



(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)



1-0033961

(51)<sup>7</sup> C07D 401/06; C07D 405/06; C07D  
213/127; C07D 257/04

(13) B

(21) 1-2016-03456

(22) 19/03/2015

(86) PCT/US2015/021519 19/03/2015

(87) WO 2015/143188 24/09/2015

(30) 61/955,661 19/03/2014 US

(45) 25/11/2022 416

(43) 27/02/2017 347A

(73) VPS-3, Inc. (US)

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

(72) HOEKSTRA, William, J. (US); KNUEPPEL, Daniel (US); RENGHA, Jim (US);  
WHITEKER, Greg (US); SULLENBERGER, Michael, T. (US).

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

(54) HỢP CHẤT 2-(2,4-ĐIFLOPHENYL)-1,1-ĐIFLO-1-(5-ĐƯỢC THỂ-PYRIDIN-2-  
YL)-3-(1H-TETRAZOL-1-YL)PROPAN-2-OL, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ  
PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG HỢP CHẤT NÀY ĐỂ BẢO VỆ CÂY TRỒNG

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thể-pyridin-  
2-yl)-3-(1H-tetrazol-1-yl)propan-2-ol, quy trình để điều chế chúng và việc sử dụng chúng  
để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của các sinh vật gây bệnh trên thực vật hoặc xử  
lý cây trồng bị lây nhiễm sinh vật gây bệnh trên cây trồng.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

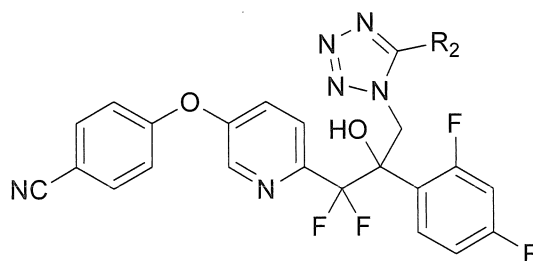
Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thế-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol, phương pháp điều chế và sử dụng hợp chất này để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của các sinh vật gây bệnh trên thực vật hoặc để xử lý cây trồng bị lây nhiễm sinh vật gây bệnh trên cây trồng.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 13/527,387, 13/527,426 và 13/528,283 mô tả một số hợp chất ức chế metaloenzym và việc sử dụng chúng làm chất diệt nấm. Việc bộc lộ mỗi đơn sáng chế này được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Mỗi đơn sáng chế này mô tả các phương pháp khác nhau để tạo ra các chất diệt nấm ức chế metaloenzym. Có thể có lợi nếu tạo ra các phương pháp trực tiếp và hiệu quả hơn để điều chế các chất diệt nấm ức chế metaloenzym và các hợp chất có liên quan, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc các chất trung gian hóa học mà chúng làm tăng hiệu quả về thời gian và chi phí.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

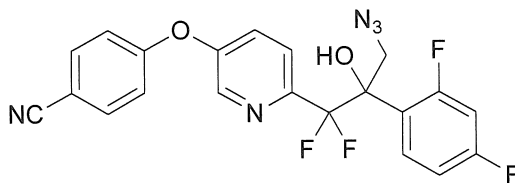
Sáng chế đề xuất các hợp chất 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thế-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol và các quy trình để điều chế hợp chất này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức IV:



(IV)

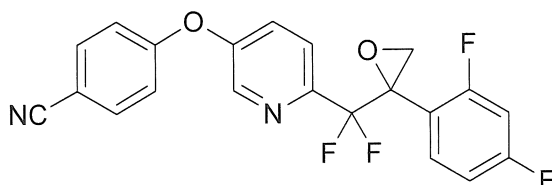
trong đó  $R_2$  được chọn từ  $-CO_2Et$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-C(O)Ph$ , hoặc  $-SO_2(4-MePh)$ ,

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức III tiếp xúc với  $R_2-CN$ .



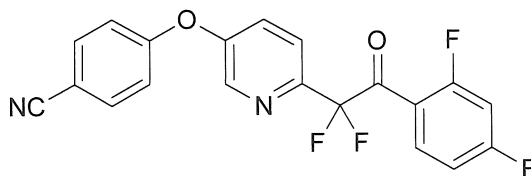
(III)

Theo phương án khác, hợp chất có công thức III có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức II tiếp xúc với natri azit và dung môi.



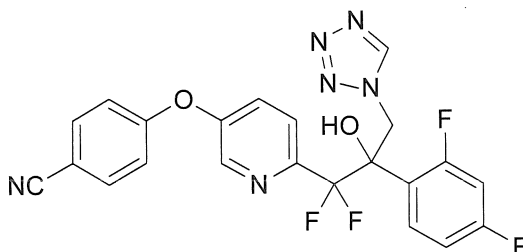
(II)

Theo phương án khác, hợp chất có công thức II có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức I tiếp xúc với trimetylsulfoxonium iotua và bazơ.



(I)

Theo phương án khác, hợp chất có công thức VI có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức IV trong đó  $R_2$  là  $-CO_2Et$ , tiếp xúc với natri hydroxit và cho hỗn hợp gồm hợp chất có công thức IV và natri hydroxit tiếp xúc với axit clohydric.



(VI)

Theo phương án khác, hợp chất có công thức VI có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức IV trong đó  $R_2$  là một trong số  $-C(O)Me$  và  $-C(O)Ph$ , tiếp xúc với bazơ và dung môi.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức VI có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức IV trong đó  $R_2$  là  $-SO_2(4-MePh)$ , tiếp xúc với Zn và axit.

Thuật ngữ “xyano” có nghĩa là nhóm thế  $-C\equiv N$ .

Thuật ngữ “hydroxyl” có nghĩa là nhóm thế  $-OH$ .

Thuật ngữ “amino” có nghĩa là nhóm thế  $-NH_2$ .

Thuật ngữ “alkylamino” có nghĩa là nhóm thế  $-N(H)-R$ .

Thuật ngữ “dialkylamino” có nghĩa là nhóm thế  $-NR_2$ .

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử halogen, được xác định là F, Cl, Br, và I.

Thuật ngữ “nitro” có nghĩa là nhóm thế  $-NO_2$ .

Thuật ngữ “axit Lewis” có nghĩa là hợp chất bất kỳ là chất nhận cặp electron.

Thuật ngữ “kim loại hữu cơ” có nghĩa là hợp chất hữu cơ chứa kim loại, đặc biệt là hợp chất trong đó nguyên tử kim loại được liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon.

Trong toàn bộ bản mô tả này, khi đề cập đến các hợp chất có công thức V, IV, III, và II cũng có nghĩa bao gồm các chất đồng phân quang học và các muối. Cụ thể, nếu các hợp chất có công thức V, IV, III, và II chứa nhóm alkyl mạch phân nhánh, điều đó được hiểu là các hợp chất như vậy bao gồm các chất đồng phân quang học và các raxemat của chúng. Ví dụ, các muối bao gồm: hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, và các chất tương tự. Ngoài ra, các hợp chất có công thức V, IV, III, và II có thể bao gồm các dạng hỗn biến.

Một số hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều chất đồng phân. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá rằng một chất đồng phân có thể hoạt động hơn so với chất đồng phân khác. Các cấu trúc được mô tả trong bản mô tả sáng chế này chỉ được vẽ một dạng hình học cho rõ ràng, nhưng nhằm thể hiện tất cả các dạng hình học và dạng hỗn biến của phân tử này.

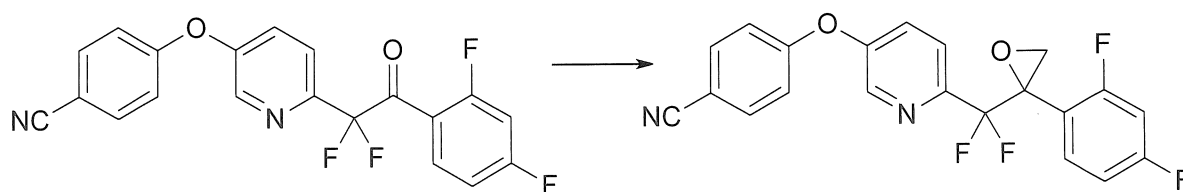
Các phương án được mô tả trên đây chỉ để ví dụ, và người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra, hoặc sẽ có thể xác định một số hợp chất, vật liệu và quy trình cụ thể tương đương, bằng cách sử dụng thử nghiệm thông thường. Các giá trị

tương đương như vậy được coi là thuộc phạm vi của sáng chế và bao hàm trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

### Mô tả chi tiết sáng chế

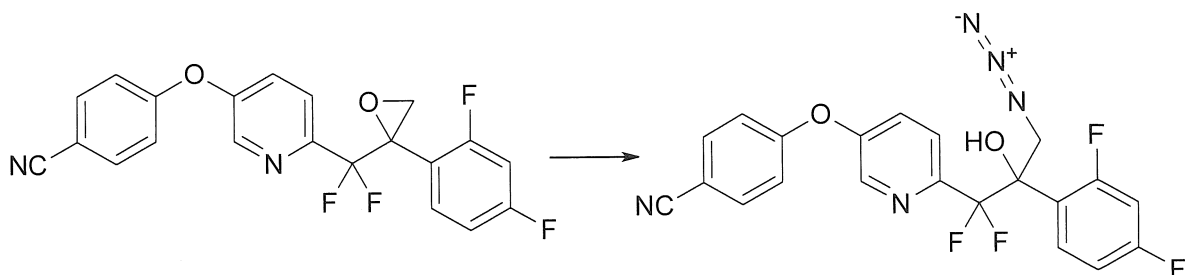
Các 2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-1-(5-được thế-pyridin-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-2-ol được đề xuất ở đây có thể được điều chế từ 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril như được thể hiện trong các ví dụ 1-7.

Ví dụ 1: Điều chế 4-((6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung thêm natri hydrua (0,485g, 12,11mmol) vào dung dịch chứa trimethylsulfoxonium iodua (2,67g, 12,11mmol) được khuấy bằng từ tính trong hỗn hợp THF/DMSO khan (theo tỷ lệ 1:1, mỗi loại 39ml) dưới môi trường N<sub>2</sub>. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung thêm từ từ 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (4,00g, 9,32mmol) trong THF (39ml) vào để duy trì nhiệt độ hỗn hợp nhỏ hơn 5°C (đầu dò nhiệt độ bên trong). Phản ứng này được duy trì ở 0°C trong 30 phút (TLC chứng tỏ sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm), và bổ sung thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào để dập tắt phản ứng. Bổ sung thêm nước muối vào, chiết hỗn hợp này bằng Et<sub>2</sub>O. Pha loãng các pha hữu cơ hỗn hợp bằng các hexan và rửa bằng nước muối (2x) và nước (1x), làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu hổ phách (3,980 g, 96 %): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, *J*=2,7Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (dd, *J*=8,6, 0,6Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,75 (ddd, *J*=10,0, 8,9, 2,5Hz, 1H), 3,46 (d, *J*=5,1Hz, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H); Phổ khối ESI *m/z* 401 ([M+H]<sup>+</sup>).

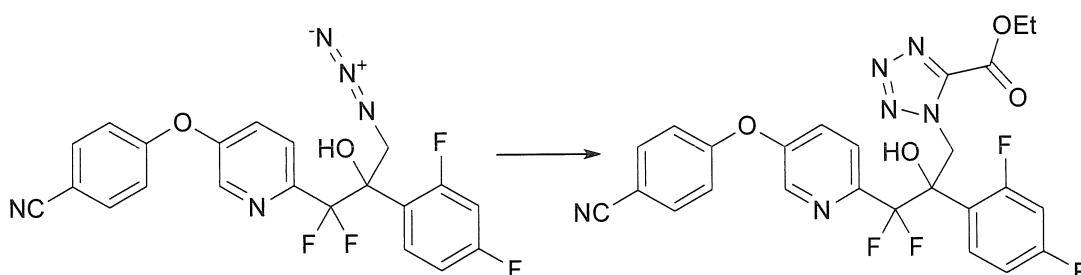
Ví dụ 2: Điều chế 4-((6-(3-azido-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl) pyridin-3-yl)oxy)benzonitril



Phương pháp A: Dung dịch chứa 4-((6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (3,5g, 8,74mmol) và natri azit (1,705g, 26,2mmol) trong DMF (43,7ml) được đun nóng ở 50°C trong 17 giờ. Đồ hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch bão hòa NaHCO<sub>3</sub>, và chiết hỗn hợp này bằng Et<sub>2</sub>O (3x). Các pha hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu nâu (3,353g, 69%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (d, *J*=8,7Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*=8,7, 2,7Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,94 (dd, *J*=12,9, 2,3Hz, 1H); Phổ khối ESI *m/z* 444 ([*M*+H]<sup>+</sup>).

Phương pháp B: Dung dịch chứa 4-((6-((2-(2,4-điflophenyl)oxiran-2-yl)điflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,480g, 1,199mmol), natri azit (0,234g, 3,60mmol) và amoni clorua (0,192g, 3,60mmol) trong MeOH (6,00 ml) được đun nóng ở 50°C trong 17 giờ. Đồ hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch nước bão hòa NaHCO<sub>3</sub> và chiết hỗn hợp này bằng Et<sub>2</sub>O (3x). Các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng (410mg, 62 %).

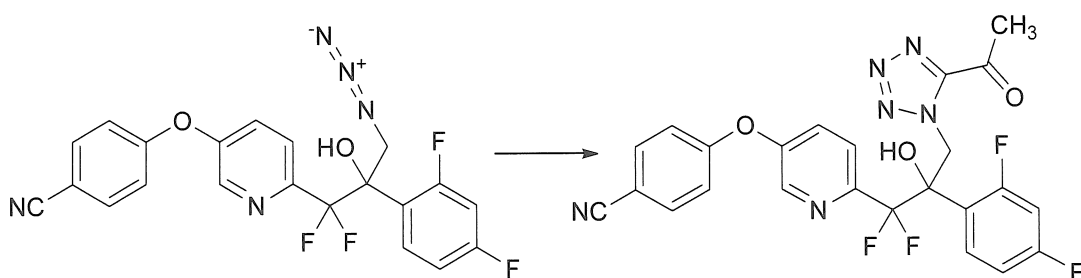
Ví dụ 3: Điều chế etyl 1-(3-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-3,3-điflo-2-hydroxypropyl)-1*H*-tetrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm 4-((6-(3-azido-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,500g, 0,902mmol) và etyl carbonoxyanidat (0,134ml, 1,353mmol) được đun nóng nguyên chất ở 120°C trong lọ có nắp ren trong 16 giờ. Phổ

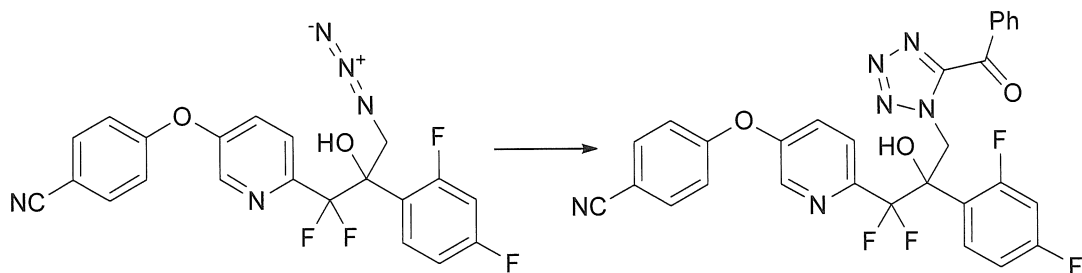
khối LC chứng tỏ sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Phân tích  $^1\text{H}$  NMR chất thô chứng tỏ 80% chuyển hóa thành sản phẩm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng (266mg, 54%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 7,71 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 5,69 (d,  $J=14,2\text{Hz}$ , 1H), 5,57 (d,  $J=14,4\text{Hz}$ , 1H), 4,51 (q,  $J=7,1\text{Hz}$ , 2H), 1,43 (t,  $J=7,2\text{Hz}$ , 3H); IR (màng mỏng) 2228, 1740 $\text{cm}^{-1}$ ; Phổ khối ESI  $m/z$  444 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ví dụ 4. Điều chế 4-((6-(3-(5-axetyl-1H-tetrazol-1-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril



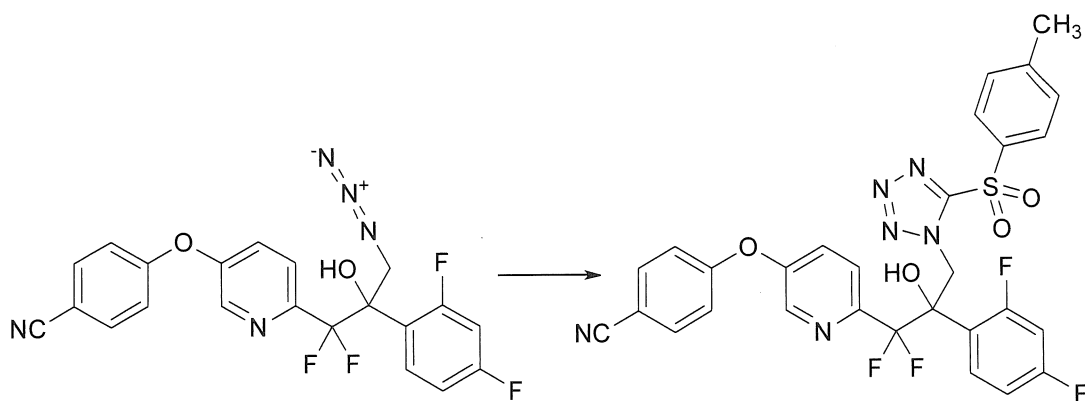
Hỗn hợp gồm 4-((6-(3-azido-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,500g, 0,902mmol) và axetyl xyanua (0,096ml, 1,353mmol) được đun nóng nguyên chất ở 120°C trong lọ nhỏ nắp có ren trong 16 giờ. Phổ khối  $^1\text{H}$  NMR của chất thô chứng tỏ 44% chuyển hóa thành sản phẩm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM và chạy sắc ký (silicagel, 0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng (104mg, 23%):  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (dd,  $J=8,7, 2,7\text{Hz}$ , 1H), 7,36 (td,  $J=8,9, 6,5\text{Hz}$ , 1H), 7,14 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,63 (d,  $J=14,0\text{Hz}$ , 1H), 5,56 (d,  $J=14,9\text{Hz}$ , 1H), 2,81 (s, 3H); IR (màng mỏng) 2229, 1714  $\text{cm}^{-1}$ ; Phổ khối ESI  $m/z$  513 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ví dụ 5: Điều chế 4-((6-(3-(5-benzoyl-1H-tetrazol-1-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp gồm 4-((6-(3-azido-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,200g, 0,361mmol) và benzoyl xyanua (0,064ml, 0,541mmol) được đun nóng nguyên chất ở 120°C trong lọ nhỏ nắp có ren trong 16 giờ. Phổ khối  $^1\text{H}$  NMR của chất thô chứng tỏ 47% chuyển hóa thành sản phẩm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng (73mg, 32%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 8,20 (dt,  $J=8,5$ , 1,5Hz, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,66 (app d,  $J=8,6\text{Hz}$ , 1H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (dd,  $J=8,6$ , 2,7Hz, 1H), 7,31 (td,  $J=8,9$ , 6,5Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,81 (ddd,  $J=12,0$ , 8,5, 2,6Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,71 (d,  $J=14,2\text{Hz}$ , 1H), 5,60 (dd,  $J=14,3$ , 1,0Hz, 1H); IR (màng mỏng) 2229, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ; Phổ khối ESI  $m/z$  575 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

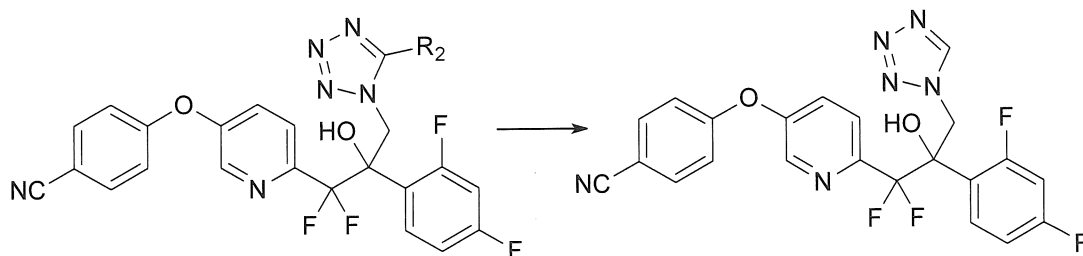
Ví dụ 6: Điều chế 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(5-tosyl-1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp gồm 4-((6-(3-azido-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (1,700g, 3,07mmol) và 4-metylbenzensulfonyl xyanua (0,834g, 4,60mmol) được đun nóng nguyên chất ở 100°C trong lọ nhỏ trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ phòng, pha loãng với DCM và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng

bột màu vàng nhạt (1,109g, 57%):  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 7,98 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 2H), 7,73 (d,  $J=8,6\text{Hz}$ , 1H), 7,68 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H), 7,13 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,70 (d,  $J=13,7\text{Hz}$ , 1H), 5,58 (d,  $J=14,2\text{Hz}$ , 1H), 2,48 (s, 3H); IR (màng mỏng) 3107, 2229, 1158  $\text{cm}^{-1}$ ; Phổ khối ESI  $m/z$  626 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ví dụ 7: Điều chế 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(1H-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril



$\text{R}_2 = -\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{COMe}$ ,  $-\text{COPh}$ ,  $-\text{SO}_2(4\text{-MePh})$

Phương pháp A: Bằng cách xà phòng hóa/khử carboxyl của etyl este và chiết. Bổ sung thêm dung dịch natri hydroxit 2N (0,447ml, 0,894mmol) vào dung dịch chứa etyl 1-(3-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-3,3-điflo-2-hydroxypropyl)-1H-tetrazol-5-carboxylat (0,097g, 0,179mmol) trong EtOH (0,203ml) và nước (2,032 ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. sau đó axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1N, tạo thành chất kết tủa màu trắng đục. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, và các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô ( $\text{MgSO}_4$ ) và cô để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng nhạt (83mg, 99%):  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 5,44 (d,  $J=14,4\text{Hz}$ , 1H), 5,23 (dd,  $J=14,4$ , 1,5Hz, 1H); Phổ khối ESI  $m/z$  469 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

Phương pháp B: bằng cách xà phòng hóa/khử cacboxyl của etyl este và lọc. Bổ sung thêm dung dịch natri hydroxit 2N (0,654ml, 1,309mmol) vào dung dịch chứa etyl 1-(3-(5-(4-xyanophenoxy)pyridin-2-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-3,3-điflo-2-hydroxypropyl)-1H-tetrazol-5-carboxylat (0,142g, 0,262mmol) trong EtOH (0,238ml) và nước (2,380ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1N, tạo thành chất kết tủa màu trắng đục, chất này được tách ra bằng cách lọc, rửa bằng nước. làm khô chất rắn dưới chân không trong 2 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là chất rắn dạng tinh thể màu trắng (106mg, 86%).

Phương pháp C: Bằng cách khử axyl bằng piperidin. Bổ sung thêm piperidin (8,69 $\mu$ l, 0,088mmol) vào dung dịch chứa 4-((6-(3-(5-axetyl-1*H*-tetrazol-1-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,045g, 0,088mmol) trong EtOH (0,220ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sản phẩm bắt đầu tạo thành sau 18 giờ, tuy nhiên một số nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 40°C trong 24 giờ. Phổ khối LC chứng tỏ sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Bổ sung thêm dung dịch HCl 1N vào, và chiết hỗn hợp này bằng DCM. Các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng nhạt (37mg, 67%).

Phương pháp D: bằng cách khử axyl bằng natri hydroxit. Bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 10% (0,070ml, 0,176 mmol) vào dung dịch chứa 4-((6-(3-(5-axetyl-1*H*-tetrazol-1-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy) benzonitril (0,045g, 0,088mmol) trong EtOH (0,439ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó phân tích TLC chứng tỏ sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Bổ sung thêm dung dịch HCl 1N vào, và chất kết tủa màu trắng đục được tạo thành. Chiết hỗn hợp này bằng DCM, và các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng nhạt (33mg, 76%).

Phương pháp E: Bằng cách khử benzoyl bằng natri hydroxit. Bổ sung thêm dung dịch natri hydroxit 10% (0,073ml, 0,182mmol) vào dung dịch chứa 4-((6-(3-(5-benzoyl-1*H*-tetrazol-1-yl)-2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)oxy) benzonitril (0,058g, 0,091mmol) trong EtOH (0,454ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó phân tích TLC chứng tỏ sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Bổ sung thêm dung dịch HCl 1N vào, và chất kết tủa màu trắng đục tạo thành. Chiết hỗn hợp này bằng DCM, và các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô (MgSO<sub>4</sub>) và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có dạng dầu màu vàng nhạt (39mg, 91%).

Phương pháp F: Bằng cách khử sulfonyl. Bổ sung thêm bột kẽm (0,105g, 1,601mmol) vào dung dịch chứa 4-((6-(2-(2,4-điflophenyl)-1,1-điflo-2-hydroxy-3-(5-tosyl-1*H*-tetrazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril (0,100g, 0,160mmol) trong axit axetic (3,20ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong 5 giờ, sau đó phổ khối LC chứng tỏ

53% chuyển hóa thành sản phẩm. Bổ sung thêm Zn vào, và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 90°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm xelit, rửa bằng dung dịch axit axetic. Hỗn hợp này được cô đến thể tích 1ml, và thêm nước vào. Hỗn hợp này được trung hòa cẩn thận bằng dung dịch nước bão hòa  $\text{NaHCO}_3$  và chiết hỗn hợp này bằng DCM. Các pha hữu cơ hỗn hợp được làm khô ( $\text{MgSO}_4$ ) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là dầu không màu (33mg, 44%).

#### Các ví dụ sinh học

Ví dụ A: Đánh giá hoạt tính diệt nấm: Bệnh đốm lá trên cây lúa mỳ (*Mycosphaerella graminicola*; Anamorph: *Septoria tritici*; mã Bayer SEPTTR):

Các mức kỹ thuật của nguyên liệu được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây được hòa tan trong axeton, sau đó chúng được trộn với chín lần thể tích nước chứa 110ppm Triton X-100. Các dung dịch diệt nấm này được phun lên cây giống lúa mỳ bằng cách sử dụng bình phun buồng tự động. Tất cả cây trồng đã được phun được để làm khô trong không khí trước khi xử lý tiếp. Tất cả các chất diệt nấm được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp nêu trên về hoạt tính của chúng đối với tất cả các bệnh đích.

Cây trồng lúa mỳ (giống Yuma) được trồng từ hạt trong nhà kính trong hỗn hợp 50% đất khoáng/50% Metro chứa ít đất cho đến khi chiếc lá đầu tiên nhú ra hoàn toàn, với khoảng từ 7 cây đến 10 cây trong một chậu. Các cây này được nuôi cấy bằng dịch huyền phù nước chứa bào tử *Septoria tritici* trước khi hoặc sau khi xử lý diệt nấm. Sau khi nuôi cấy, các cây này được giữ trong độ ẩm tương đối 100% (một ngày trong buồng tối có tạo sương, sau đó hai đến ba ngày trong buồng chiếu sáng có tạo sương ở 20°C) để cho bào tử nảy mầm và lây nhiễm lá. Sau đó, các cây này được chuyển đến nhà kính có đặt nhiệt độ 20°C để bệnh phát triển. Khi các triệu chứng bệnh biểu hiện đầy đủ trên các lá đầu tiên của các cây không được xử lý, các mức độ lây nhiễm được đánh giá theo mức từ 0 % đến 100% độ nghiêm trọng của bệnh. Phạm trăm kiểm soát bệnh được tính toán bằng cách sử dụng tỷ lệ độ nghiêm trọng của bệnh trên các cây được xử lý so với các cây không được xử lý. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

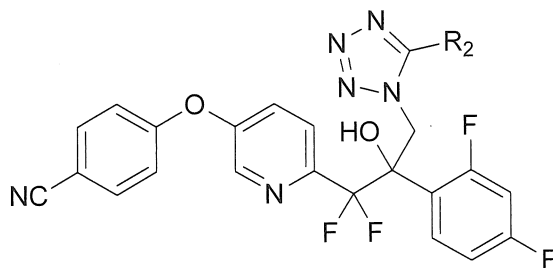
Ví dụ B: Đánh giá hoạt tính diệt nấm: Bệnh gỉ sắt nâu trên cây lúa mỳ (*Puccinia triticina*; Synonym: *Puccinia recondita* f. sp. *tritici*; Mã Bayer PUCCRT):

Cây lúa mỳ (giống Yuma) được trồng từ hạt trong nhà kính trong hỗn hợp gồm 50% đất khoáng/50% Metro chứa ít đất cho đến khi lá đầu tiên nhú ra hoàn toàn, với từ 7 cây đến 10 cây trong một chậu. Các cây này được nuôi trồng bằng dịch huyền phù bào tử *Puccinia triticina* trước khi hoặc sau khi xử lý diệt nấm. Sau khi nuôi trồng, các cây này được giữ trong phòng tối có tạo sương ở 22°C với độ ẩm tương đối 100% qua đêm để cho bào tử nảy mầm và lây nhiễm lá. Sau đó, các cây này được chuyển vào nhà kính đặt nhiệt độ 24°C để bệnh phát triển. Chế phẩm diệt nấm, việc sử dụng và đánh giá bệnh sau quy trình xử lý được mô tả như trong Ví dụ A. Các kết quả được thể hiện dưới đây trong Bảng 1.

Trong mỗi trường hợp trong Bảng 1, mức xếp hạng Septoria và Puccinia là như sau:

| % Không chế bệnh ở 50ppm | Xếp hạng |
|--------------------------|----------|
| 80 – 100                 | A        |
| 60 – 79                  | B        |
| 40 – 59                  | C        |
| < 40                     | D        |
| không thử nghiệm         | E        |

Bảng 1. Dữ liệu sinh học của các hợp chất có công thức (IV)



(IV)

| R <sub>2</sub>      | SEPTTR* |      | PUCCRT* |      |
|---------------------|---------|------|---------|------|
|                     | 1DP*    | 3DC* | 1DP*    | 1DC* |
| -CO <sub>2</sub> Et | A       | A    | A       | A    |

| R <sub>2</sub>            | SEPTTR* |      | PUCCRT* |      |
|---------------------------|---------|------|---------|------|
|                           | 1DP*    | 3DC* | 1DP*    | 1DC* |
| -C(O)Me                   | A       | A    | A       | A    |
| -C(O)Ph                   | C       | C    | A       | D    |
| -SO <sub>2</sub> (4-MePh) | C       | D    | D       | A    |

\*SEPTTR – Bệnh đốm lá lúa mì (*Septoria tritici*)

\*PUCCRT – Bệnh gỉ sắt nâu lúa mì (*Puccinia recondita tritici*)

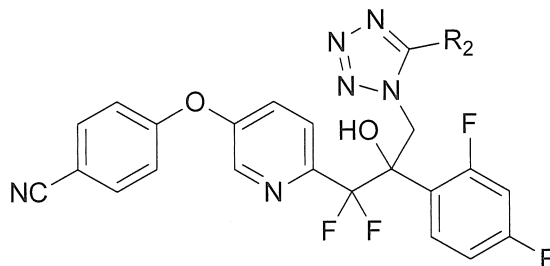
\*1DP – Chất bảo vệ 1 ngày

\*3DC – Điều trị 3 ngày

\*1DC – Điều trị 1 ngày

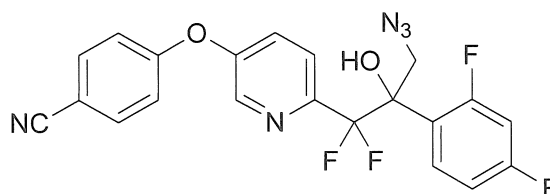
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức IV:



(IV)

bao gồm bước cho hợp chất có công thức III tiếp xúc với  $R_2$ -CN,

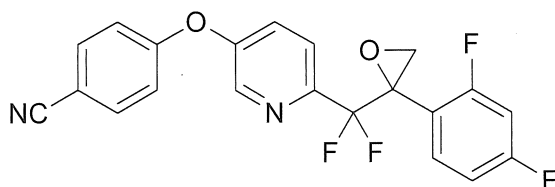


(III)

trong đó  $R_2$  được chọn từ  $-\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{C(O)Me}$ , và  $-\text{C(O)Ph}$ .

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước cho hợp chất có công thức III tiếp xúc với  $R_2$ -CN được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $90^\circ\text{C}$  và  $130^\circ\text{C}$ .

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức II tiếp xúc với natri azit và dung môi:

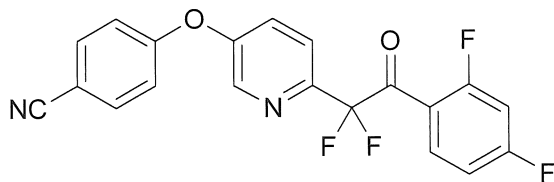


(II)

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi được chọn từ đimetylformamit và metanol.

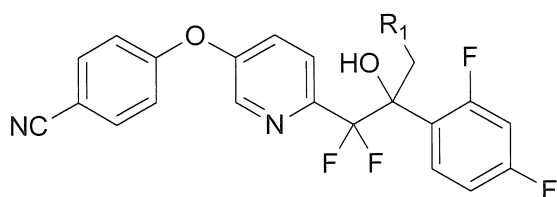
5. Phương pháp theo điểm 3, trong đó bước cho hợp chất có công thức II tiếp xúc với natri azit và dung môi được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $40^\circ\text{C}$  và  $60^\circ\text{C}$ .

6. Phương pháp theo điểm 3, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức I tiếp xúc với trimetylsulfoxonium iốtua và bazo:



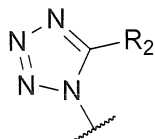
(I)

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó bazơ là natri hydrua.
8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó  $R_2$  là  $-\text{CO}_2\text{Et}$ , phương pháp này còn bao gồm bước: cho hợp chất có công thức IV tiếp xúc với natri hydroxit để tạo thành hỗn hợp; và cho hỗn hợp này tiếp xúc với axit clohydric.
9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó  $R_2$  là một trong số  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$  và  $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ , phương pháp này còn bao gồm bước: cho hợp chất có công thức IV tiếp xúc với bazơ và dung môi.
10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó dung môi là etanol.
11. Phương pháp theo điểm 9, trong đó bazơ là một trong số natri hydroxit và piperidin.
12. Phương pháp theo điểm 9, trong đó bước cho hợp chất có công thức IV tiếp xúc với bazơ và dung môi được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $60^\circ\text{C}$  và  $90^\circ\text{C}$ .
13. Hợp chất có công thức V,



(V)

trong đó



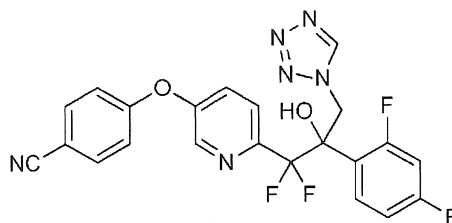
$R_1$  là  $-\text{N}_3$  hoặc ; và

$R_2$  là  $-\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ , hoặc  $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ .

14. Phương pháp sử dụng hợp chất có công thức IV theo điểm 1 để bảo vệ cây trồng chống lại sự tấn công của các sinh vật gây bệnh trên thực vật hoặc xử lý cây trồng bị lây nhiễm sinh vật gây bệnh trên cây trồng, bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức IV, hoặc chế phẩm

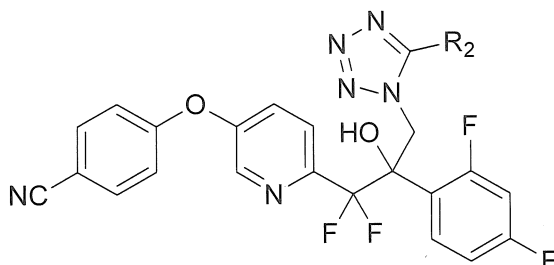
chứa hợp chất cho một trong số đất, cây trồng, bộ phận của cây trồng, diện tích xung quanh cây trồng, lá, rễ và hạt.

15. Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức VI



(VI)

bao gồm bước cho hợp chất có công thức IV



(IV)

tiếp xúc với Kẽm và axit, trong đó  $R_2$  là  $-SO_2(4-MePh)$ .

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó axit này là axit axetic.