoạt tính của metaloenzym, như so sánh với hoạt tính của metaloenzym khi không có chất ức chế. Theo một số phương án, thuật ngữ “ức chế” có nghĩa làm giảm hoạt tính của metaloenzym ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 25%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, hoặc ít nhất khoảng 95%. Theo các phương án khác, ức chế có nghĩa làm giảm hoạt tính của metaloenzym đến mức nằm trong khoảng từ 5% đến 25%, từ 25% đến 50%, từ 50% đến 75%, hoặc từ 75% đến 100%. Theo một số phương án, ức chế có nghĩa làm giảm hoạt tính của metaloenzym đến mức nằm trong khoảng từ 95% đến 100%, ví dụ, giảm hoạt tính đi 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100%. Sự giảm như vậy có thể được xác định bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật khác nhau mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể nhận biết được. Các thử nghiệm cụ thể để xác định hoạt tính riêng được mô tả dưới đây.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các olefin có cấu hình hình học: “Z” chỉ cấu hình “*cis*” (cùng phía) trong khi “E” chỉ cấu hình “*trans*” (phía đối diện). Đối với việc đặt tên các tâm không đối xứng, các thuật ngữ cấu hình “*d*” và “*l*” được xác định bởi IUPAC Recommendations. Về việc sử dụng các thuật ngữ, các chất đồng phân không đối quang, raxemat, epime và chất đồng phân đối ảnh, chúng sẽ được sử dụng theo nghĩa thông thường của chúng để mô tả hóa học lập thể của các chế phẩm.

Như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả, thuật ngữ ‘R’ chỉ nhóm bao gồm C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ alkenyl hoặc C₃₋₈ alkynyl, trừ khi được nêu khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh chứa từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “alkyl bậc thấp” chỉ mạch C₁-C₆ alkyl. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *tert*-butyl, và *n*-pentyl. Các nhóm alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế halo. Ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm flometyl, điflometyl, triflometyl, brommetyl, clometyl, và 2,2,2-trifloetyl.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ chuỗi hydrocacbon không no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh, chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các nhóm alkenyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ chuỗi hydrocacbon không no mà chúng có thể là mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh, chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Các nguyên tử sp² của nhóm alkenyl hoặc sp của nhóm alkynyl có thể tùy ý là điểm nối của các nhóm alkenyl hoặc alkynyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ gốc nhóm thế -OR.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “halogen”, “hal” hoặc “halo” có nghĩa là -F, -Cl, -Br hoặc -I.

Thuật ngữ “haloalkoxy” chỉ các nhóm thế -OR trong đó R được thế hoàn toàn hoặc một phần bằng Cl, F, I hoặc Br hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ về các nhóm haloalkoxy bao gồm triflometoxy, và 2,2,2-trifloetoxi.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ các vòng hydrocacbon một vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử hoặc hệ vòng kép có từ 7-14 nguyên tử có ít nhất một vòng no hoặc có ít nhất một vòng không thơm, trong đó vòng không thơm có thể có một số mức không no. Các nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo một phương án, 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử của mỗi vòng của nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm thế. Các ví dụ đại diện của nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclobutyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “aryl” chỉ hệ vòng thơm hydrocacbon một vòng, vòng kép hoặc ba vòng. Các nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo một phương án, 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử của mỗi vòng của nhóm aryl có thể được thế bằng nhóm thế. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl, anthraxenyl, florenyl, indenyl, azulenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ hệ vòng thơm một vòng có từ 5-8 cạnh, vòng kép có từ 8-12 cạnh, hoặc ba vòng có từ 11-14 cạnh có từ 1-4 dị nguyên tử của vòng nếu là một vòng, 1-6 dị nguyên tử nếu là vòng kép, hoặc 1-9 dị nguyên tử nếu là ba vòng, các dị nguyên tử này được chọn từ O, N, hoặc S, và các nguyên tử còn lại của vòng là cacbon (có các nguyên tử hydro thích hợp trừ khi được nêu cụ thể khác). Các nhóm heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo một phương án, 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử của mỗi vòng của nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm thế. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, quinoliny, pyrazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, isoquinoliny, indazolyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl chứa nito” chỉ nhóm heteroaryl có 1-4 dị nguyên tử nito của vòng nếu là một vòng, 1-6 dị nguyên tử nito của vòng nếu là vòng kép, hoặc 1-9 dị nguyên tử nito của vòng nếu là ba vòng.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” chỉ hệ vòng không thơm một vòng có từ 3-8 cạnh, vòng kép có từ 7-12 cạnh, hoặc ba vòng có từ 10-14 cạnh chứa 1-3 dị nguyên tử nếu là một vòng, 1-6 dị nguyên tử nếu là vòng kép, hoặc 1-9 dị nguyên tử nếu là ba vòng, các dị nguyên tử này được chọn từ O, N, S, B, P hoặc Si, trong đó hệ vòng không thơm là no hoàn toàn. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo một phương án, 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử của mỗi vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể được thế bằng nhóm thế. Các ví dụ đại diện cho nhóm heteroxycloalkyl bao gồm piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranlyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,3-dioxolan, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothienyl, thiirenlyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylamino” chỉ nhóm thế amino còn được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl. Thuật ngữ “aminoalkyl” chỉ nhóm thế alkyl còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino. Thuật ngữ “hydroxyalkyl” hoặc “hydroxylalkyl” chỉ nhóm thế alkyl còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Phần alkyl hoặc aryl của alkylamino, aminoalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl, mercaptoalkoxy, sunfonylalkyl, sunfonylaryl, alkylcacbonyl, và alkylcacbonylalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Các axit và bazơ được sử dụng trong các phương pháp ở đây được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất xúc tác axit là chất hóa học bất kỳ về bản chất có tính axit, các chất xúc tác axit có thể là vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit sunfuric, axit nitric, nhôm trichlorua) hoặc hữu cơ (ví dụ, axit camphorsunfonic, axit *p*-toluensunfonic, axit axetic, yterbi triflat). Các axit được sử dụng với lượng xúc tác hoặc theo tỷ lệ để thúc đẩy phản ứng hóa học. Các bazơ là các chất hóa học bản chất có tính bazơ, các bazơ này có thể là vô cơ (ví dụ, natri bicarbonat, kali hydroxit) hoặc hữu cơ (ví dụ, trietylamin, pyridin). Các bazơ được sử dụng với lượng xúc tác hoặc theo tỷ lệ để thúc đẩy phản ứng hóa học.

Các chất alkyl hóa là chất phản ứng bất kỳ có khả năng thực hiện phản ứng alkyl hóa nhóm chức tại chỗ (ví dụ, nguyên tử oxy của rượu của nhóm amino). Các chất alkyl

hóa được biết trong lĩnh vực này, bao gồm các chất tham khảo được đề cập trong bản mô tả này, và bao gồm các alkyl halogenua (ví dụ, metyl iodua, benzyl bromua hoặc clorua), các alkyl sunfat (ví dụ, metyl sunfat), hoặc các tổ hợp nhóm rời chuyển alkyl khác đã được biết trong lĩnh vực này. Các nhóm rời chuyển là các nhóm bền bất kỳ có thể tách ra khỏi phân tử trong phản ứng (ví dụ, phản ứng loại bỏ, phản ứng thế) và được biết trong lĩnh vực này, bao gồm các hợp chất tham khảo được nêu trong bản mô tả này, và bao gồm các halogenua (ví dụ, I-, Cl-, Br-, F-), hydroxy, alkoxy (ví dụ, -OMe, -O-*t*-Bu), các anion axyloxy (ví dụ, -OAc, -OC(O)CF₃), các sunfonat (ví dụ, mesyl, tosyl), các axetamit (ví dụ, -NHC(O)Me), các cacbamat (ví dụ, N(Me)C(O)O-*t*-Bu), các photphonat (ví dụ, -OP(O)(OEt)₂), nước hoặc các rượu (các điều kiện protic), và các nhóm tương tự.

Theo một số phương án, các nhóm thế trên nhóm bất kỳ (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl) có thể ở nguyên tử bất kỳ trong nhóm đó, trong đó nhóm bất kỳ có thể được thế (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl) có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau), mỗi nhóm thay thế nguyên tử hydro. Ví dụ về các nhóm thế thích hợp bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl, halogen, haloalkyl, xyano, nitro, alkoxy, aryloxy, hydroxyl, hydroxylalkyl, oxo (ví dụ, cacbonyl), cacboxyl, formyl, alkylcacbonyl, alkylcacbonylalkyl, alkoxycacbonyl, alkylcacbonyloxy, aryloxycacbonyl, heteroaryloxy, heteroaryloxycacbonyl, thio, mercapto, mercaptoalkyl, arylsunfonyl, amino, aminoalkyl, dialkylamino, alkylcacbonylamino, alkylaminocacbonyl, alkoxycacbonylamino, alkylamino, arylamino, diarylamino, alkylcacbonyl, hoặc aryl được thế arylamino; arylalkylamino, aralkylaminocacbonyl, amido, alkylaminosunfonyl, arylaminosunfonyl, dialkylaminosunfonyl, alkylsunfonylamino, arylsunfonylamino, imino, carbamido, cacbamyl, thioureido, thioxyanato, sunfoamido, sunfonylalkyl, sunfonylaryl, mercaptoalkoxy, *N*-hydroxyamidinyl, hoặc *N'*-aryl, *N'*-hydroxyamidinyl.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hóa học. Các phương pháp để tối ưu hóa các điều kiện của phản ứng, nếu cần làm giảm thiểu các sản phẩm phụ cạnh tranh, đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Quá trình tối ưu hóa phản ứng và quy mô có thể sử dụng một cách thuận lợi thiết bị tổng hợp song song tốc độ cao và các thiết bị vi phản ứng được kiểm soát bằng máy tính (ví dụ, trong tài liệu *Design and Optimization in Organic Synthesis*, xuất bản lần 2, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K và các đồng tác giả, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004, 43, 406; và các tài liệu tham khảo ở đây). Các sơ đồ phản ứng và các hướng dẫn bổ sung có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định bằng cách sử dụng các phần mềm cơ sở dữ liệu có thể tra cứu cấu trúc có sẵn trên thị trường, ví dụ xem SciFinder® (Chemical Abstracts Service (CAS®) chi nhánh của American Chemical Society) và CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), hoặc bằng cách tra

cứu các từ khóa thích hợp bằng cách sử dụng các công cụ tra cứu trên internet như Google® hoặc các cơ sở dữ liệu từ khóa chẳng hạn như cơ sở dữ liệu văn bản của Cơ quan Sáng chế và Nhãn hiệu Mỹ (US Patent and Trademark Office).

Các hợp chất ở đây cũng có thể chứa các liên kết (ví dụ, các liên kết cacbon-cacbon) trong đó sự quay liên kết bị giới hạn quanh liên kết cụ thể đó, ví dụ, việc giới hạn được tạo ra do sự có mặt của vòng hoặc liên kết đôi. Do đó, tất cả các chất đồng phân *cis/trans* và *E/Z* rõ ràng là bao gồm trong sáng chế. Các hợp chất ở đây cũng có thể có ở các dạng đa hình; trong các ví dụ như vậy, sáng chế rõ ràng bao gồm tất cả các dạng đa hình của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, thậm chí khi chỉ có một dạng đa hình xuất hiện. Sáng chế rõ ràng là bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân như vậy của các hợp chất ở đây. Tất cả các dạng tinh thể và đa hình của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này rõ ràng là bao gồm trong sáng chế. Sáng chế cũng bao hàm các phần chiết và các phân đoạn chứa các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ các chất đồng phân có ý bao gồm các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân vùng, các chất đồng phân cấu trúc, các chất đồng phân quay, các chất đa hình, và các chất tương tự. Đối với các hợp chất chứa một hoặc nhiều tâm lập thể, ví dụ, các hợp chất không đối xứng, các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện với hợp chất giàu chất đồng phân đối ảnh, racemat, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

Ưu tiên, các hợp chất giàu chất đồng phân đối ảnh có lượng chất đồng phân đối ảnh là 50% hoặc lớn hơn, ưu tiên hợp chất này có lượng chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, hoặc 99% hoặc lớn hơn. Theo các phương án được ưu tiên, chỉ một chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của hợp chất không đối xứng theo sáng chế được cung cấp cho các tế bào hoặc đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất trong các quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I (hoặc có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây) như được mô tả ở đây. Phương án khác là phương pháp điều chế hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây bằng cách sử dụng bất kỳ một, hoặc tổ hợp của các phản ứng được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp này có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chất trung gian hoặc chất phản ứng hóa học được mô tả trong bản mô tả này.

Các phương pháp điều trị

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chỉnh hoạt tính của metaloenzym của tế bào ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng tiếp xúc với hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ có công thức bất kỳ ở đây), với lượng và dưới các điều kiện đủ để điều chỉnh hoạt tính của metaloenzym.

Theo một phương án, sự điều chỉnh này là sự ức chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có khả năng mắc bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra, bao gồm việc cho đối

tượng sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ có công thức bất kỳ ở đây) hoặc được phẩm hoặc chế phẩm nông nghiệp chứa hợp chất này.

Theo các khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có khả năng mắc bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra, trong đó đối tượng được xác định là cần điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) hoặc được phẩm hoặc chế phẩm nông nghiệp chứa hợp chất này, như vậy đối tượng được điều trị chứng rối loạn có liên quan.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh, chứng rối loạn hoặc triệu chứng của nó, trong đó chứng rối loạn là bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh viêm hoặc bệnh lây nhiễm. Theo các phương án khác, bệnh, chứng rối loạn hoặc triệu chứng của nó là bệnh chuyển hóa, bệnh về mắt, bệnh ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), bệnh về tiết niệu, hoặc bệnh dạ dày ruột. Theo một số phương án, bệnh là bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, bệnh lây nhiễm nấm toàn thân, bệnh lây nhiễm nấm kết cấu da, bệnh lây nhiễm nấm niêm mạc, và bệnh nấm móng.

Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú, tốt hơn là động vật có xương sống hoặc người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp được mô tả trên đây, trong đó lượng hữu hiệu hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) được mô tả trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp được mô tả trên đây, trong đó hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) được sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong não thất, theo đường miệng hoặc sử dụng khu trú.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp được mô tả trên đây, trong đó hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Theo phương án khác nữa, thuốc chữa bệnh bổ sung là thuốc chống ung thư, thuốc kháng nấm, thuốc tim mạch, thuốc kháng viêm, thuốc hóa trị liệu, tác nhân chống tạo mạch, tác nhân độc tế bào, tác nhân chống tăng sinh, tác nhân chữa bệnh chuyển hóa, thuốc chữa bệnh ở mắt, thuốc chữa bệnh ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), thuốc chữa bệnh về tiết niệu, hoặc thuốc chữa bệnh ở dạ dày ruột.

Mục đích khác của sáng chế là việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) để bào chế thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra. Mục đích khác của sáng chế là việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ

ở đây) để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra. Mục đích khác của sáng chế là việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) để sản xuất chế phẩm nông nghiệp để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra trong sản xuất nông nghiệp hoặc môi trường nông nghiệp.

Dược phẩm

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây) và chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm còn chứa tác nhân chữa bệnh bổ sung. Theo phương án khác nữa, tác nhân chữa bệnh bổ sung là tác nhân chữa ung thư, tác nhân kháng nấm, tác nhân tim mạch, tác nhân kháng viêm, tác nhân hóa trị liệu, tác nhân chống tạo mạch, tác nhân độc tế bào, tác nhân chống tăng sinh, tác nhân chữa bệnh chuyển hóa, thuốc chữa bệnh ở mắt, thuốc chữa bệnh ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), thuốc chữa bệnh về tiết niệu, hoặc thuốc chữa bệnh ở dạ dày ruột non.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit thuốc chứa lượng hữu hiệu hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây), ở dạng liều đơn vị, cùng với hướng dẫn để đưa hợp chất vào đối tượng mắc hoặc có khả năng mắc bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra, bao gồm bệnh ung thư, khối u rắn, bệnh tim mạch, bệnh viêm, bệnh lây nhiễm. Theo các phương án khác, bệnh, chứng rối loạn hoặc triệu chứng của nó là bệnh chuyển hóa, bệnh về mắt, bệnh ở hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), bệnh về tiết niệu, hoặc bệnh ở dạ dày ruột non.

Thuật ngữ “các muối dược dụng” hoặc “chất mang dược dụng” có nghĩa bao gồm các muối của các hoạt chất mà chúng được điều chế với các axit hoặc bazơ tương đối không độc, phụ thuộc vào các nhóm thế cụ thể trên các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Nếu các hợp chất theo sáng chế chứa các chức tính axit nhẹ, có thể thu được các muối cộng bazơ bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng vừa đủ bazơ cần thiết, trong dung môi trơ nguyên chất hoặc thích hợp. Ví dụ về các muối cộng bazơ dược dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amino hữu cơ, hoặc magiê, hoặc muối tương tự. Nếu các hợp chất theo sáng chế chứa các chức tính bazơ nhẹ, có thể thu được các muối cộng axit bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng vừa đủ axit cần thiết, trong dung môi nguyên chất hoặc trơ thích hợp. Ví dụ về các muối cộng axit dược dụng bao gồm các phương pháp được tạo ra từ các axit vô cơ như axit clohydric, bromhydric, nitric, cacbonic, monohydrocacbonic, photphoric, monohydrophotphoric, dihydrophotphoric, sunfuric, monohydrosunfuric, hydroiodic, hoặc axit photphorous và các axit tương tự, cũng như các muối được tạo ra từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phthalic, benzensunfonic, *p*-tolylsunfonic,

xitric, tartaric, metansunfonic, và các nhóm tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các muối của axit amino như arginat và các nhóm tương tự, và các muối của các axit hữu cơ như các axit glucuronic hoặc galactunoric và các nhóm tương tự (ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.* 1997, 66, 1-19). Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế chứa cả chức axit và bazơ làm cho các hợp chất có thể biến đổi thành các muối cộng axit hoặc bazơ. Các chất mang được dụng khác được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là thích hợp theo sáng chế.

Các dạng trung tính của các hợp chất có thể được tái tạo lại bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách nguyên liệu ban đầu theo cách thông thường. Dạng ban đầu của hợp chất khác với các dạng muối khác nhau ở một số tính chất vật lý, như độ tan trong dung môi phân cực, tuy nhiên theo cách khác, các muối là tương đương với dạng ban đầu của hợp chất theo các mục đích của sáng chế.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề xuất các hợp chất có dạng tiền dược chất. Các tiền dược chất của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là các hợp chất dễ dàng chịu các thay đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các tiền dược chất có thể được biến đổi thành các hợp chất theo sáng chế bằng các phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường *ex vivo*. Ví dụ, các tiền dược chất có thể được biến đổi từ từ thành các hợp chất theo sáng chế khi được đặt trong vật chứa dạng miếng dán qua da với enzym hoặc chất phản ứng hóa học thích hợp.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng không tạo solvat cũng như các dạng tạo solvat, bao gồm các dạng hydrat. Nói chung, các dạng solvat tương đương với các dạng không tạo solvat và cũng bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng đa tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương đối với các sử dụng được dự tính của sáng chế và cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm, chứa lượng hữu hiệu hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và chất mang được dụng. Theo một phương án, hợp chất được đưa vào đối tượng bằng cách sử dụng thuốc được dụng, ví dụ, thuốc được dụng tạo ra sự phân phối hợp chất vào đối tượng được duy trì ít nhất 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ, một tuần, hai tuần, ba tuần, hoặc bốn tuần sau khi thuốc được dụng được đưa vào đối tượng.

Các mức liều thực tế và tiến trình cung cấp hoạt chất trong dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi sao cho đạt được lượng hoạt chất mà có tác dụng đạt được đáp ứng chữa bệnh mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm và đường dùng thuốc cụ thể, mà không gây độc (hoặc gây độc đến mức không chấp nhận được) cho bệnh nhân.

Khi sử dụng, ít nhất một hợp chất theo sáng chế được đưa vào với lượng hữu hiệu dược lý vào đối tượng cần sử dụng trong chất mang được dụng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, hoặc trong não thất hoặc bằng cách dùng qua đường miệng hoặc sử dụng

khu trú. Theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với thuốc khác thứ hai. Thuật ngữ “kết hợp với” có nghĩa là cùng với, hầu như đồng thời hoặc liên tiếp. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cấp tính. Do đó, hợp chất theo sáng chế cũng được sử dụng trong thời gian điều trị ngắn, như từ 1 ngày đến 1 tuần. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong quãng thời gian dài để cải thiện các chứng rối loạn mạn tính, ví dụ, trong khoảng một tuần đến vài tháng tùy thuộc vào tình trạng bệnh cần điều trị.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu được lý” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế, đủ lớn để biến đổi tích cực đáng kể tình trạng bệnh cần điều trị, nhưng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng (ở tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp), trong phạm vi đánh giá y khoa có cơ sở. Lượng hữu hiệu được lý của hợp chất theo sáng chế sẽ thay đổi phụ thuộc vào mục đích cụ thể cần đạt được, độ tuổi và tình trạng vật lý của bệnh nhân cần điều trị, mức độ của bệnh tiềm ẩn, thời gian điều trị, bản chất của liệu pháp hiện hành và hợp chất cụ thể được sử dụng. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho trẻ em hoặc trẻ sơ sinh sẽ giảm một cách thích hợp theo đánh giá y khoa có cơ sở. Do đó, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế sẽ là lượng tối thiểu mà sẽ tạo ra được tác dụng mong muốn.

Ưu điểm thực tế được quyết định theo sáng chế là hợp chất có thể được sử dụng theo cách thích hợp như tiêm trong tĩnh mạch, trong bắp thịt, dưới da, dùng qua đường miệng hoặc tiêm trong não thất hoặc sử dụng khu trú, như dạng kem hoặc gel. Tùy thuộc vào đường dùng thuốc, các hoạt chất bao gồm hợp chất theo sáng chế có thể được yêu cầu phải bao bằng vật liệu để bảo vệ hợp chất khỏi tác động của các enzym, axit và các điều kiện tự nhiên khác mà có thể làm mất hoạt tính của hợp chất. Để sử dụng hợp chất theo sáng chế theo đường dùng thuốc khác với dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất có thể được bao hoặc sử dụng cùng với vật liệu ngăn ngừa sự bất hoạt.

Hợp chất có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa hoặc trong bụng. Các thể phân tán cũng có thể được điều chế, ví dụ, trong glyxerol, các polyetylen glycol lỏng, và các hỗn hợp của chúng, và trong dầu.

Một số ví dụ về các hợp chất mà chúng có thể dùng làm chất mang được như các đường, ví dụ lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các chất dẫn xuất của nó như natri cacboxymetylxenluloza, etylxenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; malt; gelatin; bột talc; các axit stearic; magiê stearat; canxi sunfat; các dầu thực vật, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hướng dương, dầu oliu, dầu ngô và dầu ca cao; các polyol như propylen glycol, glyxerin, sorbitol, manitol, và polyetylen glycol; thạch; các axit alginic; nước không chứa pyrogen; nước muối đẳng trương; và dung dịch đệm phosphat; bột sữa gầy; cũng như các hợp chất không độc tương thích khác được sử dụng trong các dược phẩm như Vitamin C, estrogen và *Echinacea*. Các chất thấm ướt và các chất làm trượt như natri lauryl sunfat, cũng như các chất màu, các

chất tạo mùi, các chất làm trượt, các tá dược, các chất tạo viên, các chất ổn định, các chất chống oxi hóa và các chất bảo quản, cũng có thể có mặt. Các chất hòa tan cũng có thể được sử dụng trong dược phẩm, ví dụ bao gồm cremaphor và các beta-xyclodextrin.

Dược phẩm chứa các hoạt chất là đối tượng được bọc lộ theo sáng chế (hoặc các tiền dược chất của chúng) có thể được sản xuất bằng các phương pháp trộn thông thường, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tạo bột mịn, tạo nhũ tương, bao nang, các quá trình tạo băng hoặc đông lạnh. Các chế phẩm cũng có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, tá dược hoặc chất trợ giúp được chấp nhận về sinh lý mà chúng hỗ trợ quá trình xử lý các hoạt chất thành các chế phẩm mà có thể được sử dụng làm dược phẩm.

Dược phẩm chứa đối tượng được bọc lộ theo sáng chế có thể có dạng thích hợp để sử dụng chính thức theo đường dùng bất kỳ, bao gồm, ví dụ, dùng khu trú, dùng qua mắt, qua miệng, trong má, toàn thân, qua mũi, tiêm, qua da, qua trực tràng, qua âm đạo, và các đường dùng tương tự, hoặc dạng thích hợp để sử dụng bằng cách xông hoặc bơm khí.

Để sử dụng khu trú, (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, gel, thuốc mỡ, kem, dung dịch huyền phù và các dạng tương tự.

Các thuốc dùng toàn thân bao gồm các phương pháp được tạo ra để sử dụng, ví dụ, tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong não tủy hoặc trong bụng, cũng như các loại được thiết kế để dùng qua da, qua màng nhầy, niêm mạc, qua miệng, hoặc sử dụng trong phổi.

Các chế phẩm dùng để tiêm bao gồm các huyền phù, dung dịch và nhũ tương tiệt trùng chứa (các) hoạt chất trong nước hoặc trong các tá dược chứa dầu. Các chế phẩm cũng có thể chứa các tác nhân bào chế thuốc, như các tác nhân tạo nhũ tương, tác nhân làm ổn định và/hoặc tác nhân tạo thể phân tán. Các thuốc để tiêm có thể có dạng liều đơn vị (ví dụ, trong các ống thuốc hoặc các hộp chứa đa liều) và cũng có thể còn chứa chất bảo quản.

Theo cách khác, thuốc tiêm có thể được tạo ra ở dạng bột để hoàn nguyên trước khi sử dụng với tá dược thích hợp, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở nước tinh khiết không chứa pyrogen, chất đệm, dung dịch dextroza, và các tá dược tương tự. Đến cuối cùng, (các) hoạt chất có thể được làm khô bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như lạnh đông, và hoàn nguyên trước khi sử dụng.

Để sử dụng qua niêm mạc, các chất tăng thấm thích hợp với màng chặn để thấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Các chất tăng thấm như vậy đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để sử dụng theo đường miệng, dược phẩm có thể có dạng, ví dụ, viên thuốc hình thoi, viên nén hoặc viên nang được điều chế bằng các phương pháp thông thường với các tá dược được dùng như các tác nhân kết nối (ví dụ, tinh bột ngô đã được gelatin hóa trước, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl methylxenluloza); các chất độn (ví dụ, lactoza,

xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); các chất làm trượt (ví dụ, magiê stearat, bột talc hoặc silic oxit); các chất làm rã (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc natri starch glycolat); hoặc các chất thấm ướt (ví dụ, natri lauryl sunfat). Viên nén có thể được bao bằng các phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực với, ví dụ, đường hoặc các chất bao ruột.

Các chế phẩm dạng lỏng để sử dụng theo đường miệng có thể có dạng, ví dụ, cồn thuốc, dung dịch, xi rô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể có dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng như vậy có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường với các chất phụ gia được dụng chẳng hạn như các tác nhân tạo huyền phù (ví dụ, xi rô sorbitol, các chất dẫn xuất xenluloza hoặc các chất béo ăn được đã hydro hóa); các chất nhũ hóa (ví dụ, lecitin hoặc acacia); các tá dược không chứa nước (ví dụ, dầu quả hạnh, các este chứa dầu, rượu etylic hoặc các dầu thực vật được phân đoạn); và các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl *p*-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic). Các chế phẩm này cũng có thể chứa các muối đệm, các chất bảo quản, các chất tạo hương, các chất tạo màu và làm ngọt nếu thích hợp.

Các chế phẩm để sử dụng theo đường miệng có thể được bào chế một cách thích hợp để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát hoạt chất hoặc tiền dược chất, như đã được biết rõ.

Để sử dụng trong miệng, các chế phẩm có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được bào chế theo cách thông thường.

Để sử dụng qua trực tràng và âm đạo, (các) hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch (để thụt tháo), viên đạn, hoặc thuốc mỡ chứa các bazơ dùng làm viên đạn thông thường, như bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Để sử dụng qua mũi hoặc bằng cách hít hoặc xịt vào, (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất có thể được phân phối một cách thích hợp ở dạng phun sol khí từ các hộp có nén áp suất hoặc ống phun có sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclođiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, flocacbon, cacbon đioxit hoặc các khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí nén áp suất, liều đơn vị có thể được xác định bằng cách tạo ra van để phân phối lượng đã được định lượng. Viên nang và ống nhỏ (cartridge) để sử dụng trong ống hít hoặc bình xịt (ví dụ, các viên nang và các ống nhỏ chứa gelatin) có thể được bào chế có chứa hỗn hợp bột gồm hợp chất này và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Ví dụ cụ thể về hỗn hợp dạng huyền phù chứa nước thích hợp để sử dụng qua đường mũi bằng cách sử dụng các thiết bị xịt mũi có bán trên thị trường bao gồm các thành phần sau: hoạt chất hoặc tiền dược chất (0,5-20mg/mL); benzalkonium clorua (0,1-0,2mg/mL); polysorbat 80 (TWEEN® 80; 0,5-5mg/mL); cacboxymetylxenluloza natri hoặc xenluloza vi tinh thể (1-15mg/mL); phenyletanol (1-4mg/mL); và dextroza (20-50mg/mL). Độ pH

của dịch huyền phù cuối có thể được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 5 đến 7, với độ pH khoảng 5,5 là thông dụng.

Để sử dụng qua mắt, (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, và các dạng tương tự, thích hợp để sử dụng cho mắt. Các tá dược khác nhau thích hợp để đưa các hợp chất vào mắt đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ không giới hạn cụ thể được mô tả trong Patent Mỹ số 6,261,547; Patent Mỹ số 6,197,934; Patent Mỹ số 6,056,950; Patent Mỹ số 5,800,807; Patent Mỹ số 5,776,445; Patent Mỹ số 5,698,219; Patent Mỹ số 5,521,222; Patent Mỹ số 5,403,841; Patent Mỹ số 5,077,033; Patent Mỹ số 4,882,150; và Patent Mỹ số 4,738,851.

Để phân phối kéo dài, (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm giải phóng chậm để sử dụng bằng cách cấy hoặc tiêm trong cơ. Hoạt chất có thể được bào chế với các vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ, dạng nhũ tương trong dầu được chấp nhận) hoặc các nhựa trao đổi ion, hoặc các chất dẫn xuất tan từ từ, ví dụ, như muối tan từ từ. Theo cách khác, các hệ phân phối qua da được sản xuất như đĩa hoặc miếng dán mà chúng giải phóng từ từ (các) hoạt chất để hấp thụ qua da được sử dụng. Đối với hệ này, các chất tăng thấm có thể được sử dụng để tăng cường sự thẩm thấu qua da của (các) hoạt chất. Các miếng dán qua da thích hợp được mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 5,407,713; Patent Mỹ số 5,352,456; Patent Mỹ số 5,332,213; Patent Mỹ số 5,336,168; Patent Mỹ số 5,290,561; Patent Mỹ số 5,254,346; Patent Mỹ số 5,164,189; Patent Mỹ số 5,163,899; Patent Mỹ số 5,088,977; Patent Mỹ số 5,087,240; Patent Mỹ số 5,008,110; và Patent Mỹ số 4,921,475, mỗi tài liệu này được kết hợp vào đây để tham khảo.

Theo cách khác, các hệ phân phối được có thể được sử dụng. Các liposom và các nhũ tương là ví dụ về các tá dược phân phối đã được biết rõ mà có thể được sử dụng để phân phối (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất. Một số dung môi hữu cơ như dimethylsulfoxide (DMSO) cũng có thể được sử dụng.

Khi cần, dược phẩm có thể có dạng gói hoặc thiết bị phân tán có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa (các) hoạt chất. Gói này có thể, ví dụ, bao gồm gói bằng lá kim loại hoặc nhựa, chẳng hạn như gói dạng phòng. Gói hoặc thiết bị phân tán có thể đi kèm với tờ hướng dẫn sử dụng.

(Các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất chứa đối tượng được bộc lộ theo sáng chế, hoặc các chế phẩm của chúng, sẽ thường được sử dụng với lượng có tác dụng đạt được kết quả dự định, ví dụ lượng có tác dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cụ thể cần điều trị. (Các) hợp chất có thể được sử dụng để chữa bệnh để đạt được tác dụng chữa bệnh hoặc phòng ngừa để đạt được tác dụng phòng ngừa. Tác dụng chữa bệnh có nghĩa là loại bỏ hoặc cải thiện chứng rối loạn tiềm ẩn cần điều trị và/hoặc loại bỏ hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến chứng rối loạn tiềm ẩn để cho bệnh nhân thông báo có sự cải thiện về cảm giác và tình trạng bệnh, tuy nhiên bệnh nhân có thể vẫn chịu đau bởi chứng rối loạn tiềm ẩn. Ví dụ, việc sử dụng hợp chất cho bệnh nhân mắc bệnh dị ứng tạo ra tác

dụng chữa bệnh không chỉ khi phản ứng dị ứng tiềm ẩn bị loại bỏ hoặc được cải thiện, mà còn khi bệnh nhân thông báo có sự giảm mức độ và sự kéo dài triệu chứng liên quan đến dị ứng sau khi phơi nhiễm với chất gây dị ứng. Ví dụ khác, tác dụng chữa bệnh trong trường hợp bệnh hen bao gồm cải thiện về hô hấp sau khi cơn hen tấn công, hoặc cải thiện về tần suất và mức độ của các cơn hen. Tác dụng chữa bệnh cũng bao gồm tạm dừng hoặc làm chậm tiến triển của bệnh, cho dù có cải thiện được hay không.

Để sử dụng phòng ngừa, hợp chất này có thể được sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển một trong số các bệnh được mô tả trên đây. Bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh có thể là bệnh nhân có các đặc điểm đặt bệnh nhân này vào nhóm các bệnh nhân có nguy cơ được chỉ định, như được xác định bởi chuyên gia y tế hoặc nhóm chuyên gia thích hợp. Bệnh nhân có nguy cơ cũng có thể là bệnh nhân thường hoặc thường xuyên trong tình trạng có thể phát triển bệnh tiềm ẩn có thể được điều trị bằng cách sử dụng các chất ức chế metaloenzym theo sáng chế. Nói cách khác, bệnh nhân có nguy cơ là người thường hoặc thường xuyên bị phơi nhiễm với bệnh hoặc các tình trạng gây bệnh hoặc có thể bị phơi nhiễm sâu trong khoảng thời gian giới hạn. Theo cách khác, việc sử dụng phòng ngừa có thể được áp dụng để tránh sự tấn công của các triệu chứng ở bệnh nhân được chẩn đoán tiềm ẩn chứng rối loạn.

Lượng hợp chất được sử dụng sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, ví dụ bao gồm các chỉ định bệnh cụ thể cần điều trị, đường dùng, cho dù tác dụng mong muốn là phòng ngừa hay chữa bệnh, mức độ của chỉ định bệnh cần điều trị và độ tuổi và thể trọng của bệnh nhân, độ sinh khả dụng của hoạt chất cụ thể, và các yếu tố tương tự. Việc quyết định liều lượng có tác dụng là đã biết rõ trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các liều lượng có tác dụng có thể được ước tính ban đầu từ các thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, liều khởi đầu để sử dụng cho động vật có thể được bào chế để đạt được nồng độ của hoạt chất trong máu lưu thông hoặc huyết thanh bằng hoặc cao hơn IC_{50} của hợp chất cụ thể được đo bởi thử nghiệm *in vitro*, chẳng hạn như MIC nấm *in vitro* hoặc nồng độ diệt nấm tối thiểu (minimal fungicidal concentration - MFC) và các thử nghiệm *in vitro* được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Việc tính toán các liều lượng để đạt được các nồng độ trong máu lưu thông hoặc huyết thanh như vậy có tính đến đến độ sinh khả dụng của hợp chất cụ thể là thuộc khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem hướng dẫn trong tài liệu Fingl & Woodbury, "General Principles," In: *Goodman and Gilman's Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Chương 1, pp. 1-46, xuất bản lần thứ 12, McGraw-Hill Professional.

Các liều lượng khởi đầu cũng có thể được ước tính từ các dữ liệu *in vivo*, chẳng hạn như các mô hình động vật. Các mô hình động vật hữu ích để kiểm tra hiệu quả của các hợp chất để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh khác nhau được mô tả trên đây đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các lượng liều dùng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 hoặc 0,001 hoặc 0,01mg/kg/ngày đến 100mg/kg/ngày, tuy nhiên có thể cao hơn hoặc thấp hơn, tùy thuộc vào các yếu tố khác như hoạt tính của hợp chất, độ sinh khả dụng của hợp chất, đường dùng, và các yếu tố khác nhau như được mô tả trên đây. Lượng liều dùng và khoảng liều có thể được điều chỉnh riêng lẻ để tạo ra (các) hợp chất trong huyết thanh đủ để duy trì tác dụng chữa bệnh hoặc phòng ngừa. Trong trường hợp sử dụng khu trú hoặc hấp thu chọn lọc, chẳng hạn như sử dụng khu trú cục bộ, nồng độ khu trú có tác dụng của (các) hoạt chất không thể liên quan đến nồng độ trong huyết thanh. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể tối ưu hóa các liều lượng khu trú có hiệu quả mà không cần thử nghiệm quá mức.

(Các) hợp chất có thể được sử dụng một lần một ngày, một vài hoặc vài lần một ngày, hoặc thậm chí nhiều lần mỗi ngày, tùy thuộc vào chỉ định cần điều trị và quyết định của bác sĩ kê đơn, trong số các yếu tố khác.

Ưu tiên, (các) hợp chất sẽ tạo ra tác dụng chữa bệnh hoặc phòng ngừa mà không gây ra độc tính đáng kể. Độc tính của (các) hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các quy trình được phẩm tiêu chuẩn. Tỷ lệ liều lượng giữa độc tính và tác dụng chữa bệnh (hoặc phòng ngừa) là chỉ số điều trị. (Các) hợp chất thể hiện các chỉ số điều trị cao được ưu tiên.

Việc liệt kê lại danh sách các nhóm hóa học trong định nghĩa bất kỳ về các biến trong bản mô tả này bao gồm các định nghĩa của biến đó dưới dạng một nhóm bất kỳ hoặc tổ hợp của các nhóm được liệt kê. Việc liệt kê lại một phương án đối với một biến trong bản mô tả này bao gồm phương án đó là một phương án bất kỳ hoặc sự kết hợp với các phương án bất kỳ khác hoặc các phần của nó. Việc liệt kê lại phương án trong bản mô tả này bao gồm phương án đó là một phương án bất kỳ hoặc sự kết hợp với các phương án bất kỳ khác hoặc các phần của nó.

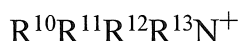
Ứng dụng trong nông nghiệp

Các hợp chất có công thức I có thể được bào chế thành các muối cộng axit được chấp nhận dùng trong nông nghiệp. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế, chức amin có thể tạo thành muối với axit clohydric, bromhydric, sunfuric, photphoric, axetic, benzoic, xitric, malonic, salixylic, malic, fumaric, oxalic, succinic, tartaric, lactic, gluconic, ascorbic, maleic, aspartic, benzensunfonic, metansunfonic, etansunfonic, hydroxymetansunfonic, và hydroxyetansunfonic. Ngoài ra, ví dụ không làm giới hạn sáng chế, chức axit có thể tạo thành muối bao gồm các muối được tạo ra từ kim loại kiềm và kiềm thổ và các muối được tạo ra từ amoniac và các amin. Ví dụ về các cation được ưu tiên bao gồm natri, kali, và magiê.

Các hợp chất có công thức I có thể được bào chế thành các chất dẫn xuất muối. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế, chất dẫn xuất muối có thể được điều chế bằng cách cho

bazơ tự do tiếp xúc với lượng axit mong muốn vừa đủ để tạo ra muối. Bazơ tự do có thể được tái tạo lại bằng cách xử lý muối bằng dung dịch nước bazơ loãng như dung dịch natri hydroxit loãng (NaOH), kali cacbonat, amoniac, và natri bicacbonat. Ví dụ, trong nhiều trường hợp, thuốc trừ sâu, như 2,4-D, được tạo ra tan nhiều trong nước hơn bằng cách biến đổi nó thành muối dimetylamin.

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



trong đó mỗi R^{10} , R^{11} , R^{12} và R^{13} , độc lập là hydro hoặc C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} alkenyl hoặc C_3 - C_{12} alkynyl, mỗi nhóm này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkylthio hoặc phenyl, sao cho R^{10} , R^{11} , R^{12} và R^{13} tương thích về lập thể. Ngoài ra, hai nhóm bất kỳ trong số R^{10} , R^{11} , R^{12} và R^{13} kết hợp với nhau có thể là nhóm hai chức béo có chứa từ một đến mười hai nguyên tử cacbon và nhiều hơn hai nguyên tử oxi hoặc lưu huỳnh. Các muối của các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức I bằng hydroxit kim loại, chẳng hạn như natri hydroxit, bằng amin, chẳng hạn như amoniac, trimetylamin, dietanolamin, 2-methylthiopropylamin, bisalylamin, 2-butoxyetylamin, morpholin, xyclododexylamin, hoặc benzylamin hoặc bằng tetraalkylamoni hydroxit, chẳng hạn như tetrametylamoni hydroxit hoặc cholin hydroxit. Các muối amin thường là các dạng được ưu tiên của các hợp chất có công thức I do chúng tan trong nước và có thể dùng để điều chế các chế phẩm diệt cỏ nền nước mong muốn.

Các hợp chất và các chế phẩm ở đây có thể được sử dụng trong các phương pháp điều chỉnh hoạt tính của metaloenzym trong vi sinh vật trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất ở đây tiếp xúc với cây trồng (ví dụ, hạt giống, cây giống, cỏ, cỏ dại, hạt). Các hợp chất và các chế phẩm ở đây có thể được sử dụng để điều trị cho cây trồng, cánh đồng hoặc khu vực trồng trọt khác (ví dụ, làm thuốc diệt cỏ, thuốc trừ sâu, các chất điều hòa sinh trưởng, v.v..) bằng cách cung cấp hợp chất hoặc chế phẩm (ví dụ, cho tiếp xúc, bón, phun, phun sương, phun tạo bụi, v.v..) lên đối tượng cây trồng, cánh đồng hoặc khu vực trồng trọt khác. Việc sử dụng này có thể là trước hoặc sau khi xuất hiện bệnh. Việc sử dụng này có thể theo chế độ điều trị hoặc phòng ngừa.

Một khía cạnh của sáng chế là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn nấm trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất (hoặc chế phẩm) có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây tiếp xúc với cây trồng. Khía cạnh khác là phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự sinh trưởng của nấm trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất (hoặc chế phẩm) có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây tiếp xúc với cây trồng. Khía cạnh khác là phương pháp ức chế các vi sinh vật trong hoặc trên

cây trồng bao gồm việc cho hợp chất (hoặc chế phẩm) có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây tiếp xúc với cây trồng.

Các hợp chất và các chế phẩm ở đây có thể được sử dụng trong các phương pháp phòng ngừa hoặc kiểm soát các bệnh do mầm bệnh gây trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất ở đây tiếp xúc với cây trồng (ví dụ, hạt giống, cây giống, cỏ, cỏ dại, hạt) hoặc vùng xung quanh cây trồng. Các hợp chất và các chế phẩm ở đây có thể được sử dụng để điều trị cho cây trồng, cánh đồng hoặc các khu vực trồng trọt khác bằng cách cung cấp hợp chất hoặc chế phẩm (ví dụ, cho tiếp xúc, bón, phun, phun sương, phun tạo bụi, v.v..) lên đối tượng cây trồng, cánh đồng hoặc các khu vực trồng trọt khác. Việc sử dụng này có thể trước và sau khi xuất hiện bệnh. Việc sử dụng này có thể là theo chế độ điều trị hoặc phòng ngừa. Như vậy, các hợp chất, các chế phẩm và các sử dụng trong nông nghiệp ở đây bao gồm các ứng dụng trên bãi cỏ, mảnh đất, cây cỏ trang trí, nhà và vườn, nông trại, đồi núi và đồng cỏ. Mầm bệnh có thể là mầm bệnh bất kỳ trên cây trồng và bao gồm các loại được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của sinh vật gây bệnh ở cây trồng hoặc việc điều trị ở cây trồng bị phá hoại bởi sinh vật gây bệnh ở cây trồng, bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chế phẩm chứa hợp chất cho đất, cây trồng, các bộ phận của cây trồng, lá, và/hoặc hạt.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm hữu ích để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của sinh vật gây bệnh ở cây trồng và/hoặc điều trị cho cây trồng bị phá hoại bởi sinh vật gây bệnh ở cây trồng chứa hợp chất có công thức I và chất mang được chấp nhận dùng cho cây trồng.

Các hợp chất của sáng chế có thể được áp dụng bằng bất kỳ kỹ thuật nào trong số các kỹ thuật đã biết, dưới dạng hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất. Ví dụ, các hợp chất có thể được áp dụng cho rễ, hạt hoặc lá của cây trồng để kiểm soát các loại nấm khác nhau, mà không ảnh hưởng giá trị thương mại của cây trồng.

Các hợp chất ở đây có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với các tác nhân có hoạt tính trong nông nghiệp khác. Việc sử dụng các hợp chất hoặc các chế phẩm (và các chế phẩm) ở đây có thể còn bao gồm tác nhân hoạt tính bổ sung như chất diệt nấm azol được chọn từ epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, myclobutanil, xycproconazol, prothioconazol và propiconazol.

Việc sử dụng các hợp chất hoặc các chế phẩm (và các chế phẩm) ở đây có thể còn bao gồm tác nhân hoạt tính bổ sung như chất diệt nấm azol được chọn từ nhóm trifloxystrobin, pyraclostrobin, orysastrobin, fluoxastrobin và azoxystrobin.

Ưu tiên, các hợp chất của sáng chế được sử dụng dưới dạng chế phẩm, bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức I với chất mang được chấp nhận dùng trong nông nghiệp

hoặc cho cây trồng. Các chế phẩm chứa các hợp chất ở đây có thể được sử dụng, ví dụ, dưới dạng dung dịch nước có thể phun trực tiếp, bột, dịch huyền phù, cũng như dạng dịch huyền phù hoặc phân tán trong nước, trong dầu hoặc các dịch huyền phù hoặc phân tán khác có nồng độ cao, các dịch nhũ tương, các thể phân tán trong dầu, dạng bột nhão, dạng bụi, các dạng vật liệu để rắc hoặc dạng hạt, bằng các phương pháp phun, phun sương, phun tạo bụi, rắc hoặc rót.

Sáng chế dự tính bao gồm tất cả các tá dược mà một hoặc nhiều hợp chất có thể được bào chế cùng với các tá dược này để phân phối và sử dụng làm chất diệt nấm. Thông thường, các chế phẩm được sử dụng dưới dạng dịch huyền phù hoặc nhũ tương trong nước. Các dạng sử dụng có chứa nước có thể được điều chế từ các dịch đặc dạng nhũ tương, các dịch huyền phù, các hỗn hợp sệt, các bột thấm ướt hoặc các hạt có thể phân tán trong nước bằng cách bổ sung thêm nước vào. Để điều chế dạng nhũ tương, hỗn hợp sệt hoặc thể phân tán trong dầu, các hợp chất mà được để nguyên hoặc hòa tan trong dầu hoặc dung môi, có thể được đồng hóa trong nước bằng các chất thấm ướt, chất dính, chất phân tán, hoặc chất tạo nhũ tương. Tuy nhiên, cũng có thể điều chế các dịch đặc chứa hoạt chất, tác nhân làm ẩm, chất dính, chất phân tán hoặc chất tạo nhũ tương, nếu thích hợp chứa dung môi hoặc dầu, và các dịch đặc này thích hợp để pha loãng với nước.

Các bột thấm ướt được có thể được đóng thành khối để tạo thành các hạt phân tán được trong nước, bao gồm hỗn hợp đồng nhất chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I, chất mang trợ và các chất hoạt động bề mặt. Nồng độ của hợp chất trong chế phẩm dạng bột thấm ướt được có thể nằm trong khoảng từ 10% đến 90% theo khối lượng tính trên tổng khối lượng của chế phẩm bột thấm ướt được, ưu tiên nằm trong khoảng từ 25% đến 75% theo khối lượng. Để điều chế các chế phẩm dạng bột thấm ướt được, các hợp chất có thể được trộn lẫn với chất rắn đã được chia mịn bất kỳ, như prophyllit, bột talc, đá phấn, thạch cao, đất Fuller, bentonit, atapungit, tinh bột, casein, gluten, đất sét montmorillonit, đất diatomit, các silic oxit đã được tinh chế hoặc các loại tương tự. Trong các quá trình như vậy, chất mang đã được chia mịn và các chất hoạt động bề mặt thường được trộn với (các) hợp chất và nghiền.

Các hạt, ví dụ các hạt được bao, các hạt được tẩm và các hạt đồng nhất, có thể được điều chế bằng cách liên kết các hoạt chất (ví dụ, các hợp chất ở đây) với chất mang rắn. Các chất mang rắn là đất khoáng như các silic oxit, các gel silic oxit, các silicat, bột talc, cao lanh, đá vôi, vôi, đá phấn, sét vôi sắt, đất hoàng thổ, đất sét, dolomit, đất diatomit, canxi sunfat, magiê sunfat, magiê oxit, các chất tổng hợp ở mỏ, các phân bón như amoni sunfat, amoni phosphat, amoni nitrat, ure và các sản phẩm có nguồn gốc thực vật như bột ngũ cốc, bột vỏ cây, bột gỗ và bột vỏ hạt, bột xenluloza hoặc các chất mang rắn khác.

Các hợp chất ở đây có thể được bào chế dưới dạng viên nén thông thường, viên nang, dạng rắn, dạng lỏng, nhũ tương, huyền phù đặc, dạng dầu, dạng hạt hoặc bột mịn, các dạng này thích hợp để sử dụng cho cây trồng, cánh đồng hoặc các khu vực trồng trọt

khác. Theo các phương án được ưu tiên, chế phẩm chứa hợp chất ở đây với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 95% (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%) trong chất mang hoặc chất pha loãng. Các chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm các hợp chất có công thức được mô tả ở đây, cũng như các tác nhân dùng trong nông nghiệp bổ sung nếu cần thiết, với lượng có tác dụng kiểm soát (ví dụ, điều chỉnh, ức chế) bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do metaloenzym gây ra.

Theo một cách tiếp cận, hợp chất ở đây được tạo ra ở dạng chế phẩm được bao nang (lông hoặc bột). Các chất cụ thể thích hợp để sử dụng làm các vật liệu nang bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các hạt hoặc các chất nền xốp như silic oxit, peclit, bột talc, đất sét, pyrophyllit, đất diatomit, gelatin và gel, các polyme (ví dụ, polyurea, polyuretan, polyamit, polyeste, v.v.), các hạt polyme, hoặc xenluloza. Ví dụ, chúng bao gồm các sợi rỗng, các ống hoặc ống dẫn rỗng giải phóng hợp chất cụ thể ở đây qua thành, ống mao dẫn giải phóng hợp chất qua lỗ trong ống dẫn, các khối polyme có hình dạng khác nhau, ví dụ, dải, khối, viên nén, đĩa, chúng giải phóng hợp chất ra khỏi khối polyme, các hệ màng giữ hợp chất trong bình chứa không thấm và giải phóng nó qua màng thấm đã được đo, và sự kết hợp các dạng trên. Ví dụ về các chế phẩm phân tán như vậy là các polyme laminat, các viên polyvinyl clorua, và các vi mao dẫn.

Các quá trình bao nang thường được phân loại thành quá trình hóa học hoặc cơ học. Ví dụ về các quá trình hóa học để bao nang bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, quá trình tụ giọt phức hợp, quá trình không tương hợp polyme-polyme, quá trình polyme hóa bề mặt chung trong môi trường lỏng, quá trình polyme hóa *in situ*, quá trình làm khô trong chất lỏng, quá trình đông đặc bởi nhiệt và ion trong môi trường lỏng, quá trình khử solvat trong môi trường lỏng, các quá trình hóa học trên nền tinh bột, quá trình sấy trong các cyclodextrin, và sự tạo thành các liposom. Ví dụ về các quá trình cơ học để bao nang bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, sấy phun sương, lạnh đông phun sương, quá trình tạo lỏng tầng sôi, kết tủa tĩnh điện, ép đùn ly tâm, đĩa xoay hoặc phân tách huyền phù quay, bao nang hình khuyên-thủy lực, quá trình polyme hóa ở bề mặt lỏng-khí hoặc khí-lỏng, quá trình bay hơi dung môi, ép đùn áp suất hoặc phun sương vào bề mặt chiết dung môi.

Ở đây, vi nang cũng thích hợp để giải phóng kéo dài hoạt chất. Vi nang là các hạt nhỏ chứa vật liệu có lõi hoặc hoạt chất được bao bọc bởi lớp phủ hoặc vỏ. Kích thước của vi nang thường thay đổi trong khoảng từ 1 micron đến 1000 micron với viên nang nhỏ hơn 1 micron được xếp loại là viên nang nano và viên nang lớn hơn 1000 micron được xếp loại là viên nang macro. Tải trọng lõi thường thay đổi trong khoảng từ 0,1% đến 98% theo khối lượng. Vi nang có thể có nhiều cấu trúc khác nhau (lõi/vỏ liên tiếp, đa nhân, hoặc nguyên khối) và có các hình dạng bất thường hoặc dạng hình học.

Theo khía cạnh khác, hợp chất ở đây được tạo ra dưới dạng hệ phân phối trên nền dầu. Các chất nền giải phóng dầu bao gồm các dầu thực vật và/hoặc dầu khoáng. Theo một phương án, chất nền cũng chứa tác nhân hoạt tính bề mặt làm cho chế phẩm có thể phân

tán dễ dàng trong nước; các tác nhân như vậy bao gồm các chất thấm ướt, các chất nhũ hóa, các chất phân tán, và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo ra dưới dạng nhũ tương. Các chế phẩm nhũ tương cũng có thể có dạng nước trong dầu (water in oil - w/o) hoặc dầu trong nước (oil in water - o/w). Kích thước giọt có thể thay đổi từ phạm vi nano mét (các dịch huyền phù keo) đến vài trăm micron. Các chất hoạt động bề mặt và các chất làm đặc khác nhau thường được kết hợp trong chế phẩm để thay đổi kích thước của các giọt, làm ổn định nhũ tương, và biến đổi quá trình giải phóng.

Các nồng độ nhũ hóa được của các hợp chất có công thức I có thể bao gồm nồng độ thích hợp, ví dụ nằm trong khoảng từ 10% đến 50% theo khối lượng của hợp chất, ở dạng lỏng thích hợp, tính theo tổng khối lượng của dịch đặc. Các hợp chất có thể được hòa tan trong chất mang trơ, chúng có thể là dung môi trộn lẫn được với nước hoặc hỗn hợp của các dung môi hữu cơ không trộn lẫn được với nước, và các chất nhũ hóa. Các dịch đặc có thể được pha loãng với nước và dầu để tạo các hỗn hợp phun sương dưới dạng các nhũ tương dầu trong nước. Các dung môi hữu cơ có thể được sử dụng bao gồm các chất thơm, đặc biệt là các phân naphthalen và olefin điểm sôi cao của dầu mỏ như naphtha thơm nặng. Các dung môi hữu cơ khác cũng có thể được sử dụng, ví dụ, các dung môi terpen, bao gồm các chất dẫn xuất côlôphan, các keton béo, như xyclohexanon, và các rượu phức, như 2-etoxyetanol.

Các chất nhũ hóa có thể được sử dụng một cách thuận lợi ở đây có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng xác định và bao gồm các chất nhũ hóa không ion, anion, cation và lưỡng tính khác nhau, hoặc hỗn hợp trộn lẫn của hai hoặc nhiều chất nhũ hóa. Ví dụ về các chất nhũ hóa không ion được sử dụng để điều chế các dịch đặc nhũ hóa được bao gồm các polyalkylen glycol ete và các sản phẩm ngưng tụ của các alkyl và aryl phenol, các rượu béo, các amin béo hoặc các axit béo với etylen oxit, các propylen oxit như các alkyl phenol được etoxyl hóa và các carboxylic este được hòa tan với polyol hoặc polyoxyalkylen. Các chất nhũ hóa cation bao gồm các hợp chất amoni bậc bốn và các muối amin béo. Các chất nhũ hóa anion bao gồm các muối tan trong dầu (ví dụ, canxi) của các axit alkylaryl sunfonic, các muối tan trong dầu hoặc các polyglycol ete được sunfat hóa và các muối thích hợp của polyglycol ete được phosphat hóa.

Các chất lỏng hữu cơ đại diện có thể được sử dụng để điều chế các dịch đặc nhũ hóa được chứa các hợp chất theo sáng chế là các chất lỏng thơm như xylen, các phân đoạn propyl benzen; hoặc các phân đoạn naphthalen hỗn hợp, các dầu khoáng, các chất lỏng hữu cơ thơm được thể như dioctyl phthalat; kerosen; các dialkyl amit của các axit béo khác nhau, cụ thể là các đimetyl amit của các glycol béo và các chất dẫn xuất glycol như *n*-butyl ete, etyl ete hoặc metyl ete của dietylen glycol, metyl ete của trietylen glycol, các phân đoạn dầu mỏ hoặc các hydrocacbon như dầu khoáng, các dung môi thơm, các dầu parafin, và các chất tương tự; các dầu thực vật như dầu đậu nành, dầu hạt nho, dầu oliu, dầu hải ly,

dầu hạt hướng dương, dầu dừa, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt lanh, dầu cọ, dầu đậu phộng, dầu hoa rum, dầu hướng dương, dầu trẩu và các loại dầu tương tự; các este của các dầu thực vật nêu trên; và các loại tương tự. Các hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất lỏng hữu cơ cũng có thể được sử dụng để điều chế dịch đặc nhũ hóa được. Các chất lỏng hữu cơ bao gồm xylen, và các phân đoạn propyl benzen, với xylen là được ưu tiên nhất trong các trường hợp. Các chất phân tán hoạt tính bề mặt thường được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng và với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo khối lượng tính theo khối lượng kết hợp của tác nhân phân tán với một hoặc nhiều hợp chất. Các chế phẩm cũng có thể chứa các chất phụ trợ tương thích khác, ví dụ, các chất điều chỉnh sinh trưởng cây trồng và các hợp chất hoạt tính sinh học khác được sử dụng trong nông nghiệp.

Các huyền phù chứa nước bao gồm các huyền phù chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I không tan trong nước, được phân tán trong tá dược chứa nước ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5 % đến 50% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của huyền phù chứa nước. Các huyền phù được điều chế bằng cách nghiền nhỏ một hoặc nhiều hợp chất, và trộn kỹ chất đã nghiền vào tá dược chứa nước và các chất hoạt động bề mặt đã được chọn từ chất cùng loại như được mô tả trên đây. Các hợp phần khác, như các muối vô cơ và các gồm tổng hợp hoặc tự nhiên, cũng có thể được bổ sung thêm vào để làm tăng tỷ trọng và độ nhớt của tá dược chứa nước. Thường có hiệu quả nhất là nghiền và trộn cùng lúc bằng cách chuẩn bị hỗn hợp chứa nước và đồng nhất nó trong một thiết bị như máy nghiền cát, máy nghiền bi, hoặc thiết bị đồng nhất kiểu pit tông.

Các nhũ tương trong nước bao gồm các nhũ tương chứa một hoặc nhiều hoạt chất có hoạt tính trừ sâu, không tan trong nước, được nhũ hóa trong tá dược chứa nước ở nồng độ thường nằm trong khoảng từ 5 % đến 50% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của nhũ tương chứa nước. Nếu hoạt chất có hoạt tính trừ sâu là chất rắn, nó cần được hòa tan trong dung môi không trộn lẫn được với nước thích hợp trước khi điều chế nhũ tương chứa nước. Các nhũ tương được điều chế bằng cách tạo nhũ hóa hoạt chất có hoạt tính trừ sâu dạng lỏng hoặc dung dịch không trộn lẫn được với nước của nó vào môi trường nước thông thường bao gồm cả các chất hoạt động bề mặt trợ giúp sự tạo thành và làm ổn định nhũ tương như được mô tả trên đây. Điều này thường thực hiện được với sự hỗ trợ của quá trình khuấy mạnh bằng thiết bị khuấy cắt xé tốc độ cao hoặc các thiết bị đồng hóa.

Các hợp chất có công thức I cũng có thể được sử dụng dưới dạng các chế phẩm dạng hạt, chúng đặc biệt có lợi để sử dụng cho đất. Các chế phẩm dạng hạt thường chứa (các) hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dạng hạt, được phân tán trong chất mang trợ bao gồm toàn bộ hoặc phần lớn là chất trợ được nghiền thô như attapulgit, bentonit, diatomit, đất sét hoặc vật liệu tương tự giá thành rẻ. Các chế phẩm như vậy thường được điều chế bằng cách hòa tan các hợp chất trong dung môi thích hợp và phủ chúng lên chất mang dạng hạt đã được tạo hình trước đến cỡ hạt thích hợp, nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 3mm. Dung môi thích

hợp là dung môi trong đó hợp chất hầu như tan hết hoặc tan hoàn toàn. Các chế phẩm như vậy cũng có thể được điều chế bằng cách tạo dạng bột nhão hoặc bột nhão chứa chất mang và hợp chất và dung môi, và nghiền vỡ và sấy khô để thu được dạng hạt mong muốn.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng viên nén dạng rắn và bao gồm (và ưu tiên chủ yếu bao gồm) dầu, hợp chất protein/cacbohyđrat (ưu tiên có nguồn gốc thực vật), chất tạo ngọt và hoạt chất được sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do metaloenzym gây ra. Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén dạng rắn và chứa (và ưu tiên chứa chủ yếu là) dầu, hợp chất protein/cacbohyđrat (ưu tiên có nguồn gốc thực vật), chất tạo ngọt và hoạt chất (ví dụ, hợp chất ở đây hoặc các tổ hợp hoặc các chất dẫn xuất của chúng) để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do metaloenzym gây ra. Viên nén thường chứa dầu với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 40% (ví dụ, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) theo khối lượng (ví dụ, dầu thực vật, như dầu ngô, dầu hướng dương, dầu đậu phộng, dầu oliu, dầu hạt nho, dầu trẩu, dầu củ cải, dầu đậu nành, dầu hạt bông, dầu quả óc chó, dầu cọ, dầu hải ly, dầu quả hạnh đất, dầu hạt dẻ, dầu bơ, dầu hạt vừng, dầu khế sẫm, dầu ca cao, dầu hạt lanh, dầu hạt nho, và dầu cây hạt cải dầu và các chất dẫn xuất được hydro hóa của chúng; các dầu thu được từ dầu hỏa (ví dụ, các parafin và các mỡ bôi trơn từ dầu hỏa), và các hydrocacbon không trộn lẫn được với nước khác (ví dụ, các parafin). Viên nén còn chứa hợp chất protein/cacbohyđrat có nguồn gốc thực vật với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 40% (ví dụ, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) theo khối lượng. Vật liệu có chứa cả một phần cacbohyđrat (ví dụ, được tạo ra từ các hạt ngũ cốc, như lúa mì, lúa mạch đen, lúa mạch, yến mạch, ngô, gạo, hạt kê, lúa miến, hạt cho chim ăn, kiều mạch, cỏ linh lăng, mielga, bột ngô, bột đậu nành, bột gạo, cám lúa mì, cám mì, bột gluten ngô, bột tảo, nấm men khô, đậu, gạo) và một phần protein.

Tùy ý, các tá dược và chất kết nối khác nhau có thể được sử dụng để hỗ trợ phân phối hoạt chất hoặc để tạo cấu trúc thích hợp cho viên nén. Các tá dược và các chất kết nối được ưu tiên bao gồm lactoza khan, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, magiê estearat, canxi estearat, kẽm estearat, natri cacboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza, và các hỗn hợp của chúng.

Bụi có chứa các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất dạng bột với chất mang dùng trong nông nghiệp dạng bụi thích hợp, ví dụ, đất sét cao lanh, đá núi lửa được nghiền, và các loại tương tự. Chế phẩm dạng bụi có thể chứa các hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm dạng bụi.

Ngoài ra, các chế phẩm cũng có thể chứa các chất hoạt động bề mặt hỗ trợ để tăng cường sự bám kết, sự thấm ướt và sự thâm nhập của các hợp chất vào cây trồng và sinh vật đích. Các chất hoạt động bề mặt hỗ trợ này có thể tùy ý được sử dụng làm một thành phần của chế phẩm hoặc là hỗn hợp trong bồn chứa. Lượng chất hoạt động bề mặt hỗ trợ này

thường thay đổi trong khoảng từ 0,01% đến 1,0% theo thể tích, tính theo thể tích phun của nước, ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% theo thể tích. Các chất hoạt động bề mặt bổ trợ thích hợp bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các nonyl phenol được etoxyl hóa, các rượu tổng hợp hoặc tự nhiên được etoxyl hóa, các muối của các este hoặc các axit sunfosuccinic, các silicon hữu cơ được etoxyl hóa, các amin béo được etoxyl hóa, hỗn hợp trộn lẫn của các chất hoạt động bề mặt với các dầu khoáng hoặc các dầu thực vật, các dịch đặc chứa dầu dùng cho cây trồng (dầu khoáng (85%) + các chất nhũ hóa (15%)); nonylphenol etoxylat; các muối amoni bậc bốn benzylcocoalkyldimetyl; hỗn hợp trộn lẫn của hydrocacbon dầu hỏa, các alkyl este, axit hữu cơ, và chất hoạt động bề mặt anion; C₉-C₁₁ alkylpolyglycosit; rượu etoxylat được phosphat hóa; rượu bậc nhất (C₁₂-C₁₆) etoxylat tự nhiên; di-*sec*-butylphenol EO- copolyme khối PO; polysiloxan-metyl cap; nonylphenol etoxylat + urea amoni nitrat; dầu từ hạt được metyl hóa, nhũ hóa; rượu triđexylic (tổng hợp) etoxylat (8EO); amin etoxylat mỡ động vật (15 EO); PEG (400) dioleat-99. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm các nhũ tương dầu trong nước như các loại được bộc lộ trong đơn đăng ký độc quyền sáng chế Mỹ số 11/495,228.

Các chế phẩm này có thể tùy ý bao gồm các tổ hợp chứa các hợp chất trừ sâu khác. Các hợp chất trừ sâu bổ sung như vậy có thể là các chất diệt nấm, các chất diệt côn trùng, thuốc diệt cỏ, các thuốc diệt giun, các chất diệt ve, các chất diệt động vật chân đốt, các chất diệt khuẩn hoặc các tổ hợp của chúng tương thích với các hợp chất theo sáng chế trong môi trường được chọn để áp dụng, và không đối kháng với hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế. Do đó, trong các phương án như vậy, hợp chất trừ sâu khác được sử dụng làm chất độc bổ sung cho cùng mục đích sử dụng trừ sâu này hoặc cho mục đích sử dụng trừ sâu khác. Các hợp chất có công thức I và hợp chất trừ sâu trong tổ hợp thường có mặt với tỷ lệ theo khối lượng nằm trong khoảng từ 1:100 đến 100:1.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được kết hợp với các chất diệt nấm khác để tạo thành các hỗn hợp diệt nấm và các hỗn hợp hiệp đồng của chúng. Các hợp chất diệt nấm theo sáng chế thường được sử dụng cùng với một hoặc nhiều chất diệt nấm khác để kiểm soát nhiều loại bệnh không mong muốn. Khi được sử dụng cùng với (các) chất diệt nấm khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với (các) chất diệt nấm khác, thùng được trộn với (các) chất diệt nấm khác hoặc được sử dụng tuần tự (các) chất diệt nấm khác. Các chất diệt nấm khác như vậy có thể bao gồm 2-(thioxyanatometylthio)-benzothiazol, 2-phenylphenol, 8-hydroxyquinolin sunfat, ametoctradin, amisulbrom, antimyxin, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxystrobin, *Bacillus subtilis*, benalaxyl, benomyl, benthialicarb-isopropyl, muối benzylaminobenzen-sunfonat (BABS), các bicarbonat, biphenyl, bismethiazol, bitertanol, bixafen, blasticidin-S, borax, hỗn hợp Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimat, canxi polysunfit, captafol, captan, carbendazim, cacboxin, carpropamit, carvon, cloneb, clothalonil, clozolinat, *Coniothyrium minitans*, hydroxit đồng, đồng octanoat, đồng oxyclorea, đồng sunfat, đồng sunfat (tribasic), đồng oxit, xyazofamit, xyflufenamit, xymoxanil, xyproconazol, xyprodinil,

dazomet, đebacarb, điamoni etylenbis-(đithiocacbammat), diclofluanit, diclophen, dicloxymet, diclomezin, dicloran, diethofencarb, difenoconazol, ion difenzoquat, diflumetorim, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, diphenylamin, dithianon, dodemorph, dodemorph axetat, dodin, dodin bazơ tự do, edifenphos, enestrobin, epoxiconazol, ethaboxam, etoxyquin, etridiazol, famoxadon, fenamidon, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamit, fenoxanil, fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fenpyrazamin, fentin, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumorph, fluopicolit, fluopyram, floimit, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusunfamit, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluxapyroxad, folpet, formalđehyt, fosetyl, fosetyl-nhôm, fuberidazol, furalaxyl, furametpyr, guazatin, các guazatin axetat, GY-81, hexaclobenzen, hexaconazol, hymexazol, imazalil, imazalil sunfat, imibenconazol, iminoctadin, iminoctadin triaxetat, iminoctadin tris(albesilat), iodocarb, ipconazol, ipfenpyrazolon, iprobenfos, iprodion, iprovalicarb, isoprothiolan, isopyrazam, isotianil, laminarin, kasugamycin, kasugamycin hydroclorua hydrat, kresoxim-metyl, mancopper, mancozeb, mandipropamit, maneb, mefenoxam, mepanipyrin, mepronil, meptyl-dinocap, thủy ngân clorua, thủy ngân oxit, thủy ngân 1 clorua, metalaxyl, metalaxyl-M, metam, metam-amoni, metam-kali, metam-natri, metconazol, methasunfocarb, metyl iodua, metyl isothioxyanat, metiram, metominostrobin, metrafenon, mildiomyxin, myclobutanil, nabam, nitrothal-isopropyl, nuarimol, oclitronin, ofurace, axit oleic (các axit béo), orysastrobin, oxadixyl, oxin-đồng, oxpoconazol fumarat, oxycacboxin, pefurazoat, penconazol, pencycuron, penflufen, pentaclophenol, pentaclophenyl laurat, penthiopyrad, phenyl thủy ngân axetat, axit photphonic, phthalit, picoxystrobin, polyoxin B, các polyoxin, polyoxorim, kali bicacbonat, kali hydroxyquinolin sunfat, probenazol, procloraz, proxymidon, propamocarb, propamocarb hydroclorua, propiconazol, propineb, proquinazit, prothioconazol, pyraclostrobin, pyrametostrobin, pyraoxystrobin, pyrazophos, pyribencarb, pyributicarb, pyrifenox, pyrimetanil, pyrioferon, pyroquilon, quinoclamin, quinoxifen, quintozen, dịch chiết *Reynoutria sachalinensis*, sedaxan, silthiofam, simeconazol, natri 2-phenylphenoxit, natri bicacbonat, natri pentaclophenoxit, spiroxamin, lưu huỳnh, SYP-Z071, SYP-Z048, các dầu hắc ín, tebuconazol, tebufloquin, tecnazen, tetraconazol, thiabendazol, thifluzamit, thiophanat-metyl, thiram, tiadinil, tolclofos-metyl, tolylfluanit, triadimefon, triadimenol, triazoxit, trixyclozol, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizol, triforin, triticonazol, validamycin, valifenalat, valiphenal, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamit, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-điclophenyl)-2-(metoxymetyl)-sucinimit, 1,2-điclopropan, 1,3-điclo-1,1,3,3-tetrafloaxeton hydrat, 1-clo-2,4-đinitronaphthalen, 1-clo-2-nitropropan, 2-(2-heptadexyl-2-imidazolin-1-yl)etanol, 2,3-đihydro-5-phenyl-1,4-đithi-in 1,1,4,4-tetraoxit, 2-metoxymetyl thủy ngân axetat, 2-metoxymetyl thủy ngân clorua, 2-metoxymetyl thủy ngân silicat, 3-(4-clophenyl)-5-

metylrhodanin, 4-(2-nitroprop-1-enyl)phenyl thioxyanatm, ampropylfos, anilazin, azithiram, bari polysunfit, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutyl, benzamorf, binapacryl, bis(metyl thủy ngân) sunfat, bis(tributyltin) oxit, buthiobat, cadimi canxi đồng kẽm cromat sunfat, carbamorph, CECA, clobenthiazon, cloraniformetan, clofenazol, cloquinox, climbazol, cyclafuramid, xypendazol, xyprofuram, decafentin, diclon, diclozolin, diclobutrazol, dimethirimol, dinoceton, dinosunfon, dinoterbon, dipyrithion, ditalimfos, dodixin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, ethirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmexyclox, furophanat, glyodin, griseofulvin, halacrinat, Hercules 3944, hexylthiofos, ICIA0858, isopamphos, isovalledion, mebenil, mecarbinzit, metazoxolon, methfuroxam, metyl thủy ngân dixyandiamit, metsunfovax, milneb, mucocloric anhydrit, myclozolin, *N*-3,5-điclophenyl-suxinimit, *N*-3-nitrophenylitaconimit, natamycin, *N*-etylmercurio-4-toluensunfonanilit, niken bis(đimetyldithiocacbammat), OCH, phenyl thủy ngân đimetyldithiocacbammat, phenyl thủy ngân nitrat, phosdiphen, picolinamit UK-2A và các chất dẫn xuất của chúng, prothiocarb; prothiocarb hydroclorua, pyracarbolit, pyridinitril, pyroxyflo, pyroxyfur, quinaxetol, quinaxetol sunfat, quinazamit, quinconazol, rabenzazol, salixylanilit, SSF-109, sultropen, tecoram, thiadiflo, thixyofen, thioclofenphim, thiophanat, thioquinox, tioxymit, triamiphos, triarimol, triazbutil, trichlamit, urbacit, và zarilamit, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn lẫn với các thuốc trừ sâu khác, bao gồm các chất diệt côn trùng, các thuốc diệt giun, các chất diệt ve, các chất diệt động vật chân đốt, các chất diệt khuẩn hoặc các tổ hợp của chúng tương thích với các hợp chất theo sáng chế trong môi trường được chọn để sử dụng, và không đối kháng với hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế để tạo thành hỗn hợp trừ sâu và các hỗn hợp hiệp đồng của chúng. Các hợp chất diệt nấm theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều các thuốc trừ sâu khác để kiểm soát các loại côn trùng không mong muốn. Khi được sử dụng cùng với các thuốc trừ sâu khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với (các) thuốc trừ sâu khác, thùng được trộn với (các) thuốc trừ sâu khác hoặc được sử dụng tuần tự với (các) thuốc trừ sâu khác. Các chất diệt côn trùng thông dụng bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở: 1,2-điclopropan, abamectin, axephat, axetamiprit, axethion, axetoprol, acrinathrin, acrylonitril, alanycarb, aldicarb, aldoxycarb, aldrin, allethrin, allosamidin, allyxycarb, alpha-xypermethrin, alpha-ecdyson, alpha-endosunfan, amidithion, aminocarb, amiton, amiton oxalat, amitraz, anabasin, athidathion, azadirachtin, azamethiphos, azinphos-etyl, azinphos-metyl, azothoat, bari hexaflosilicat, barthrin, bendiocarb, benfurcarb, bensultap, beta-cyfluthrin, beta-cypermethrin, bifenthrin, bioallethrin, bioetanomethrin, biopermethrin, bistrifluron, borax, axit boric, bromfenvinfos, bromxycen, brom-DDT, bromphos, bromphos-etyl, bufencarb, buprofezin, butacarb, butathiofos, butocarboxim, butonat, butoxycarboxim, cadusafos, canxi arsenat, canxi polysunfit, campheclo, carbanolat, carbaryl, carbofuran, cacbon đisunfit, cacbon

tetraclorua, carbophenothion, carbosunfan, cartap, cartap hydroclorua, cloantraniliprol, clobixyclen, clodan, clodecon, clodimeform, clodimeform hydroclorua, cloetoxifos, clofenapyr, clofenvinphos, clofluazuron, clomephos, cloform, clopicrin, clophoxim, cloprazophos, clopyrifos, clopyrifos-metyl, clothiophos, cromafenozit, cinerin I, cinerin II, cinerin, cismethrin, cloethocarb, closantel, clothianidin, đồng axetoarsenit, đồng arsenat, đồng naphthenat, đồng oleat, coumaphos, coumithoat, crotamiton, crotoxypfos, cruformat, cryolit, xyanofenphos, xyanophos, xyanthoat, xyantraniliprol, xyclethrin, xycloprothrin, xyfluthrin, xyhalothrin, xypermethrin, xyphenothrin, xyromazin, xythioat, DDT, decacbofuran, deltamethrin, demephion, demephion-O, demephion-S, demeton, demeton-metyl, demeton-O, demeton-O-metyl, demeton-S, demeton-S-metyl, demeton-S-metylsulphon, diafenthion, dialifos, đất diatomit, diazinon, dicapthon, diclofenthion, diclofos, dicresyl, dicrotophos, dixyclanil, dieldrin, diflubenzuron, dilor, dimefluthrin, dimefox, dimetan, dimethoat, dimethrin, dimetylvinphos, dimetilan, dinex, dinex-diclexin, dinoprop, dinosam, dinotefuran, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxathion, disunfoton, dithicrofos, d-limonen, DNOC, DNOC-amoni, DNOC-kali, DNOC-natri, doramectin, ecdysterone, emamectin, emamectin benzoat, EMPC, empenthrin, endosunfan, endothion, endrin, EPN, epofenonan, eprinomectin, esdepalléthrin, esfenvalerat, etaphos, ethiofencarb, ethion, ethiprol, ethoat-metyl, ethoprophos, etyl format, etyl-DDD, etylen dibromua, etylen diclorua, etylen oxit, etofenprox, etrimfos, EXD, famphur, fenamiphos, fenazaflor, fenclorophos, fenethacarb, fenfluthrin, fenitrothion, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxycarb, fenpirithrin, fenpropathrin, fensunfothion, fenthion, fenthion-etyl, fenvalerat, fipronil, flometoquin, flonicamid, flubendiamit, flucufuron, fluxyclozuron, flucythrinate, flufenerim, flufenoxuron, flufenprox, flufiprol, flupyradifuron, fluvalinat, fonofos, formetanat, formetanat hydroclorua, formothion, formparanat, formparanat hydroclorua, fosmethilan, fospirat, fosthietan, furathiocarb, furethrin, gamma-cyhalothrin, gamma-HCH, halfenprox, halofenozit, HCH, HEOD, heptaclor, heptenophos, heterophos, hexaflumuron, HHDN, hydrametylnon, hydro xyanua, hydropren, hyquincarb, imidacloprid, imiprothrin, indoxacarb, iodometan, IPSP, isazofos, isobenzan, isocarbophos, isodrin, isofenphos, isofenphos-metyl, isoprocarb, isoprothiolan, isothioat, isoxathion, ivermectin, jasmolin I, jasmolin II, jodfenphos, kích thích tố I ở thanh niên, kích thích tố II ở thanh niên, kích thích tố III ở thanh niên, kelevan, kinopren, lambda-xyhalothrin, chì arsenat, lepimectin, leptophos, lindan, lirimfos, lufenuron, lythidathion, malathion, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarphon, menazon, meperfluthrin, mephosfolan, thủy ngân I clorua, mesulfenfos, metaflumizon, methacrifos, methamidophos, methidathion, methiocarb, methocrotophos, methomyl, methopren, metoxyclo, metoxyfenozit, metyl bromua, metyl isothioxyanat, metylcloform, metylen clorua, metofluthrin, metolcarb, metoxadiazon, mevinphos, mexacarb, milbemectin, milbemyxin oxim, mipafox, mirex, molosultap, monocrotophos, monomehypo, monosultap, morphothion, moxitectin, naftalofos, naled, naphthalen, nicotin, nifluridit,

nitenpyram, nithiazin, nitrilacarb, novaluron, noviflumuron, omethoat, oxamyl, oxydemeton-metyl, oxydeprofos, oxydisunfoton, para-điclobenzen, parathion, parathion-metyl, penfluron, pentaclophenol, permethrin, phenkapton, phenothrin, phenthoat, phorat, phosalon, phosfolan, phosmet, phosniclor, phosphamidon, phosphin, phoxim, phoxim-metyl, pirimetaphos, pirimicarb, pirimiphos-etyl, pirimiphos-metyl, kali arsenit, kali thioxyanat, pp'-DDT, prallethrin, precocen I, precocen II, precocen III, primidophos, profenofos, profluralin, promaxyl, promecarb, propaphos, propetamphos, propoxur, prothidathion, prothiofos, prothoat, protrifenbut, pyraclofos, pyrafluprol, pyrazophos, pyresmethrin, pyrethrin I, pyrethrin II, các pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyridaphenthion, pyrifluquinazon, pyrimidifen, pyrimitat, pyriprol, pyriproxifen, quassia, quinalphos, quinalphos-metyl, quinothion, rafoxanit, resmethrin, rotenon, ryania, sabadilla, schradan, selamectin, silafluofen, gel silic oxit, natri arsenit, natri floid, natri hexaflosilicat, natri thioxyanat, sophamid, spinetoram, spinosad, spiromesifen, spirotetramat, sulcofuron, sulcofuron-natri, sunfluramid, sunfotep, sunfoxaflor, sunfuryl floid, sulprofos, tau-fluvalinat, tazimcarb, TDE, tebufenozid, tebufenpyrad, tebupirimfos, teflubenzuron, tefluthrin, temephos, TEPP, terallethrin, terbufos, tetracloetan, tetraclovinphos, tetramethrin, tetrametylfluthrin, theta-xypermethrin, thiachlopid, thiamethoxam, thicofos, thiocarboxim, thiocyclam, thiocyclam oxalat, thiodicarb, thiofanox, thiometon, thiosultap, thiosultap-đinatri, thiosultap-mononatri, thuringiensin, tolfenpyrad, tralomethrin, transfluthrin, transpermethrin, triarathen, triazamat, triazophos, triclofon, triclormetaphos-3, triclonat, trifenofos, triflumuron, trimethacarb, tripren, vamidothion, vaniliprol, XMC, xylylcarb, zeta-cypermethrin, zolaprofos, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với thuốc diệt cỏ tương thích với các hợp chất theo sáng chế trong môi trường được chọn để sử dụng, và không đối kháng với hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế để tạo các hỗn hợp thuốc trừ sâu và các hỗn hợp hiệp đồng của chúng. Các hợp chất diệt nấm theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều thuốc diệt cỏ để kiểm soát nhiều loại cây trồng không mong muốn. Khi được sử dụng cùng với thuốc diệt cỏ, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với (các) thuốc diệt cỏ, thùng được trộn với (các) thuốc diệt cỏ hoặc được sử dụng tuần tự với (các) thuốc diệt cỏ. Thuốc diệt cỏ thông dụng bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; axetoclo, axiflofen, aclofen, acrolein, alaclo, allidoclo, alloxymid, rượu allylic, alorac, ametrion, ametryn, amibuzin, amicarbazone, amidosunfuron, aminoxyclopyraclo, aminopyralid, amiprofos-metyl, amitrol, amoni sulfamat, anilofos, anisuron, asulam, atraton, atrazin, azafenidin, azimsunfuron, aziprotryn, barban, BCPC, beflubutamat, benazolin, bencarbazone, benfluralin, benfuresat, bensunfuron, bensulid, bentazon, benzadox, benzofendizon, benzipram, benzobixyclon, benzofenap, benzoflo, benzoylprop, benzthiazuron, bixyclopyron, bifenox, bilanafos,

bispyribac, borax, bromacil, brombonil, brombutid, bromfenoxim, bromxynil, brompyrazon, butaclo, butafenacil, butamifos, butenaclo, buthidazol, buthiuron, butralin, butroxydim, buturon, butylat, axit cacodylic, cafenstrol, canxi clorat, canxi xyanamit, cambendiclo, carbasulam, carbetamit, carboxazol clorprocarb, carfentrazon, CDEA, CEPC, clometoxyfen, cloamben, cloanocryl, cloazifop, cloazin, clobromuron, clobufam, cloreturon, clofenac, clofenprop, cloflurazol, cloflurenol, cloidazon, cloimuron, clonitrofen, clopon, clotoluron, cloxuron, cloxynil, clopropham, closunfuron, clothal, clothiamit, cinidon-etyl, cinmetylin, cinosunfuron, cisanilit, clethodim, cliodinac, clodinafop, clofop, clomazon, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopyralid, cloansulam, CMA, đồng sunfat, CPMF, CPPC, credazin, cresol, cumyluron, xyanatryn, xyanazin, xycloac, xyclosulfamuron, xycloxydim, cycluron, cyhalofop, cyperquat, cyprazin, cyprazol, cypromit, daimuron, dalapon, dazomet, delaclor, desmedipham, desmetryn, diacallat, dicamba, diclobenil, dicloalurea, diclomat, dicloprop, dicloprop-P, diclofop, diclosulam, diethamquat, diethatyl, difenopenten, difenoxuron, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopyr, dimefuron, dimepiperat, dimetaclo, dimetametryn, dimethenacit, dimethenacit-P, dimexano, dimidazon, dinitramin, dinofenat, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, diphenacit, dipropetryn, diquat, disul, dithiopyr, diuron, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazin, endothal, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, ethalfluralin, ethametsunfuron, ethidimuron, ethiolat, ethofumesat, etoxyfen, etoxysunfuron, etinofen, etnipromit, etobenzanil, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasunfon, fenteracol, fenthiaprop, fentrazamit, fenuron, sãt sunfat, flamprop, flamprop-M, flazasunfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-P, fluazolat, flucarbazon, fluxetosunfuron, flucloalin, flufenacet, flufenican, flufenpyr, flumetsulam, flumezin, flumiclorac, flumioxazin, flumipropyn, fluometuron, flodifen, floglycofen, flomidin, flonitrofen, fluothiuron, flupoxam, flupropacil, flupropanat, flupyrsunfuron, fluridon, flurocloridon, fluroxypr, flurtamon, fluthiacet, fomesafen, foramsunfuron, fosamin, furyloxyfen, glufosinat, glufosinat-P, glyphosat, halosafen, halosunfuron, haloxydin, haloxyfop, haloxyfop-P, hexacloaxeton, hexaflurat, hexazinon, imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin, imazethapyr, imazosunfuron, indanofan, indaziflam, iodobonil, iodometan, iodosunfuron, iofensunfuron, ioxynil, ipazin, ipfencarbazon, iprymidam, isocacbamit, isocil, isomethiozin, isonoruron, isopolinat, isopropalin, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapyrifop, karbutilate, ketospiradox, lactofen, lenacil, linuron, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-thioetyl, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidid, mesoprazin, mesosunfuron, mesotrion, metam, metamifop, metamitron, metazaclo, metazosunfuron, metflurazon, methabenzthiazuron, methalpropalin, methazol, methiobencarb, methiozolin, methiuron, methometon, methoprotryn, metyl bromua, metyl isothioxyanat, metyldymron, metobenzuron, metobromuron, metolaclo, metosulam, metoxuron, metribuzin, metsunfuron, molinat, monalid, monisouron, axit monocloaxetic, monolinuron, monuron,

morfamquat, MSMA, naproanilid, napropamit, naptalam, neburon, nicosunfuron, nipyraclufen, nitralin, nitrofen, nitroflofen, norflurazon, noruron, OCH, orbencarb, *ortho*-diclobenzen, orthosulfamuron, oryzalin, oxadiargyl, oxadiazon, oxapyrazon, oxasunfuron, oxaziclomefon, oxyflofen, parafluron, paraquat, pebulat, axit pelargonic, pendimethalin, penoxsulam, pentaclophenol, pentanoclo, pentoxazon, perfluidon, pethoxamit, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-etyl, phenobenzuron, phenyl thủy ngân axetat, picloram, picolinafen, pinoxaden, piperophos, kali arsenit, kali azit, kali xyanat, pretilaclo, primisunfuron, proxyazin, prodiamin, profluazol, profluralin, profoxydim, proglinazin, prometon, prometryn, propaclo, propanil, propaquizafop, propazin, propham, propisoclo, propoxycarbazon, propyrisunfuron, propyzamit, prosulfalin, prosunfocarb, prosunfuron, proxan, prynaclo, pydanon, pyraclonil, pyraflufen, pyrasunfotol, pyrazolynat, pyrazosunfuron, pyrazoxyfen, pyribenzoxim, pyributicarb, pyriclo, pyridafol, pyridat, pyriftalid, pyriminobac, pyrimisunfan, pyriothiobac, pyroxasunfon, pyroxsulam, quincloac, quinmerac, quinoclamín, quinonamit, quizalofop, quizalofop-P, rhodetanil, rimsunfuron, saflufenacil, S-metolaclo, sebuthylazin, secbumeton, setoxydim, siduron, simazin, simeton, simetryn, SMA, natri arsenit, natri azit, natri clorat, suncotrión, sulfallat, sulfentrazon, sunfometuron, sunfosunfuron, axot sunfuric, sulglycapin, swep, TCA, tebutam, tebuthiuron, tefuryltrion, tembotrion, tepraloxydim, terbacil, terbucarb, terbuclo, terbumeton, terbuthylazin, terbutryn, tetrafluron, thenylclo, thiazafluron, thiazopyr, thidiaziphút, thidiazuron, thiencarbazon-metyl, thifensunfuron, thiobencarb, tiocarbazil, tioclorim, topramezon, tralkoxydim, triafamon, tri-allat, triasunfuron, triaziflam, tribenuron, tricamba, triclopyr, tridiphan, trietazin, trifloxysunfuron, trifluralin, triflusunfuron, trifop, trifopsim, trihydroxytriazin, trimeturon, tripropindan, tritac tritosunfuron, vernolat, và xylaclo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp để kiểm soát hoặc phòng ngừa sự tấn công của nấm. Phương pháp này bao gồm việc áp dụng một lượng hữu hiệu diệt nấm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I vào đất, cây trồng, rễ, lá, hạt hoặc tại vị trí của nấm, hoặc tại vị trí cần ngăn ngừa nấm phá hoại (ví dụ, áp dụng cho cây ngũ cốc). Các hợp chất này thích hợp để điều trị các loại cây trồng khác nhau ở các mức diệt nấm, trong khi thể hiện độc tính tế bào thấp. Các hợp chất này có thể hữu ích trong cả việc bảo vệ và/hoặc diệt trừ.

Các hợp chất này đã được phát hiện có tác dụng diệt nấm đáng kể, đặc biệt được sử dụng trong nông nghiệp. Nhiều hợp chất trong số các hợp chất này đặc biệt hiệu quả để sử dụng cho các cây nông nghiệp và các cây trồng trong vườn. Các lợi ích bổ sung có thể bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, cải thiện sức khỏe của cây trồng; cải thiện năng suất của cây trồng (ví dụ, tăng sinh khối và/hoặc tăng hàm lượng các thành phần có giá trị); cải thiện sức sống của cây trồng (ví dụ, cải thiện sự phát triển của cây trồng và/hoặc lá xanh hơn); cải thiện chất lượng của cây trồng (ví dụ, cải thiện hàm lượng và thành phần của một số

hợp phần nhất định); và cải thiện khả năng chống chịu đối với áp lực phi sinh học và/hoặc sinh học của cây trồng.

Các chế phẩm có chứa hợp chất có công thức I có thể có tác dụng chống lại các bệnh do mầm bệnh gây ra trong đó mầm bệnh gây nấm trên cây trồng thuộc ít nhất một loài được chọn từ *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum*, và *Pyricularia*. Pathogens such as *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis* f. sp. *tritici*, *Puccinia recondita tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis*, và *Mycosphaerella fijiensis* có thể được kiểm soát bởi các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I. Ngoài ra, các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I có thể có tác dụng phòng ngừa hoặc kiểm soát các bệnh bao gồm bệnh nấm vẩy táo, bệnh vết đốm lá trên lúa mì, bệnh đốm lá trên cây củ cải đường, bệnh đốm lá trên đậu phộng, bệnh thán thư trên cây dưa chuột, bệnh gỉ sắt lá lúa mì, bệnh phấn trắng trên nho, bệnh phấn trắng trên lúa mì, và bệnh đốm đen.

Sáng chế đề xuất bộ kit để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp hoặc trên cây trồng. Theo một phương án, bộ kit bao gồm chế phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất ở đây dưới dạng thích hợp để phân phối tại vị trí cây trồng. Trong một số phương án, bộ kit có hộp đựng chứa hợp chất được mô tả ở đây (có công thức bất kỳ trong số các công thức ở đây); các hộp đựng như vậy có thể là các hộp, ống thuốc, chai, lọ nhỏ, ống, túi, bao nhỏ, gói phòng, hoặc các dạng hộp đựng khác đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hộp đựng như vậy có thể được làm bằng nhựa, thủy tinh, giấy được phủ laminat, lá kim loại, hoặc các vật liệu khác thích hợp để đựng các hợp chất.

Nếu cần, (các) hợp chất theo sáng chế được cung cấp cùng với hướng dẫn để sử dụng nó cho cây trồng, cánh đồng, hoặc các khu vực trồng trọt khác. Hướng dẫn này thường bao gồm thông tin về việc sử dụng chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do metaloenzym gây ra. Theo các phương án khác, hướng dẫn này bao gồm ít nhất một trong các thông tin sau: mô tả về hợp chất; lịch liều lượng và cách sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn trong nông nghiệp do metaloenzym gây ra; các đề phòng; cảnh báo; mô tả các nghiên cứu; và/hoặc các tài liệu tham khảo. Hướng dẫn này có thể được in trực tiếp trên hộp đựng (nếu có), hoặc nhãn dán lên hộp đựng, hoặc một tờ riêng biệt, tập sách mỏng, thẻ, hoặc thư mục riêng được cung cấp bên trong hoặc cùng với hộp đựng.

Các hợp chất của sáng chế có thể có tác dụng để sử dụng cho cây trồng với lượng có khả năng ức chế bệnh và được chấp nhận dùng cho cây trồng. Thuật ngữ “lượng ức chế

bệnh và được chấp nhận dùng cho cây trồng” đề cập đến lượng hợp chất tiêu diệt hoặc ức chế bệnh ở cây trồng mà đạt được sự kiểm soát, tuy nhiên không gây hại đáng kể cho cây trồng. Lượng này thường nằm trong khoảng từ 0,1 ppm đến 1000 ppm, với khoảng được ưu tiên là từ 1 ppm đến 500ppm. Lượng chính xác hợp chất cần thiết thay đổi theo bệnh nấm cần kiểm soát, dạng chế phẩm được sử dụng, phương pháp sử dụng, loài cây trồng cụ thể, điều kiện khí hậu, và các yếu tố tương tự. Tốc độ sử dụng thích hợp thường nằm trong khoảng từ 0,10 đến 4 pounds/acre (khoảng 0,01 đến 0,45g/m²).

Khoảng và giá trị mong muốn bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này có thể được mở rộng hoặc biến đổi mà không làm mất các tác dụng, như các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ sau khi đọc các mô tả trong bản mô tả này.

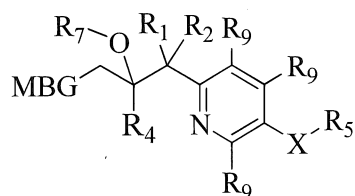
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được chứng minh bằng cách sử dụng các ví dụ cụ thể mà không có nghĩa làm giới hạn sáng chế.

Các quy trình thử nghiệm chung

Các định nghĩa về các biến trong các cấu trúc trong các sơ đồ trong bản mô tả này là tương xứng với các biến ở các vị trí tương ứng trong công thức được mô tả trong bản mô tả này.

Tổng hợp các hợp chất đích azol



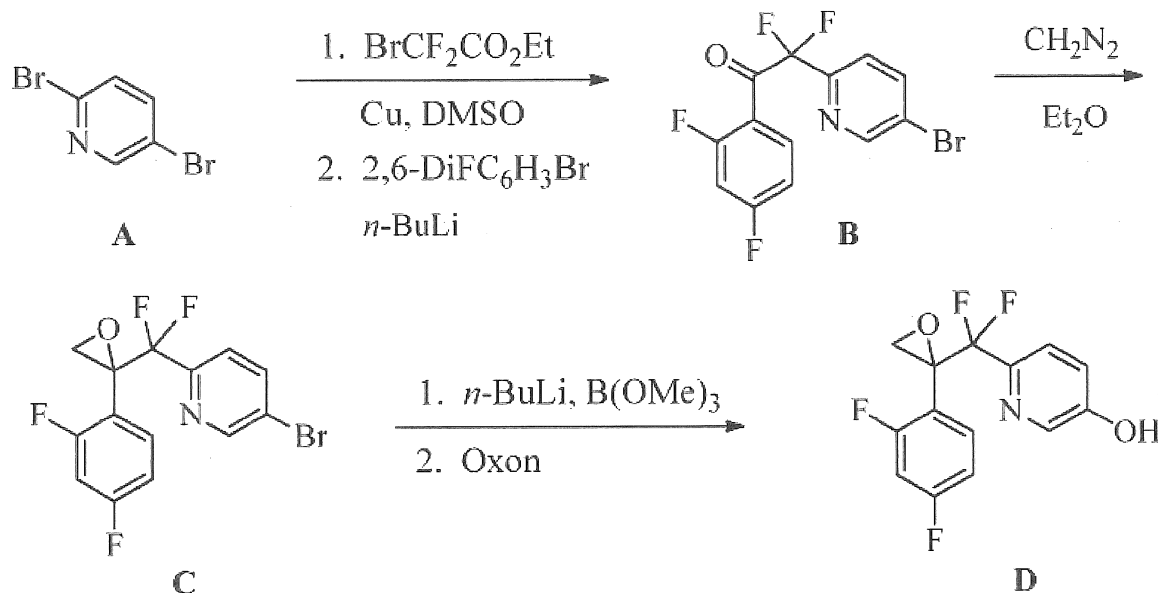
Công thức I

Các quy trình tổng hợp các hợp chất đích azol (hợp chất có công thức I) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp ví dụ được thể hiện dưới đây (Sơ đồ 1). Phạm vi rộng của các aren và dị vòng, ví dụ ngoài 2-pyridin dưới đây (hợp chất D), có thể được điều chế bắt đầu từ chất ban đầu halo-thơm được tạo chức (ví dụ, hợp chất A). Đối với mục đích của ví dụ này, R₄ trong hợp chất công thức I là nhóm benzen được halogen hóa.

Ví dụ quy trình tổng hợp các hợp chất đích có công thức I bắt đầu bằng sự ngưng tụ hợp chất A với ethyl α-brom-axetat được hoạt hóa bằng đồng, sau đó ngưng tụ sản phẩm ethyl este mới tạo thành bằng bromdiflobenzen được lithi hóa để tạo ra keton B (Sơ đồ 1). Epoxit hóa keton bằng diazometan để tạo ra hợp chất C. Sản phẩm rượu D được tạo thành bằng cách mở vòng epoxit C bằng *n*-butyllithi/trimetylborat để tạo ra dung dịch nước axit boronic tương ứng; Biến đổi chất trung gian này thành rượu bằng oxi hóa bằng oxon. Chất trung gian rượu D có thể được biến đổi thành các ete tương ứng (X = O) bằng phản ứng

alkyl hóa sử dụng các benzyl bromua cần thiết (R_5 -Br; các benzyl ete được thế) hoặc các quy trình ghép cặp aryl-axit boronic (các phenyl ete được thế). Sau đó, mở vòng epoxit bằng azol để tạo thành các sản phẩm cuối có công thức I.

Sơ đồ 1



Tổng hợp 2-(5-bromopyridin-2-yl)-1-(2,4-điflophenyl)-2,2-đifloetanon (B)

Bổ sung thêm etyl 2-brom-2,2-đifloaxetat (2,70mL, 21,10mmol) vào dịch huyền phù chứa bột đồng (2,68g, 42,2mmol trong dimetyl sunfoxit (DMSO; 35mL), và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng (room temperature -RT). Sau đó, bổ sung thêm 2,5-dibrompyridin (2,50g, 10,55mmol) vào, và tiếp tục khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hãm hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua (NH_4Cl) và chiết bằng diclometan (CH_2Cl_2 ; 3x25mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng nước (H_2O), rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sunfat khan (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng etyl axetat (EtOAc)/hexan) tạo ra chất trung gian etyl este (2,40g, 8,57mmol, 81%) có dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).

Bổ sung thêm tuần tự n -butyllithi ($n\text{-BuLi}$, 2,3M trong hexan; 3,70mL, 8,57mmol) ở -70°C và este nêu trên (2,40g, 8,57mmol) trong Et_2O (5mL) sau 15 phút vào dung dịch được khuấy chứa 1-brom-2,4-điflobenzen (1,65g, 8,57mmol) trong dietyl ete (Et_2O ; 10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ ở -70°C , làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ nữa. Hãm hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước NH_4Cl và chiết bằng EtOAc (3x20mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O , rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột (rửa giải bằng EtOAc /hexan) để tạo ra keton B (1,30g, 3,73mmol, 43%) có dạng chất lỏng màu

vàng. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,62 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 347, 349 $[(M^++1)+2]$.

5-Brom-2-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin (C)

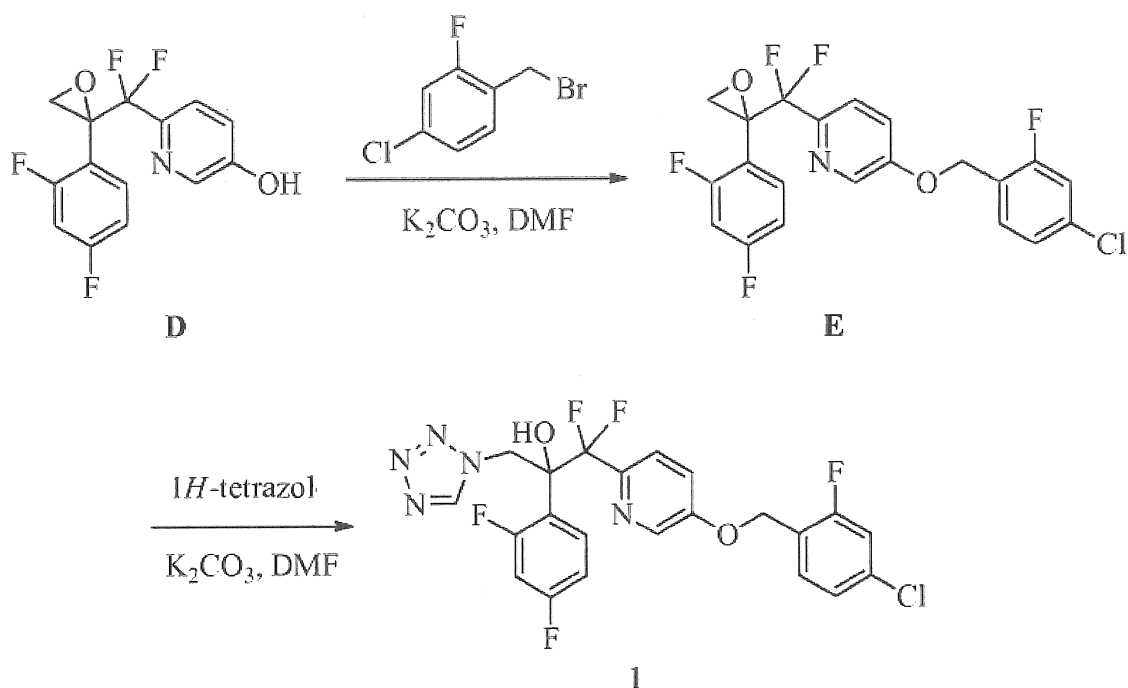
Bổ sung thêm diazometan mới điều chế ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa keton B (1,30g, 3,73mmol) trong Et_2O (300mL), và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ. Loại bỏ các chất bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp sản phẩm thô. Sắc ký cột (rửa giải bằng EtOAc /hexan) tạo ra oxiran C (800mg, 2,20mmol, 59%) có dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,98 (s, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 362, 364 $[(M^++1)+2]$.

6-((2-(2,4-Điflophenyl)oxiran-2-yl) điflometyl)pyridin-3-ol (D)

Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất C (8g, 22,09mmol) trong Et_2O (50mL) ở -78°C vào dung dịch được khuấy chứa $n\text{-BuLi}$ (1,5M trong hexan; 21mL, 33,13mmol) trong Et_2O khan (250mL). Sau khi huấy trong 30 phút, bổ sung thêm trimetylborat (5mL, 44,19mmol) vào hỗn hợp phản ứng này ở -78°C , và tiếp tục khuấy trong 10 phút nữa. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Hãm hỗn hợp phản ứng này bằng axit axetic (HOAc ; 40mL), pha loãng với H_2O (120mL) và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tạo tính kiềm (độ pH~12) bằng cách thêm dung dịch 2N natri hydroxit (NaOH), tách lớp hữu cơ hỗn hợp và lớp dung dịch nước được tạo tính axit (pH~6) bằng dung dịch 1N axit clohydric (HCl). Chiết lớp dung dịch nước bằng CH_2Cl_2 (2x500mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit boronic tương ứng (7g, 21,4mmol, 97%) có dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,47 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 3,42 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 2,99-2,98 (m, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 328,1 $[M^++1]$.

Bổ sung thêm dung dịch chứa kali persulfat ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$; 1,12g, 1,83mmol) trong H_2O (5mL) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy chứa axit boronic (0,6g, 1,83mmol) trong axeton (5mL), và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography-TLC)), làm bay hơi các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm, và chiết cạn bằng CH_2Cl_2 (2x30mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (NaHCO_3) (5mL) và nước muối (5mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , mắt 100-200; rửa giải bằng 10% EtOAc /hexan) tạo ra rượu D (0,3g, 1,0mmol, 54,6%) có dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,81 (s, 1H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,84 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 6,73 (t, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 3,39 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 2,99 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 299 $[M^++1]$.

Ví dụ 1



1-(5-(4-Clo-2-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (**1**)

Điều chế 1-(brommetyl)-4-clo-2-flobenzen bằng cách sử dụng quy trình hai bước sau. Bổ sung thêm natri borohyđrua (NaBH_4 ; 0,47g, 12,6mmol) ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa 4-clo-2-flobenzalđehyt (1,0g, 6,31mmol) trong rượu metylic (CH_3OH ; 15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng đá cục, và làm bay hơi các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng cạn với H_2O (25mL) và chiết bằng EtOAc (2x50mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô tạo thành bằng sắc ký cột (SiO_2 , mắt 100-200) để tạo ra rượu tương ứng (0,8g, 5,0mmol, 78,7%) có dạng chất bán rắn. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 7,41 (q, $J = 8,0, 15,6\text{Hz}$, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 4,73 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 1,83 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H).

Bổ sung thêm photpho tribromua (PBr_3 ; 0,33mL, 3,5mmol) ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa rượu (0,8g, 5,0 mol) trong Et_2O khan (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 3h. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng đá cục, và chiết lớp dung dịch nước bằng EtOAc (2x75mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 , làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1-(brommetyl)-4-clo-2-flobenzen (0,6g, 2,7mmol, 54%) có dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 7,41 (q, $J = 14,5, 16,6\text{Hz}$, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 4,46 (s, 2H).

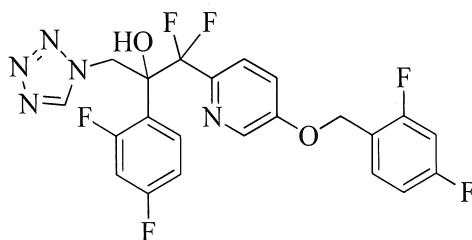
Bổ sung thêm 1-(brommetyl)-4-clo-2-flobenzen (0,14g, 0,66mmol) và kali cacbonat (K_2CO_3 ; 0,09g, 0,66mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy chứa rượu D (0,2g, 0,66mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (DMF; 3mL). Đun nóng từ từ hỗn hợp phản ứng

này đến 70°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H₂O và chiết bằng EtOAc (2x50mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô tạo thành bằng sắc ký cột (SiO₂, mắt 100-200; rửa giải bằng EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất E (0,25g, 0,56mmol, 85%) có dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ 8,39 (d, *J* = 2,8Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 4H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,88-6,68 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,43 (d, *J* = 5,2Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 5,2Hz, 1H).

Bổ sung thêm 1*H*-tetrazol (0,05g, 0,85mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất E (0,25g, 0,56mmol) trong DMF (4mL), sau đó thêm K₂CO₃ (0,07g, 0,56mmol) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ. Đun nóng từ từ hỗn hợp phản ứng này đến 65°C và khuấy trong 24 giờ. Hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H₂O và chiết bằng EtOAc (2x50mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô tạo thành bằng sắc ký cột (SiO₂, mắt 100-200; rửa giải bằng EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất 1 (0,07g, 0,15mmol, 26%) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,67 (t, *J* = 3,4Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 14 giờz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,08 (d, *J* = 14 giờz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 512,1 [M⁺+1]. HPLC: 98,07%.

Các hợp chất 19–74, 83 và 113-118 trong Bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 1 (ví dụ 1) từ chất trung gian D và các benzyl hoặc alkyl halogenua có bán sẵn trên thị trường hoặc được điều chế (xem Bảng 1, Nguyên liệu ban đầu) và các azol có bán sẵn trên thị trường.

Ví dụ 2



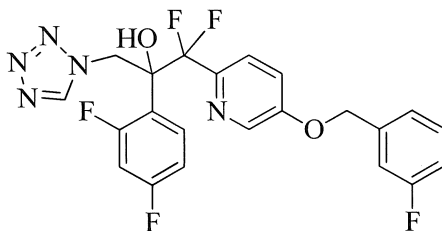
1-(5-(2,4-Điflobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (2)

Bổ sung thêm K₂CO₃ (0,27g, 2,0mmol) và 1-(brommetyl)-2,4-điflobenzen (**I-1** như được điều chế trong ví dụ 13; 0,2g, 1,0mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy chứa rượu D (0,3g, 1,0mmol) trong DMF (5mL). Đun nóng từ từ hỗn hợp phản ứng này đến 70°C và khuấy trong 5 giờ. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm soát bằng TLC), làm bay hơi các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng cặn với H₂O (5mL) và chiết bằng EtOAc (2x25mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô tạo thành bằng sắc ký cột (SiO₂, mắt 100-200) rửa

giải bằng 7% EtOAc/hexan để tạo ra sản phẩm ete (0,25g, 0,59mmol, 58,6%) có dạng chất bán rắn. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 6,93-6,81 (m, 3H), 6,75 (t, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 2,96 (d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 425 [$\text{M}^+ + 1$].

Bổ sung thêm 1*H*-tetrazol (0,06g, 0,88mmol) vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm ete (0,25g, 0,58mmol) trong DMF (5mL), sau đó bổ sung thêm K_2CO_3 (0,08g, 0,58mmol) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ. Đun nóng từ từ hỗn hợp phản ứng đến 65°C và khuấy trong 7h. Loại bỏ các chất bay hơi dưới áp suất giảm; pha loãng cạn với H_2O (5mL) và chiết bằng EtOAc (2x25mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô tạo thành bằng sắc ký cột (SiO_2 , mắt 100-200) rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất 2 (0,11g, 0,22mmol, 38%) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 7,52 (d, $J = 11,0\text{Hz}$, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,57 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,08 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 495 [$\text{M}^+ + 1$]. HPLC: 98,89%.

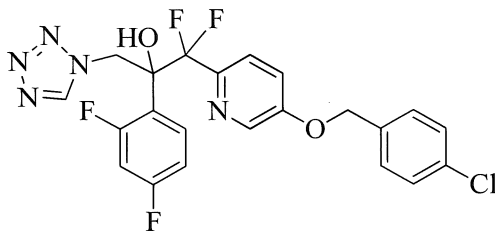
Ví dụ 3



2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(3-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (3)

Hợp chất 3 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 1 từ 1-(brommetyl)-3-flobenzen để tạo ra xi rô (0,02g, 0,04mmol, 15,5%). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,52 (t, $J = 3,5\text{Hz}$, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,77-7,6,75 (m, 1H), 6,66 (t, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 5,56 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,06 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 478,2 [$\text{M}^+ + 1$]. HPLC: 99,49%.

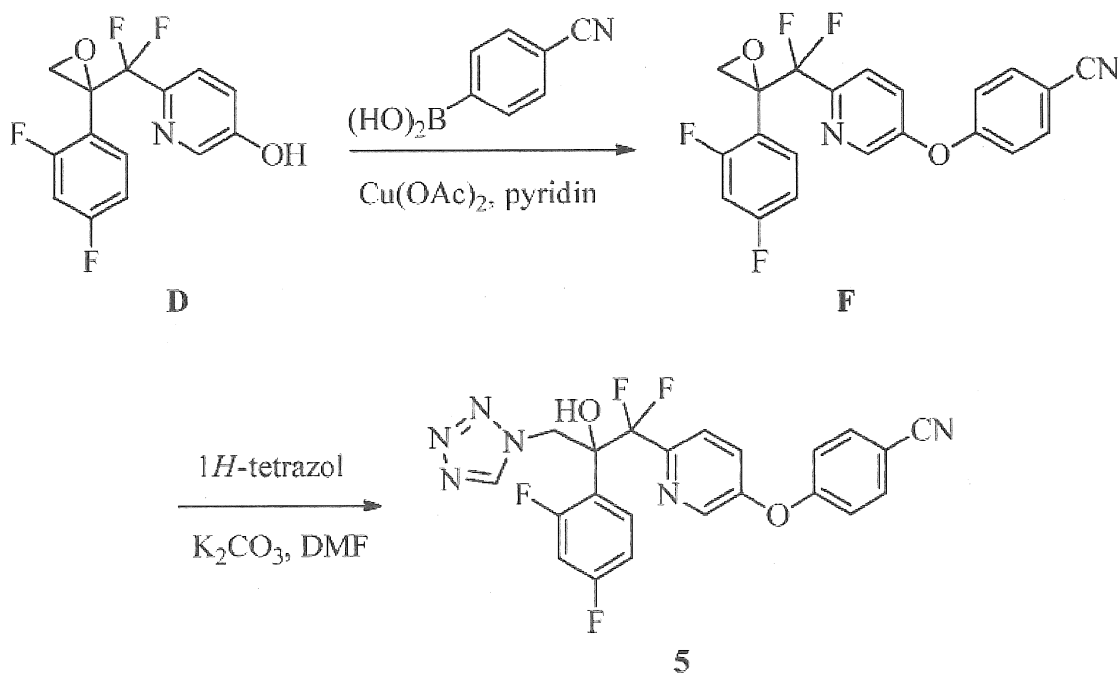
Ví dụ 4



1-(5-(4-Clobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (4)

Hợp chất 4 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 1 từ 1-(brommetyl)-4-clobenzen để tạo ra xi rô (0,04g, 0,08mmol, 28,7%). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,40 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 9,0, 3,0\text{Hz}$, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,67 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 5,55 (d, $J = 14$ giờz, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,08 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 2H). Phổ khối (ESI): m/z 494,1 [$\text{M}^+ + 1$]. HPLC: 99,43%.

Ví dụ 5



4-(6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yloxy)benzonitril (5)

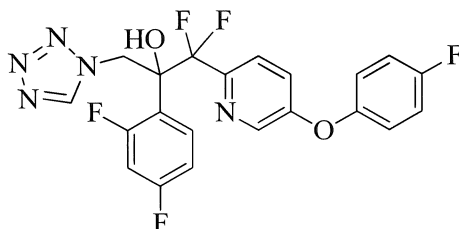
Bổ sung tuần tự axit 4-(xyanophenyl)boronic (0,24g, 1,6mmol), rượu D (0,5g, 1,6mmol), đồng (II) axetat ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$; 0,31g, 1,6mmol) và pyridin (0,65mL, 8,0mmol) ở nhiệt độ phòng vào dịch huyền phù được khuấy chứa sàng phân tử (0,5g, 4Å) trong CH_2Cl_2 (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm soát bằng TLC), lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm Celite®, và rửa đệm Celite® này bằng CH_2Cl_2 (10mL). Rửa dịch lọc bằng dung dịch bão hòa đồng (II) sunfat (CuSO_4) (25mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3x50mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na_2SO_4 khan. Sau khi lọc và làm bay hơi, chất thô được đưa vào sắc ký cột (SiO_2 , mắt 100-200; rửa giải bằng EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất F (0,1g, 0,25mmol, 15%) có dạng chất lỏng. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8,47 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H), 7,55-7,36 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,91-6,70 (m, 3H), 3,46 (d, $J = 13,0\text{Hz}$, 1H), 3,01 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 401,5 [$\text{M}^+ + 1$].

Bổ sung thêm 1H-tetrazol (0,03g, 0,45mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất F (0,12g, 0,3mmol) trong DMF (2mL), sau đó bổ sung thêm K_2CO_3 (0,04g, 0,3mmol)

ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ. Đun nóng hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H₂O (20mL) và chiết bằng EtOAc (2x30mL). Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô tạo thành bằng sắc ký cột (SiO₂, mắt 100-200; rửa giải bằng EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất 5 (0,03g, 0,06mmol, 21%) có dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,0Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5Hz, 2H), 6,83-6,74 (m, 2H), 5,40 (d, *J* = 14,0Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 14,5Hz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 471,1 [M⁺+1]. HPLC: 99,33%.

Các hợp chất 75 – 82 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 5 (ví dụ 5) từ chất trung gian D và các axit boronic có bán sẵn trên thị trường (xem Bảng 1, nguyên liệu ban đầu) và các azol có bán sẵn trên thị trường.

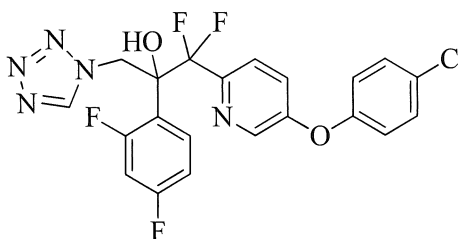
Ví dụ 6



2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (6)

Hợp chất 6 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 5 từ axit (4-flophenyl)boronic để tạo ra chất rắn 6 (0,1g, 0,22mmol, 42,4%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 7,26-7,03 (m, 4H), 6,79-6,70 (m, 2H), 5,49 (d, *J* = 14,5Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 14,5Hz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 494,1 [M⁺+1]. HPLC: 99,43%.

Ví dụ 7

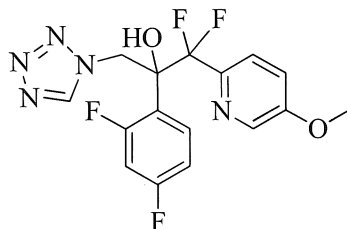


1-(5-(4-Chlophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (7)

Hợp chất 7 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 5 từ axit (4-chlophenyl)boronic để tạo ra chất rắn (50mg, 0,1mmol, 35,7%). ¹H NMR (500MHz,

CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,30 (dd, $J = 3,0, 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 5,16 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 479 [$M^+ + 1$]. HPLC: 98,43%.

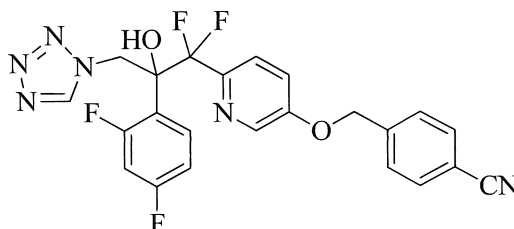
Ví dụ 8



2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-metoxypyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (8):

Hợp chất 8 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 1 từ 2-brom-5-metoxypyridin để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt (28mg, 10%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 6,67-6,66 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 5,07 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 3,88 (s, 3H). Phổ khối (ESI): m/z 382 [$M^+ - 1$]. HPLC: 92,37%.

Ví dụ 9

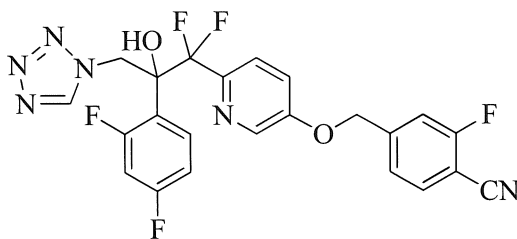


4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl) propyl) pyridin-3-yl) oxy) metyl) benzonitril (9)

Hợp chất 9 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 1 từ 4-(brommetyl)benzonitril để tạo ra chất rắn màu trắng (80mg, 33%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 7,75-7,52 (m, 3H), 7,43 (br s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,51 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,13 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 485 [$M^+ + 1$]. HPLC: 97,12%.

Hợp chất 83 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 9 (ví dụ 9) từ chất trung gian D.

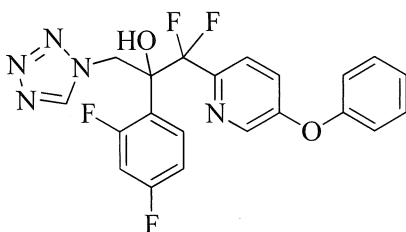
Ví dụ 10



4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl) pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (10)

Hợp chất 10 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 1 từ 4-(brommetyl)-2-flobenzonitril để tạo ra chất rắn màu trắng (90mg, 36%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 3H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 14,5Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 14,5Hz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 503 [*M*⁺+1]. HPLC: 95,84%.

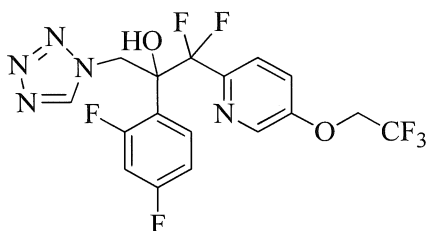
Ví dụ 11



2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-phenoxy-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (11)

Hợp chất 11 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 5 từ axit phenylboronic để tạo ra chất rắn (30mg, 8,7%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5Hz, 2H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 14,0Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 14,0Hz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 446,8 [*M*⁺+1]. HPLC: 99,5%.

Ví dụ 12

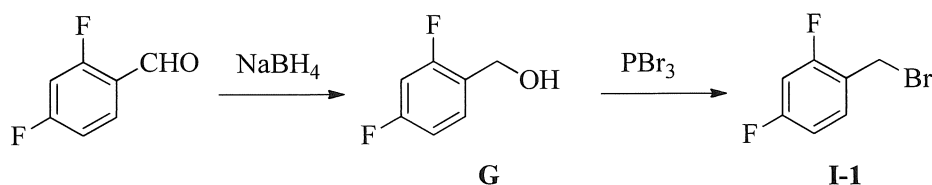


2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (12)

Hợp chất 12 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 1 từ 1,1,1-triflo-2-iodoetan để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (23,0mg, 50%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,21 (br s, 1H), 6,78-

6,73 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,55 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 5,12 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 4,43 (q, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H). Phổ khối (ESI): m/z 452,1 [$M^+ + 1$]. HPLC: 98,05%.

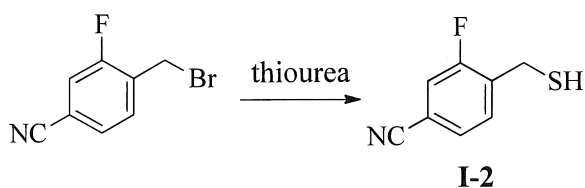
Ví dụ 13 – Điều chế các chất trung gian



(1-(Brommetyl)-2,4-điflobenzen) (I-1)

Bổ sung thêm từng phần NaBH_4 (266mg, 7,04mmol) ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa 2,4-điflobenzaldehyt (500mg, 3,52mmol) trong CH_3OH (8mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), loại CH_3OH ra dưới áp suất giảm, pha loãng với H_2O làm lạnh bằng đá (40mL) và chiết bằng EtOAc (2x20mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O (40mL) và nước muối (40mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 10% EtOAc /các hexan tạo ra rượu G (450mg, 3,12mmol, 88%) có dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,33 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 1,79 (br s, OH).

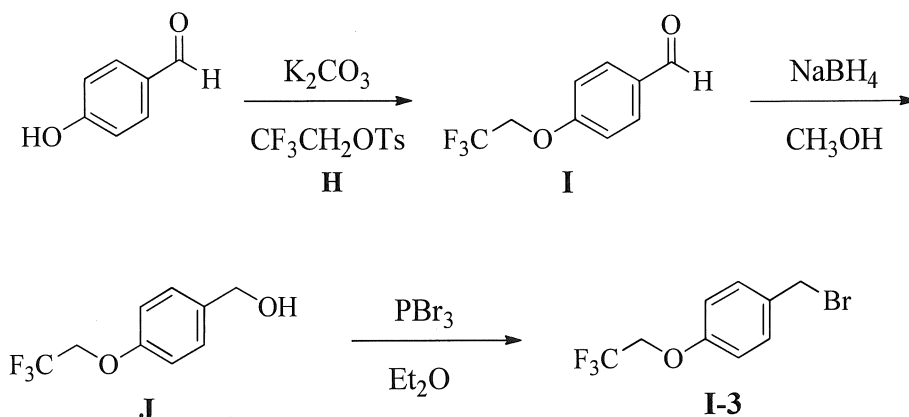
Bổ sung thêm PBr_3 (0,2mL, 2,18mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất G (450mg, 3,12mmol) trong Et_2O (10mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H_2O làm lạnh bằng đá (20mL) và chiết bằng EtOAc (2x20mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O (40mL) và nước muối (40mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 5% EtOAc /các hexan tạo ra bromua I-1 (420mg, 2,02mmol, 65%) có dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,31 (m, 1H), 6,92-6,77 (m, 2H), 4,48 (s, 2H).



3-Flo-4-(mercaptometyl)benzonitril (I-2)

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 4-(brommetyl)-3-flobenzonitril (0,8g, 3,7mmol) và thiourea (0,57g, 7,4mmol) trong rượu etylic (EtOH ; 20mL) trong 1 giờ. Kiểm soát tiến trình của phản ứng bằng TLC; làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng và cô dưới áp suất giảm. Rửa cặn bằng EtOAc (50mL), xử lý bằng dung dịch 1,6N NaOH và khuấy trong 20h ở nhiệt độ phòng. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng này đến độ pH~4 bằng HCl đậm đặc và pha loãng với Et_2O (50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng H_2O (25mL)

và nước muối (25mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô I-2 (300mg). Chất thô này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,45 (dd, $J = 9,5\text{Hz}$, $1,5\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 3,76 (s, 2H).



1-(Brommethyl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzen (I-3)

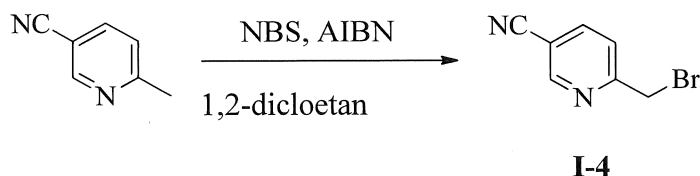
Bổ sung thêm triethylamin (Et_3N ; 27,8mL, 200mmol), *p*-toluensunfonyl clorua (19,1g, 100mmol) và lượng chất xúc tác 4-đimetylaminopyridin (DMAP; 10mg) ở 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch được khuấy chứa 2,2,2-trifloetanol (10,0g, 100mmol) trong CH_2Cl_2 (100mL). Để làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, và tiếp tục khuấy trong 5 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H_2O (100mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3x200mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (50mL) và nước muối (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất H (25,0g, 98,42mmol; chất thô) có dạng chất bán rắn. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,35 (q, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 2,47 (s, 3H). Phổ khối (ESI): m/z 256 $[\text{M}+2]^+$.

Bổ sung thêm hợp chất H (0,5g, 1,97mmol) ở nhiệt độ phòng, trong môi trường khí trơ, vào dịch huyền phù được khuấy chứa 4-hydroxybenzaldehyt (0,24g, 1,97mmol) và K_2CO_3 (1,36g, 9,84mmol) trong DMF (5mL). Đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến 80°C và khuấy trong 18h. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H_2O làm lạnh bằng đá (25mL) và chiết bằng EtOAc (4x25mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (25mL) và nước muối (25mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc /hexan để tạo ra hợp chất I (0,4g, 1,8mmol, 93%) có dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 9,93 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,06 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 4,44 (q, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H).

Bổ sung thêm NaBH_4 (0,14g, 3,6mmol) ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất I (0,4g, 1,8mmol) trong CH_3OH (10mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), loại bỏ các chất bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H_2O làm lạnh bằng đá (40mL) và chiết bằng EtOAc (2x40mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (40mL) và nước muối

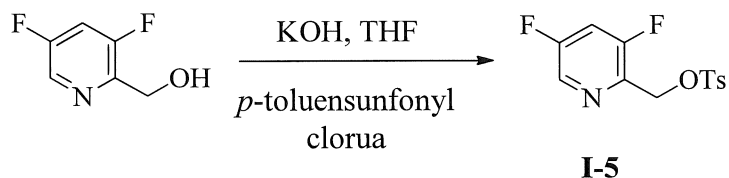
(40mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/các hexan) tạo ra hợp chất J (0,3g, 1,35mmol, 75%) có dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 7,33 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 6,93 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 4,64 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,35 (q, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 1,58 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, OH).

Bổ sung thêm PBr_3 (0,25g, 0,95mmol) ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất J (0,3g, 1,35mmol) trong Et_2O (10mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H_2O làm lạnh bằng đá (30mL) và chiết bằng EtOAc (3x30mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (30mL) và nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc/các hexan tạo ra hợp chất I-3 (0,25g, 0,87mmol, 65%) có dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3) 7,36 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 6,91 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (q, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H).



6-(Brommetyl)nicotinonitril (I-4)

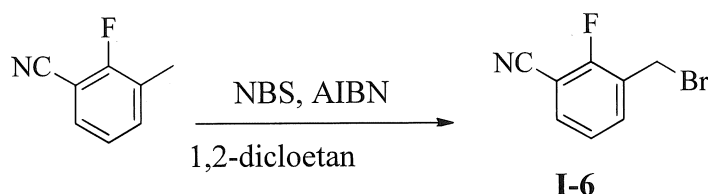
Bổ sung thêm *N*-bromsuccinimide (NBS; 1,52g, 8,54mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-metylnicotinonitril (1,0g, 8,47mmol) trong 1,2-dicloetan (30mL) và sau đó, thêm 2,2'-azobis(isobutyronitril) (AIBN; 0,14g, 0,85mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau đó, đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến 80°C và khuấy trong 14 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng, và loại bỏ các chất bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 10% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất I-4 (0,6g, 3,05mmol, 36%) có dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7,67-7,62 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 9,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 4,44 (s, 2H).



(3,5-Điflopyridin-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (I-5)

Bổ sung thêm kali hydroxit (KOH; 0,14g, 2,55mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa (3,5-điflopyridin-2-yl)metanol (0,25g, 0,7mmol) trong tetrahydrofuran (THF; 10mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Bổ sung thêm từ từ *p*-toluensunfonyl clorua (0,42g, 2,21mmol) vào ở nhiệt độ phòng, và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 18h nữa.

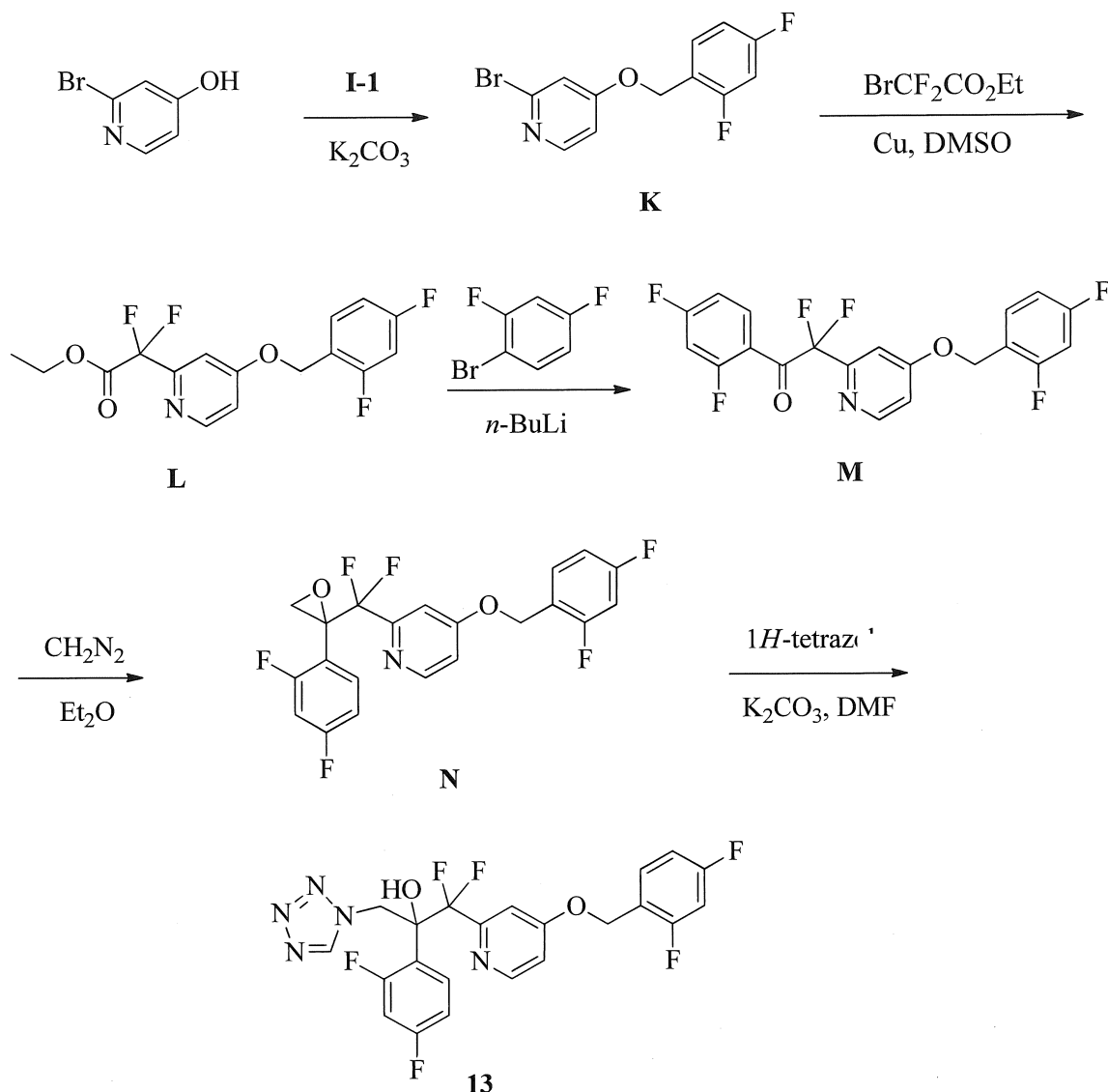
Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H₂O (50mL) và chiết bằng EtOAc (2x25mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H₂O (25mL) và nước muối (25mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 15% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất I-5 (0,18g, 0,25mmol, 35%) có dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,29 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,5Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).



3-(Brommetyl)-2-flobenzonitril (I-6)

Bổ sung thêm NBS (266mg, 1,49mmol) và AIBN (29mg, 0,15mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy chứa 2-flo-3-metylbenzonitril (200mg, 1,5mmol) trong 1,2-dicloetan (30mL). Sau đó, đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến 80°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng. Loại bỏ các chất bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 2-3% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất I-6 (250mg, 1,15mmol, 78 %) có dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7,69-7,65 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 4,50 (s, 2H).

Ví dụ 14



1-(4-((2,4-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (13)

Bổ sung thêm tuần tự K_2CO_3 (133mg, 0,96mmol) và hợp chất I-1 (100mg, 0,48mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy chứa 2-brompyridin-4-ol (84mg, 0,48mmol) trong DMF (4mL). Đun nóng từ từ hỗn hợp này đến $70^\circ C$ và khuấy trong 3h. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H_2O làm lạnh bằng đá (30mL) và chiết bằng EtOAc (2x20mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O (30mL) và nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 15% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất K (70mg, 0,23mmol, 48%) có dạng chất rắn màu vàng. 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, $J = 5,6Hz$, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 2,2Hz$, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 5,10 (s, 2H). Phổ khối (ESI): m/z 302 $[M+2]^+$.

Bổ sung thêm etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (0,06mL, 0,46mmol) vào dịch huyền phù chứa bột đồng (60mg, 0,93mmol) trong DMSO (5mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ. Bổ sung thêm hợp chất K (70mg, 0,23mmol)

vào dung dịch tạo thành, tiếp tục khuấy trong 10 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl (30mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3x50mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O (30mL) và nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc/hexan tạo ra este L (30mg, 0,09mmol, 37%) có dạng chất bán rắn. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8,48 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 6,98-6,83 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H). Phổ khối (ESI): m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

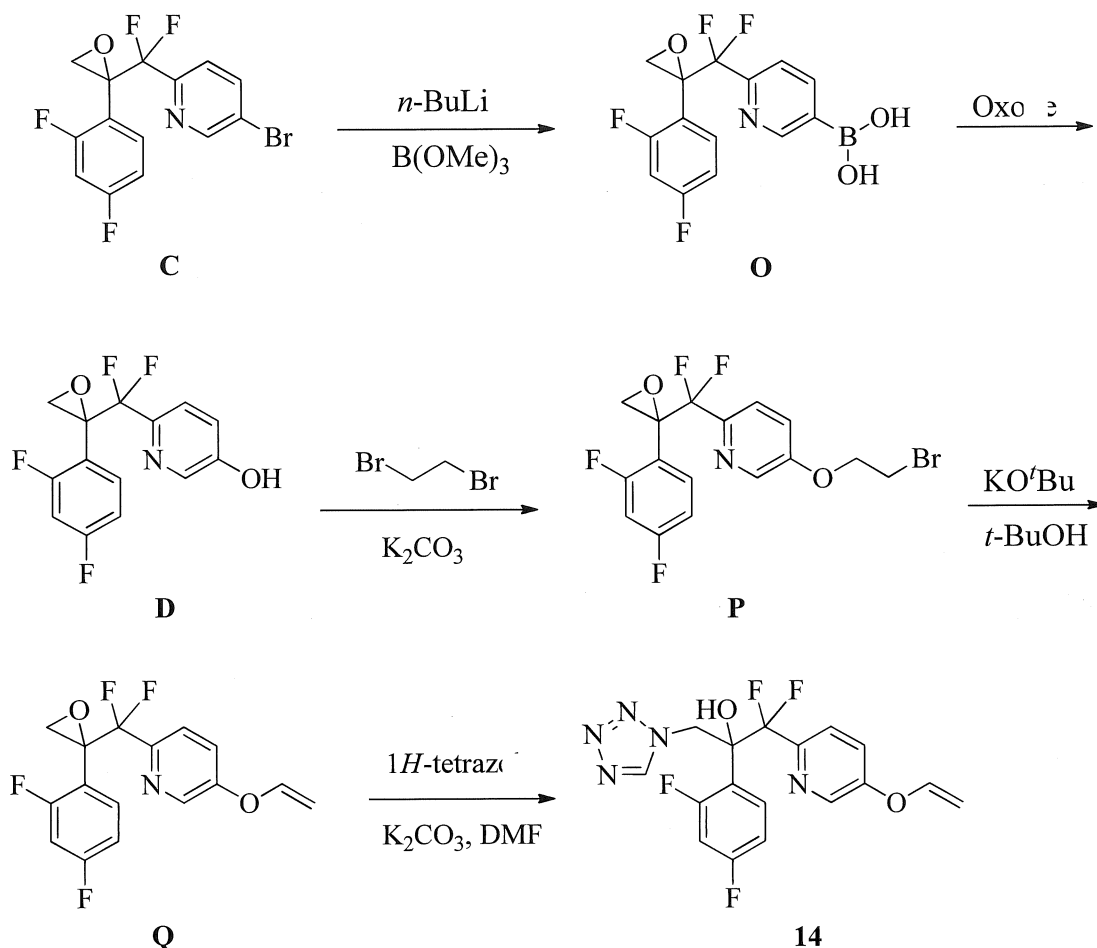
Bổ sung thêm *n*-BuLi (1,6M trong hexan; 0,06mL, 0,09mmol) ở -78°C vào dung dịch được khuấy chứa 1-brom-2,4-điflobenzen (0,01mL, 0,09mmol) trong Et_2O (3mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút trong môi trường khí trơ. Bổ sung thêm dung dịch chứa este L (30mg, 0,09mmol) trong Et_2O (2mL) vào hỗn hợp phản ứng này ở -78°C , và tiếp tục khuấy trong 2 giờ nữa. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl (15mL) và chiết bằng EtOAc (2x15mL). Rửa dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng nước muối (20mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan tạo ra keton M (10mg, 0,02mmol, 27%) có dạng chất bán rắn không màu. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,00-6,83 (m, 5H), 5,18 (s, 2H). Phổ khối (ESI): m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bổ sung thêm diazometan mới điều chế [được điều chế bằng cách hòa tan NMU (439mg, 4,26mmol) trong hỗn hợp gồm dung dịch 10% KOH (20mL) và Et_2O (20mL) theo tỷ lệ 1:1 ở 0°C , sau đó tách và làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng các viên KOH] ở -5°C vào dung dịch được khuấy chứa keton M (350mg, 0,85mmol) trong Et_2O (10mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng, và tiếp tục khuấy trong 16 giờ nữa. Tiến trình của phản ứng được kiểm soát bằng TLC. Cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 25% EtOAc/hexan tạo ra epoxit N (120mg, 0,28mmol, 33%) có dạng chất bán rắn. ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 8,50 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,97-6,69 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,46 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bổ sung thêm 1*H*-tetrazol (30mg, 0,42mmol) và K_2CO_3 (39mg, 0,28mmol) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ vào dung dịch được khuấy chứa epoxit N (120mg, 0,28mmol) trong DMF khan (5mL). Làm nóng từ từ hỗn hợp phản ứng tạo thành đến 65°C và khuấy trong 8 giờ. Tiến trình của phản ứng được kiểm soát bằng TLC. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H_2O nước đá (20mL) và chiết bằng EtOAc (3x20mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng nước muối (20mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 45% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất 13 (35mg, 0,07mmol, 25%) có dạng chất bán rắn màu vàng

nhạt. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,41-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,94-6,80 (m, 3H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 5,14 (s, 2H). 5,10 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 96%.

Ví dụ 15



2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-(vinylethoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (14)

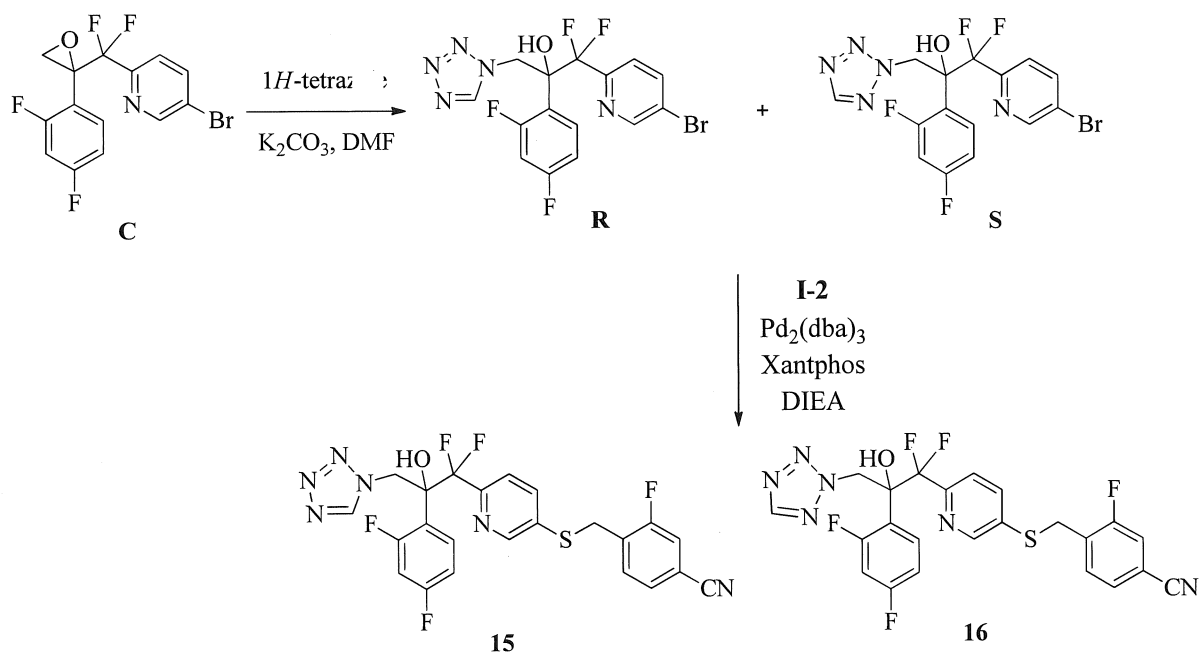
Nhỏ giọt oxon (93,9g, 153mmol) vào dung dịch chứa hợp chất O (10,0g, 30,5mmol) trong axeton- H_2O (theo tỷ lệ 1:1; 300mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), cô chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H_2O (150mL) và chiết bằng EtOAc (2x150mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (150mL) và nước muối (150mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc/các hexan tạo ra hợp chất D (5,5g, 18,4mmol, 60%) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,28 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 5,91 (br s, OH), 3,42 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 2,99 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất D (100mg, 0,33mmol), 1,2-dibrometan (310mg, 1,67mmol) và K_2CO_3 (460mg, 3,34mmol) trong DMF (10mL) ở 70°C trong 16 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng, pha loãng với H_2O (50mL) và chiết bằng EtOAc (2x50mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (50mL) và nước muối (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất P (30mg, 0,07mmol, 22%) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

Bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (KO^tBu; 28mg, 0,25mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất P (30mg, 0,07mmol) trong *t*-butyl rượu (*t*-BuOH; 10mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), làm bay hơi các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất Q (15mg, 0,05mmol, 62%) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8,41 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,0$ Hz, 3,0Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,65 (dd, $J = 13,5$ Hz, 6,0Hz, 1H), 4,92 (dd, $J = 13,5$ Hz, 1,0Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 6,0$ Hz, 1,0Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H).

Bổ sung thêm từ từ 1*H*-tetrazol (48mg, 0,69mmol) và K_2CO_3 (63mg, 0,46mmol) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ vào dung dịch được khuấy chứa epoxit Q (150mg, 0,46mmol) trong DMF khan (10mL). Làm nóng từ từ hỗn hợp phản ứng tạo thành đến 65°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H_2O làm lạnh bằng đá (30mL) và chiết bằng EtOAc (2x30mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H_2O (30mL) và nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 40% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất 14 (25,5mg, 0,06mmol, 14%) có dạng xiro đặc không màu. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,57 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 396 $[M+H]^+$. HPLC: 99%.

Ví dụ 16



4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl) pyridin-3-yl)thio)metyl)-3-flobenzonitril (**15**) và 4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(2H-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)thio)metyl)-3-flobenzonitril (**16**)

Bổ sung thêm từ từ K₂CO₃ (1,9g, 13,87mmol) và 1H-tetrazol (1,55g, 20,72mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy chứa epoxit **C** (5g, 13,8mmol) trong DMF (15mL). Đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến 65°C và khuấy trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được kiểm soát bằng TLC. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H₂O làm lạnh bằng đá (50mL) và chiết bằng EtOAc (3x50mL). Rửa lớp hữu cơ gộp lại bằng H₂O (30mL) và nước muối (30mL) và làm khô trên Na₂SO₄ khan để thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 35% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất **S** (1,0g, 2,31mmol, 17%) có dạng xiro không màu và rửa giải bằng 40% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất **R** (2,7g, 6,24mmol, 45%) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,60 (d, *J* = 14,5Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 14,5Hz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 433 [M+H]⁺.

Đun nóng dung dịch được khuấy chứa hợp chất **R** (100mg, 0,23mmol), I-2 (38mg, chất thô), diisopropyletylamin (DIEA; 0,07mL, 0,57mmol), tris(dibenzylideneaxeton) dipaladi (0) (Pd₂(dba)₃; (11mg, 0,011mmol) và xantphos (13mg, 0,023mmol) trong toluen (1mL) ở 100°C trong 1 giờ trong các điều kiện sóng viba. Kiểm soát tiến trình của phản ứng này bằng phổ khối LC (để xác nhận bổ sung thêm). Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm Celite®, và rửa đệm bằng EtOAc (3x15mL). Rửa dịch lọc bằng H₂O (50mL) và nước muối (50mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô. Tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp điều chế (HPLC) tạo ra hợp chất **15** (15mg, 0,03mmol, 11%) có dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H), 6,79-6,67 (m, 2H),

5,50 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 5,16 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 4,19 (s, 2H). Phổ khối (ESI): m/z 519 $[M+H]^+$. HPLC: 98%.

Đun nóng dung dịch được khuấy chứa hợp chất S (300mg, 0,69mmol), hợp chất I-2 (116mg, chất thô), DIEA (0,22mL, 1,7mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31mg, 0,03mmol) và xantphos (39mg, 0,069mmol) trong toluen (3mL) ở 100°C trong 1 giờ trong các điều kiện vi sóng. Kiểm soát tiến trình của phản ứng này bằng phổ khối LC. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm Celite® và rửa đệm bằng EtOAc (3x15mL). Rửa dịch lọc bằng H_2O (50mL) và nước muối (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất 16 (50mg, 0,09mmol, 14%) có dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5\text{Hz}$, 2,0Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 5,82 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 5,36 (d, $J = 14,5\text{Hz}$, 1H), 4,19 (s, 2H). Phổ khối (ESI): 519 $[M+H]^+$. HPLC: 96%.

Các phương pháp HPLC điều chế để tinh chế hợp chất 15 và 16

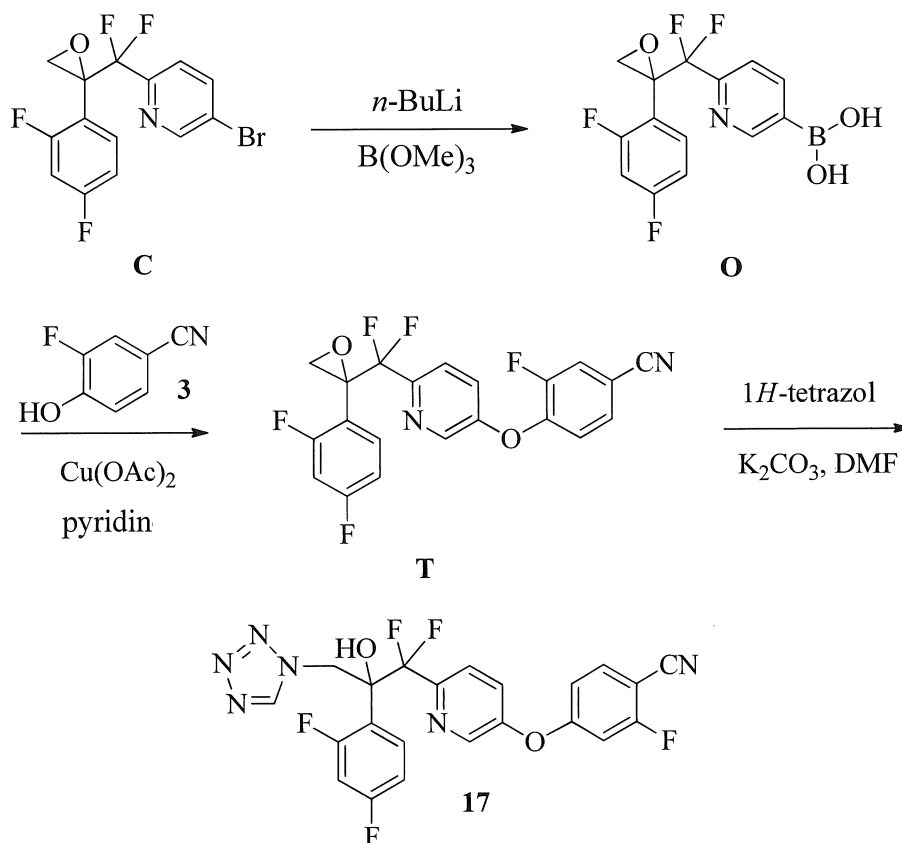
Cột: Sunfire C-18 (250x19mm, 10 μ)

Pha động: A) Axetonitril; B) dung dịch nước 0,1% axit triflo axetic (TFA)

Tốc độ dòng: 15mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0,01/55, 3/55, 20/45, 26/40, 26,1/0, 35/0

Ví dụ 17



4-((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flobenzonitril (17)

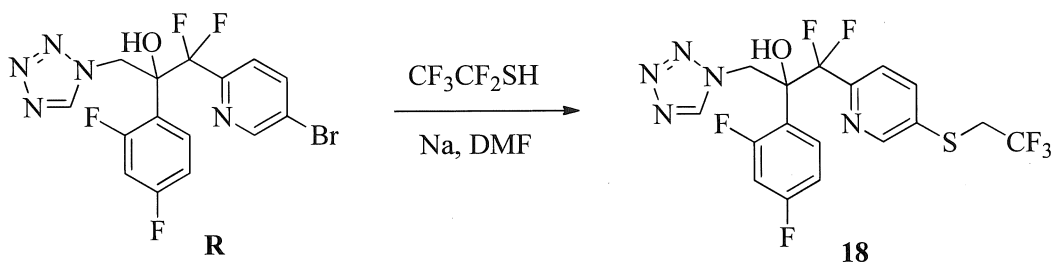
Bổ sung thêm *n*-BuLi (2,3M trong hexan; 86mL, 138mmol) ở -78°C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất C (25,0g, 69,0mmol) trong Et₂O (250mL). Sau khi được khuấy trong 45 phút, bổ sung thêm dung dịch chứa trimetyl borat (15,6mL, 138mmol) trong Et₂O (50mL) vào hỗn hợp phản ứng này ở -78°C, và tiếp tục khuấy trong 30 phút nữa. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Hãm hỗn hợp phản ứng này bằng HOAc-H₂O (theo tỷ lệ 1:2,5; 240mL), và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Điều chỉnh độ pH đến ~14 bằng dung dịch 2N NaOH. Tách lớp hữu cơ hỗn hợp. Lớp dung dịch nước được điều chỉnh đến độ pH~6 bằng dung dịch 1N HCl và chiết bằng CH₂Cl₂ (2x250mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H₂O (250mL) và nước muối (250mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất O (1,2g, 3,67mmol, 66%) có dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 5,5Hz, 1H), 2,99-2,98 (m, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 328,1 [M+H]⁺.

Bổ sung thêm axit (6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)boronic (hợp chất O; 500mg, 1,53mmol), Cu(OAc)₂ (276mg, 1,53mmol), pyridin (0,6mL, 7,65mmol), sàng phân tử 4Å dạng bột vào dịch huyền phù chứa 2-flo-4-hydroxybenzonitril (270mg, 1,99mmol) trong CH₂Cl₂ (20mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ trong môi trường khí oxy. Sau khi nguyên liệu ban đầu tiêu thụ hết (kiểm soát bằng TLC), lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite® để loại bỏ sàng phân tử, và rửa đệm bằng CH₂Cl₂ (2x25mL). Rửa dịch lọc bằng H₂O (25mL) và nước muối (25mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất T (100mg, chất thô) có dạng xiro đặc không màu. (Lưu ý: tất cả các proton đặc trưng được phát hiện trong phổ khối ¹H NMR.)

Bổ sung thêm lần lượt 1*H*-tetrazol (56mg, 0,81mmol) và K₂CO₃ (74mg, 0,53mmol) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ vào dung dịch được khuấy chứa epoxit T (120mg, thô) trong DMF khan (10mL). Làm nóng từ từ hỗn hợp phản ứng tạo thành đến 65°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng này với H₂O làm lạnh bằng đá (30mL) và chiết bằng EtOAc (2x30mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H₂O (30mL) và nước muối (30mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 40% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất 17 (25mg, 0,04mmol, 3% qua hai bước) có dạng xiro đặc không màu. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,04 (s, *OH*), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,37 (d, *J* = 15,0Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 15,0Hz, 1H). Phổ khối (ESI): *m/z* 487 [M-H]⁻. HPLC: 98%.

Các hợp chất 84 – 90 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 17 (ví dụ 17) từ chất trung gian D và các phenol có bán trên thị trường (xem nguyên liệu ban đầu trong bảng 1) và các azol có bán sẵn trên thị trường.

Ví dụ 18



2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((2,2,2-trifloetyl)thio) pyridin-2-yl)propan-2-ol (18)

Bổ sung thêm từng phần natri kim loại (50mg, 2,17mmol) vào 2,2,2-trifloetanthiol (0,17mL, 1,90mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất R (200mg, 0,46mmol) trong DMF (2,0mL) vào hỗn hợp nêu trên ở 0°C. Làm nóng từ từ hỗn hợp phản ứng tạo thành đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), hãm hỗn hợp phản ứng này bằng H₂O làm lạnh bằng đá (30mL) và chiết bằng EtOAc (2x30mL). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H₂O (30mL) và nước muối (30mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất 18 (15mg, 0,032mmol, 6,94%) có dạng chất bán rắn. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,03 (s, OH), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 15,0Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 15,0Hz, 1H), 3,49 (q, *J* = 9,5Hz, 2H). Phổ khối (ESI): *m/z* 468 [M+H]⁺. HPLC: 98%.

Các phương pháp HPLC điều chế để tinh chế hợp chất 18

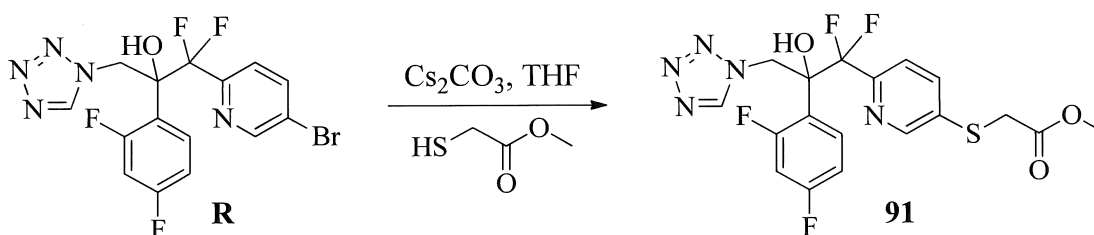
Cột: Deltapak C-4 (300x19mm, 15μ)

Pha động: A) Axetonitril; B) 0,1% (dung dịch nước) Axit triflo axetic (TFA)

Tốc độ dòng: 15mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0,01/80, 4/80, 15/30, 20/30

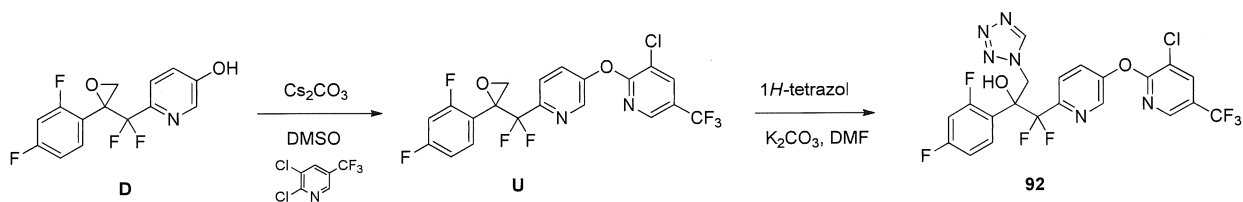
Ví dụ 19



Metyl-2-(6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl) propyl) pyridin-3-yl)thio)axetat (91):

Bổ sung thêm xezi cacbonat (Cs_2CO_3 ; 752mg, 2,31mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-mercaptoaxetat (206mg, 2,31mmol) trong THF (10mL), sau đó bổ sung thêm hợp chất R (200mg, 0,46mmol) ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí trơ vào. Đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến 65 °C và khuấy trong 48 giờ. Sau khi tiêu thụ hết hoàn toàn nguyên liệu ban đầu (kiểm soát bằng TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 (50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô. Tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải bằng 45% EtOAc/các hexan) tạo ra hợp chất 91 (30mg, 0,06mmol, 14%). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 5,10 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). Phổ khối (ESI): m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 93%.

Ví dụ 20



1-(5-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (92)

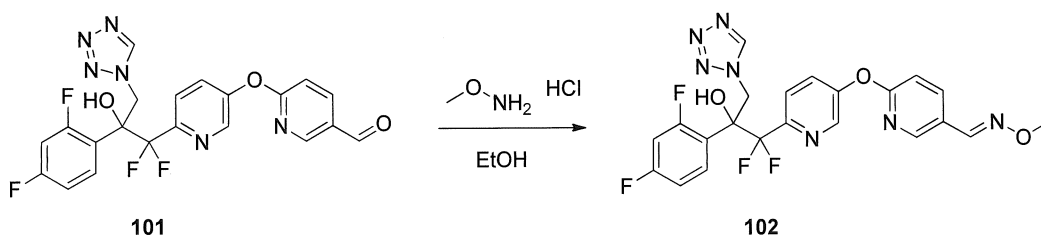
Bổ sung thêm 2,3-diclo-5-(triflometyl)pyridin (0,117mL, 0,836mmol) trong lọ nhỏ 25mL khô trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-ol (D) (250mg, 0,836mmol) và xezi cacbonat (272mg, 0,836mmol) trong DMSO khan (4,178mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 55°C trong 1 giờ, sau đó pha loãng với nước-nước đá và dung dịch 2N HCl và chiết bằng DCM (2 lần). Làm bay hơi các dịch chiết hữu cơ gộp lại và tinh chế cận thô trên silic oxit (ISCO, cột 40g, gradien đến 20% EtOAc/các hexan trong 20 phút) để tạo ra hợp chất U. Hiệu suất = 386mg (92 %) dầu trong. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 1,0\text{Hz}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,40 (dd, $J = 14,8, 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,77 (td, $J = 9,3, 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,48 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 3,10 - 2,92 (m, 1H). ^1H -được khử ghép cặp ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -61,70 (s), -106,70 (d, $J = 8,2\text{Hz}$), -107,45 (dd, $J = 48,4, 8,9\text{Hz}$), -107,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$), -108,41 (d, $J = 9,5\text{Hz}$), -109,26 (dd, $J = 17,7, 9,5\text{Hz}$). Phổ khối (ESI): m/z 479,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Bổ sung thêm kali cacbonat (206mg, 1,487mmol) trong lọ nhỏ 25mL khô trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 3-clo-2-((6-((2-(2,4-

điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)-5-(triflometyl)pyridin (hợp chất U) (356mg, 0,744mmol) và 1*H*-tetrazol (62,5mg, 0,892mmol) trong DMSO khan (3,718mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng với nước làm lạnh bằng đá/dung dịch 2N HCl và DCM và tách các lớp trên thiết bị tách pha. Chiết lại lớp dung dịch nước bằng DCM và làm bay hơi các dịch chiết hữu cơ gộp lại. Tinh chế cặn thô trên silic oxit (ISCO, cột 40g, gradien đến 40% EtOAc/các hexan trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Hiệu suất = 119mg (27,7 %) thủy tinh màu nâu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,3Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 2,1, 0,9Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,34 (td, *J* = 8,9, 6,4Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,64 (d, *J* = 14,3Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,1Hz, 1H). ¹H-được khử ghép cặp ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -61,74 (s), -103,20 (d, *J* = 15,0Hz), -103,72 - -104,09 (m), -107,86 (d, *J* = 10,9Hz), -110,78 (d, *J* = 45,0Hz), -111,48 (d, *J* = 45,0Hz). Phổ khối (ESI): *m/z* 549,1 (M+H)⁺.

Các hợp chất 93-101, 104-106, và 108-112 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 92 (ví dụ 20) từ chất trung gian D và các aryl halogenua có bán sẵn trên thị trường (xem nguyên liệu ban đầu trong bảng 1) và các azol có bán sẵn trên thị trường.

Ví dụ 21



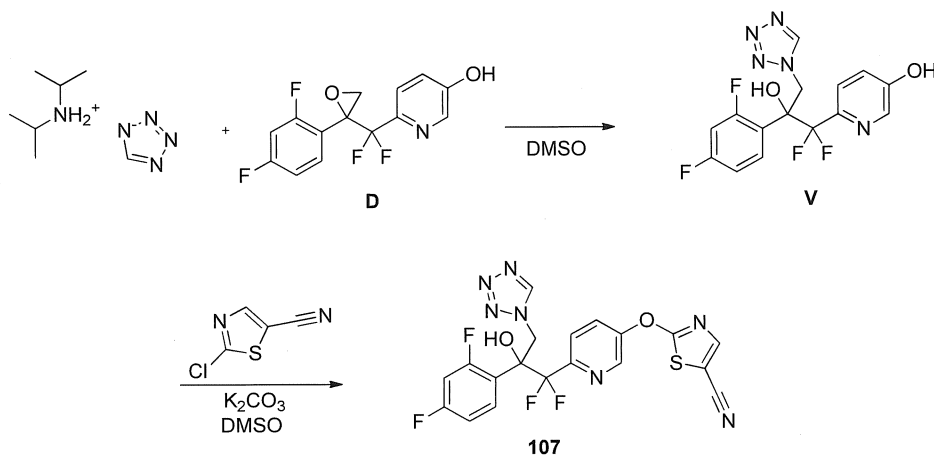
(*E*)-6-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl) pyridin-3-yl)oxy)nicotinalđehyt O-metyl oxime (102)

Bổ sung thêm *O*-Metylhydroxylamin hydroclorua (21,13mg, 0,253mmol) trong lọ nhỏ 5mL trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gôm 6-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy) nicotinalđehyt (hợp chất 101) (60mg, 0,126mmol) trong EtOH khan (1,265mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng này và tinh chế cặn thô trên silic oxit (ISCO, cột 12g, gradient đến 75% EtOAc/các hexan trong 25 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Hiệu suất = 18mg (26,9 %) bột xốp màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,5Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,3Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,7, 2,4Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,7, 2,6Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (td, *J* = 8,8, 6,4Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 14,3Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 14,3Hz, 1H),

3,99 (s, 3H). ^1H -được khử ghép cặp ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -103,20 (d, $J = 17,7\text{Hz}$), -103,89 (ddd, $J = 31,3, 21,1, 13,6\text{Hz}$), -108,11 (d, $J = 9,5\text{Hz}$), -110,21 (d, $J = 45,0\text{Hz}$), -110,90 (d, $J = 45,0\text{Hz}$). Phổ khối (ESI): m/z 504,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất 103 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 102 (ví dụ 21) từ hợp chất 101 và O-benzylhydroxylamin có bán sẵn trên thị trường (xem nguyên liệu ban đầu trong bảng 1).

Ví dụ 22



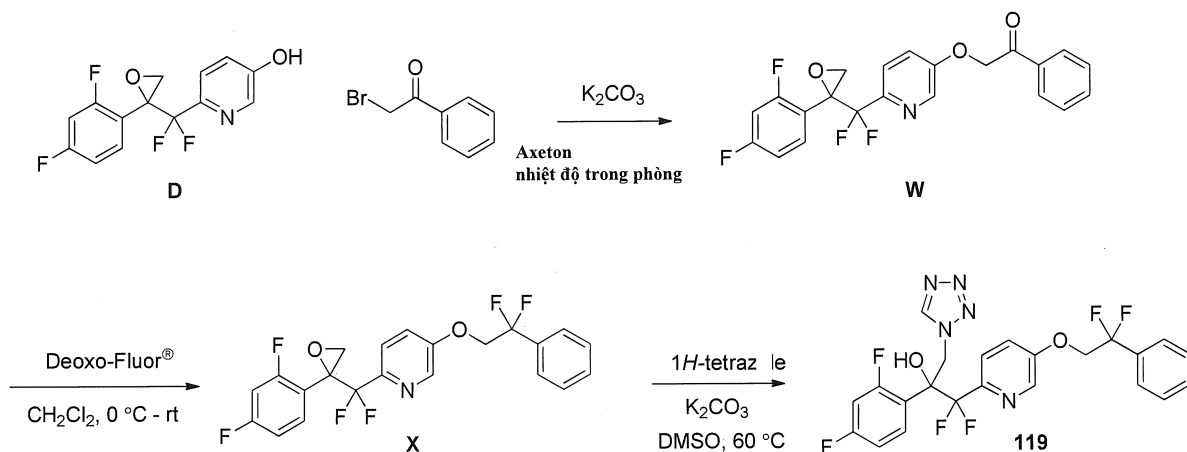
2-(((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)thiazol-5-cacbonitril (107)

Đun nóng hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-ol (hợp chất D) (550mg, 1,838mmol) và diisopropylamoni tetrazol-1-ide (630mg, 3,68mmol) trong DMSO khan (6,127mL) trong lọ nhỏ 25mL khô trong môi trường khí N_2 ở 70°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng thô đến nhiệt độ phòng, lọc, và tinh chế trên silic oxit (ISCO, cột 40g, gradient đến 70% EtOAc/các hexan trong 20 phút) thành hợp chất V. Hiệu suất = 52mg (3,83 %) dầu màu nâu. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,9, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,7, 2,8\text{Hz}$, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 5,56 (d, $J = 14,2\text{Hz}$, 1H), 5,06 (d, $J = 15,5\text{Hz}$, 1H). Phổ khối (ESI): m/z 370,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bổ sung thêm kali cacbonat (18,71mg, 0,135mmol) trong lọ nhỏ 25mL khô trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 2-clothiazol-5-cacbonitril (14,68mg, 0,102mmol) và 6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-ol (hợp chất V) (25mg, 0,068mmol) trong DMSO khan (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, sau đó pha loãng với DCM và rửa bằng dung dịch 2N HCl/nước. Làm bay hơi dịch chiết hữu cơ và tinh chế trên silic oxit (ISCO, cột 12g, gradien đến 50% EtOAc/các hexan trong 15 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Hiệu suất = 18mg (52,9 %) bột xốp màu vàng trắng. ^1H NMR (400MHz,

CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,8, 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,34 (td, $J = 8,9, 6,4\text{Hz}$, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 5,59 (d, $J = 14,3\text{Hz}$, 1H), 5,16 (d, $J = 15,3\text{Hz}$, 1H). ¹H-được khử ghép cặp ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -103,63 (d, $J = 16,3\text{Hz}$), -104,07 (dd, $J = 56,5, 10,2\text{Hz}$), -104,33 (d, $J = 16,3\text{Hz}$), -107,58 (t, $J = 6,8\text{Hz}$), -110,27 (d, $J = 39,5\text{Hz}$), -110,97 (d, $J = 40,9\text{Hz}$). Phổ khối (ESI): m/z 478,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 23



1-(5-(2,2-điflo-2-phenyletoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (119)

Bổ sung thêm K₂CO₃ (50,8mg, 0,368mmol) trong lọ nhỏ 10mL trong môi trường khí vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-ol (100mg, 0,334mmol, hợp chất D), và 2-brom-1-phenyletanon (100mg, 0,501mmol) trong axeton khan (1671μl). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Khi phản ứng kết thúc, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nhẹ N₂. Hấp thu cạn tạo thành trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ và H₂O và chiết ba lần bằng CH₂Cl₂. Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại bằng cách cho qua thiết bị tách pha, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong dòng khí nhẹ N₂, tải lên đệm SiO₂ và tinh chế (ISCO, 12g SiO₂, 5-25% etyl axetat đến các hexan trong 10 phút, 25% trong 5 phút) để tạo ra hợp chất W. Hiệu suất = 144mg (98 %) dầu không màu bị hóa rắn khi để yên. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,98 (dd, $J = 5,2, 3,3\text{Hz}$, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 7,40 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,7, 2,9\text{Hz}$, 1H), 6,83 (ddd, $J = 11,2, 5,6, 1,7\text{Hz}$, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 1H). ¹H được khử ghép cặp ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -106,90 (dd, $J = 256,8, 8,4\text{Hz}$, 1F), -107,41 - -108,36 (m, 2F), -109,33 (q, $J = 8,3\text{Hz}$, 1F). Phổ khối (ESI): m/z được tính toán đối với C₂₂H₁₅F₄NO₃: 417,353; tìm thấy: 418,8 (M+H)⁺, 416,4 (M-H)⁻.

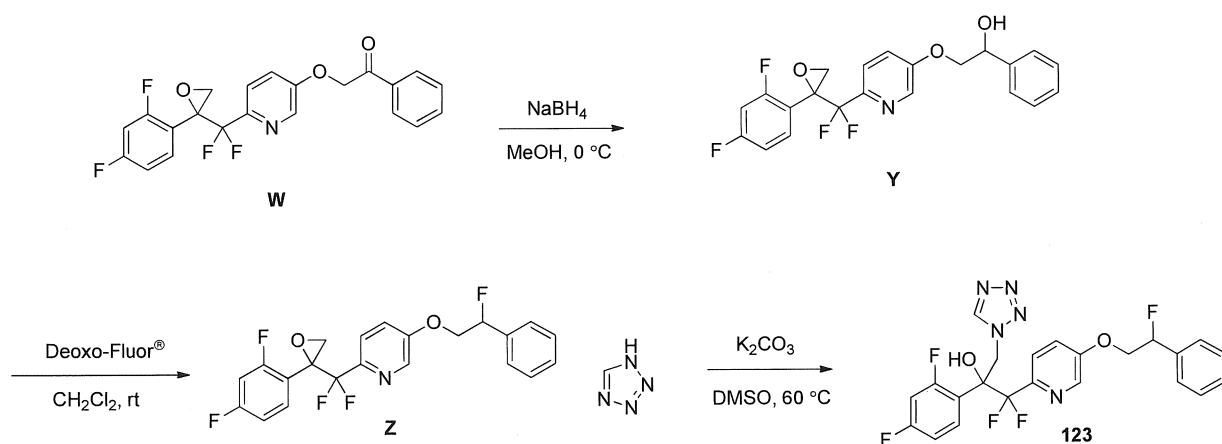
Bổ sung thêm Deoxo-Fluor® 50% trong toluen (284μl, 0,772mmol) trong lọ nhỏ 20mL trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 2-((6-((2-(2,4-

điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)-1-phenyletanon (140mg, 0,335mmol, hợp chất W) trong CH₂Cl₂ khan (1677μl). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0°C trong 30 phút, sau đó để làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Hãm phản ứng bằng cách nhỏ giọt dung dịch bão hòa NaHCO₃ (quan sát thấy khí thoát ra). Chiết lớp nước ba lần bằng CH₂Cl₂, Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại bằng cách cho qua thiết bị tách pha và loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách bay hơi quay. Tái cận tạo thành lên đệm SiO₂ và tinh chế (ISCO, 12g SiO₂, 0-20% etyl axetat đến các hexan trong 10 phút, 20% trong 3 phút, biến đổi thành 60% trong 3 phút) để tạo ra hợp chất X. Hiệu suất = 81mg (55,0 %) dầu không màu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 2,8Hz, 1H), 7,63 - 7,44 (m, 5H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,7, 2,9Hz, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 6,73 (ddd, *J* = 9,8, 9,0, 2,5Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 11,9Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 5,1Hz, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H). ¹H được khử ghép cặp -¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -104,01 (s, 2F), -106,92 (dd, *J* = 256,9, 8,4Hz, 1F), -107,46 - -108,33 (m, 2F), -109,36 (q, *J* = 8,5Hz, 1F). Phổ khối (ESI): *m/z* được tính toán đối với C₂₂H₁₅F₆NO₂: 439,350; tìm thấy: 440,9 (M+H)⁺.

Bổ sung thêm K₂CO₃ (28,0mg, 0,203mmol) trong lọ nhỏ 20mL trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 5-(2,2-điflo-2-phenyletoxy)-2-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin (81mg, 0,184mmol, hợp chất X), và 1H-tetrazol (19,37mg, 0,277mmol) trong DMSO khan (1229μl). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C qua đêm. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng với CH₂Cl₂ và đổ vào phễu tách chứa dung dịch nước bão hòa NH₄Cl. Rửa lớp hữu cơ và sau đó lớp dung dịch nước được chiết lại hai lần bằng CH₂Cl₂. Sau đó, rửa các lớp hữu cơ gộp lại ba lần bằng nước và làm khô bằng cách cho qua thiết bị tách pha. Loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách bay hơi quay và tái cận tạo thành lên đệm SiO₂ và tinh chế (ISCO, 12g SiO₂, 20-60% etyl axetat đến các hexan trong 7 phút, sau đó trong 7 phút ở 60%) để tạo ra hợp chất 119 nêu ở đề mục này. Hiệu suất = 56mg (59,6 %) dầu nhớt màu vàng nhạt. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,8Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 6H), 7,41 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 6,80 - 6,70 (m, 1H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 14,3Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 15,1Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 11,9Hz, 2H). ¹H được khử ghép cặp -¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -102,97 (dd, *J* = 261,4, 15,2Hz, 1F), -103,88 (ddd, *J* = 43,5, 14,9, 9,8Hz, 1F), -104,07 (s, 2F), -108,15 (d, *J* = 9,7Hz, 1F), -110,87 (dd, *J* = 261,4, 43,2Hz, 1F). Phổ khối (ESI): *m/z* được tính toán đối với C₂₃H₁₇F₆N₅O₂: 509,404; tìm thấy: 510,2 (M+H)⁺, 508,6 (M-H)⁻.

Các hợp chất 120-122 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 119 (ví dụ 23) từ chất trung gian D và các α-halo keton có bán sẵn trên thị trường (xem nguyên liệu ban đầu trong bảng 1) và các azol có bán sẵn trên thị trường.

Ví dụ 24



2-((2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(2-flo-2-phenyletoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (hợp chất 123)

Bổ sung thêm NaBH_4 (5,35mg, 0,141mmol) trong lọ nhỏ 20mL trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gôm 2-(((6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)-1-phenyletanon (59mg, 0,141mmol, hợp chất W) trong metanol (1,5mL) và CH_2Cl_2 (1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0°C trong 10 phút, tại thời điểm đó, hãm phản ứng bằng nước và dung dịch NH_4Cl bão hòa, sau đó để làm ấm đến nhiệt độ phòng. Chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng Et_2O . Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại bằng cách cho qua thiết bị tách pha và loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách bay hơi quay. Tải hỗn hợp phản ứng thô lên đệm SiO_2 và tinh chế (ISCO, 4g SiO_2 , 15-35% etyl axetat đến các hexan trong 5 phút, 5 phút ở 35%) để tạo ra hợp chất Y là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1. Hiệu suất = 49mg (83 %) dầu không màu. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 7H), 7,20 (dd, $J = 8,7, 2,8\text{Hz}$, 1H), 6,83 (td, $J = 8,3, 2,3\text{Hz}$, 1H), 6,73 (td, $J = 9,4, 2,5\text{Hz}$, 1H), 5,16 (dd, $J = 7,9, 3,3\text{Hz}$, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,42 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H). ^1H được khử ghép cặp - ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -106,58 - -107,45 (m, 1F), -107,52 - -108,38 (m, 2F), -109,38 (p, $J = 8,3\text{Hz}$, 1F). Phổ khối (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_3$: 419,369; tìm thấy: 420,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bổ sung thêm Deoxo-Fluor® (86 μL , 0,234mmol) trong lọ nhỏ 20mL trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gôm 2-(((6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)-1-phenyletanon (49mg, 0,117mmol, hợp chất Y) trong CH_2Cl_2 khan (1168 μL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, tại thời điểm đó hãm phản ứng bằng cách nhỏ giọt dung dịch bão hòa NaHCO_3 vào (quan sát thấy khí thoát ra). Chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng CH_2Cl_2 . Làm khô các lớp hữu cơ gộp lại bằng cách cho qua thiết bị tách pha, sau đó loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách bay hơi quay. Tải cặn tạo thành lên đệm SiO_2 và tinh chế (ISCO, 4g SiO_2 , 5-20% etyl axetat đến các hexan trong 8 phút, 20% trong 4 phút) để tạo ra hợp chất Z là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1. Hiệu suất = 39mg (79 %) dầu không màu. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 7H), 7,22 (dd, $J = 8,7,$

2,9Hz, 1H), 6,83 (td, $J = 8,3, 2,2\text{Hz}$, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 5,85 (ddd, $J = 48,1, 7,8, 2,7\text{Hz}$, 1H), 4,46 - 4,17 (m, 2H), 3,43 (dd, $J = 5,1, 2,3\text{Hz}$, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H). ^1H được khử ghép cặp ^{-19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -106,60 - -107,40 (m, 1F), -107,48 - -108,39 (m, 2F), -109,36 (dq, $J = 11,9, 8,4\text{Hz}$, 1F), -183,74 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1F). Phổ khối (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: 421,360; tìm thấy: 422,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bổ sung thêm K_2CO_3 (24,27mg, 0,176mmol) trong lọ nhỏ 15mL trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp được khuấy bằng từ gồm 2-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)-5-(2-flo-2-phenyletoxy)pyridin (37mg, 0,088mmol, hợp chất Z), và 1H-tetrazol (12,30mg, 0,176mmol) trong DMSO khan (878 μl). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 3 ngày. Để làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng với nước và chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2 , làm khô các lớp hữu cơ gộp lại bằng cách cho qua thiết bị tách pha và loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng cách làm bay hơi quay. Tái cận tạo thành lên đệm SiO_2 và tinh chế (ISCO, 4g SiO_2 , 20-60% etyl axetat đến các hexan trong 6 phút, 60% trong 3 phút) để tạo ra hợp chất 123 nêu ở đề mục này là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1. Hiệu suất = 28mg (64,9 %) chất rắn xốp màu trắng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 8,24 (t, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 5H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 6,66 (ddd, $J = 9,0, 5,1, 2,0\text{Hz}$, 1H), 5,83 (ddt, $J = 48,1, 7,7, 2,4\text{Hz}$, 1H), 5,58 (dd, $J = 14,3, 3,1\text{Hz}$, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 4,36 (dddd, $J = 17,6, 11,0, 7,8, 5,4\text{Hz}$, 1H), 4,24 (dddd, $J = 28,1, 11,0, 2,7, 1,3\text{Hz}$, 1H). ^1H được khử ghép cặp ^{-19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -103,02 (ddd, $J = 261,2, 15,2, 10,0\text{Hz}$, 1F), -103,62 - -104,04 (m, 1F), -108,26 (dd, $J = 9,6, 4,2\text{Hz}$, 1F), -110,69 (ddd, $J = 261,2, 42,8, 11,9\text{Hz}$, 1F), -183,73 (s, 1F). Phổ khối (ESI): m/z được tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$: 491,413; tìm thấy: 493,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 491,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Hợp chất 124 trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các điều kiện như trong quy trình điều chế hợp chất 123 (ví dụ 24) từ D và 2-brom-1-(4-điflometoxy)phenyl)etanon có bán sẵn trên thị trường (xem nguyên liệu ban đầu trong bảng 1).

Các phương pháp HPLC

Các mô tả phương pháp A

Cột: Aquity BEH C-18 (50x2,1mm, 1,7 μ)

Pha động: A) Axetonitril; B) 0,025% (dung dịch nước) axit triflo axetic (TFA)

Tốc độ dòng: 0,50mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0,01/90, 0,5/90, 3/10, 6/10

Mô tả phương pháp B:

Cột: Eclipse XDB C-18 (150x4,6mm, 5,0 μ)

Pha động: A) Axetonitril; B) 5mM axit axetic

Tốc độ dòng: 1,0mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0,01/80, 2/80, 15/10, 15,01/dừng

Mô tả phương pháp C:

Cột: Eclipse XDB C-18 (150x4,6mm, 5,0 μ)Pha động: A) Axetonitril; B) 5mM NH₄OAc

Tốc độ dòng: 1,0mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0,01/80, 3/80, 10/10, 20/10

Mô tả phương pháp D:

Cột: Develosil ODS-HG-3 (50x4,6mm)

Pha động: A) Axetonitril; B) 10mM NH₄OAc

Tốc độ dòng: 1,0mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0,01/90, 1/90, 4/10, 10/10

Mô tả phương pháp E:

Cột: X-Bridge, C₁₈, 3,5 μ m, 4,6x75mmPha động: A) 0,1% TFA trong axetonitril; B) 0,1% dung dịch nước TFA trong H₂O

Tốc độ dòng: 0,8mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0/98, 2,2/55, 3,0/10, 7,5/10, 7,8/98

Mô tả phương pháp F:

Cột: Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1,7 μ m, 2,1x50mmPha động: A) 0,1% TFA trong axetonitril; B) 0,1% dung dịch TFA trong H₂O

Tốc độ dòng: 0,4mL/phút

F(1) Thời gian (phút)/%B: 0/100, 1,8/100, 3,8/25, 4,5/5, 6/5, 6,01/100

F(2) Thời gian (phút)/%B: 0/95, 1/95, 3/20, 6/20, 6,01/95

Mô tả phương pháp G:

Cột: Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1,7 μ m, 2,1x30mm

Pha động: A) 0,03% dung dịch nước AcOH; B) 0,03% AcOH trong axetonitril

Tốc độ dòng: 1,3mL/phút

Thời gian (phút)/%B: gradien từ 0/5 đến 0,8/95 giữ đến 1,5/95

Mô tả phương pháp H:

Cột: Symmetry, C-18, 3,5 μ m, 4,6x50mm

Pha động: A) Axetonitril; B) 0,1% dung dịch nước TFA trong H₂O

Tốc độ dòng: 0,8mL/phút

Thời gian (phút)/%B: 0/98, 2/98, 4/10, 6/10, 6,5/2, 8/2, 8,01/98

Mô tả phương pháp I:

Cột: X-Bridge, C₁₈, 3,5 μ m, 4,6x75mm

Pha động: A) Axetonitril; B) 5mm NH₄OAc

Tốc độ dòng: 0,8mL/phút

I(1) Thời gian (phút)/%B: 0/100, 2/55, 2,8/5, 6,8/5, 7,5/100

I(2) Thời gian (phút)/%B: 0/98, 1,5/98, 3/10, 7/10, 8,01/98

Mô tả phương pháp J:

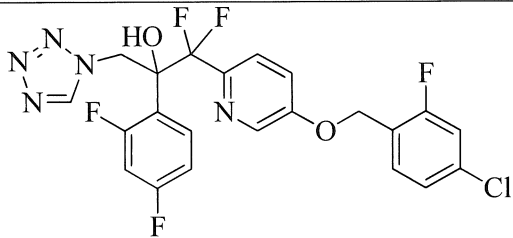
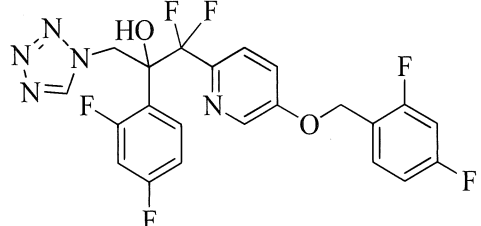
Cột: Sunfire™ C18 OBD™ 5 μ m cột 4,5x50mm

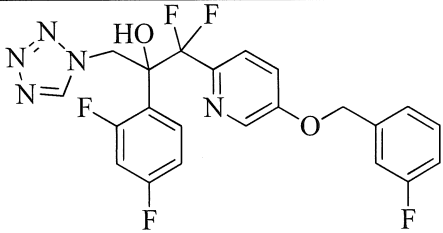
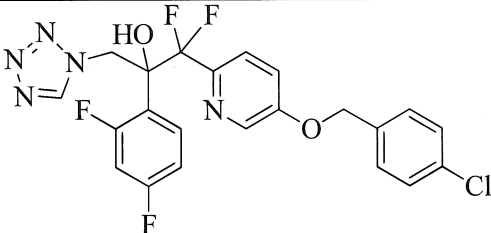
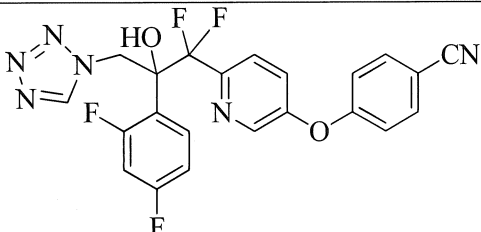
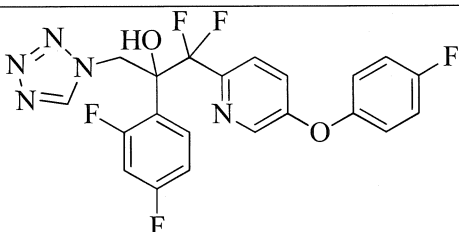
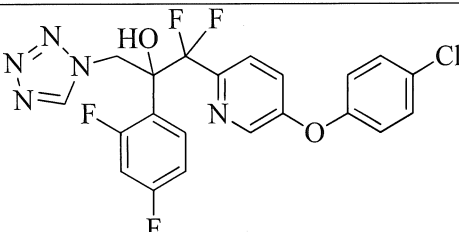
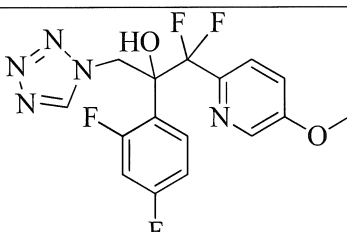
Pha động: A) 0,1% AcOH, 5% MeCN trong H₂O B) 0,1% AcOH trong MeCN

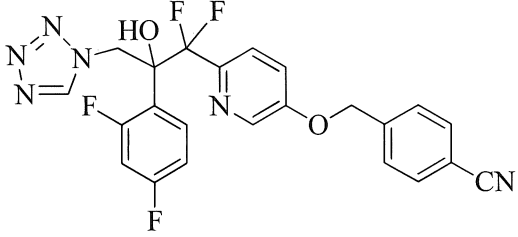
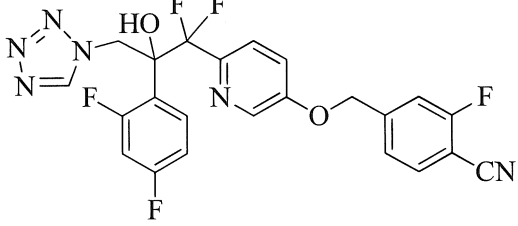
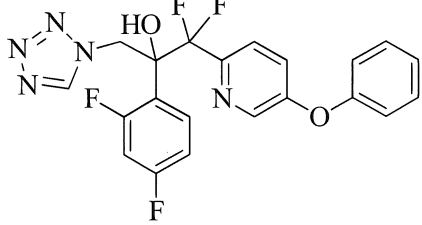
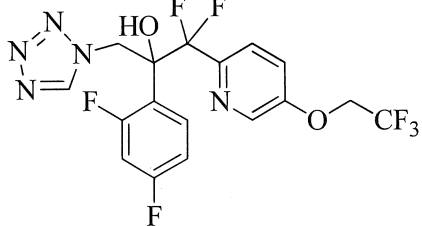
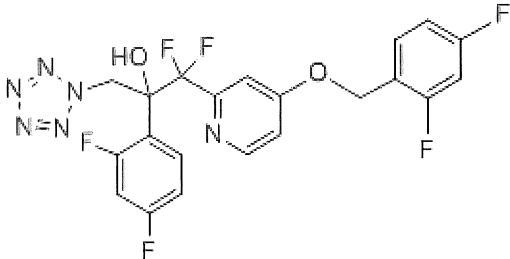
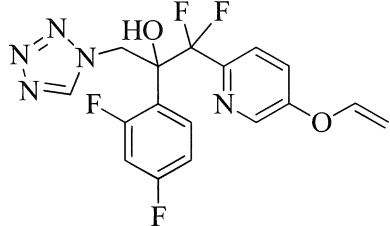
Tốc độ dòng: 3,0mL/phút

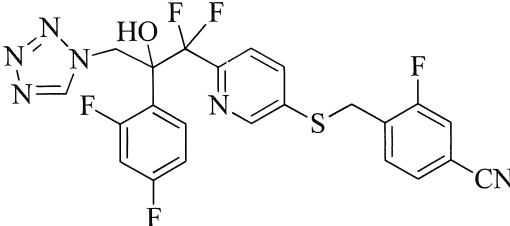
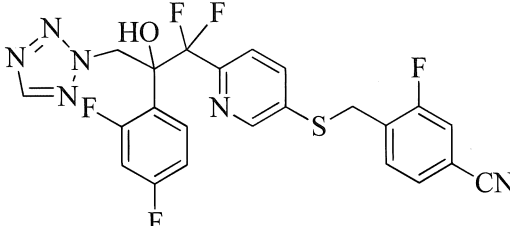
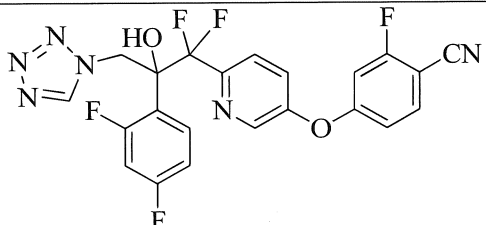
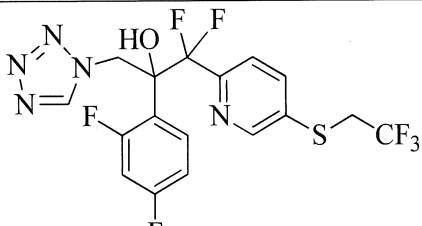
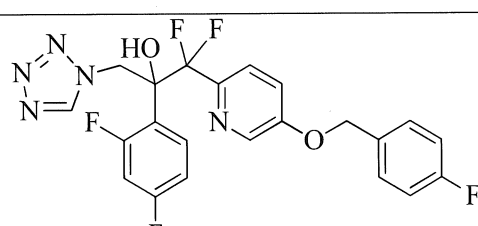
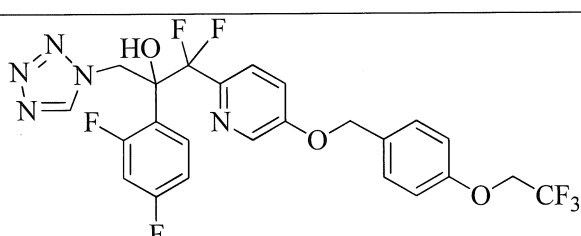
I(1) Thời gian (phút)/%B: 0/5, 5/95

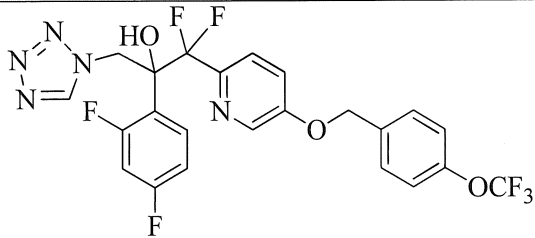
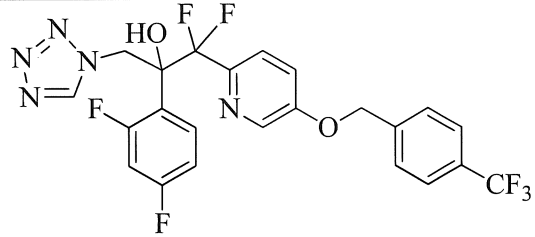
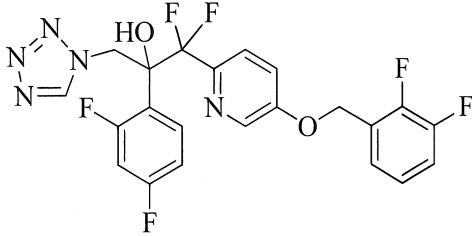
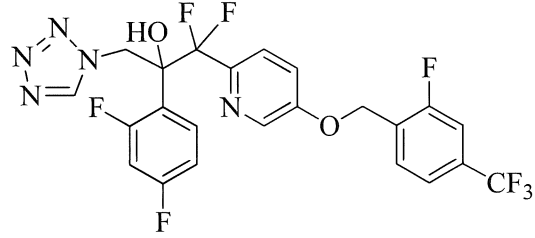
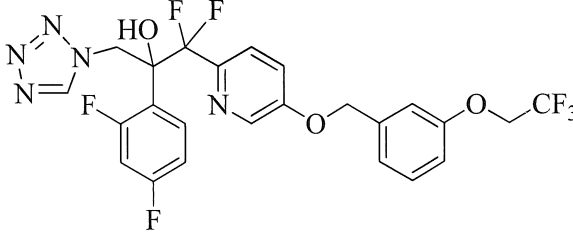
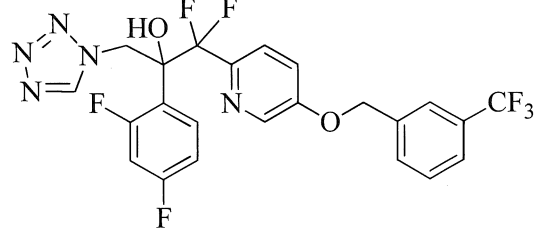
Bảng 1: Cấu trúc của các hợp chất ví dụ

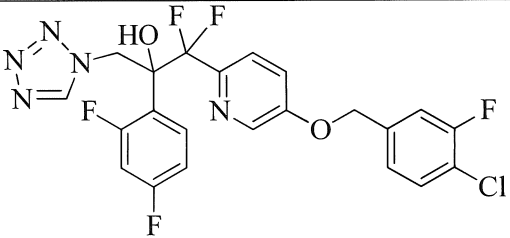
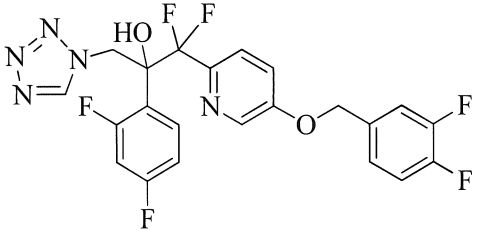
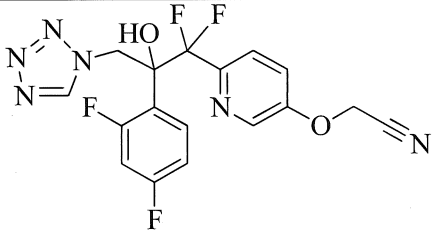
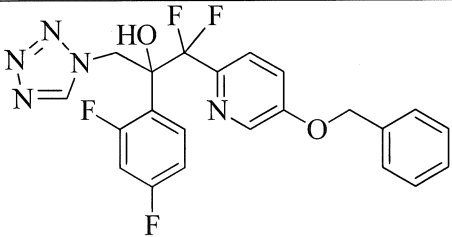
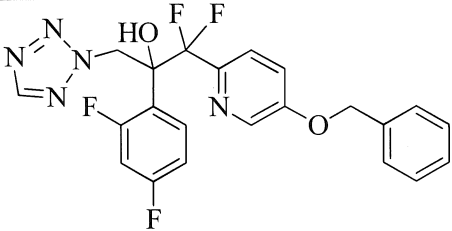
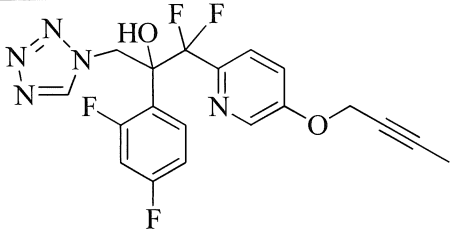
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
1		Xem ví dụ 1
2		Xem ví dụ 2 và 1-(brommetyl)-2,4-điflobenzen (hợp chất I-1, ví dụ 13)

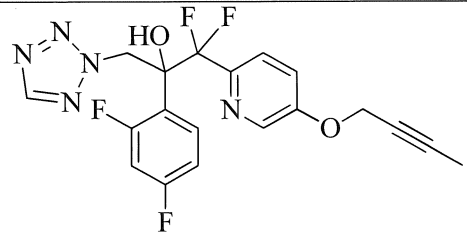
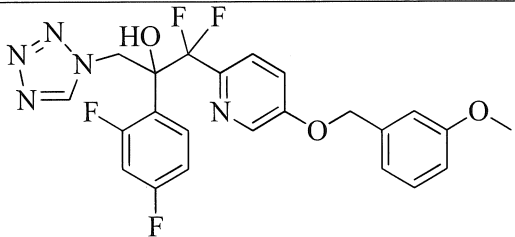
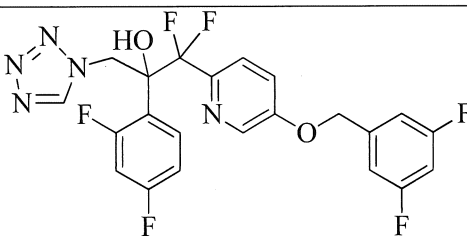
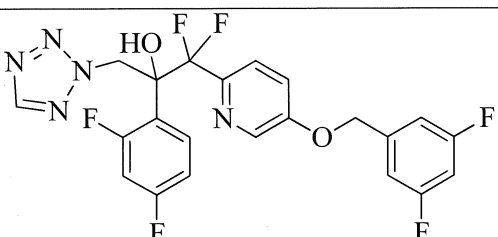
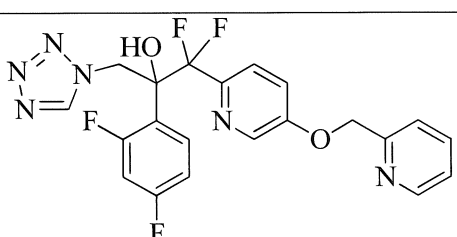
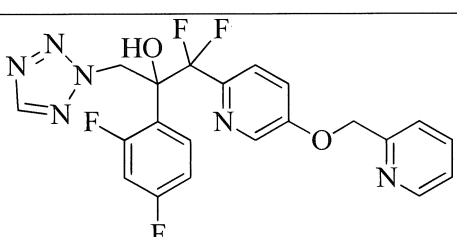
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
3		Xem ví dụ 3
4		Xem ví dụ 4
5		Xem ví dụ 5
6		Xem ví dụ 6
7		Xem ví dụ 7
8		Xem ví dụ 8

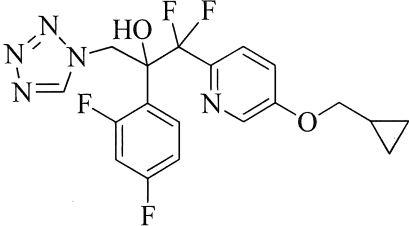
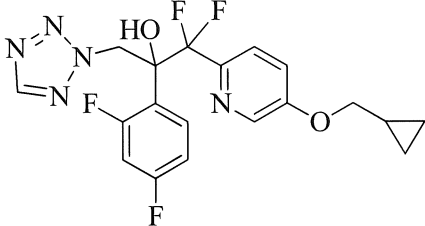
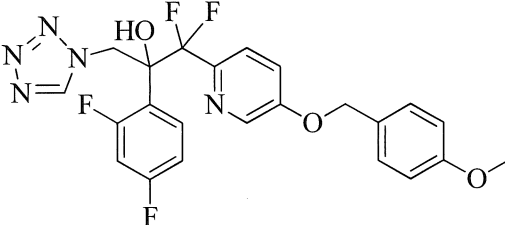
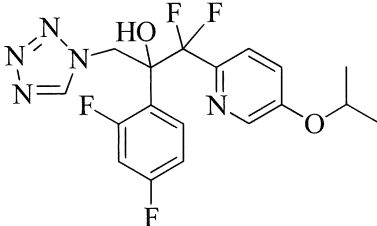
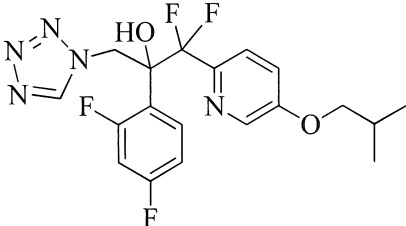
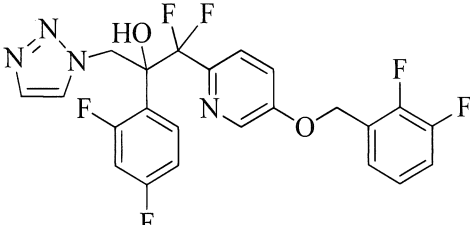
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
9		Xem ví dụ 9
10		Xem ví dụ 10
11		Xem ví dụ 11
12		Xem ví dụ 12
13		Xem ví dụ 14
14		Xem ví dụ 15

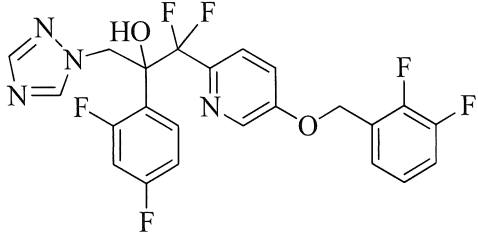
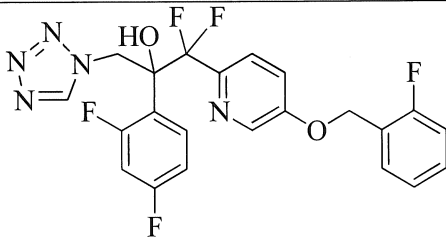
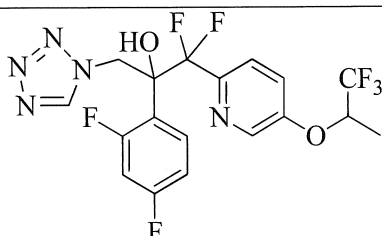
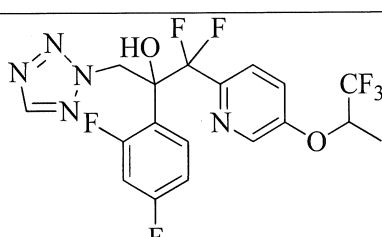
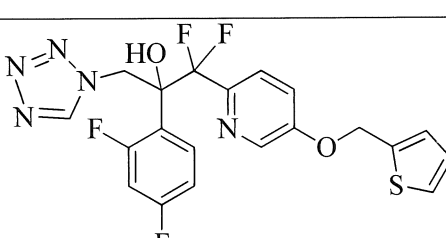
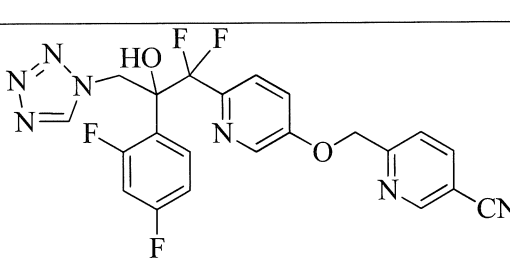
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
15		Xem ví dụ 16 và 3-flo-4-(mercaptometyl) benzonitril (hợp chất I-2, ví dụ 13)
16		Xem ví dụ 16 và 3-flo-4-(mercaptometyl) benzonitril (hợp chất I-2, ví dụ 13)
17		Xem ví dụ 17
18		Xem ví dụ 18
19		(4-flophenyl)metanol
20		1-(brommetyl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzen (hợp chất I-3, ví dụ 13) từ 4-hydroxybenzaldehyt

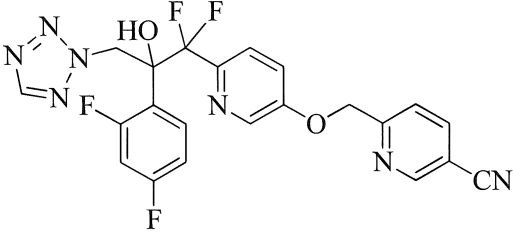
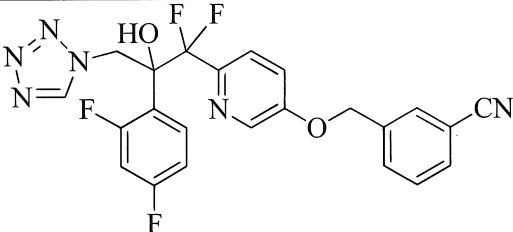
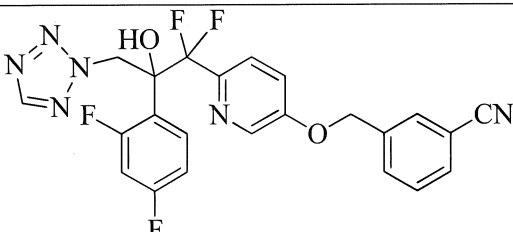
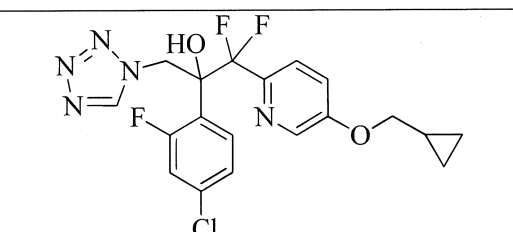
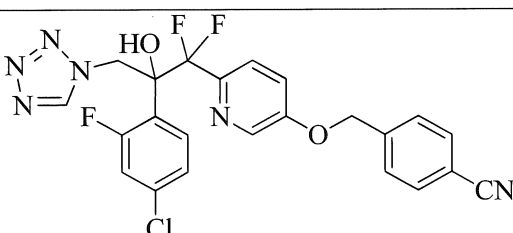
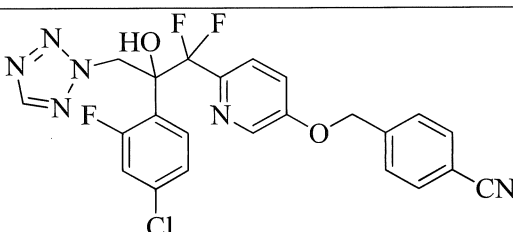
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
21		4-(trifluoromethoxy)benzaldehyde
22		1-(bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene
23		1-(bromomethyl)-2,3-difluorobenzene
24		1-(bromomethyl)-2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzene
25		3-hydroxybenzaldehyde
26		3-(trifluoromethyl)benzaldehyde

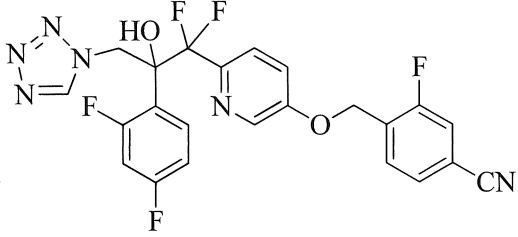
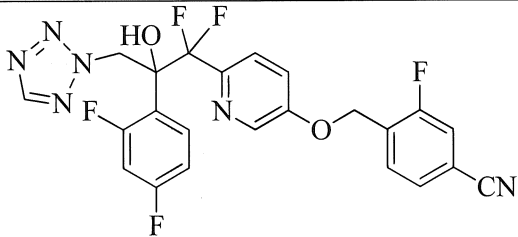
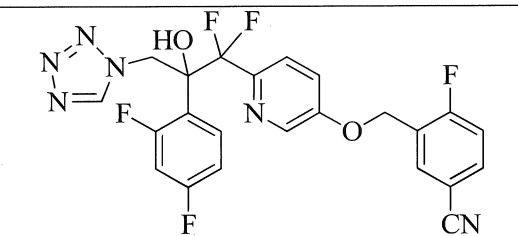
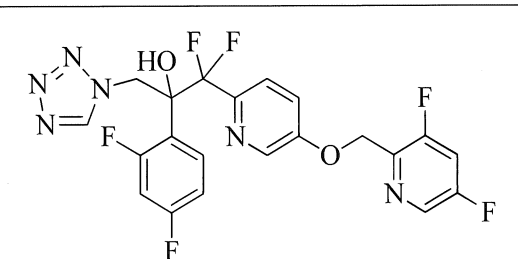
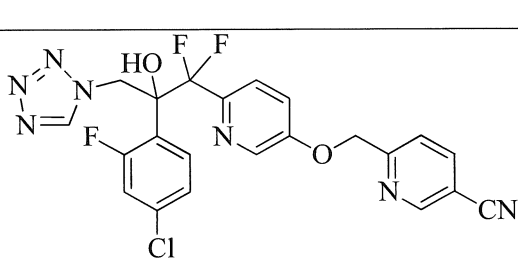
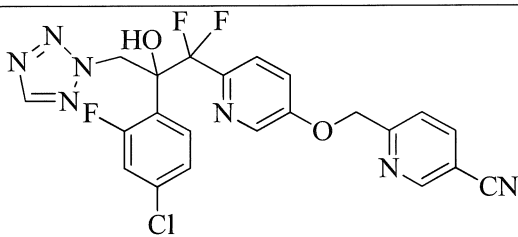
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
27		4-(bromometyl)-1-clo-2-flobenzen
28		4-(bromometyl)-1,2-diflobenzen
29		2-bromaxetonitril
30		benzyl bromua
31		benzyl bromua
32		1-brombut-2-yne

Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
33		1-brombut-2-yne
34		1-(brommetyl)-3-metoxibenzen
35		1-(brommetyl)-3,5-điflobenzen
36		1-(brommetyl)-3,5-điflobenzen
37		2-(brommetyl)pyridin
38		2-(brommetyl)pyridin

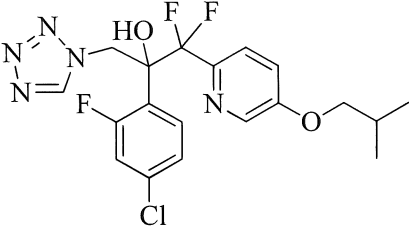
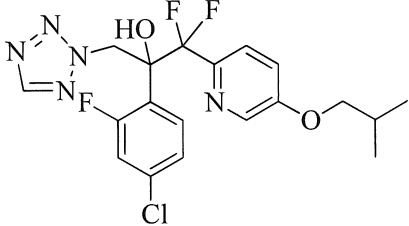
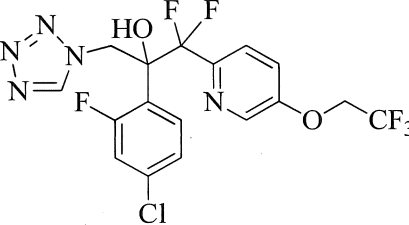
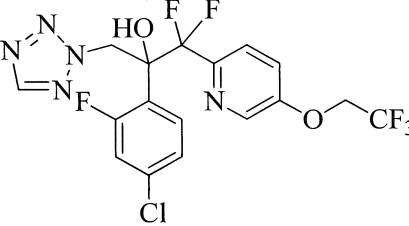
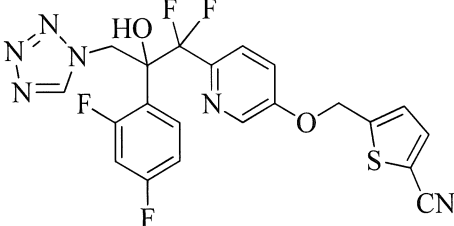
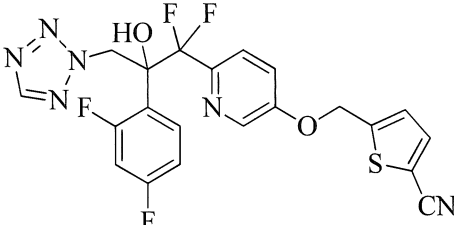
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
39		(brommetyl)xyclopropan
40		(brommetyl)xyclopropan
41		1-(brommetyl)-4-metoxibenzen
42		2-brompropan
43		1-brom-2-metylpropan
44		1-(brommetyl)-2,3-điflobenzen

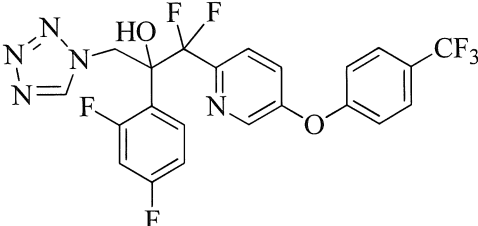
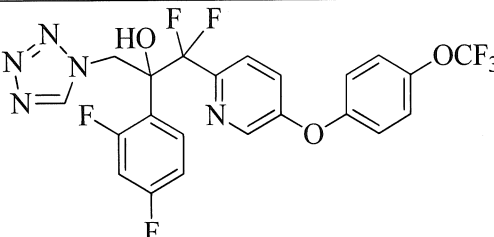
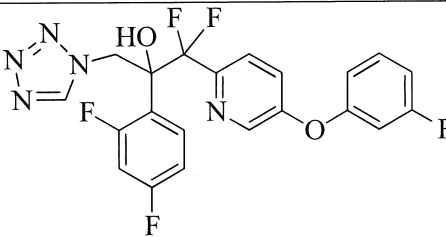
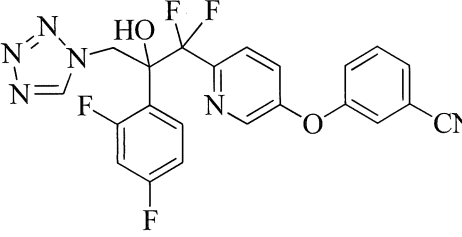
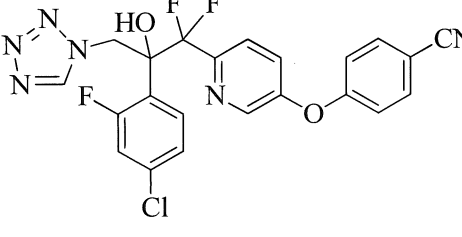
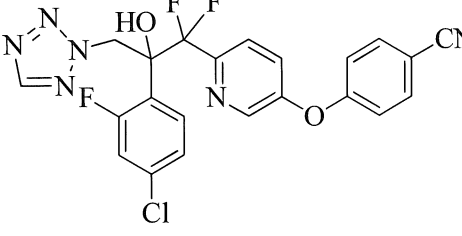
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
45		1-(brommetyl)-2,3-diflobenzen
46		1-(brommetyl)-2-flobenzen
47		1,1,1-triflopropan-2-yl triflometansulfonat
48		1,1,1-triflopropan-2-yl triflometansulfonat
49		thiophen-2-ylmetanol
50		6-(brommetyl) nicotinonitril (hợp chất I-4, ví dụ 13) từ 6-metylnicotinonitril

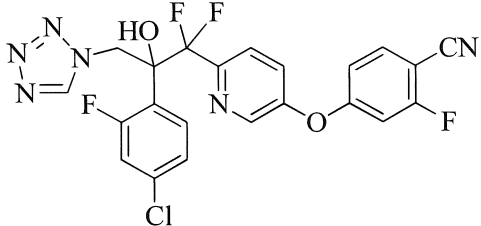
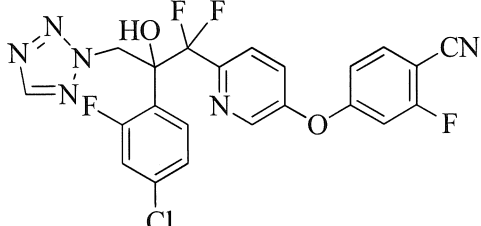
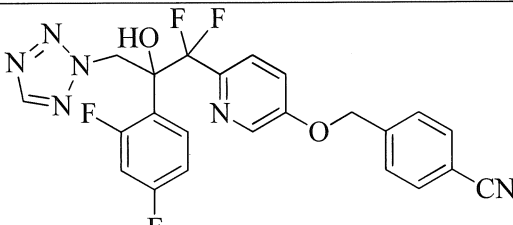
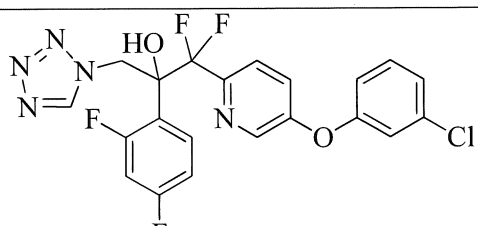
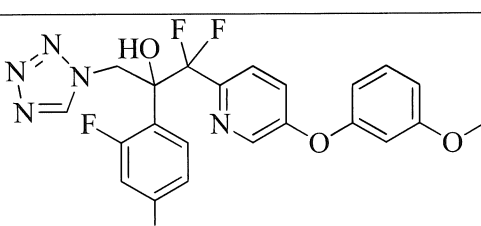
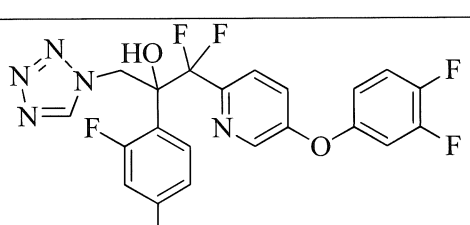
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
51		6-(brommetyl) nicotinonitril (hợp chất I-4, ví dụ 13) từ 6- metylnicotinonitril
52		3-(brommetyl) benzonitril
53		3-(brommetyl) benzonitril
54		(brommetyl)cyclopropan
55		4-(brommetyl) benzonitril
56		4-(brommetyl) benzonitril

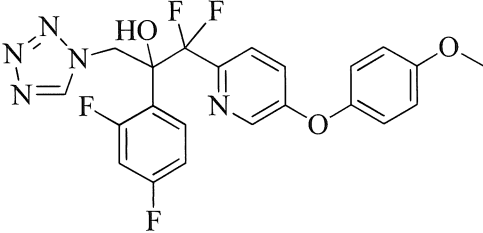
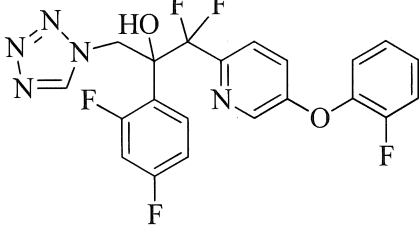
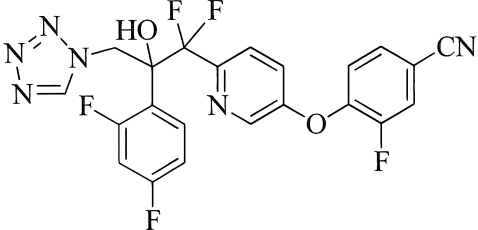
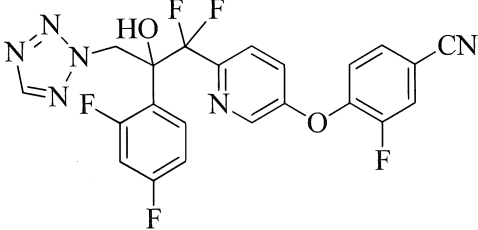
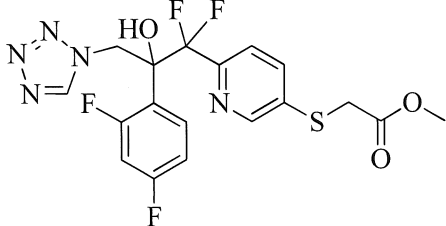
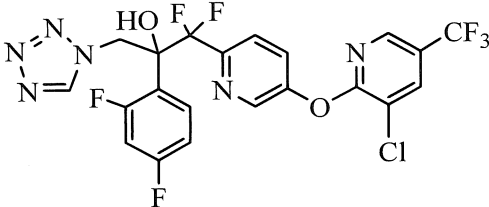
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
57		4-(brommetyl)-3-flobenzonitril
58		4-(brommetyl)-3-flobenzonitril
59		3-(brommetyl)-4-flobenzonitril
60		(3,5-điflopyridin-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (hợp chất I-5, ví dụ 13) từ (3,5-điflopyridin-2-yl)metanol
61		6-(brommetyl)nicotinonitril (hợp chất I-4, ví dụ 13) từ 6-metylnicotinonitril
62		6-(brommetyl)nicotinonitril (hợp chất I-4, ví dụ 13) từ 6-metylnicotinonitril

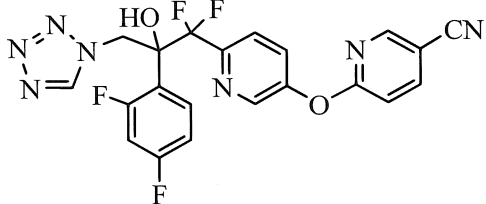
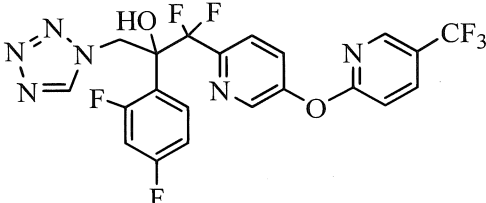
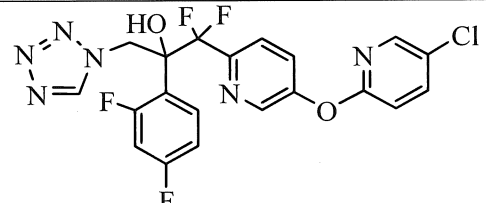
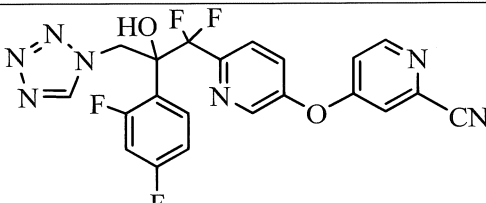
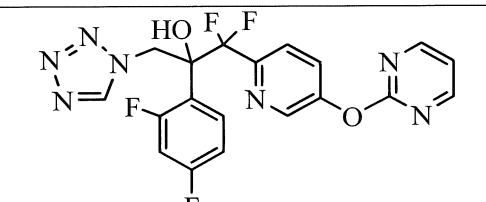
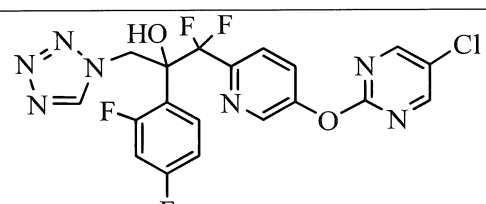
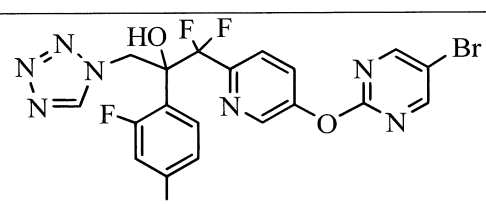
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
63		1-brombut-2-yne
64		1-brombut-2-yne
65		2-flo-5-(hydroxymetyl) benzonitril
66		2-flo-5-(hydroxymetyl) benzonitril
67		2-flo-3-metylbenzonitril
68		2-flo-3-metylbenzonitril

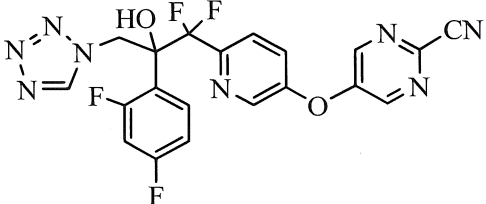
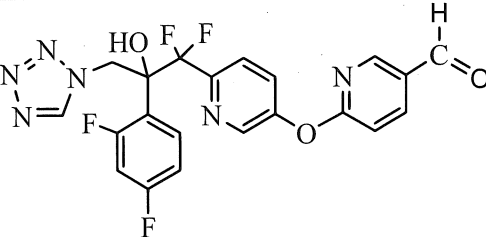
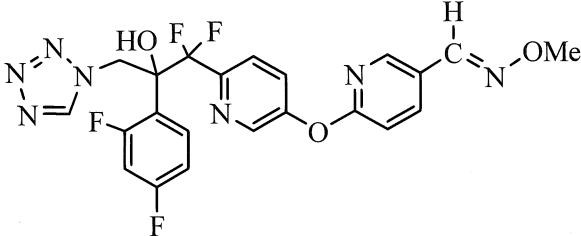
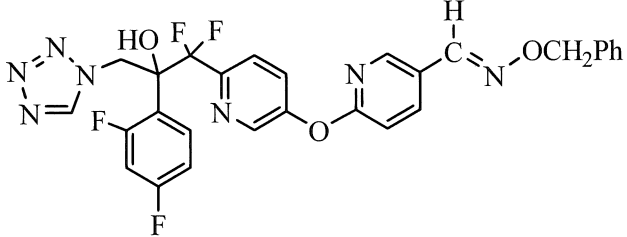
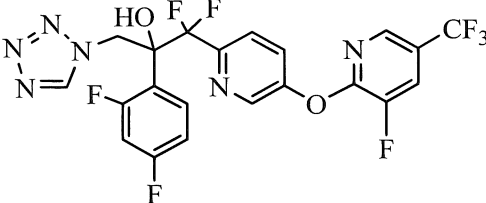
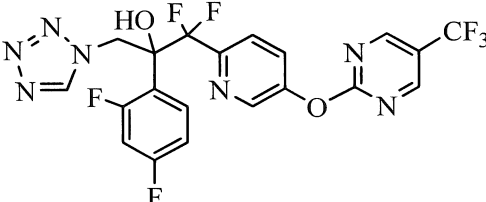
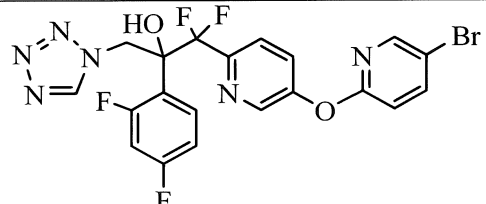
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
69		1-brom-2-metylpropan
70		1-brom-2-metylpropan
71		2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat
72		2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat
73		5-formylthiophen-2- cacbonitril
74		5-formylthiophen-2- cacbonitril

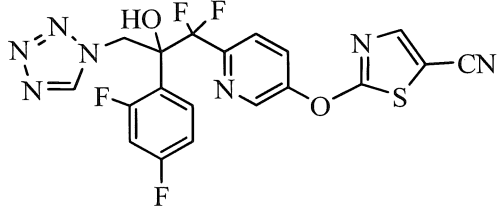
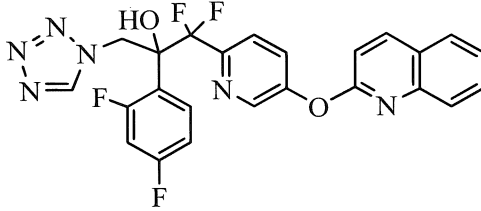
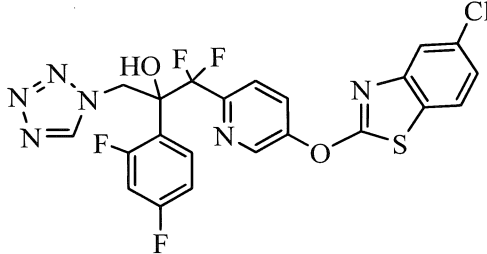
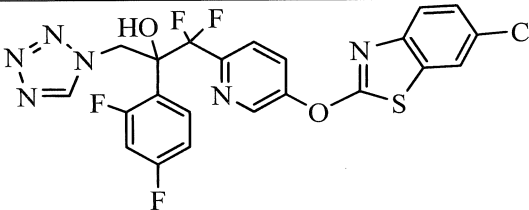
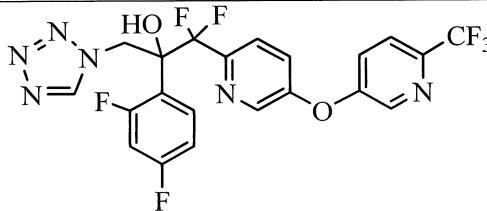
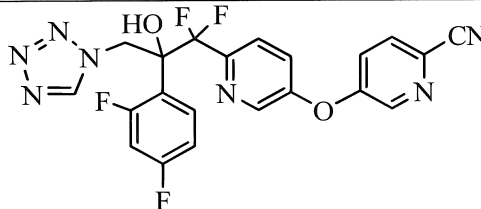
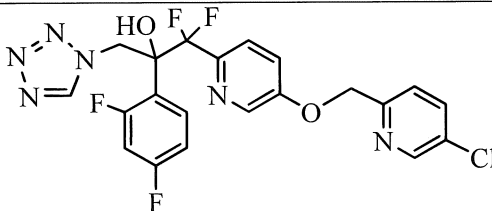
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
75		Axit (4-(triflometyl) phenyl)boronic
76		Axit (4-(triflometoxy) phenyl) boronic
77		Axit (3-flophenyl) boronic
78		Axit (3-xyanophenyl) boronic
79		Axit (4-xyanophenyl) boronic
80		Axit (4-xyanophenyl) boronic

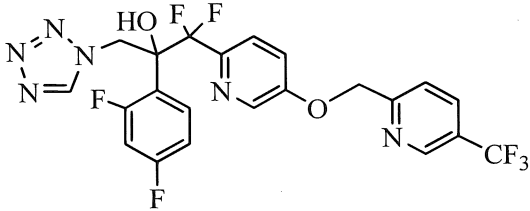
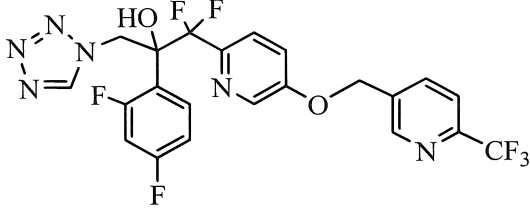
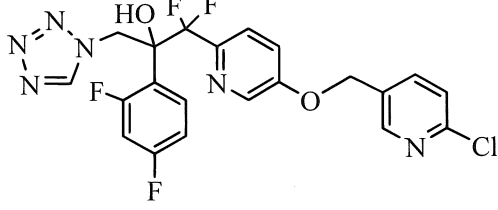
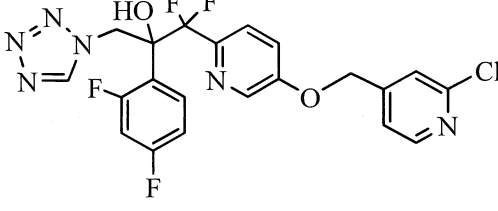
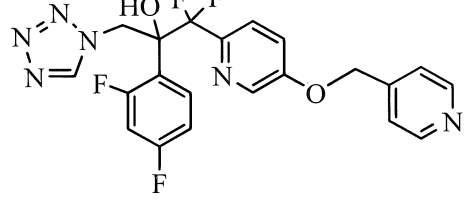
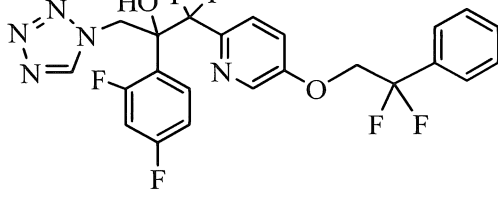
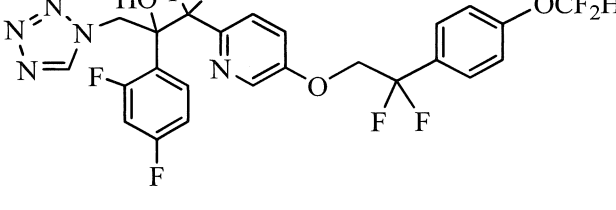
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
81		Axit (4-cyano-3-fluorophenyl)boronic
82		Axit (4-cyano-3-fluorophenyl)boronic
83		4-(bromometyl) benzonitril
84		3-chlorophenol
85		3-metoxyphecol
86		3,4-điflophenol

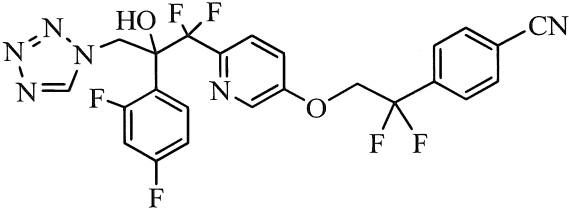
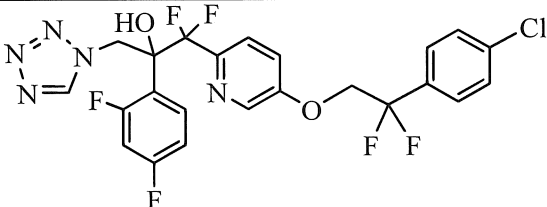
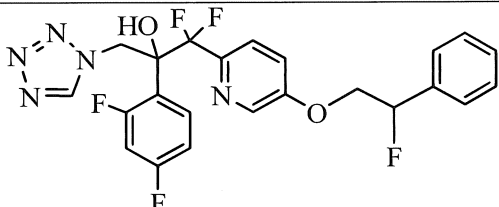
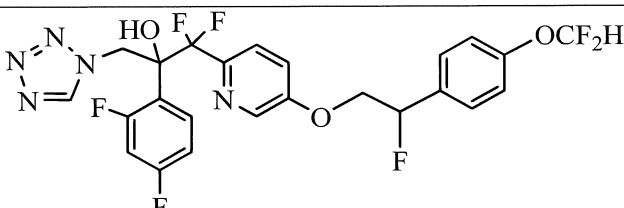
Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
87		4-metoxyphecol
88		2-flophenol
89		3-flo-4-hydroxybenzonitril
90		3-flo-4-hydroxybenzonitril
91		Xem ví dụ 19
92		Ví dụ 20

Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
93		6-flonicotinonitril
94		2-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin
95		5-chloro-2-fluoropyridin
96		4-bromo-picolinonitril
97		2-bromopyrimidin
98		2-bromo-5-chloropyrimidin
99		5-bromo-2-chloropyrimidin

Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
100		5-brompyrimidin-2-cacbonitril
101		6-flonicotinalđehyt
102		ví dụ 21
103		O-benzyl hydroxylamin hydroclorua
104		2,3-điflo-5-(triflometyl)pyriđin
105		2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin
106		5-brom-2-flopyriđin

Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
107		Ví dụ 22
108		2-floquinolin
109		2,5-diclobenzo[d]thiazol
110		2,6-diclobenzo[d]thiazol
111		5-flo-2-(triflometyl) pyridin
112		5-flopicolonitril
113		5-clo-2- (clometyl)pyridin

Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
114		(clo-metyl)-5-(triflometyl)pyridin
115		5-(clo-metyl)-2-(triflometyl)pyridin
116		2-clo-5-(clometyl)pyridin
117		2-clo-4-(clometyl)pyridin
118		4-(clometyl)pyridin
119		Ví dụ 23
120		2-brom-1-(4-điflometoxy)phenyl)etanon

Hợp chất số	Cấu trúc	Nguyên liệu ban đầu
121		4-(2-bromaxetyl) benzonitril
122		2-brom-1-(4- clophenyl)etanon
123		Ví dụ 24
124		2-brom-1-(4- điflometoxy) phenyl)etanon

Bảng 2. Dữ liệu phân tích đối với các hợp chất ví dụ trong Bảng 1

Hợp chất số	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)	Phổ khối (ESI) (M+H)
1	A	2,85	512,1
2	A	2,68	496,2
3	A	2,76	478,2
4	A	2,81	494,1
5	A	2,45	471,1
6	A	2,65	464,1
7	A	2,8	480,1
8	A	2,18	382,0 (M-1)

Hợp chất số	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)	Phổ khối (ESI) (M+H)
9	A	2,46	485,0
10	A	2,51	503,0
11	A	2,63	444,7
12	A	2,42	452,1
13	C	10,82	496,1
14	A	2,36	396,0
15	A	2,55	519,0
16	A	2,67	519,4
17	A	2,49	487,7 (M-1)
18	A	2,46	468,8
19	A	2,65	478,5
20	A	2,79	558,1
21	A	2,89	544,1
22	A	2,83	528,2
23	A	2,68	496,1
24	A	2,88	546,2
25	A	2,79	558,0
26	A	2,82	528,0
27	A	2,83	512,1
28	A	2,66	496,2
29	D	4,16	409,0
30	A	2,65	458 (M-1)
31	A	2,76	460,0
32	A	2,41	420,5 (M-1)
33	A	2,51	422,5
34	A	2,64	490,7
35	A	2,68	494,0 (M-1)

Hợp chất số	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)	Phổ khối (ESI) (M+H)
36	A	2,78	496,0
37	A	1,81	461,0
38	A	1,88	461,0
39	A	2,5	424,0
40	A	2,6	424,0
41	A	2,62	488 (M-1)
42	C	11,51	412,0
43	C	12,18	426,0
44	C	10,74	495,5
45	C	10,64	495,4
46	C	10,75	478,0
47	A	2,54	466,2
48	A	2,63	466,3
49	A	2,55	466,0
50	B	7,75	486,3
51	B	8,01	486,4
52	A	2,51	485,3
53	A	2,6	485,4
54	C	10,95	439,7 (M-1)
55	B	8,45	501,0
56	B	8,71	501,0
57	A	2,59	503,0
58	A	2,69	503,0
59	A	2,54	503,3
60	A	2,43	497,3
61	B	8,01	502,2
62	B	8,31	502,2

Hợp chất số	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)	Phổ khối (ESI) (M+H)
63	A	2,49	438,4
64	A	2,59	438,5
65	A	2,47	503,3
66	A	2,57	503,3
67	A	2,46	503,0
68	A	2,55	503,0
69	A	2,8	442,0
70	A	2,91	442,0
71	A	2,54	466,0 (M-1)
72	A	2,65	466,0 (M-1)
73	A	2,45	491,4
74	A	2,55	491,5
75	A	2,84	514,1
76	A	2,83	530,1
77	A	2,68	464,1
78	A	2,49	471,0
79	B	8,59	487,5
80	B	8,85	487,4
81	A	2,64	505,4
82	A	2,74	505,6
83	A	2,55	485,0
84	A	2,81	480,0
85	A	2,66	474 (M-1)
86	A	2,66	480,0 (M-1)
87	A	2,6	476,0
88	A	2,57	464,0
89	A	2,5	489,4

Hợp chất số	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)	Phổ khối (ESI) (M+H)
90	A	2,6	487 (M-1)
91	D	4,30	458,0
92	G	0,67	549,1
93	E	4,48	472,0
94	E	4,73	515,0
95	F(1)	3,18	480,9
96	F(1)	3,72	471,9
97	E	4,20	448,1
98	F(1)	3,79	481,9
99	F(1)	3,81	526,8
100	F(1)	3,71	472,9
101	F(1)	3,74	474,9
102	F(1)	4,00	503,9
103	F(1)	4,10	580,2
104	G	0,67	533,1
105	G	0,62	516,1
106	G	0,64	527,1
107	G	0,60	478,1
108	G	0,68	497,1
109	G	0,75	537,0
110	G	0,75	537,0
111	G	0,66	515,1
112	G	0,60	472,1
113	F(1)	3,90	495,1
114	H	5,47	528,7
115	I(1)	4,71	529,0
116	F(2)	3,84	495,0

Hợp chất số	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)	Phổ khối (ESI) (M+H)
117	I(2)	5,37	495,1
118	I(1)	4,32	461,0
119	J	3,63	510,2
120	J	3,73	577,1
121	G	0,63	535,1
122	G	0,73	544,0
123	G	0,61	493,2
124	G	0,68	556,2

Ví dụ 25: Hoạt tính metaloenzym

A. Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) (*C. albicans*)

Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá về khả năng ức chế sự phát triển của các chủng nấm thông thường, *C. albicans* bằng cách sử dụng quy trình đã chuẩn hóa (CLSI M27-A2).

Điều chế các dung dịch gốc chứa các hợp chất thử nghiệm và các chuẩn trong DMSO với nồng độ 1600µg/mL (*C. albicans*). Chuẩn bị 11 dịch pha loãng một nửa, theo dãy của các hợp chất trong các đĩa 96 lỗ trong RPMI + MOPS. Các khoảng nồng độ thử nghiệm là từ 8 µg/mL đến 0,001µg/mL (*C. albicans*). Chuẩn bị các huyền phù tế bào của *C. albicans* và thêm vào mỗi lỗ với các nồng độ khoảng $3,7 \times 10^3$ cfu/mL (colony form units per milliliter - đơn vị hình thành khuẩn lạc trên mililit). Lặp lại tất cả thử nghiệm hai lần. Ủ các đĩa đã cấy trong khoảng 48 giờ ở $35 \pm 1^\circ\text{C}$. Sau khi ủ xong, đánh giá bằng cảm quan về sự xuất hiện quá trình sinh trưởng nấm trong các lỗ của mỗi đĩa.

Đối với fluconazol và các hợp chất thử nghiệm, MIC là nồng độ làm giảm sinh trưởng đáng kể (giảm khoảng 50%). Đối với voriconazol, MIC là nồng độ làm giảm 50% sinh trưởng của *C. albicans* (theo CLSI, M27-A). Nhằm mục đích kiểm tra chất lượng, phân lập *C. krusei* ATCC 6258 ($4,0 \times 10^3$ cfu/mL) được đưa vào thử nghiệm VOR. Phân lập này không thể hiện sự tạo vết sinh trưởng chống lại voriconazol, do đó MIC là nồng độ tại đó ức chế hoàn toàn sinh trưởng.

B. Ức chế các enzym xytocrom P450 ở gan

Chuẩn bị riêng biệt các dung dịch chứa mỗi hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ 20000, 6000, 2000, 600, 200, và 60µM bằng cách pha loãng theo dãy với DMSO: axetonitril (MeCN) (tỷ lệ 50:50 theo thể tích). Sau đó, pha loãng các dung dịch hợp chất

thử nghiệm riêng biệt này 20 lần với DMSO:MeCN:nước khử ion (tỷ lệ 5:5:180 theo thể tích) đến các nồng độ 1000, 300, 100, 30, 10, và 3 μ M. Chuẩn bị các hỗn hợp gồm các chất ức chế isozym (sulfaphenazol, tranylxypromin, và ketoconazol là các chất ức chế đặc hiệu tương ứng của các isozym 2C9, 2C19, và 3A4) có chứa mỗi chất ức chế ở các nồng độ 6000, 2000, 600, 200, 60, 20, 6, và 2 μ M bằng cách pha loãng theo dãy với DMSO: MeCN (tỷ lệ 50:50 theo thể tích). Sau đó, pha loãng các dung dịch chất ức chế hỗn hợp 20 lần với DMSO: MeCN: nước khử ion (tỷ lệ 5:5:180 theo thể tích) đến các nồng độ 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, và 0,1 μ M. Phần trăm dung môi hữu cơ có thể quy cho hợp chất thử nghiệm hoặc hỗn hợp chất ức chế trong hỗn hợp phản ứng cuối là 2% theo thể tích.

Pha loãng dịch huyền phù vi lập thể hỗn hợp gan người (20mg/mL) với dung dịch đệm phosphat để thu được huyền phù 5mg/mL. Chuẩn bị dung dịch chứa NADPH trong dung dịch đệm phosphat ở nồng độ 5mm. Các dung dịch gốc riêng biệt có chứa mỗi chất nền được điều chế trong DMSO:MeCN (tỷ lệ 50:50 theo thể tích), được trộn, và pha loãng trong dung dịch đệm phosphat để thu được một dung dịch chứa mỗi chất nền có nồng độ gấp 5 lần nồng độ K_m được xác định bằng thử nghiệm của nó. Phần trăm dung môi hữu cơ quy cho hỗn hợp chất nền trong hỗn hợp phản ứng cuối là 1% theo thể tích.

Dung dịch chất nền và huyền phù vi lập thể được gộp lại theo tỷ lệ 1:1 theo thể tích, trộn lẫn, và phân bố vào các lỗ phản ứng của đĩa PCR. Hợp chất thử nghiệm riêng biệt hoặc các dung dịch chất ức chế hỗn hợp ở mỗi nồng độ được thêm vào các lỗ và trộn bằng các chu trình tuần hoàn hút ra-thêm vào lặp lại. Đối với các đối chứng có hoạt tính, dung dịch đệm phosphat trống được thêm vào thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm. Các hỗn hợp phản ứng được để cân bằng ở 37°C trong khoảng 2 phút trước khi bổ sung thêm dung dịch NADPH để kích hoạt phản ứng, sau đó trộn hỗn hợp phản ứng bằng pipet. Mười phút sau khi bổ sung thêm NADPH, hãm các hỗn hợp phản ứng bằng axetonitril lạnh. Các mẫu được trộn bằng cách lắc theo quỹ đạo trong khoảng 1 phút và ly tâm ở tốc độ 2900 RCF trong 10 phút. Phần váng được phân tích bởi HPLC pha ngược gradien với sự phát hiện bằng cách đo quang phổ khối ba mạch bốn cực ion hóa điện phun ở chế độ ion dương.

Dữ liệu được làm khớp với đường cong đáp ứng liều xích ma và hiệu lực ức chế của mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định là giá trị IC_{50} của nó.

Các kết quả

Ví dụ	Candida MIC*	CYP2C9 IC_{50}	CYP2C19 IC_{50}	CYP3A4 IC_{50}
3	0,002	12	11	8,4
5	0,031	31	16	16
Fluconazol	0,5	29	8,2	8,0
Voriconazol	0,016	14	15	13

* MIC của các *Candida albican* tính theo μ g/mL; các CYP IC_{50} tính theo μ M.

C. Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) đối với *Septoria tritici*

Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá khả năng ức chế sự phát triển của chủng nấm gây bệnh ở cây trồng phổ biến là *Septoria tritici* (ATCC 26517) bằng cách sử dụng quy trình dựa vào phác đồ thử nghiệm pha loãng mức micro của CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) đối với nấm dạng sợi.

Chuẩn bị các dung dịch gốc chứa các hợp chất thử nghiệm và các chuẩn trong DMSO ở 6400µg/mL. Mỗi dung dịch gốc được sử dụng để chuẩn bị các dãy pha loãng 2 lần thay đổi từ 16 µg/mL đến 0,016µg/mL (tổng số 11 nồng độ hợp chất) trong môi trường RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) chứa đệm axit 3-(N-morpholino)propansulfonic (MOPS) và 2% DMSO. Phần phân ước 100µL dịch pha loãng được bổ sung thêm vào các cột 1 (16 µg/mL hợp chất) đến cột 11 (0,016µg/mL hợp chất) của đĩa vi chuẩn 96 lỗ. Lặp lại mẫu này ở hàng thứ hai của đĩa vi chuẩn. Như vậy, mỗi đĩa vi chuẩn sẽ bao gồm 11 nồng độ của 4 hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng được lặp lại hai lần. Phần phân ước 100µL môi trường RPMI-1640/MOPS/2% DMSO được bổ sung thêm vào cột 12 (không có hợp chất đối chứng) của đĩa vi chuẩn.

Mẫu nuôi cấy *S. tritici* mới được sử dụng để chuẩn bị dung dịch chứa khoảng 5×10^4 cfu/mL trong môi trường RPMI/MOPS mà không có DMSO. Phần phân ước 100µL dung dịch này được bổ sung thêm vào tất cả 96 lỗ của đĩa vi chuẩn. Việc bổ sung thêm này làm các nồng độ cuối của mỗi hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng nằm trong khoảng từ 8µg/mL đến 0,008µg/mL trong 200µL môi trường RPMI/MOPS chứa 1% DMSO và khoảng $2,5 \times 10^4$ cfu/mL *S. tritici*. Các đĩa thử nghiệm được ủ ở 22°C trong 7 ngày trong bóng tối mà không lắc. MIC đối với mỗi hợp chất được xác định bằng cảm quan là nồng độ làm giảm phát triển của *S. tritici* 50% so với mẫu đối chứng (cột 12). Các kết quả có thể được tìm thấy trong Bảng 3.

Trong mỗi trường hợp trong Bảng 3, thang phân loại *Septoria* là như sau:

MIC (µg/mL)	Loại
$\leq 0,5$	A
$> 0,5 - 1,5$	B
$> 1,5 - 4$	C
> 4	D
Không thử nghiệm	E

D. Đánh giá hoạt tính diệt nấm đối với bệnh gỉ sét lá (tác nhân gây bệnh *Puccinia recondita tritici*=*Puccinia triticina*; Mã Bayer PUCCRT).

Cây lúa mỳ (giống Yuma) được trồng từ hạt trong hỗn hợp trồng cây trong chậu không chứa đất, nền than bùn (Metromix) cho đến khi cây giống có lá đầu tiên phát triển đầy đủ. Mỗi chậu chứa từ 3 đến 8 cây giống. Các cây này được phun đẫm các hợp chất thử nghiệm đã được pha chế. Các hợp chất được pha chế ở nồng độ 50ppm trong 10% axeton cộng 90% nước Triton X theo thể tích (nước khử ion 99,99% + Triton X 100 0,01% theo khối lượng), tạo ra “hợp chất thử nghiệm được pha chế”. Áp dụng các hợp chất thử nghiệm đã được pha chế cho cây trồng bằng cách sử dụng thiết bị phun sương bàn quay lắp hai đầu phun phân tán không khí đối diện nhau, chúng phân phối thể tích phun khoảng 1500L/ha. Trong ngày tiếp theo, ủ lá với dịch huyền phù nước chứa bào tử của *Puccinia recondita tritici* và giữ cây qua đêm với độ ẩm cao để cho bào tử nảy mầm và lây nhiễm cho lá. Sau đó, chuyển cây vào nhà kính cho đến khi phát bệnh trên các cây đối chứng không được xử lý. Mức độ của bệnh được kiểm tra sau 7-9 ngày, tùy thuộc vào tốc độ phát triển của bệnh.

Trong mỗi trường hợp trong Bảng 3, thang xếp loại *Puccinia* là như sau:

% đối chứng bệnh ở nồng độ 50ppm	Xếp loại
80-100	A
60-79	B
40-59	C
< 40	D
Không thử nghiệm	E

Bảng 3. Dữ liệu sinh học đối với các hợp chất trong bảng 1

Hợp chất số	Xếp loại <i>Septoria</i>	Xếp loại <i>Puccinia</i>
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	E
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	B	A

9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	A
13	B	E
14	C	E
15	A	C
16	C	E
17	A	A
18	C	E
19	B	E
20	A	E
21	A	A
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	A	E
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	C	E
30	A	A
31	D	E
32	A	E
33	D	E
34	A	A
35	A	A
36	D	E
37	B	A

38	D	E
39	A	A
40	D	E
41	A	A
42	B	A
43	A	A
44	C	E
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	B	E
49	A	A
50	A	A
51	D	E
52	A	A
53	D	E
54	A	A
55	A	A
56	C	E
57	A	A
58	C	E
59	A	A
60	C	E
61	A	A
62	C	E
63	A	E
64	D	E
65	A	A
66	D	E

67	A	A
68	C	E
69	A	A
70	D	E
71	A	A
72	D	E
73	A	A
74	D	E
75	A	A
76	A	A
77	A	B
78	A	A
79	A	A
80	C	E
81	A	A
82	D	E
83	C	C
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	D	A
88	A	A
89	A	A
90	C	E
91	E	E
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	A	A

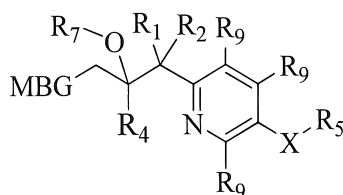
96	C	B
97	B	A
98	A	A
99	A	A
100	B	B
101	D	D
102	A	A
103	B	B
104	A	A
105	A	A
106	A	A
107	A	D
108	A	E
109	A	E
110	A	E
111	A	E
112	A	E
113	A	A
114	A	A
115	A	A
116	A	A
117	A	A
118	A	D
119	A	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A

Các phương án tương đương

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy hoặc có thể xác định được nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể của sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này, chỉ bằng cách sử dụng không quá nhiều thử nghiệm thông thường. Các phương án tương đương như vậy cũng bao hàm trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, hoặc muối của nó, trong đó:



Công thức I

MBG là tetrazolyl tùy ý được thế hoặc triazolyl tùy ý được thế;

R₁ là H, halo, alkyl hoặc haloalkyl;

R₂ là H, halo, alkyl hoặc haloalkyl;

R₃ độc lập là H, alkyl, nitro, xyano, haloalkyl, alkoxy, halo, haloalkoxy, alkenyl, haloalkenyl, xycloalkyl, haloxyaloalkyl, alkynyl, haloalkynyl, thioalkyl, SF₃, SF₆, SCN, SO₂R₆, -C(O)-alkyl, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, C(O)H, CH=N-O-alkyl, hoặc -CH=N-O-arylalkyl;

R₄ là aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R₃ độc lập;

R₅ là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, hoặc heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R₃ độc lập;

R₆ là alkyl, aryl, aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế,;

R₇ là H, alkyl, -Si(R₈)₃, -P(O)(OH)₂, -CH₂-O-P(O)(OH)₂, hoặc -C(O)-alkyl tùy ý được thế bằng amino;

R₈ độc lập là alkyl hoặc aryl;

R₉ độc lập là H, alkyl, halo, hoặc haloalkyl; và

X là O hoặc S.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R₁ là flo.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R₂ là flo.

4.. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R₁ và R₂ là flo.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R₄ là phenyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R₃ độc lập.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R₄ là phenyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 halo độc lập.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_4 là phenyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 flo độc lập.
8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_4 là 2,4-điflophenyl.
9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_5 là aryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_5 là arylalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_5 là heteroarylalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
12. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
13. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:
 - R_1 là flo;
 - R_2 là flo;
 - R_4 là 2,4-điflophenyl; và
 - R_5 là aryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
14. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:
 - R_1 là flo;
 - R_2 là flo;
 - R_4 là 2,4-điflophenyl; và
 - R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
15. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:
 - R_1 là flo;
 - R_2 là flo;
 - R_4 là 2,4-điflophenyl; và
 - R_5 là arylalkyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
16. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 15, trong đó:
 - R_5 là benzyl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
17. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 15, trong đó:
 - R_5 là $-\text{CH}_2$ -heteroaryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R_3 độc lập.
18. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 15, trong đó:

R₅ là –CH₂–CF₂–aryl tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R₃ độc lập.

19. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này là một trong số các hợp chất sau:

1-(5-(4-Clo-2-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (1);

1-(5-(2,4-điflobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (2);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(3-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (3);

1-(5-(4-Clobenzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (4);

4-(6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yloxy)benzonitril (5);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (6);

1-(5-(4-Clophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (7);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-metoxypyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (8);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (9);

4-(((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (10);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-phenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (11); hoặc

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (12);

1-(4-((2,4-Điflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (13);

2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-(vinyloxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (14);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)thio)methyl)-3-flobenzonitril (15);

4-(((6-(2-(2,4-Điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(2H-tetrazol-2-yl)propyl)

pyridin-3-yl)thio)methyl)-3-flobenzonitril (16);

4-((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flobenzonitril (17);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((2,2,2-trifloetyl)thio)pyridin-2-yl)propan-2-ol (18);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((4-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (19);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (20);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((4-(triflometoxy)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (21);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((4-(triflometyl) benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (22);

1-(5-((2,3-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (23);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (24);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((3-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (25);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((3-(triflometyl) benzyl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (26);

1-(5-((4-Clo-3-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (27);

1-(5-((3,4-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (28);

2-((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)axetonitril (29);

1-(5-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (30);

1-(5-(Benzyloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (31);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (32);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-

2-yl)propan-2-ol (33);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((3-metoxibenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (34);

1-(5-((3,5-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (35);

1-(5-((3,5-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (36);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (37);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (38);

1-(5-(Xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (39);

1-(5-(Xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (40);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((4-metoxibenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (41);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-isopropoxypyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (42);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-isobutoxypyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (43);

1-(5-((2,3-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-2-ol (44);

1-(5-((2,3-Diflobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (45)

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((2-flobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (46);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (47);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)-1-(5-((1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (48);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(thiophen-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (49);

6-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)

pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (50);

6-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (51);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (52);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (53);

2-(4-Clo-2-flophenyl)-1-(5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (54);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (55);

4-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitril (56);

4-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (57);

4-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-3-flobenzonitril (58);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-4-flobenzonitril (59);

2-(2,4-Diflophenyl)-1-(5-((3,5-diflopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (60);

6-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (61);

6-(((6-(2-(4-Clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)nicotinonitril (62);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (63);

1-(5-(But-2-yn-1-yloxy)pyridin-2-yl)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,1-diflo-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (64);

5-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (65);

5-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-flobenzonitril (66);

3-(((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)

pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-fluorobenzonitrile (67);

3-(((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)-2-fluorobenzonitrile (68);

2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxypyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (69);

2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxypyridin-2-yl)-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-ol (70);

2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (71);

2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)-1-(5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (72);

5-(((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)thiophen-2-carbonitrile (73);

5-(((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)thiophen-2-carbonitrile (74);

2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (75);

2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (76);

2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-1-(5-(3-fluorophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (77);

3-(((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitrile (78);

4-(((6-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitrile (79);

4-(((6-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitrile (80);

4-(((6-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-fluorobenzonitrile (81);

4-(((6-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-fluorobenzonitrile (82);

4-(((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)methyl)benzonitrile (83);

1-(5-(3-fluorophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-

yl)propan-2-ol (84);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(3-metoxypoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (85);

1-(5-(3,4-Diflophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (86);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(4-metoxypoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (87);

2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(2-flophenoxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (88);

4-((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flobenzonitril (89);

4-((6-(2-(2,4-Diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(2*H*-tetrazol-2-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flobenzonitril (90);

Metyl 2-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)thio)axetat (91);

1-(5-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (92);

6-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)nicotinonitril (93);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-1-(5-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (94);

1-(5-((5-clopyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (95);

4-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)picolinonitril (96);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyrimidin-2-yloxy)pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (97);

1-(5-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (98);

1-(5-((5-brompyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (99);

5-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)pyrimidin-2-cacbonitril (100);

6-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-

3-yl)oxy)nicotinaldehyt (101);

(E)-6-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)nicotinaldehyt O-metyl oxime (102);

(E)-6-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)nicotinaldehyt O-benzyl oxime (103);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (104);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((5-(triflometyl) pyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (105);

1-(5-((5-brompyridin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (106);

2-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)thiazol-5-cacbonitril (107);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(quinolin-2-yloxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (108);

1-(5-((5-clobenzo[d]thiazol-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (109);

1-(5-((6-clobenzo[d]thiazol-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (110);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (111);

5-((6-(2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)picolinonitril (112);

1-(5-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (113);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (114);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)-1-(5-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)propan-2-ol (115);

1-(5-((6-clopyridin-3-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (116);

1-(5-((2-clopyridin-4-yl)metoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (117);

2-(2,4-diflophenyl)-1,1-diflo-1-(5-(pyridin-4-ylmetoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-

tetrazol-1-yl)propan-2-ol (118);

1-(5-(2,2-điflo-2-phenyletoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (119);

1-(5-(2-(4-(điflometoxy)phenyl)-2,2-đifloetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (120);

1-(5-(2-(4-clophenyl)-2,2-đifloetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (121);

4-(2-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)-1,1-đifloetyl)benzonitril (122);

1-(5-(2-(4-(điflometoxy)phenyl)-2-floetoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (123);

2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-(2-flo-2-phenyletoxy)pyridin-2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol (124);

hoặc muối của nó.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này đạt được ái lực đối với metaloenzym bằng cách tạo ra một hoặc nhiều kiểu tương tác hoặc liên kết hóa học với kim loại sau đây: các liên kết sigma, các liên kết đồng hóa trị, các liên kết đồng hóa trị-phối trí, các liên kết ion, các liên kết pi, các liên kết delta, hoặc các tương tác liên kết khung.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này liên kết với kim loại.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này liên kết với sắt, kẽm, sắt của máu, mangan, magiê, cụm sắt sunfit, niken, molypden, hoặc đồng.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này ức chế họ enzym được chọn từ họ xytocrom P450, các histon deaxetylaza, các proteinaza chứa kim loại cấu trúc nền, các photphodiesteraza, các xycloxygenaza, các cacbonic anhydrazaza, và các enzym tổng hợp nitric oxit.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này ức chế enzym được chọn từ 4-hydroxyphenyl pyruvat dioxygenaza, 5-lipoxygenaza, adenosin deaminaza, enzym khử hydro rượu, aminopeptidaza N, enzym chuyển hóa angiotensin, aromataza (CYP19), canxineurin, enzym tổng hợp cacbamoyl phosphat, họ cacbonic anhydrazaza, catechol-O-metyl transferaza, họ enzym xycloxygenaza, dihydropyrimidin dehydroaza-1, ADN polymeraza, enzym tổng hợp farnesyl diphosphat, farnesyl transferaza, enzym khử fumarat, GABA aminotransferaza, HIF-prolyl hydroxylaza, họ histon deaxetylaza, HIV integraza, enzym phiên mã ngược HIV-1, isoleuxin tARN ligaza,

lanosterol demetylaza (CYP51), họ enzym proteaza chứa kim loại cấu trúc nền, methionin aminopeptidaza, endopeptidaza trung tính, họ enzym tổng hợp nitric oxit, photphodiesteraza III, photphodiesterazaIV, photphodiesterazaV, pyruvat ferredoxin oxidoreductaza, peptidaza trong thận, enzym khử ribonucleosit diphosphat, enzym tổng hợp thromboxan (CYP5a), peroxidaza tuyến giáp, tyrosinaza, ureaza, và xanthin oxidaza.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này ức chế enzym được chọn từ 1-đeoxy-D-xyluloza-5-phosphat reductoisomeraza (DXR), 17-alpha hydroxylaza/17,20-lyaza (CYP17), enzym tổng hợp aldosteron (CYP11B2), aminopeptidaza P, yếu tố gây chết người ở bệnh than, arginaza, beta-lactamaza, xytocrom P450 2A6, D-Ala D-Ala ligaza, dopamin beta-hydroxylaza, enzym chuyển hóa endothelin-1, glutamat cacboxypeptidaza II, glutamyl xyclaza, glyoxalaza, hem oxygenaza, HPV/HSV E1 helicaza, indoleamin 2,3-dioxygenaza, leukotrien A4 hydrolaza, methionin aminopeptidaza 2, peptit deformylaza, photphodiesterazaVII, relaxaza, axit retinoic hydroxylaza (CYP26), enzym chuyển hóa TNF-alpha (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hydroxymyristoyl))-N-axetylglucosamin deaxetylaza (LpxC), protein bám dính mạch-1 (VAP-1), và vitamin D hydroxylaza (CYP24).

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này được xác định là liên kết với kim loại.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này được xác định là liên kết với sắt, kẽm, sắt trong máu, mangan, magiê, cụm sắt-sunfit, niken, molypden, hoặc đồng.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này được xác định là ức chế họ enzym được chọn từ họ xytocrom P450, các histon deaxetylaza, các proteinaza chứa kim loại cấu trúc nền, các photphodiesteraza, các xyclooxygenaza, các cacbonic anhydrazaza, và các enzym tổng hợp nitric oxit.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này được xác định là ức chế enzym được chọn từ 4-hydroxyphenyl pyruvat dioxygenaza, 5-lipxygenaza, adenosin deaminaza, enzym khử hydro rượu, aminopeptidaza N, enzym chuyển hóa angiotensin, aromataza (CYP19), canxineurin, enzym tổng hợp cacbamoyl phosphat, họ cacbonic anhydrazaza, catechol-O-metyl transferaza, họ enzym xyclooxygenaza, dihydropyrimidin dehydroaza-1, ADN polymeraza, enzyme tổng hợp farnesyl diphosphat, farnesyl transferaza, enzym khử fumarat, GABA aminotransferaza, HIF-prolyl hydroxylaza, họ histon deaxetylaza, HIV integraza, enzym phiên mã ngược HIV-1, isoleuxin tARN ligaza, lanosterol demetylaza (CYP51), họ enzym proteaza chứa kim loại cấu trúc nền, methionin aminopeptidaza, endopeptidaza trung tính, họ enzym tổng hợp nitric oxit, photphodiesteraza III, photphodiesterazaIV, photphodiesterazaV, pyruvat ferredoxin oxidoreductaza, peptidaza trong thận, enzym khử ribonucleosit diphosphat, enzym tổng hợp thromboxan (CYP5a), peroxidaza tuyến giáp, tyrosinaza, ureaza, và

xanthin oxidaza.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này ức chế (hoặc được xác định là ức chế) lanosterol demetylaza (CYP51).

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này được xác định là có phạm vi hoạt tính chống lại sinh vật đích (ví dụ, *C. albicans* MIC < 0,25 µg/mL).

32. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó và chất mang nông dụng.

33. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc chứng rối loạn do metaloenzym gây ra trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất theo điểm 1 tiếp xúc với cây trồng hoặc hạt giống.

34. Phương pháp ức chế hoạt tính của metaloenzym trong vi sinh vật ở cây trồng bao gồm việc cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 tiếp xúc với cây trồng hoặc hạt giống.

35. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn nấm trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 tiếp xúc với cây trồng hoặc hạt giống.

36. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa quá trình sinh trưởng của nấm trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 tiếp xúc với cây trồng hoặc hạt giống.

37. Phương pháp ức chế các vi sinh vật trong hoặc trên cây trồng bao gồm việc cho hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 tiếp xúc với cây trồng hoặc hạt giống.

38. Chế phẩm theo điểm 32, trong đó chế phẩm này còn chứa chất diệt nấm azol được chọn từ epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, myclobutanil, cycproconazol, prothioconazol và propiconazol.

39. Chế phẩm theo điểm 32, trong đó chế phẩm này còn chứa chất diệt nấm strobilurin được chọn từ nhóm bao gồm trifloxystrobin, pyraclostrobin, orysastrobin, fluoxastrobin và azoxystrobin.