



(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)



1-0024947

(51)⁷ C07D 231/14; A01N 43/56; C07D
277/56; A01N 43/82; A01N 43/54;
A01N 43/78

(13) B

(21) 1-2013-02268

(22) 19/12/2011

(86) PCT/EP2011/073225 19/12/2011

(87) WO2012/084812 28/06/2012

(30) MI2010A 002328 20/12/2010 IT

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/11/2013 308A

(73) STICHTING I-F PRODUCT COLLABORATION (NL)

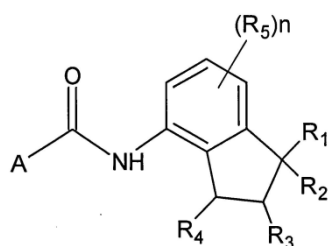
Prins Bernhardplein 200 NL-1097 JB Amsterdam Netherlands

(72) VENTURINI, Isabella (IT); VAZZOLA, Matteo Santino (IT); SINANI, Entela (IT);
PELLACINI, Franco (IT); FILIPPINI, Lucio (IT).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT AMINOINDAN AMIT CÓ HOẠT TÍNH DIỆT NẤM CAO, CHẾ
PHẨM DIỆT NẤM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT
NẤM GÂY BỆNH CÂY CHO CÂY TRỒNG NÔNG NGHIỆP

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất aminoindan amit có công thức chung (I):



(I),

và đề cập đến chế phẩm diệt nấm chứa hợp chất nêu trên và phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến amit của 4-aminoindan có hoạt tính diệt nấm cao, chế phẩm kiểm dịch thực vật liên quan và sử dụng chúng cho việc kiểm soát nấm gây bệnh cây.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến amit của 4-aminoindan, còn được thể bằng nhóm đặc trưng trên nhóm phenyl của indan, có hoạt tính cao trong việc kiểm soát nấm gây bệnh cho cây trồng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Amit thu được từ axit benzoic hoặc hetero-xyclylcarboxylic được ngưng tụ bằng 4-aminoindan được mô tả trong các đơn sáng chế JP1070479, JP 1117864, JP1313402, JP2157266, JP2249966, JP3077381, JP62096471, EP199822, EP256503, EP276177, EP280275, EP569912, US5093347, WO2001/53259, WO2004/018438, WO2004/039789, WO2004/072023, WO2004/103975, WO2005/ 075452.

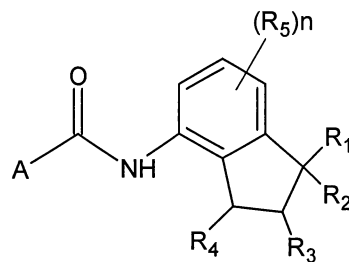
Cụ thể là, Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số EP199822 bộc lộ 1,3,5-trimetyl-N-(1,1-dimetyl-5-flo-4-indanyl)-4-pyrazolcarbox-amit [hợp chất (4)] và 1,5-dimetyl-3-triflo-metyl-N-(1,1-dimetyl-7-flo-4-indanyl)-4-pyrazol-carboxamit (trang 15, dòng 19-20); Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US5,093,347 bộc lộ 3-diflometyl-1-metyl-N-(1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit.

Tuy nhiên, amit của 4-aminoindan được mô tả trong tình trạng kỹ thuật không hoàn toàn thỏa mãn trên quan điểm về mức độ hoạt tính diệt nấm chống lại nấm gây bệnh cây, dải hoạt động, và đặc tính độc đối với cây trồng cần được bảo vệ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Chủ đơn đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng amit, thu được từ sự ngưng tụ của axit dị vòng được thể bằng nhóm CF₂H, với 4-aminoindan chứa nhóm alkyl ở vị trí 1 và 3 của indan và một hoặc nhiều phần tử thế thêm trên vòng phenyl, cho thấy, đối với hợp chất được mô tả trên đây, hoạt tính diệt nấm cao hơn nhiều, dải hoạt động rộng hơn, đặc tính độc đối với cây bị giảm bớt hoặc không có đặc tính độc đối với các cây trồng nông nghiệp quan trọng nhất.

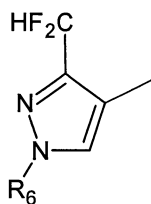
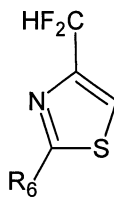
Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất aminoindan amit có công thức (I):

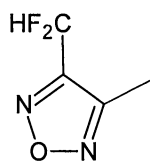
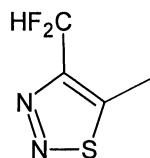
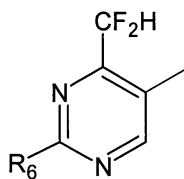


(I)

trong đó:

- R_1 , R_2 và R_4 , giống nhau hoặc khác nhau, là nhóm C_1 - C_3 alkyl, nhóm C_1 - C_3 haloalkyl, nhóm C_1 - C_3 xycloalkyl, nhóm C_3 - C_6 haloxycloalkyl, các nhóm R_1 và R_2 cũng có thể được kết hợp để tạo thành nhóm C_1 - C_3 xycloalkyl spiro-được ngưng tụ bằng indanyl;
- R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_3 alkyl, nhóm C_1 - C_3 haloalkyl, nhóm C_1 - C_3 xycloalkyl, nhóm C_3 - C_6 haloxycloalkyl;
- R_5 là nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_4 alkyl, nhóm C_1 - C_4 haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy, nhóm SH, nhóm C_1 - C_4 alkylthio, nhóm C_1 - C_4 haloalkylthio;
- n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;
- A là một trong số dị vòng A_1 - A_5 sau:

 A_1 

A₂A₃A₄A₅

– R₆ là nhóm C₁-C₃ alkyl, nhóm C₁-C₃ haloalkyl, nhóm C₁-C₃ xycloalkyl, nhóm C₃-C₆ haloxycloalkyl, nhóm C₁-C₄ alkoxy, nhóm C₁-C₄ haloalkoxy, nhóm SH, nhóm C₁-C₄ alkylthio, nhóm C₁-C₄ haloalkylthio.

Ví dụ về hợp chất có công thức (I) mà hoạt tính của chúng được quan tâm một cách đặc biệt là:

- (1) 3-diflometyl-N-(7-flo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-1-metyl-4-pyrazolcarboxamit;
- (2) 4-diflometyl-N-(7-flo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-2-metyl-5-thiazolcarboxamit;
- (3) 3-diflometyl-1-metyl-N-(1,1,3,7-tetrametyl-4-indanyl)-pyrazolcarboxamit;
- (4) 4-diflometyl-2-metyl-N-(1,1,3,7-tetrametyl-4-indanyl)-5-thiazolcarboxamit;
- (5) 3-diflometyl-1-metyl-N-(7-metoxi-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit;
- (6) 4-diflometyl-2-metyl-N-(7-metoxi-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-5-thiazolcarboxamit;

- (7) 3-diflometyl-1-metyl-N-(7-metylthio-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit;
- (8) 4-diflometyl-2-metyl-N-(7-metylthio-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-5-thiazolcarboxamit;
- (9) 3-diflometyl-1-metyl-N-(7-triflometoxy-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit;
- (10) 4-diflometyl-2-metyl-N-(7-triflometoxy-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-5-thiazolcarboxamit;
- (11) 3-diflometyl-N-(7-flo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-furazancarboxamit
- (12) 4-diflometyl-N-(7-flo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-2-metylthio-4-pyrimidinecarboxamit.
- (13) 3-diflometyl-N-(7-clo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-1-metyl-4-pyrazolcarboxamit;
- (14) 3-diflometyl-N-(7-clo-1,1-diethyl-3-metyl-4-indanyl)-1-metyl-4-pyrazolcarboxamit; và
- (15) 4-diflometyl-N-(7-flo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-5-thiadiazolecarboxamit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất được ưu tiên có công thức chung (I) là hợp chất trong đó A là A₁, R₁, R₂, R₄ và R₆ là nhóm metyl, R₃ là nguyên tử hydro, R₅ là halogen.

Ví dụ về halogen là: flo, clo, brom, iốt.

Ví dụ về C₁-C₄ alkyl, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl.

Ví dụ về C₁-C₄ haloalkyl là flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,1,2,2-tetrafloetyl, pentafloetyl, heptaflopropyl, 4,4,4-triclobutyl.

Ví dụ về C₁-C₄ alkoxy, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy.

Ví dụ về C₁-C₄ haloalkoxy là flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, clometoxy, diclometoxy, 2,2,2-trifloetoxi, 1,1,2,2-tetra-floetoxi, 1,1,2,3,3,3-hexaflopropoxy, 4,4,4-triclobutoxy.

Ví dụ về C₃-C₆ xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl.

Ví dụ về C₃-C₆ haloxycloalkyl là 2,2-diclo-xyclopropyl, 2,2-difloxycyclopropyl, 2,2,3,3-tetrafloxy-cyclobutyl, 3,3-difloxycyclopentyl, 2-floxy-cyclohexyl.

Ví dụ về C₁-C₄ alkylthio, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, là metylthio, etylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio.

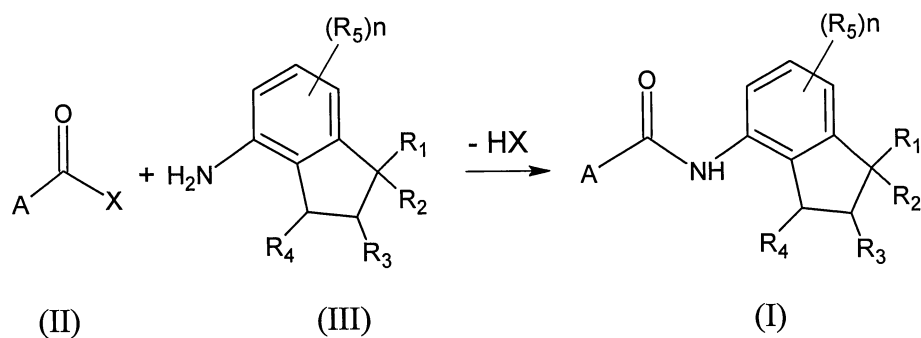
Ví dụ về C₁-C₄ haloalkylthio là flometylthio, diflometylthio, triflometyl-thio, clometylthio, diclometylthio, 2,2,2-trifloetylthio, 1,1,2,2-tetra-floetylthio, 1,1,2,3,3,3-hexaflopropyl-thio, 4,4,4-triclo-butylthio.

Do sự không đối xứng của nguyên tử cacbon ở vị trí 3 của vòng indanyl và có thể nguyên tử ở vị trí 1 (khi R₁ khác R₂) và 2 (khi R₃ khác hydrogen), hợp chất có công thức (I) có thể xuất hiện ở dạng hỗn hợp của đồng phân quang học và có thể là đồng phân không đối quang.

Do đó, hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong sáng chế cả ở dạng raxemic và có thể là hỗn hợp đồng phân không đối quang, cả ở dạng hỗn hợp được phân tách một phần, hoặc ở dạng đồng phân quang học đơn và có thể là ở dạng đồng phân không đối quang đơn.

Hợp chất có công thức (I) được điều chế bằng cách cho axit được thế hoặc một trong số dẫn xuất của nó có công thức (II), phản ứng với anilin có công thức (III), theo Sơ đồ phản ứng được minh họa sau đây:

Sơ đồ 1



Trong những công thức này:

A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ và n được định nghĩa như sau;

X là hydroxy OH; nguyên tử hydro; nhóm C₁-C₄ alkoxy; nhóm phenoxy; RCOO của nhóm axyloxy trong đó R lần lượt là nhóm A, nhóm C₁-C₄ alkyl hoặc phenyl

tùy ý được thế bằng nhóm C₁-C₄ alkyl, nhóm haloalky C₁-C₄, nguyên tử hydro.

Điều kiện phản ứng có hiệu quả cho quy trình được nêu trên đây, trong đó axit hoặc một trong số halit tương ứng của nó, este hoặc anhydrit (có thể được trộn lẫn) được phản ứng với amin, được mô tả rộng rãi trong trong kỹ thuật chuyên ngành hóa học, ví dụ trong tài liệu "*Advanced Organic Chemistry*", *Jerry March, 4th Edition, 1992, John Wiley & Sons Pub., pages 417-424*" và tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó.

Nhiều điều kiện thay thế có thể được chọn, cũng phụ thuộc vào bản chất của hợp chất có công thức (II); ví dụ, khi X là nguyên tử hydro, tốt hơn, nếu là clo, phản ứng thường được tiến hành trong sự có mặt của dung môi trơ và trong sự có mặt của bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng.

Ví dụ về dung môi mà có thể được sử dụng cho phản ứng nêu trên bao gồm nước, hydrocacbon béo hoặc có mạch vòng (ete của dầu mỏ, hexan, xyclohexan v.v.), hydrocacbon được khử trùng bằng clo (metylen clorua, cloform, carbon tetraclorea, dicloetan, v.v.), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, clobenzen, v.v.), ete (dietyl ete, diisopropyl ete, dimetoxyetan, dioxan, tetrahydrofuran, v.v.), este (etyl axetat v.v.), keton (axeton, metyletylketon, metylpropyl-keton, metylisobutylketon, v.v.), nitril (axetonitril, benzonitril, v.v.), dung môi lưỡng cực không sinh proton (dimetylformamit, dimetylxetamit, hexametylphosphotriamit, dimetylsulfoxit, sulfolan, N-metylpyrrolidon, v.v.).

Bazơ vô cơ mà có thể được sử dụng cho mục đích này là, ví dụ, hydroxit, cacbonat và bicarbonat của natri hoặc kali.

Bazơ hữu cơ mà có thể được sử dụng cho mục đích này là, ví dụ, trietylamin, pyridin, 4-N,N-dimetyl-aminopyridin, N,N-dimetylanilin, N-metyl-piperidin, lutidin, diazabixyclo-octan (DABCO), diazabixyclononen (DBN), diazabixycloundexen (DBU).

Chất trung gian có công thức chung (II) và (III), khi chúng chưa được mô tả trong tài liệu kỹ thuật chuyên ngành, có thể trong bất kỳ trường hợp nào được điều chế bằng cách làm phù hợp với phương pháp tổng hợp được biết đến rộng rãi đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ, axit pyrazolcarboxylic [công thức (II) trong đó A = A₁, X = OH] có thể được điều chế theo nội dung được mô tả trong patent Mỹ số US 5.093.347; axit

thiazolcarboxylic [công thức (II) trong đó $A = A_2$, $X = OH$] có thể được điều chế theo nội dung được mô tả trong patent Đức số DE 10250110; axit pyrimidincarboxylic [công thức (II) trong đó $A = A_4$, $X = OH$] có thể được điều chế theo nội dung được mô tả trong patent Châu Âu số EP 569912.

Dẫn xuất axit tương ứng (este, anhydrit, halit) có thể được điều chế một cách dễ dàng theo nội dung được mô tả, ví dụ, trong tài liệu “*Advanced Organic Chemistry*”, Jerry March, 4th Edition, 1992, John Wiley & Sons Pub., pages 392-402, 437-438” và tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó.

Như đã được đề cập, hợp chất có công thức chung (I) có hoạt tính diệt nấm rất cao mà được áp dụng đối với nhiều loại nấm gây bệnh cây mà tấn công cây trồng nông nghiệp quan trọng.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) cho việc kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp.

Ví dụ về nấm gây bệnh cây mà có thể bị diệt một cách hiệu quả bằng hợp chất công thức chung (I) theo sáng chế, là các loại nấm thuộc các nhóm của nấm đảm, nấm túi, lớp nấm bất toàn hoặc nấm bất toàn, nấm noãn: *Puccinia* spp., *Ustilago* spp., *Tilletia* spp., *Uromyces* spp., *Phakopsora* spp., *Rhizoctonia* spp., *Erysiphe* spp., *Sphaerotheca* spp., *Podospaera* spp., *Uncinula* spp., *Helminthosporium* spp., *Rhynchosporium* spp., *Pyrenophora* spp., *Monilinia* spp., *Sclerotinia* spp., *Septoria* spp. (*Mycosphaerella* spp.), *Venturia* spp., *Botrytis* spp., *Alternaria* spp., *Fusarium* spp., *Cercospora* spp., *Cercospora herpotrichoides*, *Colletotrichum* spp., *Pyricularia oryzae*, *Sclerotium* spp., *Phytophthora* spp., *Pythium* spp., *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp., *Pseudoperonospora cubensis*, và *Bremia lactucae*.

Cây trồng chính mà có thể được bảo vệ bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm ngũ cốc (lúa mì, lúa mạch, lúa mạch đen, yến mạch, lúa, ngô, lúa miến, v.v.), cây ăn quả (táo, lê, mận, đào, hạnh nhân, cây anh đào, chuối, nho, dâu tây, cây mâm xôi, quả mâm xôi, v.v.), cây cam quýt (cam, chanh, quýt, nho, v.v.), họ đậu (đậu, đậu Hà Lan, đậu lăng, đậu tương, v.v.), rau (rau bina, rau diếp, măng tây, bắp cải, cà rốt, hành, cà chua, khoai tây, cà tím, hạt tiêu, v.v.), bầu bí (bí ngô, bí dài, dưa chuột, dưa, dưa hấu, v.v.), hạt có dầu (hướng dương, cải dầu, lạc, thầu dầu, dừa, v.v.) thuốc lá, cà phê, chè, ca cao, củ cải đường, mía đường, bông.

Cụ thể là, hợp chất có công thức chung (I) được chứng minh là có hiệu quả đáng kể trong việc kiểm soát *Plasmopara viticola* ở nho, *Phytophthora infestans* và

Botrytis Cinerea ở cà chua, *Puccinia recondita*, *Erysiphe graminis*, *Helminthosporium teres*, *Septoria nodorum* và *Fusarium* spp. ở ngũ cốc; trong việc kiểm soát *Phakopsora pachyrhizi* ở đậu nành; trong việc kiểm soát *Uromyces appendiculatus* ở đậu; trong việc kiểm soát *Venturia inaequalis* ở táo, trong việc kiểm soát *Sphaeroteca fuliginea* ở dưa chuột.

Hơn nữa, hợp chất có công thức chung (I) cũng hiệu quả trong việc kiểm soát vi khuẩn và virus gây bệnh cây, như, ví dụ *Xanthomonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Erwinia amylovora*, virus khảm của cây thuốc lá.

Hợp chất có công thức (I) có khả năng cho hoạt tính diệt nấm cả trong ứng dụng phòng ngừa và điều trị và có đặc tính độc đối với cây rất thấp hoặc không có đặc tính độc trên cây trồng được xử lý.

Đối với việc sử dụng thực tế trong nông nghiệp, người ta thường ưu tiên sử dụng chế phẩm diệt nấm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, được bào chế một cách phù hợp.

Một đối tượng khác theo sáng chế là đề cập đến chế phẩm diệt nấm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), dung môi và/hoặc chất rắn hoặc chất pha loãng lỏng, có thể là chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm diệt nấm nêu trên có thể ở dạng bột khô, bột có khả năng thấm ướt, chất cô đặc có khả năng tạo nhũ tương, nhũ tương, vi nhũ tương, hồ nhão, hạt, hạt phân tán trong nước, dung dịch, huyền phù, v.v., sự lựa chọn loại chế phẩm sẽ phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể.

Chế phẩm diệt nấm được điều chế theo cách đã biết, ví dụ bằng cách pha loãng hoặc hòa tan chất hoạt động với môi trường dung môi và/hoặc chất rắn hoặc chất pha loãng lỏng, có thể là trong sự có mặt của chất hoạt động bề mặt.

Chất pha loãng rắn hoặc chất hỗ trợ mà có thể được sử dụng ví dụ là: silica, cao lanh, bentonit, đá tan, đất pha cát, dolomit, canxi cacbonat, magiê, thạch cao, đất sét, silicat tổng hợp, atapulgit, sepiolit.

Dung môi hoặc chất pha loãng lỏng mà có thể được sử dụng là ví dụ, ngoài nước, dung môi hữu cơ thơm (xylol hoặc hỗn hợp của alkylbenzol, clobenzen, v.v.), parafin (chất phân đoạn dầu mỏ), rượu (metanol, propanol, butanol, octanol, glyxerin, v.v.), este (etyl axetat, isobutyl axetat, alkyl cacbonat, alkyl este của axit adipic, alkyl este của axit glutaric, alkyl este của axit suxinic, alkyl este của axit lactic, v.v.), dầu thực vật (dầu cải, dầu hướng dương, dầu đậu tương, dầu thầu dầu,

dầu ngô, dầu lạc, và alkyl este của chúng), keton (xyclohexanon, axeton, axetophenon, isophoron, etylamylketon, v.v.), amit (N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, v.v.), sulfoxit và sulfon (dimetylsulfoxit, dimetylsulfon, v.v.), và hỗn hợp của chúng.

Muối natri, muối canxi, muối kali, muối của trietylamin hoặc trietanolamin của alkyl-naptalensulfonat, polynaptalensulfonat, alkyl sulfonat, aryl sulfonat, alkylaryl sulfonat, polycarboxylat, sulfosuccinat, alkyl sulfo-succinat, lignin sulfonat, alkyl sulfat, có thể được sử dụng như chất hoạt động bề mặt; cũng như rượu béo được polyetoxylat hóa, alkylphenol được polyetoxylat hóa, este của sorbitol được polyetoxylat hóa, polypropoxy polyetoxylat (polyme dạng khối).

Chế phẩm diệt nấm cũng có thể chứa phụ gia đặc biệt cho mục đích đặc biệt, như ví dụ, chất chống đông cứng như propylen glycol, hoặc chất bám dính, như gôm Arabic, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, v.v..

Nếu được mong muốn, yếu tố hoạt động phù hợp khác có thể được bổ sung vào chế phẩm diệt nấm chứa hợp chất công thức chung (I), như, ví dụ, thuốc diệt nấm khác những chất có công thức chung (I), chất điều biến cho cây, chất làm tăng đề kháng, thuốc diệt cỏ, thuốc trừ sâu, phân bón và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về thuốc diệt nấm khác chất có công thức chung (I), mà có thể được bao gồm trong đối tượng chế phẩm diệt nấm theo sáng chế là: acibenzolar, ametocradin, amisulbrom, ampropylfos, anilazin, azaconazol, azoxystrobin, benalaxyl, benalaxyl-M, benomyl, benthiavalicarb, bitertanol, bixafen, blasticidin-S, boscalid, bromuconazol, bupirimat, buthiobat, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamit, chinomethionat, cloneb, clothalonil, chlozolinat, xyazofamit, xyflufenamit, xymoxanil, xyproconazol, xyprodinil, debacarb, dichlofluanit, dichlon, diclobutrazol, diclomezin, dicloran, dicloxymet, dietofencarb, difenoconazol, diflumetorim, dimetirimol, dimetomorph, dimoxystrobin, diniconazol, dinocap, dipyrition, ditalimfo, dithianon, dodemorph, dodin, edifenpho, epoxiconazol, etaconazol, ethaboxam, etirimol, etoxyquin, etridiazol, famoxadon, fenamidon, fenaminosulf, fenapanil, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamit, fenoxanil, fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin, ferbam, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumetove, flumorph, fluopicolit, fluopyram, floimit, fluotrimazol, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamit, flutianil, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminium, fuberidazol, furalaxyl, furametpyr, furconazol, furconazol-cis, guazatin,

hexaconazol, hymexazol, idrossichinolina solfato, imazalil, imibenconazol, iminoctadin, ipconazol, iprobenfo, iprodion, isoprothiolan, iprovalicarb, isopyrazam, isotianil, kasugamycin, kresoxim-metyl, mancope, mancozeb, mandipropamit, maneb, mebenil, mepanipirim, mepronil, meptyldinocap, metalaxyl, metalaxyl-M, metconazol, methfuroxam, metiram, metominostrobin, metrafenon, metsulfovax, myclobutanil, natamycin, nicobifen, nitrothal-isopropyl, nuarimol, ofurax, orysastrobin, oxadixyl, oxpoconazol, oxycarboxin, pefurazoat, penconazol, pencycuron, penflufen, pentaclofenol và muối của nó, penthiopyrat, phthalit, picoxystrobin, piperalin, hỗn hợp Bordeaux, polyoxin, probenazol, prochloraz, proxymidon, propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazit, prothiocarb, prothioconazol, pyracarbolit, pyraclostrobin, pyrametostrobin, pyraoxystrobin, pyrazopho, pyribencarb, pyrifenox, pyrimetamil, pyroquilon, pyroxyfur, quinaxetol, quinazamit, quinconazol, quinoxifen, quintozen, rabenzazol, đồng hydroxit, đồng oxyclorea, đồng (I) oxit, đồng sulfat, sedaxan, silthiofam, simeconazol, spiroxamin, streptomycin, tebuconazol, tetraconazol, thiabendazol, thiadifluor, thixyofen, thifluzamit, thiophanat, thiophanat-metyl, thiram, tiadinil, tioxymit, tolclofo-metyl, tolylfluanit, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazbutil, triazoxit, trixyclozol, tridemorf, trifloxystrobin, triflumizol, triformin, triticonazol, uniconazol, uniconazol-P, validamycin, valifenalat, vinclozolin, zineb, ziram, lưu huỳnh, zoxamit.

Nồng độ của hợp chất có công thức chung (I) trong chế phẩm trên đây có thể biến đổi trong một khoảng rộng; thường nằm trong khoảng từ 1% đến 90%, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 5% đến 50%.

Việc áp dụng các chế phẩm này có thể tác động lên mỗi phần của cây trồng, ví dụ trên lá, thân, cành và rễ, hoặc trên hạt giống trước khi gieo, hoặc trên đất trồng cây.

Do đó, một đối tượng khác theo sáng chế đề cập đến phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, mà bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), được sử dụng như hoặc được bào chế trong chế phẩm diệt nấm như được mô tả trên đây.

Lượng hợp chất áp dụng để thu được hiệu quả mong muốn có thể biến đổi liên quan đến những nhân tố khác nhau, như, ví dụ, hợp chất được sử dụng, vụ mùa được bảo vệ, loại bệnh cây, mức độ nhiễm bệnh cây, điều kiện khí hậu, phương pháp áp dụng, chế phẩm sử dụng.

Liều của hợp chất nằm trong khoảng từ 10 g đến 5 kg trên mỗi hecta của vụ mùa nông nghiệp thường cho sự kiểm soát tốt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra để hiểu rõ hơn sáng chế và không giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Điều chế 3-diflometyl-N-(7-flo-1,1,3-tri-metyl-4-indanyl)-1-metyl-4-pyrazolcarboxamit (hợp chất số 1).

Nhỏ 0,4 ml trietylamin vào dung dịch 7-flo-1,1,3-trimetyl-4-aminoindan (0,45 g) và 3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonyl clorua (0,44 g) trong 8 ml diclometan.

Sau khi khuấy trong vòng 8 giờ ở nhiệt độ phòng, bổ sung axit hydrochloric được pha loãng vào hỗn hợp phản ứng, tách các pha và chiết pha có nước bằng diclometan.

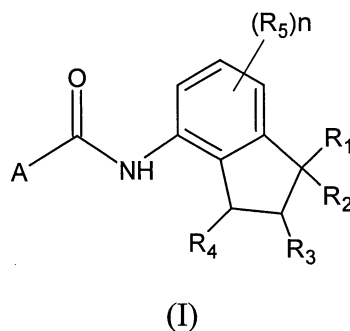
Sau đó kết hợp pha hữu cơ, anhydrite hóa bằng natri sulfat và cô đặc áp suất giảm.

Sau đó tinh chế sản phẩm thô thu được trên cột silica gel (chất tách hexan/etyl axetat có tỷ lệ 8/2) để thu được 0,45 g sản phẩm mong muốn, là chất rắn màu trắng có điểm nóng chảy là 147°C.

^1H NMR (200 Mhz, CDCl_3) δ a: 1,43 (3H,d), 1,38 (3H,s), 1,44 (3H,s), 1,66 (1H,dd), 2,21 (1H,dd), 3,38 (1H m), 3,98(3H,s), 6,81 (1H, bs), 6,95 (1H,t), 6,70.(1H, m), 7,81 (1H,bs), 8.03 (1H,bs).

Ví dụ 2: Điều chế các hợp chất số 2-9.

Tương tự quy trình của ví dụ 1, hợp chất công thức chung (I) được đưa ra trong Bảng 1 đã được điều chế.



Bảng 1

Hợp chất số	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2	3-diflometyl-1-metyl-4-pyrazolyl	Et	Et	H	Me	7-F
3	3-diflometyl-1-metyl-4-pyrazolyl	Me	Me	H	Me	7-OMe
4	4-diflometyl-2-metyl-5-thiazolyl	Me	Me	H	Me	7-F
5	3-diflometyl-1-metyl-4-pyrazolyl	Me	Me	H	Me	7-Me
6	3-diflometyl-1-metyl-4-pyrazolyl	Me	Me	H	Me	7-Cl
7	3-diflometyl-1-metyl-4-pyrazolyl	Me	Me	H	Me	7-OCF ₃
8	3-diflometyl-1-metyl-4-pyrazolyl	Me	Me	H	Me	7-SMe

Điểm nóng chảy:

Số 2: 115°C; Số 3: 110°C; Số 4: 95°C; Số 6: 140°C; Số 7: 105°C; Số 8: 97°C.

Ví dụ 3: Xác định hoạt tính diệt nấm trong ứng dụng ngăn ngừa (5 ngày) chống lại *Erysiphe graminis* ở lúa mì.

Lá lúa mì thuộc giống *Salgamma*, trồng trong chậu ở môi trường kiểm soát ở 20°C và 70% độ ẩm tương đối được xử lý bằng cách phun trên hai mặt của lá bằng hợp chất thử nghiệm, được ngâm trong dung dịch hydroaxetonic 20% theo thể tích axeton.

Sau 5 ngày ở môi trường được kiểm soát, cây trồng được làm nhiễm bệnh dưới điều kiện khô bằng cách lắc chúng, để phân tán chất xử lý, trước đó cây trồng đã được gây nhiễm *Erysiphe graminis*.

Sau đó cây trồng được duy trì ở buồng tương tự, ở môi trường bão hòa ẩm và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 24°C trong vòng 12 ngày.

Kết thúc quá trình này, triệu chứng bên ngoài của bệnh cây xuất hiện và do

đó có thể đánh giá cường độ nhiễm, trên cả hai phần được xử lý trực tiếp bằng sản phẩm (T), và cũng trên phần đã phát triển trong suốt quá trình thử nghiệm, thông qua giá trị trung bình của tỷ lệ đánh giá phần trăm nhìn thấy của vùng lá bị nhiễm; tỷ lệ này bao gồm, như đạt mức độ tốt, giá trị 100 (cây trồng khỏe mạnh) và giá trị 0 (cây trồng bị nhiễm bệnh hoàn toàn).

Tương tự, đặc tính độc đối với cây được đánh giá (phần trăm của tình trạng hoại tử lá) gây ra trên lúa mì do áp dụng sản phẩm theo sáng chế: trong trường hợp này, tỷ lệ đánh giá biến đổi từ 0 (cây trồng khỏe mạnh hoàn toàn) đến 100 (cây trồng bị hoại tử hoàn toàn).

Bảng 2 cho biết kết quả thu được từ việc thực hiện thử nghiệm được mô tả với hợp chất số 1, được so sánh với sản phẩm tham khảo sau đây được mô tả trong tình trạng kỹ thuật:

RC₁: 3-diflometyl-1-metyl-N-(1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit của patent Mỹ US 5,093,347;

RC₂: 1,5-dimetyl-3-triflo-metyl-N-(1,1-dimetyl-7-flo-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit [EP199822, trang 15, dòng 19-20];

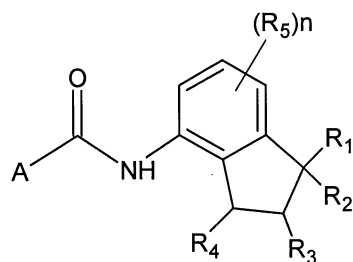
RC₃: 1,3,5-trimetyl-N-(1,1-dimetyl-5-flo-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit [EP199822, hợp chất (4)].

Bảng 2. Hoạt tính diệt nấm ngăn ngừa (5 ngày) chống lại *Erysiphe graminis* ở lúa mì.

Hợp chất	Lượng (ppm)	Hoạt tính T/NT	Đặc tính độc đối với cây
N. 1	125	95/90	0
CR-1	125	70/65	10
CR-2	125	25/15	0
CR-3	125	10/0	0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất aminoindan amit có công thức cấu tạo (I) hoặc các đồng phân của nó:



(I)

trong đó:

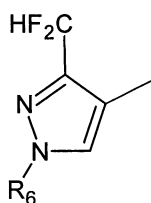
R_1 , R_2 và R_4 , giống nhau hoặc khác nhau, là nhóm C_1 - C_3 alkyl;

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_3 alkyl, nhóm C_1 - C_3 haloalkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_3 - C_6 haloxyxycloalkyl;

R_5 là nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_4 haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 alkylthio;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

A là dị vòng sau:

A₁

trong đó liên kết chưa nối trong dị vòng nêu trên là liên kết phân tử với nhóm carboxamit có cấu tạo theo công thức (I);

R_6 là nhóm C_1 - C_3 alkyl, nhóm C_1 - C_3 haloalkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_3 - C_6 haloxyxycloalkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy, nhóm SH, nhóm C_1 - C_4 alkylthio, nhóm C_1 - C_4 haloalkylthio.

2. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, trong công thức (I), A là A₁, R₁, R₂, R₄ và R₆ là nhóm methyl, R₃ là nguyên tử hydro, R₅ là halogen.

3. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hợp chất này được chọn từ các hợp chất có công thức chung (I) sau đây:

3-diflometyl-N-(7-flu-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-1-metyl-4-pyrazolcarboxamit;

3-diflometyl-1-metyl-N-(7-metoxi-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit;

3-diflometyl-1-metyl-N-(7-triflometoxi-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit;

3-diflometyl-1-metyl-N-(7-metylthio-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-4-pyrazolcarboxamit;

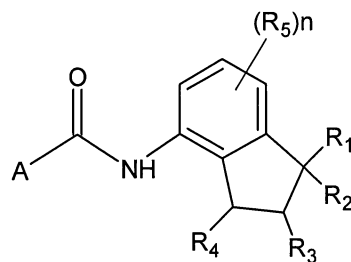
3-diflometyl-N-(7-clo-1,1,3-trimetyl-4-indanyl)-1-metyl-4-pyrazolcarboxamit.

4. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hợp chất này ở dạng hỗn hợp raxemic, hỗn hợp đồng phân không đối quang, hỗn hợp được phân tách một phần, đồng phân quang học đơn và/hoặc đồng phân không đối quang đơn.

5. Chế phẩm diệt nấm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, dung môi và/hoặc chất pha loãng rắn hoặc lỏng và chất hoạt động bề mặt.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó nồng độ của hợp chất có công thức chung (I) nằm trong khoảng từ 1 đến 90% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng chế phẩm, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 50% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng chế phẩm.

7. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho các cây trồng nông nghiệp, mà bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của hợp chất aminoindan amit có công thức (I) cho cây trồng nông nghiệp:



(I)

trong đó:

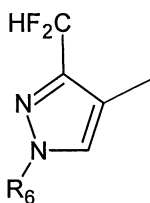
R_1 , R_2 và R_4 , giống nhau hoặc khác nhau, là nhóm C_1 - C_3 alkyl;

R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_3 alkyl, nhóm C_1 - C_3 haloalkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_3 - C_6 haloxyxycloalkyl;

R_5 là nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_4 haloalkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy, nhóm C_1 - C_4 alkylthio;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

A là dị vòng sau:



trong đó liên kết chưa nối trong dị vòng nêu trên là liên kết phân tử với nhóm carboxamit có cấu tạo theo công thức (I);

R_6 là nhóm C_1 - C_3 alkyl, nhóm C_1 - C_3 haloalkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_3 - C_6 haloxyxycloalkyl, nhóm C_1 - C_4 alkoxy, nhóm C_1 - C_4 haloalkoxy, nhóm SH, nhóm C_1 - C_4 alkylthio, nhóm C_1 - C_4 haloalkylthio,

để kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp.

8. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 2 cho cây trồng nông nghiệp.

9. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, bao gồm

việc áp dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm theo điểm 5 cho cây trồng nông nghiệp.

10. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phương pháp này dùng để kiểm soát nấm gây bệnh cây thuộc nhóm nấm đằm, nấm túi, lớp nấm bắt toàn hoặc nấm bắt toàn, nấm noãn: *Puccinia* spp., *Ustilago* spp., *Tilletia* spp., *Uromyces* spp., *Phakopsora* spp., *Rhizoctonia* spp., *Erysiphe* spp., *Sphaerotheca* spp., *Podosphaera* spp., *Uncinula* spp., *Helminthosporium* spp., *Rhynchosporium* spp., *Pyrenophora* spp., *Monilinia* spp., *Sclerotinia* spp., *Septoria* spp. (*Mycosphaerella* spp.), *Venturia* spp., *Botrytis* spp., *Alternaria* spp., *Fusarium* spp., *Cercospora* spp., *Cercospora herpotrichoides*, *Colletotrichum* spp., *Pyricularia oryzae*, *Sclerotium* spp., *Phytophthora* spp., *Pythium* spp., *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp., *Pseudoperonospora cubensis*, và *Bremia lactucae*.

11. Phương pháp theo điểm 7, trong đó cây trồng nông nghiệp là ngũ cốc, cây ăn quả, giống cam quýt, họ đậu, cây trồng trong vườn, cây bầu bí, cây họ dầu, thuốc lá, cà phê, chè, ca cao, củ cải đường, mía đường, bông.

12. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phương pháp này dùng để kiểm soát *Plasmopara viticola* ở nho, *Phytophthora infestans* và *Botrytis Cinerea* ở cà chua, *Puccinia recondita*, *Erisiphae graminis*, *Helminthosporium teres*, *Septoria nodorum* và *Fusarium* spp. ở ngũ cốc; *Phakopsora pachyrhizi* ở đậu nành; *Uromyces appendiculatus* ở đậu; *Venturia inaequalis* ở táo, *Sphaeroteca fuliginea* ở dưa chuột.

13. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 1 cho cây trồng nông nghiệp để kiểm soát vi khuẩn hoặc virus gây bệnh cây.

14. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 1 với lượng nằm trong khoảng từ 10g đến 5kg của hợp chất có công thức (I) trên mỗi hecta của cây trồng nông nghiệp.

15. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm theo điểm 5 cho cây trồng nông nghiệp để kiểm soát vi khuẩn hoặc virus gây bệnh cây.

16. Phương pháp kiểm soát nấm gây bệnh cây cho cây trồng nông nghiệp, bao gồm việc áp dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm diệt nấm theo điểm 5 với lượng nằm trong khoảng từ 10g đến 5kg của hợp chất có công thức (I) trên mỗi hecta của cây trồng nông nghiệp.