



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



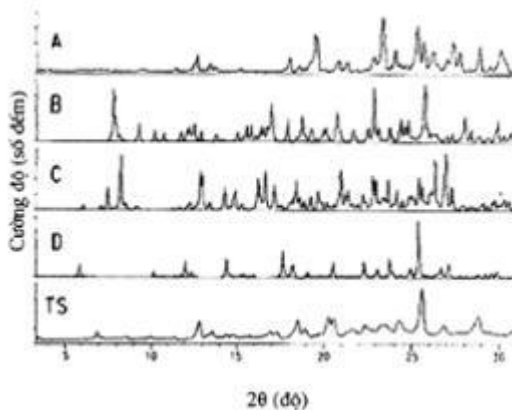
1-0025603

(51)⁷ C07D 471/04; A01N 43/90 (13) B

- (21) 1-2014-01493 (22) 05/10/2012
(86) PCT/US2012/058915 05/10/2012 (87) WO2013/055584 18/04/2013
(30) 61/546,660 13/10/2011 US
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/09/2014 318A
(73) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (US)
1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19899, United States of America
(72) BERGER, Richard, A. (US); HOFFMANN, Christian (US); MARSHALL, William, J. (US); SHAPIRO, Rafael (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT 8-CLO-N-[(2-CLO-5-METOXYPHENYL)SULFONYL]-6-(TRIFLOMETHYL)-IMIDAZO [1,2- α]PYRIDIN-2-CARBOXAMIT DẠNG ĐA HÌNH, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ CHẾ PHẨM DIỆT GIUN TRÒN CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập tới hợp chất 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1) dạng đa hình. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập tới phương pháp điều chế hợp chất 1 có dạng đa hình và để chuyển hoá từ một dạng đa hình của hợp chất 1 sang một dạng khác. Sáng chế còn đề cập tới chế phẩm diệt giun tròn bao gồm lượng hữu hiệu có tác dụng diệt giun tròn của hợp chất 1 có dạng đa hình và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng rắn và chất mang dạng lỏng. Sáng chế cũng đề cập tới chế phẩm bao gồm hỗn hợp chứa hợp chất 1 có dạng đa hình và ít nhất một thuốc diệt giun tròn, thuốc trừ sâu và/hoặc thuốc diệt nấm khác. Sáng chế cũng đề cập tới phương pháp bảo vệ thực vật khỏi giun tròn bao gồm bước phun lượng hữu hiệu có tác dụng diệt giun tròn của hợp chất 1 là dạng A vào thực vật, hoặc bộ phận, hoặc hạt của chúng, hoặc vào môi trường phát triển của thực vật.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới các dạng rắn của 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit, phương pháp điều chế chúng, chế phẩm chứa chúng, và thuốc diệt giun tròn chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trạng thái rắn của các hợp chất hóa học có thể là dạng vô định hình (tức là không có sự sắp xếp các nguyên tử một cách trật tự) hoặc dạng kết tinh (tức là các nguyên tử được sắp xếp thẳng hàng theo trật tự nhất định). Cụm từ “dạng đa hình” dùng để chỉ dạng tinh thể đặc biệt (tức là cấu trúc mạng tinh thể) của hợp chất hoá học có nhiều hơn một dạng tinh thể ở trạng thái rắn. Các dạng có thể khác nhau về đặc tính hóa học và vật lý (tức là hóa lý) như hình dạng tinh thể, khối lượng riêng, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hóa học, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo huyền phù, tỷ lệ hoà tan và phân hủy, và các đặc tính sinh học như sinh khả dụng, hiệu quả sinh học và độc tính.

Cho đến nay, người ta vẫn không thể dự đoán được các đặc tính hóa lý, như nhiệt độ nóng chảy hoặc khả năng hoà tan, của dạng tinh thể mà trạng thái rắn của hợp chất hoá học có thể tồn tại. Hơn nữa, cũng không thể dự đoán được liệu trạng thái rắn của một hợp chất có thể có mặt ở nhiều hơn một dạng tinh thể hay không.

Công bố đơn quốc tế số WO 2010/129500 mô tả sulfonamit 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit có tác dụng diệt giun tròn và phương pháp điều chế nó, cũng như công dụng của hợp chất này làm thuốc diệt giun tròn. Hiện nay, đã phát hiện ra các dạng rắn mới của hợp chất này, chế phẩm chứa chúng và phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit ở dạng rắn (Hợp chất 1). Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất dạng đa hình của hợp chất 1 được gọi là dạng A, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ là 30,367, 29,131, 27,995, 27,611, 26,49, 25,973, 25,604, 24,285, 23,582 và 19,789 độ.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế trực tiếp các dạng rắn khác nhau của hợp chất 1 (tức là không bắt đầu bằng các dạng rắn khác của hợp chất 1). Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng đa hình mong muốn của hợp chất 1 bao gồm: bước tạo hỗn hợp phản ứng bằng cách cho 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit phản ứng với 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua với sự có mặt của dung môi thứ nhất để tạo ra dạng rắn của hợp chất 1 và tiếp đó, trộn dạng rắn của hợp chất 1 này với dung môi thứ hai để chuyển hóa dạng rắn này thành dạng A. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp chuyển hóa hợp chất 1 từ một dạng rắn này sang một dạng khác. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng đa hình của hợp chất 1 được gọi là dạng A, phương pháp này bao gồm: bước tạo huyền phù trong dung môi của một hoặc nhiều dạng rắn của hợp chất 1 được chọn từ nhóm bao gồm các dạng B, C, D, dạng solvat, dạng vô định hình và hỗn hợp của chúng với dạng A và bước duy trì huyền phù này trong khi dạng rắn của hợp chất 1 chuyển hóa thành dạng A.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất dùng trong phương pháp điều chế hợp chất 1 (tức là 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit và 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua).

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm diệt giun tròn chứa (a) dạng A của hợp chất 1; và (b) ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng rắn và chất mang dạng lỏng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm diệt giun tròn chứa (a) dạng A của hợp chất 1; và (b) ít nhất một hợp chất khác không phải thuốc diệt giun tròn, thuốc trừ sâu và/hoặc thuốc diệt nấm.

Tiếp nữa, sáng chế còn đề xuất phương pháp bảo vệ thực vật khỏi giun tròn bao gồm việc phun lượng hữu hiệu có tác dụng diệt giun tròn của hợp chất 1 là dạng A vào thực vật, hoặc bộ phận, hoặc hạt của chúng, hoặc vào môi trường phát triển của thực vật.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

FIG.1 là phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) của các dạng A, B, C, D và TS của hợp chất 1, thể hiện cường độ tia X tuyệt đối ở các vị trí phản xạ của góc 2 θ .

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, các cụm từ "bao gồm", "gồm", "gồm có", "bao gồm cả", "có", "đang có", "chứa" hoặc "đang chứa" hoặc các biến thể của chúng, được dự định để bao hàm các phương án không mang tính loại trừ. Ví dụ, chế phẩm, quy trình, phương pháp, vật phẩm, hoặc dụng cụ bao gồm một số phần tử thì nó không nhất thiết chỉ giới hạn ở các phần tử này mà có thể bao gồm cả các phần tử khác không được liệt kê rõ ràng hoặc vốn có mặt trong các chế phẩm, quy trình, phương pháp, vật phẩm, hoặc dụng cụ này. Ngoài ra, trừ khi có chỉ dẫn khác, "hoặc" dùng để chỉ hoặc bao hàm chứ không phải hoặc loại trừ. Ví dụ, điều kiện "A hoặc B" được thoả mãn trong các trường hợp sau: A đúng (hoặc có mặt) và B sai (hoặc không có mặt), A sai (hoặc không có mặt) và B đúng (hoặc có mặt), và cả A và B đều đúng (hoặc có mặt).

Ngoài ra, các mạo từ không xác định "một" đứng trước phần tử hoặc thành phần theo sáng chế cũng không nhằm hạn chế số lượng (tức là số lần xuất hiện) của phần tử hoặc thành phần này. Do đó, nên hiểu "một" là bao gồm một hoặc ít nhất một, và dạng từ số ít của phần tử hoặc thành phần cũng bao gồm cả số nhiều trừ khi số này có nghĩa rõ ràng là số ít.

Đôi khi trong lĩnh vực kỹ thuật này, từ "thuốc diệt giun tròn" được viết theo cách khác là "chất diệt giun tròn". Thuốc diệt giun tròn là hợp chất được dùng để kiểm soát (bao gồm ngăn ngừa, làm giảm hoặc loại trừ) giun tròn ký sinh.

Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, cụm từ “giun tròn” dùng để chỉ sinh vật sống thuộc ngành giun tròn (Phylum Nematoda). Thường đã xác định được rằng “loài ký sinh” sống hoặc phát triển bên trong hoặc ăn các sinh vật sống khác (như thực vật) được mô tả là “vật chủ”. Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, “giun tròn ký sinh” là loại giun tròn cụ thể làm tổn thương hoặc tổn hại các mô hoặc gây ra các dạng bệnh khác trên thực vật.

“Nhiễm” dùng để chỉ sự có mặt của giun tròn với số lượng lớn tới mức gây rủi ro cho thực vật. Sự có mặt của giun tròn có thể là trong môi trường, ví dụ trên cây nông nghiệp hoặc các loại thực vật khác.

Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, các cụm từ “diệt ký sinh trùng” và “có tác dụng diệt ký sinh trùng” dùng để chỉ tác dụng đối với giun tròn ký sinh ở mức có thể bảo vệ thực vật khỏi loài gây hại này. Tác dụng diệt ký sinh trùng thường có nghĩa là làm giảm sự xuất hiện hoặc hoạt tính của giun tròn ký sinh đích. Tác dụng như vậy đối với giun tròn bao gồm chết hoại, chết, làm chậm sự phát triển, làm giảm sự di động hoặc làm giảm khả năng tồn tại trên hoặc trong vật chủ thực vật, làm giảm ăn và ức chế sinh sản. Các tác dụng này đối với giun tròn ký sinh cho phép phòng trừ (bao gồm ngăn ngừa, làm giảm hoặc loại trừ) sự nhiễm ký sinh của thực vật. Do đó, “phòng trừ” giun tròn ký sinh nghĩa là đạt được hiệu quả diệt loài giun tròn ký sinh. Các cụm từ “lượng hữu hiệu có tác dụng diệt loài ký sinh” và “lượng hữu hiệu sinh học” trong trường hợp dùng hợp chất hóa học để phòng trừ giun tròn ký sinh dùng để chỉ lượng hợp chất đủ để phòng trừ giun tròn ký sinh.

Cụm từ "nông nghiệp" dùng để chỉ việc sản xuất cây trồng ngoài đồng để tạo ra lương thực và sợi và bao gồm gieo trồng đậu tương và các cây họ đậu khác, ngũ cốc (ví dụ, lúa mì, yến mạch, lúa mạch, lúa mạch đen, gạo, bắp/ngô), các loại rau lấy lá (ví dụ, rau diếp, cải bắp, và các cây trồng bao cánh khác), các loại rau lấy quả (ví dụ, cà chua, hồ tiêu, cà, cải bắp và bầu bí), khoai tây, khoai tây ngọt, nho, bông, các cây ăn quả (ví dụ, táo, quả hạt cứng và cam quýt), quả nhỏ (trứng cá, anh đào) và cây trồng đặc sản khác (ví dụ, cây cải dầu, cây hướng dương, oliu).

Cụm từ "phi nông nghiệp" dùng để chỉ các cây trồng trong vườn (ví dụ, nhà kính, vườn ươm hoặc cây dùng để trang trí không trồng ngoài đồng), bãi đất (bãi cỏ, sân gôn, thảm cỏ, sân thể thao, v.v.), các khu vực nông lâm.

Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, "thực vật" bao gồm các chi của giới thực vật, đặc biệt là thực vật có hạt (Spermatopsida), ở tất cả các giai đoạn sống, bao gồm cây non (ví dụ, hạt nảy mầm phát triển thành cây trồng từ hạt) và cây trưởng thành, giai đoạn sinh sản (ví dụ, thực vật cho hoa và hạt). Các bộ phận thực vật bao gồm các thành phần hướng đất thường sinh trưởng ở dưới bề mặt của môi trường sinh trưởng như rễ, củ, thân củ và thân hành, và cũng như các thành phần phát triển phía trên môi trường sinh trưởng, như tán lá (bao gồm thân và lá), hoa, trái cây và hạt. Môi trường sinh trưởng bao gồm đất, môi trường dinh dưỡng dạng lỏng, môi trường dinh dưỡng dạng gel hoặc đất trộn với than bùn, vỏ cây, mùn cưa, cát, đá bột, peclit, vermiculit và các sản phẩm tương tự khác. Trong bản mô tả này, cụm từ "cây trồng từ hạt", được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp nhiều từ có nghĩa là cây non phát triển từ phôi của hạt.

Cụm từ "dễ trộn với nước" trong cụm từ "dung môi dễ trộn với nước" có nghĩa là dung môi lỏng (là hỗn hợp gồm các hợp chất dung môi) tan hoàn toàn trong nước (và nước hòa tan trong dung môi) với tất cả các tỷ lệ ở nhiệt độ môi trường (ví dụ, phản ứng) chứa dung môi dễ trộn với nước. Metanol, etanol, axeton và axetonitril là ví dụ về các dung môi dễ trộn với nước.

Ngược lại, cụm từ "không thể trộn với nước" trong cụm từ của chất như "hợp chất hữu cơ không thể trộn với nước", "hợp phần lỏng không thể trộn với nước" hoặc "chất mang lỏng không thể trộn với nước lỏng" dùng để chỉ chất không tan trong nước (và nước hòa tan trong chất) với tất cả các tỷ lệ ở các nhiệt độ liên quan (chế phẩm bào chế ở nhiệt độ xung quanh nhiệt độ trong phòng). Thông thường, các chất không thể trộn với nước dùng làm chất mang dạng lỏng hoặc các hợp phần lỏng khác trong chế phẩm bào chế có độ tan kém trong nước và nước có độ tan kém trong các chất không thể trộn với nước. Thông thường, các chất không thể trộn với nước được sử dụng trong chế phẩm chỉ tan trong nước với lượng nhỏ hơn khoảng 1%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,1%, hoặc còn nhỏ hơn khoảng 0,01% khối lượng ở khoảng 20°C.

Cụm từ “pha lỏng liên tục” trong ngữ cảnh chế phẩm bào chế lỏng dùng để chỉ pha lỏng được tạo thành bởi chất mang lỏng. Pha lỏng liên tục tạo ra môi trường khối lỏng trong đó các thành phần khác được hòa tan, phân tán (dưới dạng hạt rắn) hoặc được tạo nhũ tương (dưới dạng các giọt lỏng). Khi chất mang lỏng là nước (nước tùy ý chứa các hợp chất dễ tan trong nước đã được hòa tan), một chất lỏng khác có thể tạo ra nhũ tương trong chất mang nước lỏng này bởi hợp phần lỏng không thể trộn với nước.

Cụm từ “nhiệt độ trong phòng” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 26°C.

Cụm từ “dạng đa hình” dùng để chỉ dạng kết tinh cụ thể (tức là cấu trúc của mạng tinh thể) của hợp chất hoá học có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tinh thể ở trạng thái rắn.

Các phương án của sáng chế bao gồm:

Phương án 1. Dạng đa hình của 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxypheyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1), được gọi là dạng A như được xác định ở trên, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) ở nhiệt độ trong phòng có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2 θ sau:

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
30,367	25,973
29,131	25,604
27,995	24,285
27,611	23,582
26,49	19,789

Phương án 2. Dạng đa hình của 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxypheyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1), được gọi là dạng B như được xác định ở trên, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng Cu(K α 1) ở -100°C có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2 θ sau:

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
28,242	20,999

2θ	2θ
25,978	18,981
25,06	18,12
24,583	17,219
23,082	7,998

Phương án 3. Dạng đa hình của 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1), được gọi là dạng D như được xác định ở trên, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng Cu(K α 1) ở -100°C có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ sau:

2θ	2θ
27,323	18,398
25,581	17,821
23,958	14,558
22,459	12,182
20,68	5,943

Phương án 4. Dạng đa hình của 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1), được gọi là dạng TS như được xác định ở trên, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) ở nhiệt độ trong phòng có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ sau:

2θ	2θ
28,913	22,429
26,942	20,325
25,672	19,053
24,451	18,603
23,316	12,871

Phương án 5. Phương pháp được mô tả như được xác định ở trên để điều chế dạng A theo phương án 1 bao gồm bước tạo huyền phù trong dung môi chứa một hoặc nhiều dạng rắn của hợp chất 1 được chọn từ nhóm bao gồm các dạng B, C, D, dạng solvat, dạng vô định hình và hỗn hợp của chúng với dạng A và duy trì huyền phù này trong khi dạng rắn của hợp chất 1 chuyển hóa thành dạng A.

Phương án 6. Phương pháp theo phương án 5, trong đó dạng rắn của hợp chất 1 là dạng B.

Phương án 7. Phương pháp theo phương án 5, trong đó dạng rắn của hợp chất 1 là dạng C.

Phương án 8. Phương pháp theo phương án 5, trong đó dạng rắn của hợp chất 1 là dạng D.

Phương án 9. Phương pháp theo phương án 5, trong đó dạng rắn của hợp chất 1 là dạng TS.

Phương án 10. Phương pháp theo phương án 5, trong đó dạng rắn của hợp chất 1 bao gồm hỗn hợp các dạng A và dạng B.

Phương án 11. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 5 đến 10, trong đó huyền phù này được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và được khuấy.

Phương án 11a. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 5 đến 11, trong đó huyền phù này được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C và 100°C và được khuấy.

Phương án 11b. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 5 đến 11a, trong đó huyền phù này được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C và 95°C và được khuấy.

Phương án 12. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 5 đến 10, trong đó huyền phù này được khuấy.

Phương án 13. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 5 đến 12, trong đó dung môi là nước, C₅-C₈ alkan, C₁-C₄ alkanol hoặc C₃-C₄ keton.

Phương án 14. Phương pháp theo phương án 13, trong đó dung môi là nước, *n*-heptan, metanol hoặc axeton.

Phương án 15. Phương pháp theo phương án 14, trong đó dung môi là nước, metanol hoặc axeton.

Phương án 16. Phương pháp theo phương án 15, trong đó dung môi là nước hoặc metanol.

Phương án 17. Phương pháp theo phương án 16, trong đó dung môi là nước.

Phương án 18. Phương pháp được mô tả như được xác định ở trên để điều chế dạng A của hợp chất 1 bao gồm các bước: (A) cho 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua hoặc muối của nó phản ứng với 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamid với sự có mặt của dung môi thứ nhất để tạo ra hỗn hợp phản ứng chứa dạng rắn trung gian của hợp chất 1, (B) tách riêng dạng rắn trung gian của hợp chất 1, và (C) cho dạng rắn trung gian của hợp chất 1 phản ứng với dung môi thứ hai tùy ý được gia nhiệt tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi thứ hai để chuyển hóa dạng rắn trung gian thành dạng A của hợp chất 1.

Phương án 19. Phương pháp theo phương án 18, trong đó 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua được điều chế bằng cách cho 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-axit carboxylic phản ứng với chất clo hóa.

Phương án 20. Phương pháp theo phương án 19, trong đó chất clo hóa là thionyl clorua, oxalyl clorua hoặc phosgen.

Phương án 21. Phương pháp theo phương án 20, trong đó chất clo hóa là thionyl clorua.

Phương án 21a. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 19 đến 21, trong đó tỷ lệ phân tử gam của chất clo hóa trên 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-axit carboxylic nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến 1,5:1.

Phương án 22. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 19 đến 21a, trong đó 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua được điều chế bằng cách clo hóa axit 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic trong dung môi clo hóa.

Phương án 23. Phương pháp theo phương án 22, trong đó dung môi clo hóa là toluen, xylen, clobenzen, anisol, mesitylen hoặc tetralin.

Phương án 24. Phương pháp theo phương án 23, trong đó dung môi clo hóa là toluen, xylen hoặc anisol.

Phương án 25. Phương pháp theo phương án 24, trong đó dung môi clo hóa là toluen.

Phương án 26. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 19 đến 25, trong đó axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic được cho phản ứng với chất clo hóa với sự có mặt của *N,N*-đimetylformamit hoặc *N*-formylpiperidin.

Phương án 27. Phương pháp theo phương án 26, trong đó 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-axit carboxylic được cho phản ứng với chất clo hóa với sự có mặt của *N*-formylpiperidin.

Phương án 27a. Phương pháp theo phương án 26, trong đó 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-axit carboxylic được cho phản ứng với chất clo hóa với sự có mặt của *N,N*-đimetylformamit.

Phương án 28. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 19 đến 27a, trong đó axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic được cho phản ứng với chất clo hóa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 85°C.

Phương án 29. Phương pháp theo phương án 28, trong đó axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic được cho phản ứng với thionyl clorua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 85°C.

Phương án 30. Phương pháp theo phương án bất kỳ một trong số các phương án từ 19 đến 29, trong đó chất clo hóa dư được loại bỏ ra khỏi 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua trước khi nó được cho phản ứng với 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit.

Phương án 31. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 30, trong đó 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua ở bước (A) ở dạng muối HCl.

Phương án 32. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22 đến 31, trong đó 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua ở bước (A) ở dạng huyền phù trong dung môi clo hóa.

Phương án 33. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 32, trong đó tỷ lệ phân tử gam của axit 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic và 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit ở bước (A) nằm trong khoảng từ 1:1,1 đến 1:1.

Phương án 34. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 33, trong đó ở bước (A) 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua và 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit được cho phản ứng với nhau với sự có mặt của bazơ.

Phương án 35. Phương pháp theo phương án 34, trong đó bazơ là amin bậc ba.

Phương án 36. Phương pháp theo phương án 35, trong đó bazơ là tributylamin, trietylamin hoặc diisopropyletylamin.

Phương án 37. Phương pháp theo phương án 36, trong đó bazơ là tributylamin.

Phương án 38. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 34 đến 37, trong đó tỷ lệ phân tử gam bazơ trên 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit ở bước (A) nằm trong khoảng từ 2,8:1 đến 3,5:1.

Phương án 39. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 22 đến 38, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm hỗn hợp chứa dung môi clo hóa với ít nhất một dung môi được chọn từ etyl axetat, tetrahydrofuran, điclotetan và đicloetan với dung môi clo hóa.

Phương án 40. Phương pháp theo phương án 39, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm hỗn hợp chứa dung môi clo hóa với etyl axetat.

Phương án 40a. Phương pháp theo phương án 40, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm hỗn hợp chứa toluen với etyl axetat.

Phương án 41. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 40a, trong đó ở bước (A) 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-

cacbonyl clorua và 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit được cho phản ứng với nhau ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25°C.

Phương án 42. Phương pháp theo phương án 41, trong đó ở bước (A) 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua và 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit được cho phản ứng với nhau ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C.

Phương án 43. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 39 đến 42, trong đó khi hoàn thành phản ứng ở bước (A), thì tối đa 1 đương lượng của dung dịch nước axit đối với mỗi đương lượng bazơ được bổ sung để trung hòa hỗn hợp phản ứng.

Phương án 44. Phương pháp theo phương án 43, trong đó dung dịch nước axit là axit clohydric.

Phương án 45. Phương pháp theo các Phương án 43 hoặc 44, trong đó sau khi bổ sung dung dịch nước axit, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong thời gian từ một đến hai giờ để tạo ra dạng rắn trung gian của hợp chất 1.

Phương án 46. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 43 đến 45, trong đó sau khi hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt với sự có mặt của dung dịch nước axit, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 15°C.

Phương án 47. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 46, trong đó ở bước (B) hỗn hợp phản ứng được lọc để tách dạng rắn trung gian của hợp chất 1.

Phương án 48. Phương pháp theo phương án 47, trong đó dạng rắn trung gian của hợp chất 1 là dạng solvat.

Phương án 48a. Phương pháp theo phương án 48, trong đó dạng rắn trung gian của hợp chất 1 là dạng solvat toluen.

Phương án 48b. Phương pháp theo phương án 47, trong đó dạng rắn trung gian của hợp chất 1 là dạng chưa được solvat hóa hoặc hỗn hợp các dạng đa hình.

Phương án 49. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 48b, trong đó dạng rắn trung gian của hợp chất 1 đã tách ra ở bước (B) được cho phản ứng với dung môi thứ hai ở bước (C) để chuyển hóa dạng rắn trung gian của hợp chất 1 thành dạng A.

Phương án 50. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 49, trong đó nhiệt độ ở bước (C) nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi thứ hai.

Phương án 51. Phương pháp theo phương án 50, trong đó nhiệt độ ở bước (C) ít nhất bằng 30°C.

Phương án 51a. Phương pháp theo phương án 50, trong đó nhiệt độ ở bước (C) ít nhất bằng 55°C.

Phương án 52. Phương pháp theo phương án 50, trong đó nhiệt độ ở bước (C) tối đa bằng điểm sôi của dung môi thứ hai.

Phương án 53. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 52, trong đó dung môi thứ hai bao gồm nước, metanol, axeton hoặc *n*-heptan.

Phương án 54. Phương pháp theo phương án 53, trong đó dung môi thứ hai bao gồm nước hoặc metanol.

Phương án 55. Phương pháp theo phương án 54, trong đó dung môi thứ hai bao gồm nước.

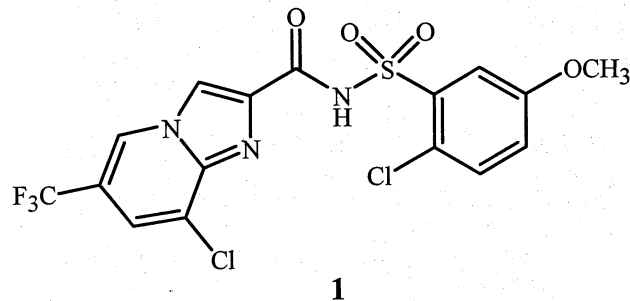
Phương án 56. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 55, trong đó dung môi thứ hai là nước và nhiệt độ của bước (C) nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C.

Phương án 57. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 54, trong đó dung môi thứ hai là metanol và nhiệt độ của bước (C) nằm trong khoảng từ 55 đến 65°C.

Phương án 58. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 57, trong đó khi hoàn thành quá trình chuyển hoá ở bước (C), dung môi thứ hai được làm lạnh và dạng A được tách ra khỏi dung môi thứ hai bằng cách lọc.

Các phương án theo sáng chế, bao gồm các phương án từ 1 đến 58 nêu trên cũng như các phương án khác bất kỳ được mô tả ở đây, có thể được kết hợp theo cách bất kỳ.

Hợp chất 1 là 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit và có cấu trúc phân tử dưới đây:



Trạng thái rắn của hợp chất 1 hiện đã được phát hiện ra để có thể điều chế nhiều hơn một dạng rắn. Các dạng rắn này bao gồm dạng rắn vô định hình, trong đó không đưa thứ tự về vị trí của các phân tử (ví dụ, bột và thủy tinh). Các dạng rắn này cũng bao gồm các dạng kết tinh, trong đó các phân tử cấu thành được sắp xếp theo kiểu lặp lại thứ tự mở rộng ra toàn bộ không gian ba chiều. Cụm từ “dạng đa hình” dùng để chỉ dạng kết tinh cụ thể của hợp chất hoá học có thể tồn tại nhiều hơn một cấu trúc tinh thể (ví dụ, loại mạng tinh thể) ở trạng thái rắn. Cụm từ “dạng đa hình xếp chặt” dùng để chỉ dạng kết tinh cụ thể của hợp chất có cách xếp chặt tinh thể khác nhau. Dạng kết tinh của hợp chất 1 theo sáng chế liên quan đến các phương án bao gồm dạng đa hình đơn (tức là, dạng kết tinh đơn) và liên quan đến các phương án bao gồm hỗn hợp các dạng đa hình (tức là, các dạng kết tinh khác nhau). Các dạng có thể khác nhau về các đặc tính hóa học, vật lý và sinh học như hình dạng tinh thể, khối lượng riêng, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hóa học, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo huyền phù, khả năng hoà tan, tốc độ hòa tan và sinh khả dụng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng dạng đa hình của hợp chất 1 có thể có các hiệu quả có lợi (ví dụ, thích hợp để điều chế các chế phẩm hữu ích, độ ổn định, đặc tính sinh học cải thiện) hơn so với dạng đa hình khác hoặc hỗn hợp các dạng đa hình của hợp chất 1. Sự khác nhau về độ ổn định hóa học, khả năng lọc, khả năng hoà tan, độ hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, khối lượng riêng chất rắn và khả năng chảy có thể thu

được hiệu quả đáng kể trong việc phát triển các phương pháp sản xuất và phương pháp điều chế, và hiệu quả trong việc phòng trừ giun tròn. Hiện đã biết đến phương pháp điều chế và tách các dạng Cụ thể của hợp chất 1.

Một dạng đa tinh thể của hợp chất 1, được gọi là dạng TS, là dạng solvat toluen 1:1 (tỷ lệ mol). Dạng TS có thể được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X và nhiệt quét vi sai.

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng TS của hợp chất 1 được thể hiện trên FIG.1. Các giá trị 2θ tương ứng được thể hiện trong bảng 8 của Ví dụ mô tả đặc điểm 5. Dạng TS của hợp chất 1 có thể được xác định bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu($K\alpha_1$) ở nhiệt độ trong phòng có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ (tính theo độ):

2θ	2θ
28,913	22,429
26,942	20,325
25,672	19,053
24,451	18,603
23,316	12,871

Nhiều xạ tia X đơn tinh thể cũng có thể được sử dụng để mô tả đặc điểm của dạng TS. Việc mô tả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của dạng TS được đề cập trong ví dụ mô tả đặc điểm 10. Tinh thể của dạng TS có ô đơn vị tam tà và thường giống hình kim.

Dạng TS của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi nhiệt quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry – DSC). DSC thể hiện nhiệt độ nóng chảy của dạng TS bằng khoảng 217°C. Nội dung chi tiết của thử nghiệm DSC được đề cập trong ví dụ mô tả đặc điểm 11.

Dạng TS có thể được điều chế trực tiếp trong quá trình điều chế của hợp chất 1 từ nguyên liệu ban đầu của nó với sự có mặt của dung môi toluene như được mô tả trong ví dụ điều chế 1. Dạng TS cũng có thể được điều chế bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch bão hòa của hợp chất 1 trong toluen. Dạng TS có thể được

chuyển hoá thành các dạng đa hình khác hoặc hỗn hợp chứa các dạng như được mô tả trong ví dụ điều chế từ 2 đến 4.

Dạng đa tinh thể thứ hai của hợp chất 1 được gọi là dạng A. Dạng rắn này không được solvat hóa. Dạng A có thể được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X và nhiệt quét vi sai (DSC).

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng A của hợp chất 1 được thể hiện trên FIG.1. Các giá trị 2θ tương ứng được thể hiện trong bảng 4 của Ví dụ mô tả đặc điểm 1. Dạng A của hợp chất 1 có thể được xác định bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) ở nhiệt độ trong phòng có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ (tính theo độ).

2θ	2θ
30,367	25,973
29,131	25,604
27,995	24,285
27,611	23,582
26,49	19,789

Nhiều xạ tia X đơn tinh thể cũng có thể được sử dụng để mô tả đặc điểm của dạng A. Việc mô tả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của dạng A được đề cập trong ví dụ mô tả đặc điểm 6. Tinh thể của dạng A có ô đơn vị tam tà và thường có hình khối không đều.

Dạng A của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi nhiệt quét vi sai. DSC chỉ nhiệt độ nóng chảy của dạng A bằng khoảng 219°C. Nội dung chi tiết của thử nghiệm DSC được đề cập trong ví dụ mô tả đặc điểm 11. Dạng A ổn định về mặt vật lý và hoá học ở dạng rắn tinh khiết của nó (được thể hiện trong ví dụ mô tả đặc điểm 13).

Dạng đa hình tinh khiết A có thể được điều chế bằng cách khử solvat hóa dạng solvat toluen (dạng TS) bằng cách gia nhiệt trong dung môi như nước hoặc metanol như được mô tả trong ví dụ điều chế 3 và 4. Dạng A của hợp chất 1 cũng có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt hỗn hợp các dạng A và B ở hoặc gần nhiệt độ sôi của dung môi và sau đó làm lạnh lại xuống nhiệt độ trong phòng hoặc

nhệt độ thấp hơn như được mô tả trong ví dụ điều chế 5. Metanol, nước, axeton hoặc *n*-heptan là các dung môi hữu ích cụ thể dùng cho phương pháp này.

Dạng đa tinh thể khác của hợp chất 1 được gọi là dạng B. Dạng rắn này không được solvat hóa. Dạng B có thể được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X và nhiệt quét vi sai.

Nhiễu xạ tia X đơn tinh thể có thể được sử dụng để mô tả đặc điểm của dạng B. Việc mô tả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của dạng B được nêu trong ví dụ mô tả đặc điểm 7. Tinh thể của dạng B có ô đơn vị tam tà và thường có hình lăng trụ.

Phổ nhiễu xạ trên mẫu bột mô phỏng được tính toán từ các thông số nguyên tử và ô đơn vị đã xác định được từ cấu trúc đơn tinh thể của dạng B của hợp chất 1 và được thể hiện trên FIG.1. Các giá trị 2θ tương ứng của phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng B được thể hiện trong bảng 5 của Ví dụ mô tả đặc điểm 2. Dạng đa hình B của hợp chất 1 có thể được xác định bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng Cu(K α 1) ở 100°C có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ (tính theo độ).

2θ	2θ
28,242	20,999
25,978	18,981
25,06	18,12
24,583	17,219
23,082	7,998

Dạng đa hình B của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi nhiệt quét vi sai. DSC chỉ nhiệt độ nóng chảy của dạng B bằng khoảng 218°C. Nội dung chi tiết thử nghiệm DSC được nêu trong ví dụ mô tả đặc điểm 11.

Dạng đa hình B có thể thu được ở dạng hỗn hợp với dạng A bằng cách khử solvat hóa dạng solvat toluen (dạng TS) như được mô tả trong ví dụ điều chế 2. Dạng B có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt hỗn hợp các dạng A và B trong đicloetan như được mô tả trong ví dụ điều chế 5. Dạng đa hình B của hợp chất 1 cũng có thể được điều chế bằng cách thăng hoa gradien nhiệt ở 160°C.

Dạng đa tinh thể khác của hợp chất 1 được gọi là dạng C. Dạng rắn này không được solvat hóa. Dạng C có thể được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X.

Phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể có thể được sử dụng để mô tả đặc điểm của dạng C. Việc mô tả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của dạng C ở -100°C được nêu trong ví dụ mô tả đặc điểm 8 và ở 23°C trong ví dụ mô tả đặc điểm 14. Tinh thể của dạng C có ô đơn vị tam tà và thường có dạng lá hình tam giác.

Phổ nhiễu xạ trên mẫu bột mô phỏng được tính toán từ các thông số nguyên tử và ô đơn vị đã xác định được từ cấu trúc đơn tinh thể của dạng C ở -100°C của hợp chất 1 và được thể hiện trên FIG.1. Các giá trị 2θ tương ứng của phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng Cu($K\alpha$ 1) ở 100°C của dạng C được thể hiện trong bảng 6 của Ví dụ mô tả đặc điểm 3. Các giá trị 2θ tương ứng của phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng Cu($K\alpha$ 1) ở nhiệt độ trong phòng của dạng C được thể hiện trong bảng 22 của Ví dụ mô tả đặc điểm 15.

Dạng C của hợp chất 1 có thể được điều chế bằng cách thăng hoa gradien nhiệt ở 160°C .

Dạng đa tinh thể khác của hợp chất 1 được gọi là dạng D. Dạng rắn này không được solvat hóa. Dạng D có thể được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X và nhiệt quét vi sai.

Nhiễu xạ tia X đơn tinh thể có thể được sử dụng để mô tả đặc điểm của dạng D. Việc mô tả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của dạng D được nêu trong ví dụ mô tả đặc điểm 9. Tinh thể của dạng D có ô đơn vị tam tà và thường có dạng khối không đều.

Phổ nhiễu xạ trên mẫu bột mô phỏng được tính toán từ các thông số nguyên tử và ô đơn vị đã xác định được từ cấu trúc đơn tinh thể của dạng D của hợp chất 1 và được thể hiện trên FIG.1. Các giá trị 2θ tương ứng của phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng D được thể hiện trong bảng 7 của Ví dụ mô tả đặc điểm 4. Dạng D của hợp chất 1 có thể được xác định bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng Cu($K\alpha$ 1) ở 100°C có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2θ (tính theo độ).

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
27,323	18,398
25,581	17,821
23,958	14,558
22,459	12,182
20,68	5,943

Dạng D của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi nhiệt quét vi sai. DSC chỉ nhiệt độ nóng chảy của dạng D bằng khoảng 218°C. Nội dung chi tiết thử nghiệm DSC được nêu trong ví dụ mô tả đặc điểm 11.

Dạng đa hình tinh khiết D có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt hỗn hợp các dạng A và B trong axetonitril hoặc axit axetic như được mô tả trong ví dụ điều chế 5 và 6.

Hợp chất 1 cũng có thể có mặt dưới dạng rắn vô định hình. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (pXRD) đối với dạng vô định hình của hợp chất 1 có phổ phản xạ rộng đi qua góc hai-teta không có tín hiệu phản xạ phân biệt và từ đó dễ dàng phân biệt được với các phổ pXRD của dạng kết tinh của hợp chất 1. Dạng rắn vô định hình có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như làm bay hơi đến khô các dung dịch chứa hợp chất 1, làm lạnh nhanh hợp chất 1 đã nóng chảy, phun khô dung dịch chứa hợp chất 1 hoặc đông khô dung dịch đông lạnh chứa hợp chất 1.

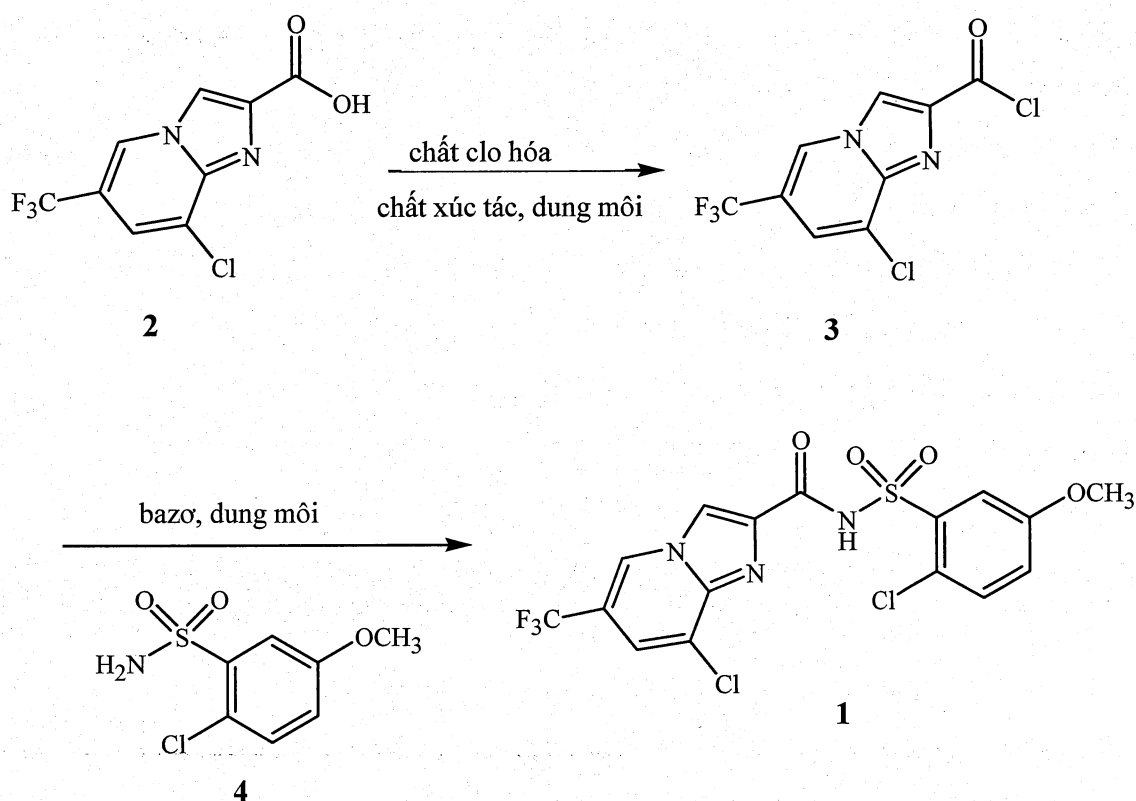
Hợp chất 1 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp. Một phương pháp bao gồm bước ngẫu hợp axit ban đầu là axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic và 2-clo-5-metoxymetansulfonamid với nhiều chất phản ứng tạo ngẫu hợp liên kết amit bất kỳ. Phương pháp thông dụng nhất sử dụng 1-(3-đimetyl-aminopropyl)-3-etyl-carbodiimit hydroclorua và được mô tả trong ví dụ tổng hợp 1 trong Công bố đơn quốc tế số WO 2010/129500. Phương pháp khác sử dụng anhydrit đã trộn của axit carboxylic ban đầu như phương pháp thúc đẩy tạo ra dễ dàng liên kết amit với sulfonamid. Một số chất phản ứng thông dụng nhất đã dùng để tạo ra anhydrit đã trộn của axit carboxylic ban đầu là etyl clorofomat và isobutyl clorofomat. Phương pháp khác để điều chế hợp chất 1 bao

gồm việc tạo ra este của axit ban đầu và cho nó phản ứng với muối natri của sulfonamid. Các este của axit ban đầu thông dụng là metyl- hoặc etyl-este. Muối natri của sulfonamid có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với natri hydrua. Hợp chất 1 cũng có thể được điều chế từ clorua axit của axit carboxylic ban đầu và ngẫu hợp với sulfonamid như được mô tả trong ví dụ điều chế 1.

Việc điều chế dạng A của hợp chất 1 có thể hoàn thành bởi quy trình trong đó hợp chất 1 được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu của nó (Ví dụ điều chế 1) để ban đầu thu được dạng rắn trung gian của hợp chất 1. Dạng rắn trung gian ban đầu đã tách có thể là hỗn hợp các dạng đa hình, dạng đa hình khác không phải là dạng A hoặc dạng solvat của hợp chất 1. Dạng rắn trung gian của hợp chất 1 có thể được chuyển hoá thành dạng đa hình tinh khiết A bằng nhiều phương pháp (Ví dụ điều chế từ 2 đến 5 và Ví dụ mô tả đặc điểm 19).

Phương pháp thông dụng nhất để điều chế dạng A của hợp chất 1 là phương pháp trong đó dạng rắn trung gian của hợp chất 1 là dạng solvat toluen (dạng TS). Dạng TS được điều chế trực tiếp từ tiền chất của nguyên liệu ban đầu như được thể hiện trong Sơ đồ 1. Phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 2 axit (8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic) phản ứng với chất clo hóa với sự có mặt của dung môi clo hóa (toluen) để tạo ra clorua axit của hợp chất 3. Clorua axit của hợp chất 3 sau đó được cho phản ứng với hợp chất có công thức 4 (2-clo-5-metoxybenzensulfonamid) với sự có mặt của bazơ để tạo ra muối của hợp chất 1. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được cho phản ứng với dung dịch nước axit để trung hòa bazơ dư bất kỳ và đảm bảo việc tạo ra sản phẩm axyl sulfonamid trung tính. Huyền phù trong nước được làm ấm và được khuấy để hòa tan các muối và giúp cho sản phẩm kết tinh ra khỏi dung dịch. Các tinh thể sản phẩm dưới dạng Dạng solvat toluen của hợp chất 1 (dạng TS) và được tách bằng cách tách rắn-lỏng (ví dụ, lọc) và được làm khô để tạo ra dạng solvat tinh khiết hoặc được xử lý tiếp để tạo ra dạng A.

Sơ đồ 1



Phản ứng tương ứng với phần thứ nhất của sơ đồ 1 thường xảy ra bằng cách sử dụng từ 1 đến 2 mol đương lượng chất clo hóa với hợp chất 2. Tỷ lệ phân tử gam thông dụng hơn của chất clo hóa với hợp chất có công thức 2 nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến 1,5:1. Tỷ lệ lớn hơn của chất clo hóa với hợp chất 2 là cần thiết nếu Hợp chất 2 chứa nước dư. Các chất clo hóa là hữu ích cho việc biến đổi này bao gồm thionyl clorua, oxalyl clorua hoặc phosgen. Thionyl clorua là thông dụng nhất. Việc tạo ra clorua axit thường được xúc tác bằng cách bổ sung dạng amit nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng so với hợp chất 2. Các chất xúc tác hữu ích đối với việc tạo ra clorua axit bao gồm *N,N*-đimetylformamit và *N*-formylpiperidin. Các dung môi hữu ích đối với quá trình clo hóa trong Sơ đồ 1 (dung môi clo hóa) là các dung môi bất kỳ trơ với chất phản ứng clo hóa. Các dung môi thông dụng nhất là toluen, các xylen, clobenzen, anisol, mesitylen và tetralin. Toluene là dung môi thông dụng nhất. Việc tạo ra clorua axit (Hợp chất 3) thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ thích hợp cho chất phản ứng clo hóa thường nằm trong khoảng từ 0 đến 85°C hoặc gần nhiệt độ sôi của chất phản ứng clo hóa. Các nhiệt độ thấp hơn là thích hợp đối với oxalyl clorua hoặc phosgen.

Nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 85°C là thích hợp đối với thionyl clorua. Quá trình phản ứng có thể được kiểm tra bằng cách tạo ra metyl este của hợp chất 2. Một phần hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng với metanol và được phân tích bằng HPLC để xác định tỷ lệ của hợp chất 2 chưa phản ứng và este thu được từ phản ứng của hợp chất 3 với metanol. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 2 đến 3 giờ. Cuối cùng, để tách clorua axit ra khỏi chất clo hóa, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất clo hóa dư (thionyl clorua) và giảm lượng dung môi. Lượng chất phản ứng được cô đặc còn một nửa thể tích và huyền phù thu được (Hợp chất 3 trong dung môi clo hóa) được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi thionyl clorua là chất clo hóa và toluen là dung môi clo hóa, thì huyền phù thu được là muối hydroclorua của hợp chất 3 trong toluen.

Phần thứ hai của sơ đồ 1 liên quan đến phản ứng của hợp chất có công thức 3 và sulfonamid có công thức 4 để tạo ra axyl sulfonamid của hợp chất 1. Tỷ lệ phân tử gam của các chất phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 1,1 đương lượng của hợp chất 4 trên 1 đương lượng của hợp chất 2, với tỷ lệ 1,05 đương lượng của hợp chất 4 trên 1 đương lượng của hợp chất 2 là thích hợp nhất. Phản ứng ngẫu hợp được thực hiện với sự có mặt của bazơ để trung hòa đương lượng hydro clorua được giải phóng. Lượng bazơ đã dùng thường nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4 đương lượng so với sulfonamid, trong đó khoảng từ 2,8 đến 3,5 là thông dụng nhất. Bazơ được dùng để trung hòa đương lượng HCl từ nguyên liệu ban đầu muối clorua axit (dị vòng chứa nitơ trong Hợp chất 3 tạo ra muối hydroclorua trong điều kiện axit mạnh) và đương lượng HCl được tạo ra trong phản ứng của clorua axit và sulfonamid. Bazơ cũng loại bỏ proton ra khỏi nhóm chức axylsulfonamid axit trong sản phẩm để tạo ra muối của sản phẩm. Nhiều amin bậc ba có thể được sử dụng làm bazơ cho phản ứng ngẫu hợp này. Ví dụ là tributylamin, trietylamin, và diisopropyletylamin. Các dung môi hữu ích đối với phần thứ hai của sơ đồ 1 là các dung môi phân cực không proton, có khả năng hoà tan sulfonamid và hợp chất 1. Các dung môi hữu ích bao gồm etyl axetat, tetrahydrofuran, đicloetan và đicloetan. Etyl axetat là thông dụng nhất. Huyền phù của clorua axit từ phần A thường được pha loãng bằng etyl axetat theo tỷ lệ

bằng khoảng 1 thể tích huyền phù toluen đặc tới từ 1 đến 2 thể tích etyl axetat. “Dung môi thứ nhất” của quy trình điều chế dạng A của hợp chất 1 (bước (A)) là hỗn hợp chứa dung môi clo hóa và dung môi được bổ sung để hoà tan trong phản ứng ngẫu hợp (ví dụ, etyl axetat). Hỗn hợp phản ứng (Hợp chất 3 trong hỗn hợp dung môi) được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 15°C và được cho phản ứng với hợp chất 4. Tiếp đó, bazơ amin bậc ba được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian khoảng từ 2 đến 18 giờ. Phản ứng được kiểm tra lại bằng cách cho một phần hỗn hợp phản ứng phản ứng với metanol và quan sát tỷ lệ tương đối của metyl este chứa hợp chất 2, hợp chất 4 và hợp chất 1.

Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng thường được pha loãng bằng nước để hòa tan các muối và làm giảm khả năng hoà tan của sản phẩm, do đó thúc đẩy quá trình kết tinh sản phẩm có độ tinh khiết cao. Tiếp đó, dung dịch nước axit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để tạo ra muối của amin bậc ba dư bất kỳ, mà muối này không ở dạng muối hydroclorua. Quá trình axit hóa là cần thiết để giải phóng sản phẩm Hợp chất 1 ở dạng trung tính của nó ra khỏi muối amin bậc ba, tạo ra với nhóm chức axylsulfonamid axit trong sản phẩm này. Thông thường, ít nhất khoảng 1 đương lượng axit được bổ sung cho mỗi đương lượng bazơ amin bậc ba với lượng dư của đương lượng clorua axit đã dùng trong phản ứng. Nhiều hơn 1 đương lượng axit cho mỗi đương lượng bazơ amin bậc ba được sử dụng trong phản ứng có thể được bổ sung để đảm bảo môi trường axit, mặc dù để làm giảm đến mức tối thiểu chi phí và chất thải, thì thường không nhiều hơn khoảng 0,5 đương lượng axit dư được bổ sung. Các axit tan trong nước khác có thể được sử dụng thay cho axit clohydric. Ví dụ về axit tan trong nước khác thích hợp là axit sulfuric. Đối với các axit nhiều proton, đương lượng mol của các axit này có thể được điều chỉnh theo số lượng proton. Khi axit được bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng thường được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C và được khuấy trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Quá trình này sẽ thúc đẩy việc tạo ra tinh thể có kích thước lớn để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình lọc. Huyền phù của phản ứng tiếp đó được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 15°C và được lọc. Chất rắn ẩm được rửa vài lần

bằng nước, để loại bỏ lượng nhỏ của muối và axit dư. Sau đó, chất rắn ẩm cũng được rửa vài lần bằng toluen để thay thế nước còn lại bất kỳ và etyl axetat từ sản phẩm rắn. Chất rắn ẩm thô này ở dạng đa hình của hợp chất 1 và toluen (dạng TS) solvat với tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ mol).

Dạng solvat toluen (dạng TS) của sản phẩm được tạo ra từ dung môi toluen đã sử dụng trong phần thứ nhất của quy trình được dùng vào phần thứ hai của quy trình điều chế hợp chất 1. Nếu quá trình clo hóa được tiến hành với dung môi khác không phải toluen thì dạng rắn trung gian của hợp chất 1 thu được sẽ không được tách ra dưới dạng solvat toluen. Sản phẩm thô chứa hợp chất 1 có thể được tách ra dưới dạng solvat của dung môi bất kỳ là một phần của hỗn hợp “dung môi thứ nhất” được sử dụng trong quy trình ngẫu hợp, nếu nó tạo ra dạng solvat mạnh. Theo cách khác, khi các dung môi được sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất 1 không có xu hướng tạo ra các solvat (ví dụ, *o*-xylen) thì dạng rắn trung gian của hợp chất 1 sản phẩm có thể được tách ra dưới dạng chưa được solvat hóa hoặc hỗn hợp các dạng đa hình.

Hợp chất 1 dưới dạng solvat, dạng chưa được solvat hóa hoặc hỗn hợp các dạng đa hình ban đầu được “tách riêng” ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách lọc để tạo ra chất rắn ẩm hoặc bánh ướt. Dạng rắn của hợp chất 1 đã tách riêng tiếp đó có thể được “tách ra” tiếp bằng cách làm khô hoặc loại bỏ các lượng nhỏ còn sót lại của dung môi bám vào bề mặt ngoài của chất rắn. Chất rắn ẩm đã tách riêng hoặc chất rắn khô đã tách ra tiếp đó có thể được chuyển hóa tiếp thành các dạng đa hình khác. Chất rắn đã tách ra cũng có thể được đặc trưng bởi nhiều phương pháp phân tích.

Chất rắn ẩm thô của dạng TS có thể được sử dụng do nó là dạng dùng để chuyển hoá tiếp như được mô tả trong ví dụ điều chế 3. Dạng TS có thể được khử solvat hóa và được chuyển hóa thành dạng A bằng cách tạo huyền phù trong nước và chưng cất ở nhiệt độ khoảng 95-96°C trong thiết bị để loại bỏ toluen vào phần cất bằng cách chưng cất đẳng phí, ví dụ, sử dụng ống chữ U Dean-Stark. Hỗn hợp được gia nhiệt trong thời gian từ 3 đến 5 giờ và nước đã thu gom vào ống chữ U Dean-Stark được cho vào phản ứng để duy trì thể tích phản ứng không đổi đồng thời toluen được loại bỏ ra khỏi huyền phù này. Phản ứng được làm nguội đến

nhệt độ xung quanh, được lọc và làm khô trong chân không (áp suất tuyệt đối 8-15kPa) ở 55°C trong một giờ. Sản phẩm thu được là dạng đa hình tinh khiết A như được xác định bằng pXRD. Các cách biến đổi của quy trình này dẫn đến việc cùng chuyển hoá từ dạng TS sang dạng A được mô tả trong ví dụ điều chế 4. Cả nước và metanol lẫn hỗn hợp chứa nước và metanol có thể đóng vai trò làm dung môi để khử solvat hóa bằng cách chưng cất, ví dụ, bằng thiết bị Dean-Stark. Phản ứng chuyển hóa khử solvat hóa/đa hình có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng chuyển hóa khử solvat hóa/ đa hình được tiến hành thích hợp nhất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến nhiệt độ sôi của dung môi (nhiệt độ sôi của dung môi thay đổi tùy thuộc vào dung môi hoặc hỗn hợp dung môi đã dùng). Như được thể hiện trong bảng 2 của Ví dụ điều chế 4. Kết quả thống nhất thu được là dạng đa hình tinh khiết, chứng tỏ rằng nó là dạng đa hình ổn định nhất trong các điều kiện phản ứng đã nghiên cứu.

Chất rắn ẩm thô của dạng TS cũng có thể được khử solvat hóa bằng cách làm khô trong lò chân không ở khoảng 90°C (áp suất tuyệt đối 8-15kPa) trong khoảng 4 ngày để tạo ra hỗn hợp các dạng A và B như được mô tả trong ví dụ điều chế 2. Hỗn hợp các dạng A và B tạo ra từ quá trình khử solvat hóa dạng TS tiếp đó có thể được chuyển hóa tiếp thành các dạng đa hình khác như được mô tả trong ví dụ điều chế 5. Mẫu của các dạng A và B, có nguồn gốc từ quá trình khử solvat hóa Dạng TS, được tạo huyền phù trong dung môi và được gia nhiệt và khuấy trong một khoảng thời gian và sau đó, làm lạnh và tách ra bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không. Nhiều dung môi có thể được sử dụng trong quy trình chuyển hoá này và dạng Cụ thể tạo ra tùy thuộc vào dung môi đã dùng. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 3 của Ví dụ điều chế 5. Nhiều dung môi tạo ra dạng đa hình tinh khiết A. Tiến hành gia nhiệt đồng thời khuấy ở 95-100°C trong 3 giờ trong nước hoặc n-heptan sẽ tạo ra dạng A. Tiến hành gia nhiệt đồng thời khuấy ở 60°C trong 3 giờ trong metanol cũng tạo ra dạng A. Hỗn hợp dạng đa hình ban đầu được hòa tan trong một số dung môi trong khi làm ẩm và do đó các dung dịch của dung môi được làm nguội đến hoặc dưới nhiệt độ xung quanh để hỗ trợ cho việc kết tinh. Việc chuyển hóa dạng tinh thể trong các dung môi này tạo ra

nhiều dạng đa hình. Axeton (cũng như nước, metanol và n-heptan) tạo ra dạng A, điclotetan tạo ra dạng B và cả axetonitril và axit axetic đều tạo ra dạng D.

Độ ổn định tương đối của dạng đa hình tinh khiết và hỗn hợp các dạng đa hình của hợp chất 1 được nghiên cứu trong nước được gia nhiệt tới 95°C hoặc metanol được gia nhiệt tới 55°C trong ví dụ mô tả đặc điểm 12. Trong tất cả các trường hợp, dạng đa hình ban đầu hoặc hỗn hợp các dạng đa hình được chuyển hóa thành dạng A. Các thử nghiệm này chứng tỏ rằng dạng A là dạng đa hình ổn định về nhiệt động nhất trong các điều kiện đã nghiên cứu. Dữ liệu trong ví dụ mô tả đặc điểm 12 cho thấy rằng dạng B và dạng D có thể đóng vai trò làm các sản phẩm trung gian để điều chế dạng A. Cũng chứng minh được rằng dạng TS là hợp chất trung gian để điều chế dạng A trong các ví dụ điều chế 3 và 4.

Mầm tinh thể không được sử dụng trong quá trình chuyển hóa dạng đa hình đã nêu trên, tuy nhiên, mầm tinh thể có thể được sử dụng để thúc đẩy quá trình chuyển hoá và/hoặc làm tăng tốc độ chuyển hoá của một dạng đa hình thành chất khác. Phản ứng chuyển hóa dạng đa hình thường được khuấy bằng nhiều phương pháp nếu không được đề cập rõ ràng. Dạng khuấy có thể là lắc bình phản ứng hoặc khuấy bằng máy khuấy từ hoặc máy khuấy cơ học. Phản ứng chuyển hóa dạng Cũng có thể được khuấy bằng cách làm sôi dung môi.

Nếu không được mô tả chi tiết hơn, nhận thấy rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhờ sử dụng phần mô tả nêu trên có thể thực hiện được sáng chế. Do đó, các ví dụ dưới đây được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, chứ không giới hạn bản chất của sáng chế theo cách bất kỳ. Các chữ viết tắt được sử dụng trong các ví dụ là như sau: vòng/phút là vòng trên một phút, pXRD là phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột, % khối lượng là tỷ lệ phần trăm khối lượng xác định được bằng HPLC (sử dụng tiêu chuẩn hiệu chuẩn), a% là tỷ lệ phần trăm tính bằng diện tích xác định được bằng HPLC ở bước sóng 230 nm, DSC là nhiệt quét vi sai, TGA là phân tích nhiệt trọng và KFT là chuẩn độ Karl-Fischer.

Phương pháp phân tích được sử dụng trong ví dụ điều chế được mô tả dưới đây hoặc trong ví dụ mô tả đặc điểm.

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (p-XRD)

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được sử dụng để xác định pha tinh thể của nhiều mẫu chứa hợp chất 1. Dữ liệu thu được bằng nhiễu xạ kế tự động trên mẫu bột Philips X'PERT, Model 3040. Bức xạ tạo ra bởi nguồn tia X với cực dương là đồng bao gồm Cu-K(alpha1), Cu-K(alpha2) và Cu-K(beta). Nhiễu xạ kế này được lắp thiết bị lọc niken loại bỏ bức xạ Cu-K(beta) ra khỏi Cu-K(alpha1) và Cu-K(alpha2) trong dữ liệu thô. Các đỉnh có nguồn gốc từ Cu-K(alpha 2) được loại ra trong quá trình tìm các đỉnh thông thường trong phần mềm Jade (phần mềm MDI/Jade, phiên bản 9.1) rời khỏi các điểm cao nhất đã nêu ra khỏi Cu-K(alpha1). Bước sóng của bức xạ Cu-K(alpha1) hoặc Cu(K α 1) đã liệt kê trong bảng quốc tế về tinh thể tia X là 0,154056 nm. Điểm cao nhất của tia X có 2 θ đã nêu là điểm đối với bức xạ Cu-K(alpha1), là bức xạ mạnh nhất được tạo ra bởi nguồn tia X với cực dương là đồng và đôi khi được gọi đơn giản là Cu-K(alpha) hoặc Cu-K α .

Phân tích nhiệt trọng (TGA)

Phân tích nhiệt trọng được tiến hành trên thiết bị Thermal Analysis Q5000 để xác định sự giảm khối lượng tương đối của mẫu dưới dạng hàm số về nhiệt độ. Các mẫu thử nghiệm (2-6 mg) được cân chính xác vào các đĩa cân mẫu (platin, 100 μ L). Các mẫu này được gia nhiệt từ nhiệt độ ban đầu (25°C) tới nhiệt độ cuối cùng (250 hoặc 300°C) với tốc độ gia nhiệt 10°C/phút dưới dòng nitơ 25mL/phút. Hình ảnh quét TGA được phân tích và thể hiện dưới Dạng Biểu đồ bằng cách sử dụng phần mềm phân tích nhiệt thích hợp.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

HPLC được sử dụng để xác định độ tinh khiết của hợp chất 1 và các sản phẩm trung gian. Hệ HPLC với dãy Agilent 1100/1200 có bộ dò DAD/UV bộ dò và cột pha đảo (Agilent Zorbax \AA SB C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 μ m, Part No. 863953-902) được sử dụng. Tốc độ dòng là 1mL/phút, thời gian tiến hành 25 phút, thể tích tiêm 3,0 μ L, và nhiệt độ cột trong lò bằng 40°C. Gradient pha động

theo Bảng 1 được sử dụng trong đó pha động A là 0,075% thể tích axit orthophosphoric và pha động B là axetonitril (loại HPLC). Pha động A được điều chế bằng cách trộn đều 0,75mL axit orthophosphoric (loại AR) với 1000mL nước khử ion (loại Milli-Q) và lọc qua màng lọc (cỡ lỗ 0,45 μ m). Mẫu chuẩn được điều chế bằng cách cân 30,0 mg mẫu chuẩn vào bình cầu có dung tích chuẩn 100mL, hòa tan và pha loãng bằng chất pha loãng. Các mẫu được điều chế bằng cách cân 30,0 mg mẫu vào bình cầu có dung tích chuẩn 100mL, hòa tan và pha loãng bằng chất pha loãng. Để phân tích, hệ HPLC và cột được gắn với pha động ban đầu. Mẫu trắng, mẫu chuẩn và mẫu thử nghiệm được cho chạy theo thứ tự. Thời gian lưu đối với hợp chất 1 bằng khoảng 14,8 phút. Các đỉnh xuất hiện trong mẫu trắng không được nhóm lại, tất cả các đỉnh khác được nhóm lại và độ tinh khiết a% được báo cáo từ sắc phổ của mẫu. Để xác định % khối lượng, nồng độ mẫu thử nghiệm được chuẩn độ với mẫu chuẩn.

Bảng 1

Bảng về gradien pha động

Thời gian (phút)	Phân đoạn thể tích của pha động A (%)	Phân đoạn thể tích của pha động B (%)
0	80	20
15	30	70
19	10	90
25	10	90

Cộng hưởng từ hạt nhân proton ($^1\text{H-NMR}$)

Phân tích proton-NMR được tiến hành trên thiết bị Bruker Advance 300/400. Tần số vận hành bằng 400MHz, khoảng tần số phổ 0-16ppm, thời gian trễ 2 giây, bề rộng xung nhịp 12 μ s, số lần quét tối thiểu bằng 8. Các mẫu được điều chế bằng cách cân khoảng 0,01 g mẫu hoặc các mẫu chuẩn so sánh, bổ sung 0,6mL DMSO- d_6 để hòa tan các thành phần và chuyển vào ống NMR. DMSO (DMSO- d_6) đã được đơteri do Cambridge Isotope Laboratory cung cấp.

Hàm lượng nước

Phân tích hàm lượng nước được tiến hành bằng cách chuẩn độ Karl-Fischer (KFT).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế 1

Tổng hợp dạng solvat toluen của hợp chất 1 (dạng TS)

Bước A: Điều chế 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua

Nạp toluen (1000mL), N-formyl piperidin (3,54g, 0,031mol) và thionyl clorua (67 g, 0,559 mol) ở 23°C trong điều kiện khí nitơ vào bình đáy tròn ba cổ dung tích 3000mL có lắp máy khuấy lắp ở bên trên, nhiệt kế, phễu bổ sung và ống nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt tới 82°C và nạp theo lô (5 lô) trong thời gian 60 phút vào axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic (100g, 0,373mol) (được điều chế như trong WO 2010/129500). Thành của lò phản ứng được rửa bằng 500mL toluen. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 90°C trong 75 phút và quá trình phản ứng được kiểm tra bằng HPLC. Nhằm mục đích này, 0,5mL hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 3mL metanol và việc tạo ra clorua axit được phân tích gián tiếp bằng cách phát hiện methyl este tương ứng của nó bằng HPLC). Sau 2 giờ, phân tích HPLC cho thấy rằng khoảng 0,35 a% của axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic chưa phản ứng và khoảng 99,0% của methyl este của axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt tiếp tới 140°C (nhiệt độ của bể dầu) và được chưng cất ở khoảng 109°C (nhiệt độ hỗn hợp) và 105-107°C (nhiệt độ hơi) ở áp suất khí quyển trong thời gian 2,5 giờ để loại bỏ toluen (khoảng 600mL) và thionyl clorua dư có mặt trong hỗn hợp phản ứng. Sau khi chưng cất, hỗn hợp phản ứng được làm nguội từ từ xuống 30°C trong thời gian 60 phút. Nồng độ của axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic bằng khoảng 0,07% và nồng độ của methyl este của axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic bằng khoảng 99,2% như xác định được bằng HPLC ở 230 nm.

Bước B: Điều chế 8-clo-*N*-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1)

Dung dịch clorua axit thu được từ bước A được làm nguội đến 0°C trong thời gian 30 phút và etyl axetat (400mL) được nạp vào dung dịch này trong điều kiện khí nitơ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C trong 5 phút và nạp 2-clo-5-metoxybenzensulfonamit (90g, 0,391 mol) (được điều chế như trong WO 2010/129500) vào hỗn hợp phản ứng này. Tributylamin (242 g, 1,305 mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng thu được trong thời gian 60 phút bằng cách sử dụng phễu bổ sung. Nhiệt độ tăng 8°C được quan sát trong quá trình bổ sung. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 10°C trong 30 phút và nhiệt độ được cho tăng từ từ tới 25°C. Quá trình phản ứng được kiểm tra. Nhằm mục đích này, 0,5mL hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 3mL metanol và được phân tích bằng cách phân tích HPLC ở 230nm. Sau khoảng 15 phút ở 25°C, nồng độ metyl este của axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic bằng khoảng 4,30%, axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic bằng khoảng 1,81%, 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit chưa phản ứng bằng khoảng 2,86 % và hợp chất 1 bằng khoảng 86,5 a%. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm ở 25°C và quá trình phản ứng được kiểm tra bằng HPLC ở 230 nm. Sau 15 giờ ở 25°C, nồng độ metyl este của axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic bằng khoảng 0,84 a%, axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic bằng khoảng 1,72 a%, 2-clo-5-metoxybenzensulfonamit chưa phản ứng bằng khoảng 2,20 % và hợp chất 1 bằng khoảng 91,9 %.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C và nước (360mL) được nạp vào hỗn hợp này ở 25°C trong thời gian 60 phút. Dung dịch HCl (32% khối lượng, 191g) trong 200mL nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được trong thời gian 45 phút. Trong quá trình bổ sung HCl, hỗn hợp phản ứng trở nên dung dịch trong suốt vào lúc đầu và sau đó từ từ trở thành chất lỏng nhờ nhờ trong khi hoàn thành quá trình bổ sung. Nhiệt độ tăng 9°C được quan sát trong quá trình bổ sung này. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt tới 55°C, được khuấy

trong 60 phút, được làm nguội từ từ xuống 5°C, tiếp đó được khuấy ở 5°C trong 30 phút và được lọc. Bánh ướt được rửa bằng nước (3 lần, 3100mL) và được làm khô trong chân không trên phễu Buchner. Nguyên liệu được làm khô trong chân không được phân tích về hàm lượng clorua, cho thấy rằng các muối clorua có mặt với lượng không đáng kể. Bánh ướt được rửa bằng toluen (2 x 400mL) và được làm khô trong chân không trên phễu Buchner trong khoảng 12 giờ. Sản phẩm thô thu được dưới dạng 185 gam chất rắn màu trắng nhò. Hàm lượng toluen và etyl axetat trong sản phẩm lần lượt bằng 17,3% khối lượng và 0,855% khối lượng. Hàm lượng nước bằng 0,84% khối lượng. Độ tinh khiết HPLC của sản phẩm thô (mẫu ướt) bằng 99,8% và 80,0% khối lượng. Hiệu suất tính theo phân tích % khối lượng bởi HPLC bằng 85%.

¹H-NMR là phù hợp với hợp chất 1 [(DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,34 (d, 1H)] chứa toluen. Tỷ lệ phân tử gam toluen và hợp chất 1 bằng khoảng 1,06 chứng tỏ rằng dạng solvat toluene 1:1. Phổ nhiễu xạ pXRD là phù hợp với dạng solvat toluen (dạng TS) của hợp chất 1. Chất rắn ẩm thô được sử dụng đối với nghiên cứu chuyển hóa.

Ví dụ điều chế 2

Điều chế dạng hỗn hợp A và B của hợp chất 1

Dạng solvat toluen của hợp chất 1 được điều chế như được mô tả trong ví dụ điều chế 1 và được khử solvat hóa bằng cách làm khô trong lò chân không (áp suất tuyệt đối 8-15kPa) ở 90°C trong 4 ngày. Hàm lượng toluen trong sản phẩm bằng 0,11% khối lượng và hàm lượng nước bằng 0,09% khối lượng.

¹H-NMR là phù hợp với hợp chất 1 [(DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,34 (d, 1H)]. Độ tinh khiết HPLC bằng 99,9 a% và 99,0% khối lượng. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hai đỉnh nội nhiệt với các nhiệt độ đỉnh bằng 211,1°C và 219,1°C. Phổ pXRD khẳng định rằng nguyên liệu này là tinh thể và tương ứng với hỗn hợp chứa tinh thể của dạng A và dạng B.

Ví dụ điều chế 3

Chuyển hóa toluen-solvat của hợp chất 1 thành dạng A

Bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 500mL được lắp với máy khuấy lắp ở bên trên, bể dầu, thiết bị Dean-Stark và bộ phận dò nhiệt độ được nạp 25g bánh ướt chứa hợp chất 1 được điều chế theo ví dụ điều chế 1 (hàm lượng toluen = 17,3% khối lượng) và nước (75mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt tới 95°C (nhiệt độ hỗn hợp phản ứng) và được duy trì ở 95-96°C trong thời gian 5 giờ đồng thời khuấy ở khoảng 850 vòng/phút. Nước được thu gom từ thiết bị Dean-Stark được tái tuần hoàn để duy trì thể tích phản ứng không đổi, đồng thời toluen được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 3 giờ, không quan sát thấy quá trình chưng cất tiếp toluen. Mẫu huyền phù được lấy ra khỏi hỗn hợp phản ứng đồng thời khuấy. Hàm lượng toluen và etyl axetat của huyền phù này được xác định bằng cách phân tích GC lần lượt bằng 56ppm và 17ppm. Khoảng 10mL mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp phản ứng, được làm nguội đến 25°C, được lọc và làm khô trong chân không trên phễu Buchner trong 15 phút. Bánh ướt chứa khoảng 429ppm toluen và 36ppm etyl axetat. Bánh ướt này được làm khô trong tủ sấy chân không ở 55°C (áp suất tuyệt đối 8-15kPa) trong khoảng 1 giờ và được phân tích bằng DSC và pXRD. Dữ liệu DSC và pXRD là thích hợp với dạng A của hợp chất 1.

Do một phần mẫu từ hỗn hợp phản ứng cho thấy rằng có sự chuyển hoá thành dạng A, nên toàn bộ hỗn hợp phản ứng được lọc, làm khô trong tủ sấy chân không (áp suất tuyệt đối 8-15kPa) ở 55°C trong 1 giờ. Sản phẩm đã khô được phân tích bằng pXRD và DSC. Cả dữ liệu DSC lẫn pXRD là thích hợp với dạng A của hợp chất 1.

Ví dụ điều chế 4

Nghiên cứu chuyển hóa dạng đa hình bổ sung của Toluene-Solvat (dạng TS) của hợp chất 1

Thử nghiệm chuyển hóa dạng theo ví dụ điều chế 3 được tiến hành với nước, metanol và hỗn hợp của chúng làm môi trường tạo huyền phù. Các điều kiện và thiết bị thử nghiệm đã dùng như được mô tả trong ví dụ điều chế 3 trừ khi có chỉ

dẫn khác. Trong mỗi thử nghiệm, 25g bánh ướt của hợp chất 1 được điều chế theo ví dụ điều chế 1 (hàm lượng toluen = 17,3% khối lượng) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu. Các điều kiện thử nghiệm được tóm tắt trong bảng 2. Các điều kiện của Ví dụ điều chế 3 cũng bao hàm để so sánh. Huyền phù được chưng cất đẳng phí trong điều kiện hồi lưu để loại bỏ toluen bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark. Sau từ 3 đến 5 giờ, toluen được loại bỏ hết và huyền phù thu được được lọc, làm khô trong tủ sấy chân không (áp suất tuyệt đối 8-15kPa) ở 55°C trong 1 giờ và được phân tích bằng DSC và pXRD. Dữ liệu DSC và pXRD của toàn bộ các ví dụ nêu trong bảng 2 là thích hợp với dạng A của hợp chất 1.

Bảng 2

Các điều kiện thử nghiệm của nghiên cứu chuyển hóa dạng đa hình và dạng thu được

Ví dụ	Lượng Hợp chất 1 (g)	Dạng đa hình ban đầu	Thể tích nước (mL)	Thể tích metanol (mL)	Nhiệt độ của huyền phù (°C)	Dạng đa hình thu được
3	25	TS	75	-	95-96	A
4a	25	TS	125	-	95-96	A
4b	25	TS	175	-	95-96	A
4c	25	TS	125	-	95-96	A
4d	25	TS	100	25	95-96	A
4e	25	TS	-	100	63	A
4f	25	TS	125	-	85-87	A
4g	25	TS	125	-	85-87	A

Ví dụ điều chế 5

Sàng lọc dung môi để điều chế các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất 1

Bộ dung môi được đánh giá để điều chế các dạng tinh thể khác nhau bao gồm dạng solvat của hợp chất 1. Nguyên liệu ban đầu của hợp chất 1 được điều chế theo ví dụ điều chế 2. Do đó, một phần Hợp chất 1 đã điều chế được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong quá trình chọn lọc các dung môi như đã nêu trong bảng

3 và được xử lý theo phần mô tả dưới đây. Các nguyên liệu khô thu được được phân tích bằng $^1\text{H-NMR}$, pXRD, DSC và TGA. Các thông số DSC nội nhiệt và các dạng tinh thể thu được cũng được báo cáo trong bảng 3.

Trong ví dụ 5a, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 6,5mL axeton ở 56°C . Dung dịch được làm nguội từ từ đến khoảng 5°C trong thời gian 1 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 5b, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 10mL metanol, được hồi lưu trong 3 giờ, lọc, làm nguội đến khoảng 25°C , bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 5c, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 10mL nước khử ion, được hồi lưu trong 3 giờ, được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 5d, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 10mL n-heptan, được hồi lưu trong 3 giờ, được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ của nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 5e, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 14mL etyl axetat ở 65°C . Dung dịch được làm nguội đến 5°C trong thời gian 1 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa etyl axetat.

Trong ví dụ 5f, 1g hợp chất 1 được hồi lưu trong 10mL *iso*-propanol trong 3 giờ, được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa

trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa *iso*-propanol.

Trong ví dụ 5g, 1g hợp chất 1 được hồi lưu trong 10mL methyl *tert*-butyl ete trong 3 giờ, được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa methyl *tert*-butyl ete.

Trong ví dụ 5h, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 12mL axetonitril ở 65°C . Dung dịch được làm nguội từ từ đến 5°C trong thời gian 4 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng D.

Trong ví dụ 5i, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 12mL tetrahydrofuran ở 65°C . Dung dịch được làm nguội từ từ đến 25°C trong thời gian 4 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa tetrahydrofuran.

Trong ví dụ 5j, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 12mL etanol, được hồi lưu trong 3 giờ, được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa etanol.

Trong ví dụ 5k, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 10mL decalin, được gia nhiệt ở 120°C trong 3 giờ, được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 90°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa decalin.

Trong ví dụ 5l, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 12,5mL methyl *iso*-butyl keton ở 65°C . Dung dịch được làm nguội đến khoảng 25°C trong thời gian 3 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô

trong tủ sấy chân không ở 90°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa metyl *iso*-butyl keton.

Trong ví dụ 5m, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 6mL mesitylen ở 120°C. Dung dịch thu được được làm nguội từ từ đến khoảng 25°C trong thời gian 4 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 90°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là hỗn hợp chứa các dạng A và B.

Trong ví dụ 5n, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 17mL toluen ở 90°C. Dung dịch thu được được làm nguội từ từ đến khoảng 25°C trong thời gian 4 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 90°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa toluen. Toluene dư được giữ lại trong sản phẩm sau khi làm khô trong 12 giờ tiếp trong các điều kiện làm khô nêu trên.

Trong ví dụ 5o, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 15mL điclorometan ở 25°C. Dung dịch thu được được làm nguội từ từ đến khoảng 5°C và được duy trì ở 5°C trong 30 phút. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng B.

Trong ví dụ 5p, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 10mL tetralin ở 120°C trong 3 giờ, được làm nguội từ từ đến khoảng 25°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 90°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là hỗn hợp chứa các dạng A và B.

Trong ví dụ 5q, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 9mL 1,4-dioxan ở 65°C. Dung dịch thu được được làm nguội từ từ đến khoảng 25°C trong 4 giờ và được duy trì ở 25°C trong 12 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối

8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa 1,4-đioxan.

Trong ví dụ 5r, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 7mL axit axetic ở 80°C . Dung dịch thu được được làm nguội từ từ đến khoảng 25°C trong 4 giờ và được duy trì ở 25°C trong 12 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng D.

Trong ví dụ 5s, 1g hợp chất 1 được hòa tan trong 7mL *iso*-propyl axetat ở 70°C . Dung dịch thu được được làm nguội từ từ đến khoảng 25°C trong 4 giờ và được duy trì ở 25°C trong 12 giờ. Tinh thể thu được được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng solvat chứa *iso*-propyl axetat.

Trong ví dụ 5t, 1g hợp chất 1 được tạo huyền phù trong 10mL *o*-xylen ở 100°C , được làm nguội đến khoảng 25°C , được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 90°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và $^1\text{H-NMR}$ chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là hỗn hợp chứa các dạng A và B.

Bảng 3

Nghiên cứu chuyển hóa dạng tinh thể sử dụng các dung môi khác nhau

Ví dụ số	Dung môi	Dạng đa hình thu được	DSC Nội nhiệt 1 ($^\circ\text{C}$)	DSC Nội nhiệt 2 ($^\circ\text{C}$)
5a	axeton	A	210,9	218,9
5b	metanol	A	209,9	218,7
5c	nước	A	212,1	218,7
5d	<i>n</i> -heptan	A	212,8	219,1
5e	etyl axetat	Solvat	210,8	218,6
5f	<i>iso</i> -propanol	Solvat	211,4	218,3
5g	metyl <i>tert</i> -butyl	Solvat	210,3	218,4

Ví dụ số	Dung môi	Dạng đa hình thu được	DSC Nội nhiệt 1 (°C)	DSC Nội nhiệt 2 (°C)
	ete			
5h	axetonitril	D	212,8	219,4
5i	Tetrahydrofuran	Solvat	210,5	218,6
5j	etanol	Solvat	208,2	218,7
5k	đecalin	Solvat	211,1	218,3
5l	metyl <i>iso</i> -butyl keton	Solvat	211,6	218,9
5m	mesitylen	A + B	211,8	218,4
5n	toluen	Solvat	210,6	218,8
5o	điclotetan	B	210,5	218,5
5p	tetralin	A+B	212,9	219,0
5q	1,4-đioxan	Solvat	210,8	218,9
5r	axit axetic	D	213,1	219,5
5s	<i>iso-propyl</i> axetat	Solvat	211,6	218,9
5t	<i>o</i> -xylen	A+B	212,0	218,6

Ví dụ điều chế 6

Điều chế dạng D của hợp chất 1

Dạng D của hợp chất 1 được điều chế bằng cách gia nhiệt Hợp chất 1 đã điều chế theo ví dụ điều chế 2 với axetonitril ở 65°C trong 5 phút. Dung dịch trong suốt thu được được làm nguội từ từ đến 5°C trong 4 giờ và được duy trì ở nhiệt độ này trong 12 giờ mà không di chuyển. Các tinh thể tạo ra được lọc và làm khô ở 65°C trong lò chân không (áp suất tuyệt đối 8kPa) trong 12 giờ. Nhận thấy rằng chất rắn đã tách ra rắn có duy nhất một phổ nhiễu xạ pXRD chứng tỏ rằng đây là dạng tinh thể phân biệt (dạng D).

Dạng D cũng được điều chế theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng axit axetic làm dung môi như được chứng minh bằng cách biểu hiện cùng một phổ pXRD. Cả hai mẫu kết tinh từ axetonitril và axit axetic cũng được phân tích bằng tinh thể đơn XRD như được mô tả trong ví dụ mô tả đặc điểm dưới đây.

Ví dụ điều chế 7

Độ ổn định của hỗn hợp chứa các dạng tinh thể A và B trong chế phẩm lỏng

Hỗn hợp các dạng A và dạng B của hợp chất 1 được điều chế như được mô tả trong ví dụ điều chế 2. Sự có mặt của cả hai dạng đa hình này được xác nhận bằng pXRD.

Chế phẩm huyền phù cô đặc X chứa hợp chất 1 chứa các dạng A và B đã trộn được điều chế. Các thành phần của chế phẩm X được đưa ra trong bảng dưới đây. Tất cả các thành phần được kết hợp theo trình tự như đã nêu trong bảng để thu được tổng lượng là 6,5g. Hỗn hợp chứa các thành phần kết hợp được nghiền bằng máy nghiền bi trong bình cầu 30 ml có lắp đầu đẩy có tốc độ biến thiên bằng cách sử dụng 14,3g hạt thủy tinh có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,0mm. Các chất trong bình cầu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút ở 4000 vòng/phút, tiếp đó là 13 phút ở 6000 vòng/phút. Chế phẩm thu được được đánh giá dưới kính hiển vi quang học (Leica, model DM LS) với độ phóng đại từ 400 đến 1000 lần để đánh giá tính đồng nhất, kích cỡ và hình dạng đa hình của các hạt chứa hợp chất 1 trong chế phẩm. Nhận thấy rằng các hạt này có hình dạng không đều và có khoảng kích cỡ hẹp nằm trong khoảng từ 3 đến 10 μ m. Mẫu được để yên trong khoảng 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó kiểm tra lại dưới kính hiển vi; nhận thấy rằng thu được tinh thể cubic lớn hơn có kích cỡ nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μ m. Ngoài ra, cụm tinh thể hình cây có chiều dài nằm trong khoảng từ 50 đến 200 μ m đã được tạo thành. Sự thay đổi về kích cỡ tinh thể và hình thái học góp phần tạo ra chế phẩm không mong muốn không ổn định, có thể tạo ra các tác dụng không mong muốn như hoạt chất bị lắng đọng hoặc tinh thể có kích cỡ lớn không tạo ra hiệu quả sinh học tối đa do diện tích bề mặt riêng của chúng bị giảm xuống.

Sau khi để yên trong tổng thời gian là 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, mẫu chế phẩm được đem nghiền lại trong 45 phút ở 6000 vòng/phút bằng cách sử dụng cùng một thiết bị và điều kiện như đã nêu trên. Quan sát dưới kính hiển vi cho thấy rằng các hạt chứa hợp chất 1 được phân tán tốt với kích cỡ nằm trong khoảng từ 3 đến 10 μ m. Mẫu này được chia nhỏ và bảo quản trong 14 ngày ở nhiệt độ

trong phòng và ở 54°C, một cách tương ứng. Việc tái kiểm tra hai mẫu bảo quản dưới kính hiển vi cho thấy rằng không có sự phát triển của tinh thể hoặc thay đổi về hình thái ở nhiệt độ bảo quản này, chứng tỏ rằng tinh thể có sự ổn định tốt về cỡ hạt trong chế phẩm. Nồng độ của hợp chất 1 trong các mẫu bảo quản ở nhiệt độ trong phòng và ở 54°C được xác định bằng HPLC lần lượt bằng 49,7% khối lượng và 51,2% khối lượng, chứng tỏ rằng nó có độ ổn định hóa học tốt trong chế phẩm.

Để xác định dạng tinh thể của hợp chất 1 trong mẫu chế phẩm đã nghiên cứu lại sau khi tinh thể phát triển, hợp chất 1 được tách ra khỏi chế phẩm như sau. Một phần chế phẩm (0,72 gam) được ly tâm trong ống ly tâm 1,5ml trong 6 vòng, mỗi vòng 30 phút. Sau mỗi lần ly tâm, dịch nổi trên bề mặt được loại bỏ, thay bằng nước khử ion và các thành phần trong ống được trộn đều. Sau vòng ly tâm cuối cùng, dịch nổi trên bề mặt được bỏ đi và các chất rắn được làm khô ở 40°C trong khoảng 70 giờ. Phân tích bằng pXRD và DSC chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng đa hình tinh khiết A.

Ví dụ chế phẩm X

<u>Thành phần</u>	<u>Nồng độ (% khối lượng)</u>
nước	40,15
silicon	0,3
gôm xanthan	0,2
đất sét atapulgit	0,5
thuốc diệt sinh vật	0,05
propylen glycol	1,5
glyxerol	3,0
copolyme metylmetacrylat etoxylat hóa	3,0
copolyme khối etylen oxit/propylen oxit và rượu được etoxylat hóa	2,0
các dạng A và B của hợp chất 1	49,3

Ví dụ điều chế 8

Điều chế và tách 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua

Nạp toluen (50mL), *N*-formyl piperidin (0,177 g, 1,6mmol) và thionyl clorua (3,37 g, 27,8mmol) ở 23-25°C trong điều kiện khí nitơ vào bình đáy tròn bốn cổ dung tích 250mL. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt tới 82°C trong thời gian 20 phút và bổ sung từng phần vào axit 8-clo-6-(triflometyl)imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxylic (5,0g, 18,6mmol) trong thời gian 25 phút. Bổ sung tiếp toluen (25mL). Trong quá trình bổ sung axit, hỗn hợp phản ứng chuyển từ huyền phù sang dung dịch màu xanh lá cây xám giải phóng ra khí HCl. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới 90°C và được khuấy trong 90 phút và quá trình phản ứng được kiểm tra bằng HPLC (0,5mL hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 3mL metanol và được phân tích để tạo ra clorua axit dưới dạng metyl este tương ứng của nó). Sau 90 phút, phân tích HPLC (230 nm) cho thấy rằng nồng độ axit chưa phản ứng bằng 0,32 A% và metyl este bằng 99,24 A%. Hỗn hợp phản ứng thu được được chưng cất ở khoảng 109°C (nhiệt độ hỗn hợp) ở áp suất khí quyển trong thời gian 30 phút để loại bỏ hỗn hợp toluen-thionyl clorua (khoảng 50mL). Trong quá trình chưng cất, hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu nâu sẫm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội từ từ đến 30°C trong thời gian 30 phút và mẫu được phân tích bằng HPLC. Phân tích HPLC (ở 230 nm) cho thấy rằng lượng axit chưa phản ứng khoảng 0,33% và tạo ra được metyl este với lượng khoảng 99,12%. Clorua axit như nêu ở đề mục được làm khô hoàn toàn ở 50°C trong 30 phút trong chân không dưới dòng nitơ, để loại bỏ toluen dư và được phân tích bằng HPLC và ¹H NMR. Clorua axit như nêu ở đề mục được phân lập dưới dạng chất rắn màu xám (6,5g). Độ tinh khiết HPLC (230 nm) bằng 95,60% AP (dưới dạng metyl este).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ví dụ mô tả đặc điểm 1

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột đối với hợp chất 1 có dạng A

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được sử dụng để xác định pha tinh thể của các mẫu khác nhau của hợp chất 1. Dữ liệu thu được bằng nhiễu xạ kế tự động trên mẫu bột Philip X'PERT, Model 3040. Nhiễu xạ kế được lắp dao cắt chống tán xạ và phân kỳ biến thiên tự động, bộ dò X'Celerator RTMS, và thiết bị lọc Ni. Bức xạ là Cu-K(alpha) (45kV, 40mA). Dữ liệu được thu thập ở nhiệt độ trong phòng từ 3 đến 50 độ 2-teta bằng cách sử dụng máy quét liên tục với cỡ bước tương đương 0,02 độ và thời gian đếm bằng 320 giây/bước ở dạng hình teta-teta. Các mẫu được nghiền bằng cối và chày mã nã nếu cần và được điều chế trên vòng kẹp mẫu bằng silic đioxit có đế thấp dưới dạng lớp mỏng của nguyên liệu bột. Phần mềm MDI/Jade phiên bản 9.1 được sử dụng trên cơ sở dữ liệu phổ nhiễu xạ PDF4+ 2008 của Ủy ban Quốc tế để xác định pha. Điểm cao nhất của nhiễu xạ tia X Cu-K(alpha1) đối với dạng A của hợp chất 1 được tính toán bằng cách sử dụng quy tắc thông thường MDI/Jade "Tim đỉnh" và được liệt kê trong bảng 4.

Bảng 4

Điểm cao nhất tia X 2 θ (tính theo độ) đối với dạng A của hợp chất 1

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
11,651	21,026	25,973	30,652	36,967	42,451	47,813
12,854	21,543	26,490	31,905	37,703	42,935	48,167
13,705	23,097	27,308	32,657	37,956	43,538	48,648
14,056	23,582	27,611	33,042	38,607	44,089	49,118
15,426	24,285	27,995	34,629	38,992	44,740	49,502
18,286	24,584	29,131	35,028	39,875	45,926	
18,836	24,954	29,764	35,614	40,443	46,644	
19,789	25,604	30,367	35,982	41,632	47,279	

Ví dụ mô tả đặc điểm 2

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng đối với hợp chất 1 có dạng B

Phổ nhiễu xạ trên mẫu bột mô phỏng được tính toán từ các thông số nguyên tử và ô đơn vị đã xác định được từ cấu trúc đơn tinh thể của dạng B của hợp chất 1. Điều này dựa trên cơ sở dữ liệu được thu thập ở -100°C . Phổ tia X được tính toán bằng cách sử dụng chương trình Cambridge Mercury với bước sóng Cu ($0,154056\text{ nm}$), 2-teta nằm trong khoảng từ 3 đến 50 độ và cỡ bước bằng 0,02 độ. Các vị trí đỉnh được chọn từ mẫu đã tính toán bằng cách sử dụng Phần mềm MDI/Jade phiên bản 9. Điểm cao nhất của nhiễu xạ tia X Cu-K(alpha) đối với dạng B của hợp chất 1 được tính toán bằng cách sử dụng quy tắc thông thường MDI/Jade “Tìm đỉnh” và được nêu trong bảng 5.

Bảng 5

Điểm cao nhất tia X 2θ (tính theo độ) đối với dạng B của hợp chất 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7,998	15,259	20,999	27,283	32,382	37,442	43,139
8,362	15,778	21,880	27,581	32,758	37,903	43,478
9,460	16,038	22,718	28,242	32,961	38,340	44,259
10,417	16,341	23,082	28,642	33,342	38,537	45,199
10,938	16,603	23,341	29,139	33,943	39,340	45,438
11,997	17,219	23,979	29,657	34,400	39,742	46,102
12,339	18,120	24,583	30,177	34,683	39,942	46,399
12,738	18,683	24,822	30,520	35,161	40,241	47,100
13,083	18,981	25,060	30,921	35,358	41,001	48,120
14,020	19,502	25,978	31,479	36,040	42,559	49,097
14,443	20,320	26,519	31,958	36,463	42,782	

Ví dụ mô tả đặc điểm 3

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng đối với hợp chất 1 có dạng C

Phổ nhiễu xạ trên mẫu bột mô phỏng được tính toán từ các thông số nguyên tử và ô đơn vị đã xác định được từ cấu trúc đơn tinh thể của dạng C của hợp chất

1. Điều này dựa trên cơ sở dữ liệu được thu thập ở -100°C . Phổ tia X được tính toán bằng cách sử dụng chương trình Cambridge Mercury với bước sóng Cu ($0,154056\text{ nm}$), 2-teta nằm trong khoảng từ 3 đến 50 độ và cỡ bước bằng 0,02 độ. Các vị trí đỉnh được chọn từ mẫu đã tính toán bằng cách sử dụng phần mềm MDI/Jade phiên bản 9. Điểm cao nhất của nhiễu xạ tia X Cu-K(alpha1) đối với dạng C của hợp chất 1 được tính toán bằng cách sử dụng quy tắc thông thường MDI/Jade “Tìm đỉnh” và được nêu trong bảng 6.

Bảng 6

Điểm cao nhất tia X 2θ (tính theo độ) đối với dạng C của hợp chất 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6,181	15,442	20,760	25,837	31,279	36,920	42,080
7,222	15,777	21,161	26,300	31,878	37,480	42,662
7,603	16,423	21,585	26,557	32,499	37,719	43,141
8,363	16,859	22,120	27,160	33,061	38,239	44,44
8,657	17,360	22,420	27,520	33,479	38,457	44,899
9,377	17,697	22,996	28,180	33,737	38,956	45,141
11,860	18,340	23,542	28,661	34,418	39,378	46,300
12,421	18,583	23,880	29,281	34,662	39,601	47,319
13,041	19,098	24,379	29,579	35,541	40,360	47,639
13,583	19,420	24,701	30,001	35,961	41,059	48,239
14,479	19,899	25,181	30,502	36,239	41,640	48,825
15,041	20,360	25,622	30,761	36,618	41,861	

Ví dụ mô tả đặc điểm 4

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột mô phỏng đối với hợp chất 1 có dạng D

Phổ nhiễu xạ trên mẫu bột mô phỏng được tính toán từ các thông số nguyên tử và ô đơn vị đã xác định được từ cấu trúc đơn tinh thể của dạng D của hợp chất 1. Điều này dựa trên cơ sở dữ liệu được thu thập ở -100°C . Phổ tia X được tính toán bằng cách sử dụng chương trình Cambridge Mercury với bước sóng Cu ($0,154056\text{ nm}$), 2-teta nằm trong khoảng từ 3 đến 50 độ và cỡ bước bằng 0,02 độ. Các vị trí đỉnh được chọn từ mẫu đã tính toán bằng cách sử dụng phần mềm

MDI/Jade phiên bản 9. Điểm cao nhất của nhiễu xạ tia X Cu-K(alpha1) đối với dạng D của hợp chất 1 được tính toán bằng cách sử dụng quy tắc thông thường MDI/Jade “Tìm đỉnh” và được nêu trong bảng 7.

Bảng 7

Điểm cao nhất tia X 2 θ (tính theo độ) đối với dạng D của hợp chất 1

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
5,981	16,160	24,099	28,717	32,343	37,858	46,103
10,342	17,821	24,679	28,921	32,658	39,200	46,420
11,641	18,001	25,121	29,162	33,060	39,521	47,980
12,263	18,478	25,279	29,516	33,442	40,160	48,797
12,520	19,320	25,682	29,801	34,420	40,461	
14,598	20,778	26,120	29,943	35,421	41,160	
14,840	21,281	26,922	30,143	36,683	41,556	
15,378	22,583	27,497	31,219	37,023	42,641	
15,620	23,320	28,460	31,600	37,383	43,620	

Ví dụ mô tả đặc điểm 5

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột đối với hợp chất 1 có dạng TS

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được sử dụng để mô tả đặc điểm dạng đa hình toluen solvat (dạng TS) của hợp chất 1. Dữ liệu thu được bằng nhiễu xạ kế tự động trên mẫu bột Philip X'PERT, Model 3040. Nhiễu xạ kế được lắp với dao cắt chống tán xạ và phân kỳ biến thiên tự động, bộ dò X'Celerator RTMS, và thiết bị lọc Ni. Bức xạ là Cu-K(alpha) (45kV, 40mA). Dữ liệu được thu thập ở nhiệt độ trong phòng từ 2-teta nằm trong khoảng từ 3 đến 50 độ bằng cách sử dụng máy quét liên tục với cỡ bước tương đương 0,02 độ và thời gian đếm bằng 320 giây/bước ở dạng hình teta-teta. Các mẫu được nghiền nhẹ bằng cối và chày mã nã nếu cần và được điều chế trên vòng kẹp mẫu bằng silicon có đế thấp dưới dạng lớp mỏng của nguyên liệu bột. Phần mềm MDI/Jade phiên bản 9.1 được sử dụng trên cơ sở dữ liệu PDF+ 2008 của Ủy bản quốc tế để xác định pha. Điểm cao nhất của nhiễu xạ tia X Cu-K(alpha1) đối với dạng TS của hợp chất 1 được tính

toán bằng cách sử dụng quy tắc thông thường MDI/Jade “Tìm đỉnh” và được nêu trong bảng 8.

Bảng 8

Điểm cao nhất tia X 2θ (tính theo độ) đối với dạng TS của hợp chất 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6,889	14,508	18,603	24,451	32,222	36,906	42,015
8,608	14,908	19,053	25,672	32,671	37,452	43,869
9,997	15,728	20,325	26,942	33,561	38,323	45,173
11,433	16,481	21,643	27,945	33,994	39,057	46,092
12,871	16,998	22,429	28,913	34,528	40,711	47,514
13,606	17,433	23,316	30,951	36,114	41,548	48,148

Ví dụ mô tả đặc điểm 6

Phổ nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn đối với dạng A của hợp chất 1

Tinh thể đơn đối với dạng A thích hợp được tạo ra từ quá trình bay hơi chậm metanol. Khối không màu không đều có các kích thước khoảng 0,10 x 0,10 x 0,04mm được chọn để thu thập dữ liệu và được nối trên vòng polyme. Dữ liệu tinh thể đơn được thu thập bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform với bộ dò Apex-II. Nhiễu xạ kế được lắp máy ghi sắc chùm tia tới bằng cách sử dụng bức xạ Mo-K α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) và ống chuẩn trực monocap. Các tinh thể được làm lạnh trong dòng nitơ -100°C trong quá trình thu thập tài liệu.

Dữ liệu được chỉ ra và tập hợp lại bằng cách sử dụng bộ chương trình Apex-II bao gồm Sainplus và SADABS. Các thông số ô đơn vị tam tà được xác định là: $a = 8,483(3)\text{\AA}$, $b = 10,004(3)\text{\AA}$, $c = 11,638(4)\text{\AA}$, $\alpha = 86,690(5)^\circ$, $\beta = 87,984(5)^\circ$, $\gamma = 65,114(4)^\circ$, thể tích = $894,4(5)\text{\AA}^3$. Nhóm không gian được xác định là P-1. Phân tử lượng bằng 468,23g/mol nhằm đưa ra khối lượng riêng được tính toán $1,739\text{g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,54\text{mm}^{-1}$ đối với $Z = 2$. Việc giảm dữ liệu dẫn tới 3684 dữ liệu đơn nhất từ khoảng hai-teta = từ 3,50 đến $53,12^\circ$. Quá trình hòa tan và tinh chế cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl với việc tinh chế dựa trên cơ sở F^2 với các yếu tố tán xạ từ các Bảng Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các thống kê tinh chế cuối cùng bao gồm tỷ số dữ

liệu/thông số = 13,90, mức độ phù hợp trên $F^2 = 1,02$, R biểu thị $[I > 4\sigma(I)]$ $R1 = 0,0506$, $wR2 = 0,0977$, R biểu thị (toàn bộ dữ liệu) $R1 = 0,0951$, $wR2 = 0,1141$, đỉnh và lỗ khác biệt lớn nhất = 0,310 và -0,379 e/Å³. Tọa độ phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương được đưa ra trong các Bảng 9 và 10. $U(eq)$ đã được xác định bằng một phần ba vết của tenxơ trực giao U_{ij} . độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 9

Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương ($\text{Å}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng A

Nguyên tử	x	y	z	$U(eq)$
Cl(1)	-561(1)	-1094(1)	6924(1)	43(1)
Cl(2)	2856(2)	1915(1)	10437(1)	62(1)
S(1)	4552(1)	2760(1)	8088(1)	32(1)
F(1)	-6506(2)	2428(2)	4590(2)	44(1)
F(2)	-5576(3)	3508(2)	3277(2)	49(1)
F(3)	-4749(3)	1156(2)	3306(2)	54(1)
O(1)	1474(3)	4766(2)	6746(2)	37(1)
O(2)	5691(3)	1379(3)	8579(2)	49(1)
O(3)	5180(3)	3493(3)	7231(2)	45(1)
N(1)	2988(3)	2445(3)	7517(2)	30(1)
N(2)	403(3)	1635(3)	6768(2)	30(1)
N(4)	-1720(3)	2916(3)	5502(2)	26(1)
C(1)	1618(4)	3510(4)	6917(3)	29(1)
C(2)	373(4)	2995(3)	6476(3)	27(1)
C(3)	-911(4)	3799(4)	5719(3)	28(1)
C(5)	-891(4)	1609(3)	6177(3)	27(1)
C(6)	-1524(4)	513(3)	6103(3)	30(1)
C(7)	-2841(4)	743(4)	5388(3)	32(1)
C(8)	-3613(4)	2086(4)	4711(3)	29(1)
C(9)	-3054(4)	3157(4)	4776(3)	30(1)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(10)	-5083(4)	2298(4)	3966(3)	36(1)
C(11)	3454(4)	4034(3)	9144(3)	26(1)
C(12)	2725(4)	3667(4)	10134(3)	36(1)
C(13)	1858(5)	4738(5)	10897(3)	51(1)
C(14)	1684(5)	6159(5)	10692(4)	56(1)
C(15)	2388(4)	6525(4)	9708(4)	44(1)
C(16)	3282(4)	5461(3)	8930(3)	33(1)
O(4)	2424(7)	7917(6)	9159(6)	46(2)
C(17)	1161(9)	9199(8)	9661(7)	50(2)
O(4')	2039(6)	7914(5)	9778(5)	39(2)
C(17')	2858(9)	8429(8)	8874(6)	40(2)

Bảng 10

Thông số tọa độ hydro ($\times 10^4$) và thông số thể đẳng hướng ($A^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng A

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H(3A)	-1180	4749	5415	34
H(7A)	-3248	18	5337	38
H(9A)	-3563	4037	4338	36
H(13A)	1379	4498	11565	61
H(14A)	1090	6873	11219	67
H(16A)	3765	5705	8266	39
H(1)	3010(40)	1620(40)	7630(30)	26(9)
H(17A)	1226	10061	9297	75
H(17B)	1380	9161	10469	75
H(17C)	23	9242	9556	75
H(17D)	2567	9456	8956	61
H(17E)	2461	8300	8144	61
H(17F)	4095	7877	8916	61

Ví dụ mô tả đặc điểm 7

Phổ nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn đối với dạng B của hợp chất 1

Tinh thể đơn của dạng B của hợp chất 1 thích hợp được tạo ra từ quá trình thăng hoa gradien nhiệt ở 160°C. Lăng trụ không màu có các kích thước bằng khoảng 0,40 x 0,26 x 0,13mm được chọn để thu thập dữ liệu và được nối vào vòng polyme. Dữ liệu tinh thể đơn được thu thập bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform với bộ dò Apex-II. Nhiễu xạ kế được lắp với máy ghi sắc chùm tia tới bằng cách sử dụng bức xạ Mo-K α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) và ống chuẩn trực monocap. Các tinh thể được làm lạnh trong dòng nitơ -100°C trong quá trình thu thập tài liệu.

Dữ liệu được chỉ ra và tập hợp lại bằng cách sử dụng bộ chương trình Apex-II bao gồm Sainplus và SADABS. Các thông số ô đơn vị tam tà được xác định là: $a = 11,6429(17)\text{\AA}$, $b = 12,0937(17)\text{\AA}$, $c = 14,859(2)\text{\AA}$, $\alpha = 109,171(2)^\circ$, $\beta = 92,359(2)^\circ$, $\gamma = 106,342(2)^\circ$, thể tích = $1875,6(5)\text{\AA}^3$. Nhóm không gian được xác định là P-1. Phân tử lượng bằng 468,23 g/mol nên khối lượng riêng được tính toán bằng $1,658\text{ g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,52\text{ mm}^{-1}$ đối với $Z = 4$. Việc giảm dữ liệu thu được 8320 dữ liệu đơn nhất từ khoảng hai-teta = 2,94 tới 54,50°. Hòa tan và tinh chế cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl với việc tinh chế dựa trên cơ sở F^2 với các yếu tố tán xạ từ Int. Tab. Vol C Bảng 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các thống kê về việc tinh chế cuối cùng bao gồm tỷ số dữ liệu/thông số = 13,80, mức độ phù hợp trên $F^2 = 1,06$, R biểu thị [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0,0446$, $wR2 = 0,1012$, R biểu thị (toàn bộ dữ liệu) $R1 = 0,0732$, $wR2 = 0,1120$, đỉnh khác biệt lớn nhất và lỗ = 0,354 và -0,453 e/ \AA^3 . Tọa độ phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương được đưa ra trong các Bảng 11 và 12. $U(\text{eq})$ đã được xác định là bằng một phân ba vết tenxơ trực giao U_{ij} . Độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 11

Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng B

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
Cl(1)	9215(1)	2511(1)	5201(1)	40(1)
Cl(2)	12637(1)	398(1)	6790(1)	43(1)
Cl(21)	9857(1)	8175(1)	2427(1)	56(1)
Cl(22)	7769(1)	1721(1)	1632(1)	46(1)
S(1)	14843(1)	2991(1)	7570(1)	27(1)
S(21)	5885(1)	3011(1)	2823(1)	29(1)
F(1)	11222(2)	5634(2)	2620(1)	51(1)
F(2)	9386(2)	5058(2)	2883(1)	47(1)
F(3)	10074(2)	3794(2)	1859(1)	50(1)
F(21)	9708(2)	8703(2)	-1033(2)	50(1)
F(22)	8228(2)	9345(2)	-592(1)	51(1)
F(23)	7908(2)	7651(2)	-1780(1)	50(1)
O(1)	15222(2)	3594(2)	5823(1)	32(1)
O(2)	15978(2)	3936(2)	7792(1)	33(1)
O(3)	14209(2)	2833(2)	8341(1)	35(1)
O(4)	17604(2)	649(2)	6058(2)	40(1)
O(21)	4965(2)	3179(2)	983(1)	33(1)
O(22)	4817(2)	3289(2)	3094(2)	37(1)
O(23)	6841(2)	3215(2)	3546(1)	36(1)
O(24)	2664(2)	-1058(2)	1334(2)	41(1)
N(1)	13905(3)	3245(2)	6861(2)	28(1)
N(2)	12055(2)	3283(2)	5595(2)	27(1)
N(4)	12302(2)	4104(2)	4441(2)	26(1)
N(21)	6521(3)	3877(2)	2211(2)	30(1)
N(22)	7666(2)	5770(2)	1618(2)	29(1)
N(24)	7309(2)	5998(2)	203(2)	26(1)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(1)	14219(3)	3510(2)	6049(2)	25(1)
C(2)	13250(3)	3662(2)	5486(2)	25(1)
C(3)	13421(3)	4156(3)	4779(2)	27(1)
C(5)	11482(3)	3544(2)	4942(2)	26(1)
C(6)	10240(3)	3303(3)	4650(2)	29(1)
C(7)	9881(3)	3673(3)	3946(2)	32(1)
C(8)	10766(3)	4306(3)	3503(2)	30(1)
C(9)	11950(3)	4518(3)	3741(2)	29(1)
C(10)	10365(3)	4704(3)	2724(2)	35(1)
C(11)	15046(3)	1589(2)	6871(2)	26(1)
C(12)	14097(3)	475(3)	6557(2)	32(1)
C(13)	14335(3)	-598(3)	6047(2)	34(1)
C(14)	15493(3)	-580(3)	5873(2)	34(1)
C(15)	16435(3)	522(3)	6182(2)	30(1)
C(16)	16193(3)	1609(3)	6679(2)	29(1)
C(17)	17922(4)	-453(3)	5647(3)	46(1)
C(21)	5955(3)	3886(2)	1383(2)	28(1)
C(22)	6678(3)	4840(2)	1042(2)	26(1)
C(23)	6447(3)	4944(3)	175(2)	28(1)
C(25)	8026(3)	6471(3)	1101(2)	28(1)
C(26)	8967(3)	7601(3)	1327(2)	34(1)
C(27)	9146(3)	8181(3)	676(2)	36(1)
C(28)	8374(3)	7646(3)	-225(2)	31(1)
C(29)	7485(3)	6573(3)	-461(2)	28(1)
C(30)	8560(3)	8321(3)	-914(2)	36(1)
C(31)	5448(3)	1474(2)	2009(2)	26(1)
C(32)	6258(3)	918(3)	1535(2)	30(1)
C(33)	5848(3)	-318(3)	975(2)	36(1)
C(34)	4655(3)	-1007(3)	883(2)	34(1)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(35)	3848(3)	-459(3)	1359(2)	30(1)
C(36)	4245(3)	794(3)	1904(2)	29(1)
C(37)	2241(4)	-2352(3)	810(3)	52(1)

Bảng 12

Thông số tọa độ hydro ($x \cdot 10^4$) và thông số thể đẳng hướng ($A^2 \cdot 10^3$)
 đối với hợp chất 1 có dạng B

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H(1)	13230(30)	3160(20)	6978(18)	10(7)
H(3)	14080(30)	4460(30)	4550(20)	24(8)
H(7)	9040(30)	3560(30)	3780(20)	44(10)
H(9)	12600(20)	4960(20)	3477(18)	16(7)
H(13)	13680(30)	-1300(30)	5870(20)	28(8)
H(14)	15620(30)	-1310(30)	5560(20)	50(10)
H(16)	16810(30)	2340(30)	6860(20)	29(8)
H(17)	18850(40)	-150(30)	5690(20)	47(10)
H(17A)	17470(30)	-980(30)	5000(30)	47(10)
H(17B)	17690(30)	-990(30)	6000(30)	49(10)
H(21)	7250(30)	4290(30)	2360(30)	50(11)
H(23)	5860(30)	4480(20)	-310(20)	21(7)
H(27)	9760(30)	8870(30)	810(20)	45(10)
H(29)	6950(30)	6140(30)	-1030(20)	36(9)
H(33)	6400(30)	-650(30)	670(20)	43(10)
H(34)	4340(30)	-1920(30)	500(20)	46(9)
H(36)	3700(30)	1180(30)	2210(20)	32(8)
H(37)	1360(40)	-2660(30)	890(30)	60(12)
H(37A)	2670(30)	-2750(30)	1070(30)	50(11)
H(37B)	2260(40)	-2520(40)	100(30)	75(13)

Ví dụ mô tả đặc điểm 8

Phổ nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn đối với dạng C của hợp chất 1

Tinh thể đơn của dạng C của hợp chất 1 thích hợp được tạo ra từ quá trình thăng hoa gradien nhiệt ở 160°C. Tấm hình tam giác không màu có các kích thước bằng khoảng 0,13 x 0,13 x 0,06mm được chọn để thu thập dữ liệu và được nối trên vòng polyme. Dữ liệu tinh thể đơn được thu thập bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform với bộ dò Apex-II. Nhiễu xạ kế được lắp máy ghi sắc chùm tia tới bằng cách sử dụng bức xạ Mo-K α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) và ống chuẩn trực monocap. Các tinh thể được làm lạnh trong dòng nitơ ở 100°C trong quá trình thu thập tài liệu.

Dữ liệu được chỉ ra và tập hợp lại bằng cách sử dụng bộ chương trình Apex-II bao gồm Sainplus và SADABS. Các thông số ô đơn vị tam tà được xác định là: $a = 11,816(4)\text{\AA}$, $b = 15,036(5)\text{\AA}$, $c = 21,625(8)\text{\AA}$, $\alpha = 92,255(6)^\circ$, $\beta = 92,597(5)^\circ$, $\gamma = 107,947(5)^\circ$, thể tích = $3646(2)\text{\AA}^3$. Nhóm không gian được xác định là P-1. Phân tử lượng bằng 468,23 g/mol nên khối lượng riêng được tính toán bằng $1,706\text{ g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,53\text{mm}^{-1}$ đối với $Z = 8$. Việc giảm dữ liệu thu được 11680 dữ liệu đơn nhất từ khoảng hai-teta = 3,62 đến 48,48°. Hòa tan và tinh chế cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl với việc tinh chế dựa trên cơ sở F^2 với các yếu tố tán xạ từ các Bảng Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các thống kê tinh chế cuối cùng bao gồm tỷ số dữ liệu/thông số = 11,13, mức độ phù hợp trên $F^2 = 0,97$, R biểu thị [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0,0595$, $wR2 = 0,1201$, R biểu thị (toàn bộ dữ liệu) $R1 = 0,1454$, $wR2 = 0,1546$, đỉnh khác biệt lớn nhất và lỗ = 0,890 và -0,357 e/ \AA^3 . Tọa độ phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương được đưa ra trong các Bảng 13 và 14. $U(\text{eq})$ được xác định bằng một phân ba vết tenxơ trực giao U_{ij} . độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 13

Thông số tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương ($A^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng C

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
Cl(1)	6400(1)	6726(1)	286(1)	44(1)
Cl(2)	8884(2)	9826(1)	2927(1)	60(1)
Cl(21)	4766(2)	4474(1)	1777(1)	64(1)
Cl(22)	3672(1)	5663(1)	-310(1)	47(1)
Cl(41)	-1571(2)	8384(1)	4287(1)	51(1)
Cl(42)	-2104(1)	5101(1)	2310(1)	50(1)
Cl(61)	-2362(1)	7296(1)	2514(1)	44(1)
Cl(62)	1367(1)	9154(1)	5072(1)	44(1)
S(1)	6067(1)	9674(1)	2720(1)	36(1)
S(21)	2573(2)	7356(1)	33(1)	40(1)
S(41)	750(1)	5488(1)	2654(1)	35(1)
S(61)	2152(1)	7311(1)	4686(1)	36(1)
F(1)	6635(4)	9361(3)	-1935(2)	67(1)
F(2)	7359(4)	8227(4)	-1897(2)	94(2)
F(3)	5493(4)	7950(3)	-2006(2)	76(1)
F(21)	5541(3)	6625(3)	4390(2)	62(1)
F(22)	4429(4)	5213(3)	4307(2)	70(1)
F(23)	6251(3)	5541(3)	4114(2)	62(1)
F(41)	-2215(4)	7759(3)	6688(2)	74(1)
F(42)	-3901(4)	6885(3)	6346(2)	69(1)
F(43)	-2665(3)	6280(3)	6762(2)	59(1)
F(61)	-721(3)	8196(3)	192(2)	66(1)
F(62)	749(3)	9422(3)	416(2)	56(1)
F(63)	-1022(3)	9418(3)	586(2)	64(1)
O(1)	6083(4)	10736(3)	1590(2)	42(1)
O(2)	6210(3)	8915(3)	3055(2)	38(1)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
O(3)	4969(4)	9858(3)	2708(2)	45(1)
O(4)	7499(5)	13124(3)	3513(2)	67(2)
O(21)	3416(4)	8404(3)	1265(2)	42(1)
O(22)	1805(4)	7893(3)	142(2)	48(1)
O(23)	3604(4)	7755(3)	-300(2)	50(1)
O(24)	-1363(4)	5143(3)	-928(2)	44(1)
O(41)	56(3)	4553(3)	3832(2)	35(1)
O(42)	780(4)	6183(3)	2224(2)	40(1)
O(43)	1826(3)	5342(3)	2871(2)	41(1)
O(44)	186(4)	2227(3)	1824(2)	57(1)
O(61)	3329(4)	8208(3)	3584(2)	36(1)
O(62)	2817(4)	6711(3)	4507(2)	42(1)
O(63)	1163(4)	6960(3)	5056(2)	43(1)
O(64)	6113(3)	8915(3)	5767(2)	39(1)
N(1)	6349(4)	9441(3)	2002(2)	34(1)
N(2)	6290(4)	8632(3)	838(2)	30(1)
N(4)	6322(4)	9259(3)	-80(2)	32(1)
N(21)	2965(5)	7016(4)	698(2)	44(1)
N(22)	4007(4)	6278(3)	1604(2)	32(1)
N(24)	4376(4)	6743(3)	2608(2)	31(1)
N(41)	77(4)	5774(3)	3242(2)	31(1)
N(42)	-936(4)	6537(3)	4124(2)	30(1)
N(44)	-1560(4)	6033(3)	5037(2)	30(1)
N(61)	1602(4)	7655(3)	4062(2)	31(1)
N(62)	310(4)	7796(3)	2988(2)	31(1)
N(64)	1005(4)	8472(3)	2118(2)	31(1)
C(1)	6214(5)	9972(4)	1521(3)	32(2)
C(2)	6259(5)	9528(4)	907(3)	32(2)
C(3)	6282(5)	9940(4)	356(3)	32(2)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(5)	6318(5)	8484(4)	238(3)	27(1)
C(6)	6379(5)	7676(4)	-107(3)	33(2)
C(7)	6438(5)	7708(5)	-735(3)	39(2)
C(8)	6424(5)	8527(4)	-1034(3)	33(2)
C(9)	6356(5)	9295(5)	-712(3)	37(2)
C(10)	6495(6)	8534(6)	-1718(3)	49(2)
C(11)	7193(6)	10723(4)	2970(3)	37(2)
C(12)	8367(6)	10756(5)	3083(3)	43(2)
C(13)	9183(7)	11568(5)	3341(3)	57(2)
C(14)	8865(7)	12324(6)	3481(3)	57(2)
C(15)	7713(8)	12321(4)	3363(3)	50(2)
C(16)	6822(6)	11500(5)	3092(3)	43(2)
C(17)	6329(6)	13094(5)	3426(3)	53(2)
C(21)	3414(5)	7600(5)	1228(3)	36(2)
C(22)	3792(5)	7111(4)	1715(3)	29(1)
C(23)	4033(5)	7411(4)	2331(3)	32(2)
C(25)	4359(5)	6064(4)	2150(3)	31(2)
C(26)	4720(5)	5308(4)	2339(3)	37(2)
C(27)	5029(5)	5238(4)	2929(3)	41(2)
C(28)	5002(5)	5950(4)	3385(3)	36(2)
C(29)	4684(5)	6676(4)	3223(3)	33(2)
C(30)	5306(6)	5831(5)	4046(3)	47(2)
C(31)	1724(5)	6269(4)	-327(2)	31(2)
C(32)	2190(5)	5557(4)	-485(3)	32(2)
C(33)	1468(5)	4728(4)	-763(3)	35(2)
C(34)	287(6)	4623(5)	-906(3)	39(2)
C(35)	-183(5)	5331(4)	-768(3)	32(2)
C(36)	520(5)	6151(4)	-474(3)	35(2)
C(37)	-1866(5)	5879(5)	-836(3)	46(2)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(41)	-203(5)	5260(5)	3757(3)	30(1)
C(42)	-807(5)	5681(4)	4205(3)	28(1)
C(43)	-1190(5)	5346(4)	4760(3)	29(1)
C(45)	-1403(5)	6733(4)	4634(3)	28(1)
C(46)	-1717(5)	7546(4)	4813(3)	34(2)
C(47)	-2170(5)	7599(4)	5372(3)	35(2)
C(48)	-2279(5)	6860(4)	5776(3)	33(2)
C(49)	-1989(5)	6085(5)	5617(3)	37(2)
C(50)	-2770(6)	6933(5)	6392(3)	46(2)
C(51)	-230(5)	4393(4)	2346(2)	30(2)
C(52)	-1440(5)	4251(4)	2185(3)	34(2)
C(53)	-2098(6)	3397(5)	1914(3)	41(2)
C(54)	-1611(6)	2699(5)	1789(3)	45(2)
C(55)	-419(6)	2850(4)	1936(3)	40(2)
C(56)	264(5)	3695(4)	2224(3)	35(2)
C(57)	-450(7)	1370(5)	1493(4)	73(2)
C(61)	2255(6)	8011(4)	3571(3)	28(1)
C(62)	1538(5)	8145(4)	3029(3)	31(2)
C(63)	1978(5)	8563(4)	2509(3)	31(2)
C(65)	10(5)	8010(4)	2430(3)	25(1)
C(66)	-1125(5)	7837(4)	2120(3)	28(1)
C(67)	-1205(5)	8116(4)	1546(3)	32(2)
C(68)	-167(5)	8584(4)	1243(3)	36(2)
C(69)	919(5)	8758(5)	1529(3)	37(2)
C(70)	-276(6)	8904(5)	615(3)	45(2)
C(71)	3137(5)	8336(4)	5069(2)	28(1)
C(72)	2789(5)	9102(4)	5244(3)	30(2)
C(73)	3582(5)	9836(4)	5586(2)	31(2)
C(74)	4710(5)	9801(4)	5765(2)	32(2)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(75)	5043(5)	9037(4)	5603(3)	29(1)
C(76)	4259(5)	8300(4)	5236(2)	29(1)
C(77)	6895(5)	9597(4)	6204(3)	42(2)

Bảng 14

Thông số tọa độ hydro ($\times 10^4$) và thông số thể đẳng hướng ($\text{Å}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng C

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H(1A)	6596	8954	1925	41
H(21A)	2885	6417	723	53
H(41A)	-119	6292	3227	38
H(61A)	840	7608	4042	37
H(3A)	6273	10558	288	38
H(7A)	6489	7179	-972	47
H(9A)	6332	9839	-915	44
H(13A)	9988	11587	3421	69
H(14A)	9441	12871	3665	68
H(16A)	6023	11489	3001	52
H(17A)	6235	13679	3596	80
H(17B)	5822	12566	3637	80
H(17C)	6096	13018	2981	80
H(23A)	3970	7974	2520	39
H(27A)	5268	4718	3049	49
H(29A)	4668	7148	3524	40
H(33A)	1782	4231	-856	42
H(34A)	-212	4052	-1102	47
H(36A)	192	6637	-370	42
H(37A)	-2714	5656	-970	69
H(37B)	-1455	6407	-1078	69

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H(37C)	-1777	6081	-395	69
H(43A)	-1198	4764	4919	35
H(47A)	-2412	8124	5492	42
H(49A)	-2076	5595	5893	44
H(53A)	-2921	3286	1809	49
H(54A)	-2092	2115	1602	54
H(56A)	1081	3793	2337	42
H(57A)	87	996	1427	110
H(57B)	-764	1502	1091	110
H(57C)	-1112	1021	1732	110
H(63A)	2791	8857	2433	37
H(67A)	-1967	7999	1338	39
H(69A)	1615	9074	1327	45
H(73A)	3359	10372	5700	37
H(74A)	5253	10312	6002	38
H(76A)	4497	7778	5103	35
H(77A)	7548	9370	6350	64
H(77B)	6449	9698	6557	64
H(77C)	7222	10188	6004	64

Ví dụ mô tả đặc điểm 9

Phổ nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn đối với dạng D của hợp chất 1

Tinh thể đơn của dạng D của hợp chất 1 thích hợp được tạo ra bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch bão hòa của hợp chất 1 trong axetonitril. Khối không màu không đều có các kích thước khoảng 0,50 x 0,50 x 0,33mm được chọn để thu thập dữ liệu và được nối trên vòng polyme. Dữ liệu tinh thể đơn được thu thập bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform với bộ dò Apex-II. Nhiễu xạ kế được lắp máy ghi sắc chùm tia tới bằng cách sử dụng bức xạ Mo-K α ($\lambda =$

0,71073Å) và ống chuẩn trực monocap. Các tinh thể được làm lạnh trong dòng nitơ -100°C trong quá trình thu thập tài liệu.

Dữ liệu được chỉ ra và tập hợp lại bằng cách sử dụng bộ chương trình Apex-II bao gồm Sainplus và SADABS. Các thông số ô đơn vị tam tà được xác định là: $a = 7,223(3)\text{Å}$, $b = 8,676(4)\text{Å}$, $c = 14,905(6)\text{Å}$, $\alpha = 92,207(6)^\circ$, $\beta = 97,182(7)^\circ$, $\gamma = 99,385(6)^\circ$, thể tích = $912,6(7)\text{Å}^3$. Nhóm không gian được xác định là P-1. Phân tử lượng bằng 468,23 g/mol nên khối lượng riêng được tính toán bằng $1,704\text{ g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,53\text{mm}^{-1}$ đối với $Z = 2$. Việc giảm dữ liệu thu được 4449 dữ liệu đơn nhất từ khoảng hai-teta = từ 4,76 đến 56,88°. Hòa tan và tinh chế cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl với việc tinh chế dựa trên cơ sở F^2 với các yếu tố tán xạ từ các Bảng Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các thống kê tinh chế cuối cùng bao gồm tỷ số dữ liệu/thông số = 16,66, mức độ phù hợp trên $F^2 = 1,00$, R biểu thị [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0,0466$, $wR2 = 0,1221$, R biểu thị (toàn bộ dữ liệu) $R1 = 0,0718$, $wR2 = 0,1362$, đỉnh khác biệt lớn nhất và lỗ = 0,379 và -0,394 e/Å³. Tọa độ phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương được đưa ra trong các Bảng 15 và 16. $U(\text{eq})$ được xác định bằng một phần ba vết tenxơ trực giao U_{ij} . Độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 15

Thông số tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương ($\text{Å}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng D

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
O(4)	1339(3)	-2648(2)	3615(1)	49(1)
S(1)	4949(1)	2693(1)	3312(1)	36(1)
Cl(1)	12928(1)	5241(1)	1308(1)	43(1)
F(1)	13968(2)	1644(2)	-1576(1)	48(1)
O(1)	4162(2)	1171(2)	1398(1)	41(1)
N(1)	6173(3)	2856(3)	2440(2)	36(1)
C(1)	5682(3)	2018(3)	1619(2)	32(1)
Cl(2)	8842(1)	1369(1)	4055(1)	48(1)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
F(2)	12443(2)	3251(2)	-2282(1)	51(1)
O(2)	6042(3)	3790(2)	3997(1)	46(1)
C(2)	7200(3)	2233(3)	1034(2)	32(1)
N(2)	8877(3)	3242(2)	1299(1)	32(1)
F(3)	11181(2)	816(2)	-2290(1)	52(1)
O(3)	3039(3)	2824(2)	2997(1)	44(1)
C(3)	7183(4)	1454(3)	216(2)	39(1)
N(4)	8915(3)	1993(2)	-47(1)	33(1)
C(5)	9893(3)	3085(3)	634(2)	31(1)
C(6)	11726(3)	3857(3)	493(2)	32(1)
C(7)	12457(3)	3499(3)	-271(2)	34(1)
C(8)	11386(3)	2355(3)	-936(2)	33(1)
C(9)	9639(4)	1613(3)	-825(2)	37(1)
C(10)	12227(4)	2016(3)	-1778(2)	39(1)
C(11)	4973(3)	739(3)	3610(2)	32(1)
C(12)	6625(3)	176(3)	3922(2)	35(1)
C(13)	6522(4)	-1388(3)	4108(2)	39(1)
C(14)	4776(4)	-2387(3)	4004(2)	40(1)
C(15)	3129(4)	-1807(3)	3719(2)	36(1)
C(16)	3234(3)	-244(3)	3513(2)	34(1)
C(17)	1087(5)	-4247(3)	3840(2)	52(1)

Bảng 16

Thông số tọa độ hydro ($\times 10^4$) và thông số thể đẳng hướng ($\text{Å}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng D

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H(1)	7050(40)	3210(30)	2544(18)	24(8)
H(3A)	6187	704	-101	47
H(7A)	13680	4010	-364	41

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H(9A)	8933	854	-1269	44
H(13A)	7646	-1781	4308	47
H(14A)	4714	-3459	4128	48
H(16A)	2113	148	3306	41
H(17A)	-266	-4648	3827	79
H(17B)	1746	-4324	4449	79
H(17C)	1608	-4866	3401	79

Ví dụ mô tả đặc điểm 10

Phổ nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn đối với dạng TS của hợp chất 1

Tinh thể đơn đối với dạng solvat toluen của hợp chất 1 thích hợp (được gọi là dạng TS) được tạo ra bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch bão hòa của hợp chất 1 trong toluen. Tinh thể hình kim không màu có các kích thước khoảng 0,48 x 0,13 x 0,04 mm được chọn để thu thập dữ liệu và được nối trên vòng polyme. Dữ liệu tinh thể đơn được thu thập bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform với bộ dò Apex-II. Nhiễu xạ kế được lắp máy ghi sắc chùm tia tới bằng cách sử dụng bức xạ Mo-K α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) và ống chuẩn trực monocap. Các tinh thể được làm lạnh trong dòng nitơ ở 100°C trong quá trình thu thập tài liệu.

Dữ liệu được chỉ ra và tập hợp lại bằng cách sử dụng bộ chương trình Apex-II bao gồm Sainplus và SADABS. Các thông số ô đơn vị tam tà được xác định là: $a = 12,547(6)\text{\AA}$, $b = 15,165(7)\text{\AA}$, $c = 15,311(7)\text{\AA}$, $\alpha = 100,594(9)^\circ$, $\beta = 109,609(8)^\circ$, $\gamma = 110,924(8)^\circ$, thể tích = $2405,8(19)\text{\AA}^3$. Nhóm không gian được xác định là P-1. Phân tử lượng bằng 560,36 g/mol nên khối lượng riêng được tính toán $1,547\text{ g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,42\text{ mm}^{-1}$ đối với $Z = 4$. Việc giảm dữ liệu thu được 10653 dữ liệu đơn nhất từ khoảng hai-teta = từ 3,48 đến 54,44°. Hòa tan và tinh chế cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl với việc tinh chế dựa trên cơ sở F^2 với các yếu tố tán xạ từ các Bảng Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các thống kê tinh chế cuối cùng bao gồm tỷ số dữ liệu/thông số = 16,31, mức độ phù hợp trên $F^2 = 1,02$, R biểu thị[$I > 4\sigma(I)$] $R_1 = 0,0727$, $wR_2 = 0,1676$, R biểu thị(toàn bộ dữ liệu) $R_1 = 0,1546$, $wR_2 = 0,2053$, đỉnh khác

biệt lớn nhất và $\delta = 0,641$ và $-0,637 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Tọa độ phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương được đưa ra trong các Bảng 17 và 18. $U(\text{eq})$ được xác định bằng một phần ba vết tenxơ trực giao U_{ij} . độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 17

Thông số tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng TS

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
Cl(1)	4975(1)	1411(1)	2566(1)	53(1)
Cl(2)	114(1)	2917(1)	505(1)	58(1)
Cl(21)	1524(1)	1282(1)	-13(1)	50(1)
Cl(22)	7874(1)	3395(1)	3083(1)	58(1)
S(1)	2877(1)	4894(1)	1388(1)	36(1)
S(21)	7216(1)	5258(1)	3748(1)	34(1)
F(1)	5308(3)	2050(2)	6851(2)	60(1)
F(2)	4357(3)	588(2)	5748(2)	63(1)
F(3)	6348(3)	1455(3)	6287(3)	76(1)
F(21)	845(3)	1366(3)	-3764(2)	65(1)
F(22)	1629(3)	350(2)	-3557(2)	66(1)
F(23)	2696(3)	1749(2)	-3651(2)	62(1)
O(1)	3274(3)	5092(2)	3429(2)	40(1)
O(2)	2613(3)	4373(3)	407(2)	47(1)
O(3)	3920(3)	5885(2)	1903(3)	43(1)
O(4)	816(3)	7018(2)	2121(3)	48(1)
O(21)	7020(3)	5485(2)	1840(2)	39(1)
O(22)	6914(3)	4706(2)	4361(2)	44(1)
O(23)	7210(3)	6215(2)	3903(2)	44(1)
O(24)	11876(3)	7562(3)	4794(3)	55(1)
N(1)	3126(3)	4153(3)	2015(3)	32(1)
N(2)	4142(3)	3090(3)	3025(3)	29(1)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
N(4)	4399(3)	3041(3)	4535(3)	29(1)
N(21)	6163(3)	4503(3)	2618(3)	31(1)
N(22)	4119(3)	3178(3)	791(3)	30(1)
N(24)	4031(3)	3083(3)	-711(3)	29(1)
C(1)	3403(4)	4405(3)	3013(3)	32(1)
C(2)	3831(4)	3765(3)	3480(3)	26(1)
C(3)	3987(4)	3756(3)	4406(3)	32(1)
C(5)	4478(4)	2654(3)	3673(3)	31(1)
C(6)	4878(4)	1896(3)	3625(4)	35(1)
C(7)	5145(4)	1551(3)	4389(4)	37(1)
C(8)	5029(4)	1963(3)	5241(4)	36(1)
C(9)	4669(4)	2709(3)	5319(3)	33(1)
C(10)	5267(5)	1535(4)	6039(4)	44(1)
C(11)	1509(4)	4968(3)	1392(3)	33(1)
C(12)	332(4)	4134(3)	990(4)	38(1)
C(13)	-702(4)	4273(4)	971(4)	43(1)
C(14)	-582(4)	5230(4)	1334(4)	42(1)
C(15)	579(4)	6052(4)	1731(4)	36(1)
C(16)	1633(4)	5922(3)	1773(4)	36(1)
C(17)	-250(5)	7204(4)	2029(4)	51(1)
C(21)	6202(4)	4726(3)	1797(3)	29(1)
C(22)	5168(4)	3956(3)	854(3)	29(1)
C(23)	5127(4)	3920(3)	-56(3)	31(1)
C(25)	3447(4)	2664(3)	-157(3)	28(1)
C(26)	2271(4)	1776(3)	-689(3)	33(1)
C(27)	1791(4)	1348(3)	-1674(3)	34(1)
C(28)	2456(4)	1803(3)	-2195(3)	31(1)
C(29)	3547(4)	2656(3)	-1715(3)	32(1)
C(30)	1912(5)	1324(4)	-3276(4)	42(1)

Nguyên tử	\underline{x}	\underline{y}	\underline{z}	$\underline{U(eq)}$
C(31)	8710(4)	5430(3)	3815(3)	31(1)
C(32)	8999(4)	4644(4)	3571(4)	39(1)
C(33)	10224(5)	4854(4)	3700(4)	45(1)
C(34)	11158(5)	5834(4)	4098(4)	45(1)
C(35)	10883(4)	6621(4)	4372(4)	42(1)
C(36)	9649(4)	6417(4)	4213(3)	35(1)
C(37)	11653(5)	8372(4)	5147(6)	77(2)
C(40)	582(7)	2435(6)	3159(6)	104(3)
C(41)	1006(5)	1600(5)	3079(5)	72(2)
C(42)	1132(6)	1203(5)	2253(5)	66(2)
C(43)	1515(6)	476(6)	2168(6)	76(2)
C(44)	1832(6)	105(5)	2992(8)	104(3)
C(45)	1677(6)	548(6)	3814(6)	78(2)
C(46)	1282(6)	1266(6)	3819(5)	80(2)
C(50)	6001(8)	1857(6)	-648(9)	144(5)
C(51)	4910(12)	1078(9)	-849(11)	159(5)
C(52)	4059(10)	307(7)	-1675(6)	98(3)
C(53)	2955(10)	-523(8)	-1811(8)	124(3)
C(54)	2697(11)	-556(9)	-1003(8)	125(4)
C(55)	3450(17)	147(14)	-140(10)	181(7)
C(56)	4560(12)	994(9)	-24(8)	116(4)

Bảng 18

Thông số tọa độ hydro ($\times 10^4$) và thông số thể đẳng hướng ($A^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng TS

Nguyên tử	\underline{x}	\underline{y}	\underline{z}	$\underline{U(eq)}$
H(1A)	3082	3582	1708	39
H(21A)	5550	3933	2537	37
H(3A)	3841	4158	4862	39

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H(7A)	5409	1037	4353	45
H(9A)	4608	2992	5897	40
H(13A)	-1508	3706	706	52
H(14A)	-1306	5314	1308	50
H(16A)	2444	6489	2065	44
H(17A)	37	7930	2289	76
H(17B)	-658	6875	2403	76
H(17C)	-858	6935	1331	76
H(23A)	5731	4379	-201	37
H(27A)	1015	747	-2022	41
H(29A)	3977	2960	-2066	38
H(33A)	10419	4320	3513	54
H(34A)	11995	5973	4185	54
H(36A)	9448	6954	4376	42
H(37A)	12456	8992	5482	115
H(37B)	11291	8243	5613	115
H(37C)	11059	8445	4591	115
H(40A)	39	2329	3502	156
H(40B)	106	2417	2495	156
H(40C)	1329	3091	3529	156
H(42A)	942	1450	1723	79
H(43A)	1577	210	1585	92
H(44A)	2119	-395	2977	125
H(45A)	1856	335	4370	94
H(46A)	1197	1545	4386	96
H(50A)	5833	2242	-1081	215
H(50B)	6582	1608	-760	215
H(50C)	6388	2292	43	215
H(52A)	4208	312	-2243	117

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H(53A)	2410	-1040	-2438	149
H(54A)	1958	-1102	-1079	150
H(55A)	3271	104	410	217
H(56A)	5082	1514	603	140

Ví dụ mô tả đặc điểm 11

Thử nghiệm nhiệt quét vi sai

Nhận thấy rằng đường cong DSC đối với dạng A tinh khiết của hợp chất 1 được quan sát có đường nội nhiệt nhọn với nhiệt độ khởi đầu ở 212°C (tín hiệu tối đa ở 212,6°C) ngay sau hoặc chồng lên đường tỏa nhiệt với tín hiệu tối đa ở 213°C. Các đường nội nhiệt-tỏa nhiệt này nằm sau đường nội nhiệt nóng chảy chính ở nhiệt độ khởi đầu là 218°C (tín hiệu tối đa ở 219°C, điểm kết thúc ở 225°C, nhiệt chuyển tiếp 63J/g).

Nhận thấy rằng đường cong DSC đối với dạng B của hợp chất 1 có một đường nội nhiệt nhỏ với nhiệt độ khởi đầu là 205°C (tín hiệu tối đa ở 208°C, nhiệt chuyển tiếp 4 J/g) và một đường nội nhiệt chính nhọn với nhiệt độ khởi đầu ở 217,9°C (tín hiệu tối đa ở 218°C, nhiệt chuyển tiếp 56J/g).

Nhận thấy rằng đường cong DSC đối với dạng D của hợp chất 1 có một đường nội nhiệt nhỏ ở nhiệt độ khởi đầu là 211°C (tối đa ở 212°C, nhiệt chuyển tiếp 10 J/g) và đường nội nhiệt chính nhọn ở nhiệt độ khởi đầu là 218°C (tối đa ở 219°C, nhiệt chuyển tiếp 62J/g).

Nhận thấy rằng đường cong DSC đối với dạng TS của hợp chất 1 (dạng solvat toluen) có 4 đường nội nhiệt. Đường nội nhiệt 1 là đường nội nhiệt rộng với nhiệt độ khởi đầu là 118°C (tín hiệu tối đa ở 137°C, nhiệt chuyển tiếp 74 J/g). Đường nội nhiệt 2 có nhiệt độ khởi đầu ở 200°C (tín hiệu tối đa ở 202°C, nhiệt chuyển tiếp 6 J/g). Đường nội nhiệt 3 có nhiệt độ khởi đầu ở 207°C (tín hiệu tối đa ở 208°C, nhiệt chuyển tiếp 3 J/g). Đường nội nhiệt 4 có nhiệt độ khởi đầu ở 216°C (tín hiệu tối đa ở 217°C, nhiệt chuyển tiếp 42J/g).

Nhận thấy rằng đường cong DSC của hỗn hợp các dạng A và B của hợp chất 1 được điều chế từ dạng TS theo ví dụ điều chế 2 có đường nội nhiệt nhỏ với nhiệt

độ khởi đầu ở 208°C (tín hiệu tối đa ở 211°C, nhiệt chuyển tiếp 4,6 J/g) và đường nội nhiệt chính nhọn với nhiệt độ khởi đầu ở 218°C (tín hiệu tối đa ở 219°C, nhiệt chuyển tiếp 58J/g).

Ví dụ mô tả đặc điểm 12

Thử nghiệm về độ ổn định tương đối

Độ ổn định tương đối của các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất 1 được dùng để thử nghiệm chuyển hóa không cạnh tranh và cạnh tranh. Đối với thử nghiệm không cạnh tranh, chỉ có dạng tinh thể đơn ban đầu được sử dụng để nghiên cứu khả năng chuyển hóa sang dạng khác thích hợp hơn. Đối với thử nghiệm cạnh tranh, hai hoặc nhiều dạng tinh thể được trộn cùng với nhau và được nghiên cứu về khả năng chuyển hóa thành dạng thích hợp hơn. Các điều kiện thử nghiệm được mô tả dưới đây và được tóm tắt trong bảng 19.

Trong ví dụ 12a, dạng A của hợp chất 1 (0,4g) được điều chế theo ví dụ điều chế 5c được hồi lưu trong nước khử ion (4mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng tinh thể không bị biến đổi, tức là dạng A.

Trong ví dụ 12b, dạng B của hợp chất 1 (0,4g) được điều chế theo ví dụ điều chế 5f được hồi lưu trong nước khử ion (4mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12c, dạng D của hợp chất 1 (0,4g) được điều chế theo ví dụ điều chế 5g được hồi lưu trong nước khử ion (4mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12d, dạng TS của hợp chất 1 (1g) được điều chế theo ví dụ điều chế 1 được hồi lưu trong nước khử ion (10mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12e, dạng A (0,6 g) và dạng B (0,6 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5c và 5f, được trộn với các chất rắn và được hồi lưu trong nước khử ion (12mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC, TGA và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12f, dạng B (0,6 g) và dạng D (0,6 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5f và 5g, được trộn với các chất rắn và được hồi lưu trong nước khử ion (12mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12g, dạng A (0,6 g) và dạng D (0,6 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5c và 5g, được trộn với các chất rắn và được hồi lưu trong nước khử ion (12mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12h, dạng A (0,25 g), dạng B (0,25 g), dạng D (0,25 g) và dạng TS (0,25 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5c, 5f, 5g, và 1, được trộn với các chất rắn và được hồi lưu trong nước khử ion (10mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở

65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12i, dạng A (0,25 g), dạng B (0,25 g), dạng D (0,25 g) và dạng hỗn hợp A và B (0,25 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5c, 5f, 5g và 2, được trộn với các chất rắn và được hồi lưu trong nước khử ion (10mL) ở khoảng 95°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12j, dạng A (0,25 g), dạng B (0,25 g), dạng D (0,25 g) và dạng hỗn hợp A và B (0,25 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5c, 5f, 5g và 2, được trộn với các chất rắn và được gia nhiệt trong metanol (10mL) ở khoảng 55°C trong 3 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 55°C và 1,3 kPa áp suất tuyệt đối trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12k, dạng A (0,9 g), dạng B (0,9 g), dạng D (0,9 g) của hợp chất 1 lần lượt được điều chế theo ví dụ điều chế 5c, 5f, và 5g, được trộn với các chất rắn và được gia nhiệt trong nước khử ion (27mL) ở khoảng 55°C trong 168 giờ. Huyền phù này được làm nguội đến 25-30°C, được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Trong ví dụ 12l, dạng hỗn hợp A và B (2,0 g) của hợp chất 1 đã điều chế theo ví dụ điều chế 2 được bổ sung vào bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 100mL được lắp máy khuấy từ và bộ phận dò nhiệt độ. Nước khử ion (40mL) được bổ sung và huyền phù thu được được khuấy ở 25°C trong khoảng 168 giờ. Huyền phù này được lọc, bơm hút được làm khô trong 1 giờ và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 65°C và áp suất tuyệt đối 8kPa trong 12 giờ. Phân tích bằng pXRD, DSC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là dạng A.

Bảng 19

Thử nghiệm ổn định tương đối của các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất 1

Ví dụ	Dạng tinh thể ban đầu	Dung môi	Nhiệt độ (°C); thời gian (giờ)	Dạng tinh thể thu được
12a	A	nước	95; 3	A
12b	B	nước	95; 3	A
12c	D	nước	95; 3	A
12d	TS	nước	95; 3	A
12e	A, B	nước	95; 3	A
12f	B, D	nước	95; 3	A
12g	A, D	nước	95; 3	A
12h	A, B, D, TS	nước	95; 3	A
12i	A, B, D, A+B	nước	95; 3	A
12j	A, B, D, A+B	metanol	55; 3	A
12k	A, B, D	nước	55; 168	A
12l	A+B	nước	25; 168	A

Ví dụ mô tả đặc điểm 13

Thử nghiệm về độ ổn định của dạng A của hợp chất 1

Độ ổn định vật lý của dạng A của hợp chất 1 được xác định như sau. Hợp chất 1 được điều chế theo ví dụ điều chế 3 được phân tích bằng pXRD, DSC, HPLC và ¹H-NMR và nhận thấy rằng dạng tinh thể tinh khiết A có độ tinh khiết 99,9% (bằng diện tích đỉnh HPLC ở bước sóng phát hiện 230 nm). Một phần mẫu (3,0 g) được đặt trong túi polyetylen sơ cấp, túi sơ cấp này được sục khí nitơ và bịt kín. Sau đó, túi polyetylen sơ cấp được đặt vào túi polyetylen thứ cấp được sục lại bằng khí nitơ và túi nhỏ silica gel được đặt giữa túi trong và túi ngoài. Nguyên liệu đã cho vào túi kép này tiếp đó được đặt vào bao nhôm tấm 3 lớp và được đặt trong buồng ổn định ở 40°C trong 30 ngày. Phân tích bằng HPLC và ¹H-NMR chứng tỏ rằng nguyên liệu thu được là tinh khiết Dạng A của hợp chất 1 có độ tinh khiết 99,9% (bằng diện tích đỉnh HPLC ở 230nm). Phân tích bằng pXRD và DSC cho thấy rằng đây là dạng đa hình tinh khiết A. Các kết quả xác nhận độ ổn định hóa

học của hợp chất 1 cũng như độ ổn định của dạng A trong các điều kiện đã nghiên cứu.

Ví dụ mô tả đặc điểm 14

Phổ nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn đối với dạng C của hợp chất 1

Tinh thể đơn đối với dạng C của hợp chất 1 thích hợp được tạo ra từ quá trình thăng hoa gradient nhiệt ở 250°C. Tinh thể dạng tấm không màu không đều có các kích thước khoảng ~0,320 x 0,230 x 0,060mm được chọn để thu thập dữ liệu và được nối trên vòng polyme. Dữ liệu tinh thể đơn được thu thập bằng cách sử dụng máy đo góc Bruker Platform với bộ dò Apex-II. Nhiễu xạ kế được lắp máy ghi sắc chùm tia tới bằng cách sử dụng bức xạ MoK α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) và ống chuẩn trực monocap. Các tinh thể được chạy phổ ở nhiệt độ trong phòng (23°C).

Dữ liệu được chỉ ra và tập hợp lại bằng cách sử dụng bộ chương trình Apex-II bao gồm Sainplus và SADABS. Các thông số ô đơn vị tam tà được xác định là: $a = 14,835(7)\text{\AA}$, $b = 15,216(8)\text{\AA}$, $c = 18,790(10)\text{\AA}$, $\alpha = 90,306(7)^\circ$, $\beta = 93,619(7)^\circ$, $\gamma = 113,045(7)^\circ$, thể tích = $3893(3)\text{\AA}^3$. Nhóm không gian được xác định là P-1. Phân tử lượng bằng 468,23 nên khối lượng riêng được tính toán $1,598\text{g/cm}^3$, và $\mu(\text{Mo}) = 0,50\text{mm}^{-1}$ đối với $Z = 8$. Việc giảm dữ liệu thu được 12368 dữ liệu đơn nhất từ khoảng hai-teta = từ 2,18 đến 48,66°. Hòa tan và tinh chế cấu trúc được thực hiện bằng cách sử dụng bộ chương trình Shelxtl với việc tinh chế dựa trên cơ sở F^2 với các yếu tố tán xạ từ các Bảng Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 và 6.1.1.4. Các thống kê tinh chế cuối cùng bao gồm tỷ số dữ liệu/thông số = 11,78, mức độ phù hợp trên $F^2 = 1,29$, R biểu thị [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0,1124$, $wR2 = 0,2544$, R biểu thị (toàn bộ dữ liệu) $R1 = 0,2440$, $wR2 = 0,2969$, đỉnh khác biệt lớn nhất và lỗ = 0,656 và -0,435 e/ \AA^3 . Ô không đối xứng chứa bốn phân tử. Dạng này có sự biến đổi pha tinh thể khi các tinh thể được làm lạnh. Cùng một mầm tinh thể được làm nguội đến -100°C và các thông số ô đơn vị thu được là tam tà, P-1, $a = 11,816(4)\text{\AA}$, $b = 15,036(5)\text{\AA}$, $c = 21,625(8)\text{\AA}$, $\alpha = 92,255(6)^\circ$, $\beta = 92,597(5)^\circ$, $\gamma = 107,947(5)^\circ$, Thể tích = $3646(2)\text{\AA}^3$, $Z = 8$. Thông số tọa độ phân đoạn nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương

được liệt kê và $U(eq)$ được xác định bằng một phần ba vết tenxơ trục giao U_{ij} . Độ lệch chuẩn ước tính được thể hiện trong dấu ngoặc đơn.

Bảng 20

Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số thay thế đẳng hướng tương đương ($\text{Å}^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng C ở nhiệt độ trong phòng

Nguyên tử	x	y	z	$U(eq)$
Cl(1)	4670(3)	13564(3)	3673(3)	108(1)
S(1)	1417(2)	8900(2)	3990(2)	65(1)
F(1)	8439(7)	14244(9)	4765(8)	181(6)
O(1)	3384(5)	8914(6)	4286(4)	63(2)
N(1)	2497(6)	9779(6)	3957(5)	63(3)
C(1)	3379(8)	9633(10)	4162(6)	59(3)
Cl(2)	1838(3)	9382(3)	2330(2)	107(1)
F(2)	8467(7)	14127(8)	3653(8)	171(5)
O(2)	1334(6)	8480(6)	4678(5)	79(3)
N(2)	4144(6)	11407(7)	3965(5)	53(2)
C(2)	4247(7)	10565(8)	4112(5)	50(3)
F(3)	8678(5)	13101(7)	4328(6)	141(4)
O(3)	740(5)	9310(5)	3776(5)	81(3)
C(3)	5184(8)	10643(8)	4262(6)	56(3)
O(4)	690(7)	5473(7)	3345(6)	100(3)
N(4)	5739(6)	11615(7)	4166(5)	55(2)
C(5)	5081(8)	12039(8)	4010(6)	52(3)
C(6)	5483(9)	13038(9)	3902(7)	68(3)
C(7)	6491(9)	13545(9)	3980(6)	68(3)
C(8)	7099(8)	13062(10)	4151(7)	66(3)
C(9)	6737(8)	12148(9)	4241(6)	66(3)
C(10)	8165(11)	13633(14)	4262(13)	116(6)
C(11)	1374(8)	8024(9)	3354(7)	60(3)
C(12)	1529(8)	8254(9)	2653(8)	71(4)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(13)	1416(10)	7550(13)	2146(8)	87(4)
C(14)	1127(9)	6643(13)	2348(9)	94(5)
C(15)	987(8)	6381(10)	3064(8)	71(4)
C(16)	1098(7)	7116(9)	3557(7)	65(4)
C(17)	429(12)	4715(11)	2852(10)	142(7)
Cl(21)	-386(3)	768(3)	557(2)	113(1)
S(21)	3458(3)	4973(3)	1524(2)	84(1)
F(21)	-3470(7)	1165(10)	-889(6)	194(6)
O(21)	1767(6)	5507(7)	1015(5)	91(3)
N(21)	2265(7)	4326(8)	1364(6)	84(3)
C(21)	1586(9)	4665(12)	1078(7)	69(4)
Cl(22)	2787(3)	4447(3)	3157(2)	114(1)
F(22)	-3951(8)	871(11)	145(8)	209(7)
O(22)	3845(6)	4303(6)	1803(5)	98(3)
N(22)	514(8)	2977(8)	837(5)	68(3)
C(22)	634(9)	3935(9)	860(6)	63(3)
F(23)	-3741(8)	2247(9)	-295(7)	177(5)
O(23)	3798(7)	5471(6)	903(5)	109(4)
C(23)	-188(11)	4043(10)	647(7)	73(4)
O(24)	4400(8)	8393(8)	2211(6)	110(3)
N(24)	-892(8)	3151(8)	464(5)	72(3)
C(25)	-401(9)	2512(10)	583(6)	65(3)
C(26)	-967(11)	1527(10)	415(7)	73(4)
C(27)	-1900(11)	1273(11)	160(7)	91(5)
C(28)	-2371(11)	1913(12)	29(7)	79(4)
C(29)	-1858(10)	2823(12)	186(7)	76(4)
C(30)	-3393(14)	1514(19)	-229(11)	134(8)
C(31)	3518(9)	5823(10)	2194(8)	74(4)
C(32)	3231(9)	5579(9)	2877(8)	75(4)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(33)	3283(9)	6314(12)	3353(8)	89(5)
C(34)	3658(9)	7281(12)	3122(9)	85(5)
C(35)	3979(10)	7468(12)	2464(10)	86(4)
C(36)	3868(9)	6762(11)	1969(8)	84(4)
C(37)	4462(11)	9140(11)	2628(9)	117(6)
Cl(41)	12222(2)	12142(3)	2485(2)	92(1)
S(41)	13696(2)	11329(3)	5916(2)	72(1)
F(41)	8722(7)	12391(8)	2197(6)	141(4)
O(41)	11559(6)	10827(6)	5869(4)	69(2)
N(41)	12934(6)	11401(6)	5260(4)	61(3)
C(41)	11946(8)	11132(8)	5315(7)	54(3)
Cl(42)	14434(3)	13607(3)	5610(2)	105(1)
F(42)	8192(7)	10930(8)	2016(6)	160(4)
O(42)	13290(6)	10410(6)	6221(5)	83(3)
N(42)	11841(6)	11547(6)	4061(5)	56(3)
C(42)	11402(8)	11256(7)	4692(6)	44(3)
F(43)	7846(7)	11502(9)	2938(5)	149(4)
O(43)	14622(6)	11639(7)	5610(4)	94(3)
C(43)	10451(8)	11113(7)	4625(6)	55(3)
O(44)	13303(7)	12294(8)	8454(5)	92(3)
N(44)	10263(6)	11316(6)	3941(5)	58(3)
C(45)	11128(8)	11594(8)	3586(7)	53(3)
C(46)	11154(8)	11825(8)	2881(7)	57(3)
C(47)	10330(10)	11825(9)	2555(7)	84(4)
C(48)	9429(9)	11571(9)	2898(7)	70(4)
C(49)	9411(8)	11318(8)	3592(7)	64(3)
C(50)	8555(12)	11585(14)	2526(10)	99(5)
C(51)	13735(7)	12186(9)	6559(7)	56(3)
C(52)	14059(8)	13152(10)	6413(7)	70(4)

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(53)	14149(9)	13814(9)	6983(8)	84(4)
C(54)	13868(9)	13451(11)	7640(8)	86(5)
C(55)	13543(9)	12513(12)	7787(8)	77(4)
C(56)	13458(8)	11865(9)	7232(7)	69(4)
C(57)	12973(14)	11357(13)	8624(9)	135(7)
Cl(61)	2116(3)	798(3)	973(2)	107(1)
S(61)	1366(3)	4063(3)	-1109(2)	73(1)
F(61)	5652(9)	1888(11)	2485(6)	182(6)
O(61)	3563(6)	4694(6)	-937(5)	75(3)
N(61)	2059(7)	3768(7)	-523(5)	64(3)
C(61)	3074(10)	4077(10)	-558(7)	68(4)
Cl(62)	619(3)	1748(3)	-1210(2)	102(1)
F(62)	6661(11)	2798(12)	1845(12)	288(11)
O(62)	1807(7)	5075(6)	-1209(4)	85(3)
N(62)	2901(7)	2719(8)	234(5)	62(3)
C(62)	3502(10)	3547(8)	-65(6)	55(3)
F(63)	6029(13)	1417(15)	1633(7)	249(10)
O(63)	414(6)	3643(7)	-838(5)	98(3)
C(63)	4436(9)	3767(9)	128(7)	59(3)
O(64)	1969(7)	4070(6)	-3699(5)	90(3)
N(64)	4456(7)	3084(8)	586(5)	66(3)
C(65)	3485(11)	2471(10)	625(7)	69(4)
C(66)	3312(10)	1619(9)	1020(7)	74(4)
C(67)	4065(12)	1504(11)	1415(7)	83(4)
C(68)	5007(12)	2198(13)	1416(8)	88(4)
C(69)	5229(10)	2981(11)	995(8)	81(4)
C(70)	5785(14)	2080(20)	1862(13)	127(7)
C(71)	1361(8)	3412(10)	-1888(7)	62(3)
C(72)	1026(8)	2440(9)	-1937(7)	66(3)

Nguyên tử	\underline{x}	\underline{y}	\underline{z}	$\underline{U}(\text{eq})$
C(73)	977(9)	1965(10)	-2579(8)	77(4)
C(74)	1292(8)	2507(10)	-3180(8)	69(4)
C(75)	1620(9)	3487(10)	-3138(7)	67(4)
C(76)	1667(8)	3952(9)	-2495(8)	69(4)
C(77)	1778(12)	3604(11)	-4407(7)	116(6)

Bảng 21

Thông số tọa độ hydro ($x 10^4$) và thông số thể đẳng hướng ($A^2 \times 10^3$) đối với hợp chất 1 có dạng C ở nhiệt độ trong phòng

Nguyên tử	\underline{x}	\underline{y}	\underline{z}	$\underline{U}(\text{eq})$
H(1A)	2536	10329	3817	75
H(3A)	5404	10169	4395	67
H(7A)	6759	14202	3919	82
H(9A)	7160	11845	4358	79
H(13A)	1538	7703	1673	105
H(14A)	1014	6166	2001	113
H(16A)	980	6973	4031	78
H(17A)	193	4123	3096	213
H(17B)	991	4765	2603	213
H(17C)	-79	4732	2517	213
H(21A)	2053	3732	1467	101
H(23A)	-272	4617	627	88
H(27A)	-2268	627	61	110
H(29A)	-2151	3258	109	91
H(33A)	3077	6176	3812	107
H(34A)	3678	7775	3425	102
H(36A)	4020	6904	1500	101
H(37A)	4909	9722	2440	175
H(37B)	4697	9070	3103	175

Nguyên tử	x	y	z	U(eq)
H(37C)	3825	9162	2638	175
H(41A)	13172	11620	4862	73
H(43A)	10006	10913	4977	66
H(47A)	10339	11997	2080	100
H(49A)	8838	11150	3829	76
H(53A)	14389	14468	6912	101
H(54A)	13903	13879	8007	103
H(56A)	13213	11214	7315	83
H(57A)	12855	11299	9122	203
H(57B)	13458	11109	8527	203
H(57C)	12373	11002	8344	203
H(61A)	1786	3408	-181	77
H(63A)	4972	4282	-18	70
H(67A)	3943	961	1682	100
H(69A)	5871	3427	982	98
H(73A)	741	1302	-2608	93
H(74A)	1280	2202	-3613	83
H(76A)	1899	4615	-2466	83
H(77A)	1957	4081	-4763	173
H(77B)	1093	3203	-4482	173
H(77C)	2159	3223	-4439	173

Ví dụ mô tả đặc điểm 15

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột đối với hợp chất 1 có dạng C

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được sử dụng để mô tả đặc điểm dạng C của hợp chất 1. Dữ liệu thu được bằng nhiễu xạ kế tự động trên mẫu bột Philip X'PERT, Model 3040. Nhiễu xạ kế được lắp với dao cắt chống tán xạ và phân kỳ biến thiên tự động, bộ dò X'celerator RTMS, và thiết bị lọc Ni. Bức xạ là Cu-K(alpha) (45kV, 40mA). Dữ liệu được thu thập ở nhiệt độ trong phòng từ 2-teta

nằm trong khoảng từ 3 đến 50 độ sử dụng máy quét liên tục với cỡ bước tương đương 0,02 độ và thời gian đếm bằng 320 giây/bước ở dạng hình tetra-tetra. Các mẫu được nghiền nhẹ bằng cối và chày mã nã nếu cần và được điều chế trên vòng kẹp mẫu bằng silicon có đế thấp dưới dạng lớp mỏng của nguyên liệu bột. Phần mềm MDI/Jade phiên bản 9.1 được sử dụng trên cơ sở dữ liệu PDF+ 2008 của Ủy bản quốc tế để xác định pha. Điểm cao nhất của nhiễu xạ tia X Cu-K(alpha1) đối với dạng C của hợp chất 1 được tính toán bằng cách sử dụng quy tắc thông thường MDI/Jade “Tim đỉnh” và được nêu trong bảng 22 .

Bảng 22

Điểm cao nhất tia X của góc 2θ (tính theo độ) đối với dạng C của hợp chất 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7,691	17,198	20,909	25,371	30,149	36,6	42,498
7,991	18,035	21,797	25,674	30,634	37,389	45,142
11,133	18,636	22,214	25,956	31,272	38,054	45,99
12,587	18,939	23,299	26,409	31,619	38,442	46,229
13,305	19,389	23,547	27,395	32,056	38,651	48,188
13,757	19,889	24,103	28,498	32,898	40,661	49,561
15,463	20,312	24,269	28,728	33,594	40,86	
16,683	20,476	24,438	29,808	33,813	41,721	

Chế phẩm/Lợi ích

Dạng rắn của hợp chất 1 thường được sử dụng làm hoạt chất phòng trừ giun tròn ký sinh trong sản phẩm, tức là chế phẩm, với ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng rắn và chất mang dạng lỏng (tức là các chất lỏng mang thành phần hoạt tính và các thành phần khác; còn được gọi là các chất pha loãng lỏng). Các thành phần của chế phẩm hoặc sản phẩm được chọn cần phù hợp với các đặc tính vật lý của hoạt chất, đường dùng và các yếu tố môi trường như loại đất, độ ẩm và nhiệt độ.

Các chế phẩm hữu ích chứa hoạt chất diệt giun tròn thường bao gồm cả chế phẩm lỏng lẫn chế phẩm rắn. Chế phẩm lỏng bao gồm các dung dịch (ví dụ, dạng cô đặc dễ nhũ tương), nhũ tương (bao gồm vi nhũ tương), phân tán và huyền phù,

và kết hợp các dạng này (ví dụ, siêu nhũ tương). Cụm từ “huyền phù” dùng để chỉ cụ thể thể phân tán chứa các hạt được tạo ra bằng cách bổ sung chất phụ trợ hóa học để làm giảm đến mức tối thiểu hoặc ngừng quá trình lắng cặn hoạt chất. Trong thể phân tán hoặc huyền phù chứa các hạt (ví dụ, huyền phù cô đặc trong nước và chế phẩm phân tán trong dầu), chất mang lỏng tạo ra pha lỏng liên tục trong đó các hạt (ví dụ về dạng rắn của hợp chất 1) được phân tán hoặc treo lơ lửng. Trong chế phẩm kết hợp huyền phù hoặc phân tán chứa các hạt với nhũ tương chứa chất lỏng thứ hai (không thể trộn lẫn) (ví dụ, tạo siêu nhũ tương), chất mang lỏng tạo ra pha lỏng liên tục trong đó không những hạt được treo lơ lửng mà các giọt (tức là pha lỏng không liên tục) của chất lỏng thứ hai được tạo nhũ tương.

Thể phân tán và huyền phù có thể là nước (tức là chứa chủ yếu là nước dưới dạng chất mang lỏng) hoặc không phải nước (tức là bao gồm hợp chất hữu cơ không thể trộn được với nước, thường được gọi là “dầu”, dưới dạng chất mang lỏng) phụ thuộc vào bản chất của chất mang lỏng tạo pha lỏng liên tục. Các loại chế phẩm lỏng trong nước thông thường bao gồm dạng cô đặc dễ tan, huyền phù cô đặc, huyền phù dạng nang, nhũ tương cô đặc, vi nhũ tương và siêu nhũ tương. Do đó, trong siêu nhũ tương, chất mang lỏng tạo pha lỏng liên tục là nước (tức là chứa nước là thành phần chủ yếu của nó) và hợp phần lỏng không thể trộn được với nước được tạo nhũ tương trong chất mang lỏng trong nước. Các loại chế phẩm lỏng không phải nước thông thường bao gồm dạng cô đặc dễ nhũ tương, vi nhũ tương cô đặc, dạng cô đặc dễ phân tán và dầu phân tán. Huyền phù cô đặc chứa các hạt đã phân tán trong pha lỏng liên tục và ở dạng thể phân tán dạng hạt trong quá trình bổ sung vào nước. Siêu nhũ tương và dầu phân tán tạo ra các thể phân tán dạng hạt và nhũ tương tồn tại đồng thời có mặt đồng thời trong quá trình bổ sung vào nước, trong đó một hoặc nhiều pha này có thể chứa hoạt chất. (Trong chế phẩm theo sáng chế, các thể phân tán dạng hạt bao gồm dạng rắn của hợp chất 1).

Các loại chế phẩm rắn thông thường bao gồm bột mịn để rắc khô, bột, hạt, viên tròn, prills, viên hình thoi, viên nén, màng phim (bao gồm màng bao mầm tinh thể) và các dạng tương tự, có thể là dễ phân tán trong nước (“dễ thấm”) hoặc tan trong nước. Ngoài các ứng dụng trên các loại chế phẩm lỏng lẫn rắn nói

chung, màng phim và màng bao được tạo ra từ các chất lỏng tạo màng là đặc biệt hữu ích đối với việc xử lý mầm tinh thể. Các hoạt chất có thể được tạo nang (bao gồm tạo vi nang) và còn được tạo thành trong huyền phù hoặc phân tán dạng lỏng hoặc trong chế phẩm rắn, để bảo vệ hoạt chất hoặc phòng trừ hoặc làm chậm khả năng giải phóng hoạt chất khi dùng lên đích. Theo cách khác, toàn bộ chế phẩm, bao gồm hoạt chất, có thể được tạo nang (hoặc “được phủ”). Chế phẩm tạo nang cũng có thể phòng trừ hoặc làm chậm giải phóng hoạt chất. Chế phẩm có độ bền cao có thể được điều chế và sử dụng làm các sản phẩm trung gian để sử dụng theo trình tự trong việc điều chế chế phẩm lỏng và rắn có độ bền kém.

Các chế phẩm phun thường được đưa vào môi trường thích hợp trước khi phun. Các chế phẩm lỏng và chế phẩm rắn như vậy được bào chế để dễ dàng pha loãng trong môi trường phun, thường là nước. Thể tích phun có thể nằm trong khoảng từ một đến vài trăm lít trên hecta, nhưng phổ biến hơn là nằm trong khoảng từ khoảng từ mười đến vài trăm lít trên hecta. Các chế phẩm dùng để phun có thể được trộn trong thùng với nước hoặc môi trường thích hợp khác để xử lý lá bằng cách phun trong không khí hoặc trên mặt đất, hoặc dùng để phun vào môi trường phát triển của thực vật. Các chế phẩm lỏng và khô có thể được định lượng trực tiếp trong hệ thống tưới nhỏ giọt hoặc được định lượng trong rãnh khi gieo trồng. Các chế phẩm lỏng và rắn có thể được phun vào hạt của cây trồng và thực vật mong muốn khác như việc xử lý hạt trước khi trồng để bảo vệ cho rễ phát triển và các bộ phận của thực vật nằm dưới mặt đất khác và/hoặc tán lá thông qua quá trình hấp thụ nội hấp.

Mặc dù dạng rắn của hợp chất 1 theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các dung dịch lỏng, dạng cô đặc dễ nhũ tương hóa và nhũ tương bằng cách kết hợp với dung môi hòa tan dạng rắn, các dạng rắn này chỉ có thể duy trì tính đồng nhất của chúng trong chế phẩm đã bào chế chứa hợp chất 1 dưới dạng chất rắn (ví dụ, các hạt). Chế phẩm diệt giun tròn theo sáng chế trong đó chế phẩm này bao gồm ít nhất một dạng rắn của hợp chất 1, do đó bao hàm cả chế phẩm lỏng chứa hợp chất 1 dưới dạng rắn (ví dụ, thể phân tán, huyền phù, siêu nhũ tương) và chế phẩm rắn của hợp chất 1.

Ngay cả khi tất cả các dạng đa hình và dạng rắn vô định hình của hợp chất 1 có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm diệt giun tròn theo sáng chế, thì Dạng A là đặc biệt hữu ích đối với tạo chế phẩm diệt giun tròn, nhất là chế phẩm lỏng, có độ ổn định vật lý cũng như độ ổn định hóa học tuyệt vời. Mặc dù tất cả các dạng đa hình và dạng rắn vô định hình của hợp chất 1 tương đối ổn định (chưa ổn định) khi được tách ra và được duy trì ở nhiệt độ gần nhiệt độ trong phòng, nhưng chúng không ổn định về nhiệt động so với dạng A. Do đó, chúng vốn đã sẵn cảm với sự chuyển hoá thành dạng A. Việc tiếp xúc với độ ẩm, nhiệt độ cao hơn hoặc để trong thời gian dài có thể thúc đẩy quá trình chuyển hoá thành dạng tinh thể ổn định hơn. Việc tiếp xúc với các dung môi cũng thường thúc đẩy quá trình chuyển hoá dạng tinh thể. Do đó, chế phẩm lỏng bao gồm các dạng đa hình khác, hỗn hợp của các dạng đa hình hoặc dạng rắn vô định hình của hợp chất 1 đặc biệt dễ ảnh hưởng tới quá trình tái kết tinh tự phát thành dạng A (xem Ví dụ điều chế 7). Do quá trình tạo nhân rất nhỏ và phát triển chậm, nên dạng tinh thể đa hình A đã tạo ra tương đối ít và lớn. Quá trình này có thể làm giảm hiệu quả sinh học cũng như làm tăng quá trình lắng đọng hoạt chất, vì hoạt tính sinh học và khả năng tạo huyền phù lớn phụ thuộc vào cỡ hạt nhỏ của hoạt chất rắn đã phân tán trong chế phẩm lỏng. Sử dụng Dạng A để điều chế chế phẩm diệt giun tròn sẽ loại bỏ được nguy cơ tái kết tinh sau đó trong chế phẩm này. Ngoài ra, chế phẩm chứa dạng tinh thể kém ổn định hơn so với dạng A có thể làm thay đổi hoạt tính sinh học của nó trong thời gian sử dụng của nó do thay đổi tỷ lệ của các dạng tinh thể. Nói chung thường không mong muốn sử dụng tỷ lệ (lượng hoạt chất trên một hecta) thay đổi theo cách không dự đoán được. Từ đó, lưu ý tới chế phẩm diệt nấm theo sáng chế bao gồm Dạng A của hợp chất 1.

Chế phẩm lỏng lẫn chế phẩm rắn bao gồm ít nhất một dạng rắn của hợp chất 1 thường chứa hoạt chất với lượng hữu hiệu, chất pha loãng rắn hoặc chất mang lỏng, và chất hoạt động bề mặt trong khoảng dưới đây, được bổ sung tới 100 phần trăm khối lượng. Các khoảng thông thường của lượng hoạt chất (tức là dạng rắn của hợp chất 1 và các hoạt chất khác tùy ý), các hợp phần pha loãng và hoạt động bề mặt trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm ít nhất một dạng rắn của hợp chất 1 là như sau:

Thành phần tính theo % khối lượng

<u>Loại chế phẩm</u>	<u>Hoạt chất</u>	<u>Chất pha</u>	<u>Chất hoạt động bề</u>
		<u>loãng</u>	<u>mặt</u>
Hạt, viên nén và bột dễ phân tán trong nước	0,001-90	0-99,999	0-25
Thê phân tán trong dầu, Huyền phù trong nước	1-60	40-99	0-50
Bột mịn để rắc khô	1-25	70-99	0-5
Hạt và viên tròn	0,001-95	5-99,999	0-20
Chế phẩm có độ bền cao	90-99	0-10	0-10

Các chất pha loãng rắn bao gồm, ví dụ, đất sét như bentonit, montmorillonit, atapulgit và kaolan, thạch cao, xenluloza, titan đioxit, kẽm oxit, tinh bột, đextrin, đường (ví dụ lactoza, sucroza), silic oxit, bột talc, mica, đất tảo silic, urea, canxi cacbonat, natri cacbonat và bicarbonat, và natri sulfat. Chất pha loãng rắn thông thường được mô tả trong Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Các chất pha loãng lỏng bao gồm, ví dụ, nước, *N,N*-đimetylalkanamit (ví dụ, *N,N*-đimetylformamit), limonen, đimetyl sulfoxit, *N*-alkylpyrrolidon (ví dụ, *N*-metylpyrrolidinon), etylen glycol, trietylen glycol, propylen glycol, đipropylen glycol, polypropylen glycol, propylen cacbonat, butylen cacbonat, parafin (ví dụ, khoáng trắng dầu, parafin thông thường, isoparafin), alkylbenzen, alkylnaphtalen, glyxerin, glyxerol triaxetat, sorbitol, triaxetin, hydrocacbon thơm, chất béo không thơm, alkylbenzen, alkylnaphtalen, các keton như cyclohexanon, 2-heptanon, isophoron và 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, các axetat như isoamyl axetat, hexyl axetat, heptyl axetat, octyl axetat, nonyl axetat, tridexyl axetat và isobornyl axetat, các este khác như các este alkyl hoá lactat, este đibazơ và ó-butyrolacton, và các rượu, có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, bão hoà hoặc không bão hoà, như metanol, etanol, *n*-propanol, rượu isopropylic, *n*-butanol, rượu isobutylic, *n*-hexanol, 2-ethylhexanol, *n*-octanol, decanol, rượu isodexylic, isooctadecanol, rượu xetylic, rượu laurylic, rượu tridexylic, rượu oleylic, cyclohexanol, rượu

tetrahydrofurfurylic, rượu diacetonic và rượu benzylic. Các chất pha loãng lỏng cũng bao gồm glyxerol este của axit béo bão hoà và không bão hoà (thông thường C₆-C₂₂), như hạt thực vật và dầu hoa quả (ví dụ, các dầu oliu, thầu dầu, hạt lanh, vừng, bắp (ngô), lạc, hoa hướng dương, hạt nho, cây rum, hạt bông, đậu tương, hạt nho, dừa và hạt cọ), chất béo có nguồn gốc từ động vật (ví dụ, mỡ bò, mỡ thịt lợn, mỡ lợn, dầu gan cá tuyết, dầu cá), và hỗn hợp của chúng. Các chất pha loãng lỏng cũng bao gồm các axit béo alkyl hoá (ví dụ, được metyl hóa, etyl hóa, butyl hóa) trong đó các axit béo có thể thu được bằng cách thủy phân các este glyxerol từ các nguồn thực vật và động vật, và có thể được tinh chế bằng chưng cất. Các chất pha loãng lỏng được mô tả trong Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Các chế phẩm rắn và lỏng theo sáng chế thường bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Khi được bổ sung vào chất lỏng, chất hoạt động bề mặt (còn được gọi là “chất hoạt động trên bề mặt”) thường làm giảm bọt, hầu hết là thường làm giảm sức căng bề mặt của chất lỏng. Tùy thuộc vào bản chất của các nhóm ưa nước và ưa béo trong phân tử hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt có thể được dùng làm chất dễ thấm, chất phân tán, chất tạo nhũ tương hoặc chất khử bọt.

Chất hoạt động bề mặt có thể được phân loại dưới dạng không ion, anion hoặc cation. Chất hoạt động bề mặt không ion hữu ích đối với chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: rượu alkoxyat như rượu alkoxyat dựa trên các rượu tự nhiên và tổng hợp (có thể là mạch nhánh hoặc mạch thẳng) và được điều chế từ các rượu và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng; amin etoxyat, alkanolamit và alkanolamit được etoxyat hóa; các triglyxerit alkoxyat như đậu tương được etoxyat hóa, thầu dầu và các dầu hạt nho; alkylphenol alkoxyat như octylphenol etoxyat, nonylphenol etoxyat, đinonyl phenol etoxyat và đodexyl phenol etoxyat (được điều chế từ các phenol và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng); polyme khối được điều chế từ etylen oxit hoặc propylen oxit và polyme khối đảo trong đó các khối tận cùng được điều chế từ propylen oxit; axit béo được etoxyat hóa; este béo được etoxyat hóa và các dầu; metyl các este được etoxyat hóa; tristyrylphenol

được etoxylat hóa (bao gồm chúng được điều chế từ etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng); este của axit béo, este glyxerol, dẫn xuất từ mỡ lỏng cừu, este polyetoxylat như các este sorbitan được polyetoxylat hóa của axit béo, các este được polyetoxylat hóa sorbitol của axit béo và các este được polyetoxylat hóa glyxerol của axit béo; dẫn xuất sorbitan khác như các este sorbitan; chất hoạt động bề mặt polyme như copolymer tự do, copolyme khối, nhựa akyl peg (polyetylen glycol) nhựa, polyme ghép hoặc dạng lược và polymer hình ngôi sao; polyetylen glycol (peg); các este polyetylen glycol của axit béo; chất hoạt động bề mặt có nguồn gốc từ silicon; và dẫn xuất đường như sucroza este, alkyl polyglycosit và alkyl polysacarit.

Chất hoạt động bề mặt anion hữu dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các axit alkylaryl sulfonic và các muối của chúng; rượu carboxylat hóa hoặc etoxylat alkylphenol; các dẫn xuất diphenyl sulfonat; lignin và các dẫn xuất của lignin như lignosulfonat; các axit maleic hoặc succinic hoặc các anhydrit của chúng; olefin sulfonat; các este phosphat như các este phosphat của rượu alkoxyat, các este phosphat của alkylphenol alkoxyat và các este phosphat của styryl phenol etoxylat; chất hoạt động bề mặt trên cơ sở protein; các dẫn xuất sarcosin; styryl phenol ete sulfat; sulfat và sulfonat của các dầu và các axit béo; sulfat và sulfonat của alkylphenol etoxylat hóa; sulfat của các rượu; sulfat của các rượu etoxylat hóa; các sulfonat của amin và các amit như *N,N*-alkyltaurat; các sulfonat của benzen, cumen, toluen, xylen, và đodexyl và tridexylbenzen; các sulfonat của naphtalen được ngưng tụ; các sulfonat của naphtalen và alkyl naphtalen; các sulfonat của dầu mỡ được cắt phân đoạn; sulfosuccinamat; và sulfosuccinat và các dẫn xuất của chúng như các muối dialkyl sulfosuccinat.

Chất hoạt động bề mặt cation hữu dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các amit và các amit etoxylat hóa; các amin như *N*-alkyl propandiamin, tripropylentriamin và dipropylentetramin, và các amin etoxylat hóa, các điamin etoxylat hóa và các amin propoxyat hóa (được điều chế từ các amin và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc hỗn hợp của chúng); các muối amin như amin axetat và các muối điamin; các muối amoni bậc bốn như muối bậc bốn, các

muối bậc bốn và các muối được tạo bậc bốn hai lần etoxylat hóa; và amin oxit như alkyldimetylamin oxit và bis-(2-hydroxyetyl)-alkylamin oxit.

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

Chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất bổ trợ và các chất phụ gia, đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực làm chất trợ bào chế (một số chất có thể được xem là cũng có tác dụng như chất pha loãng rắn, chất pha loãng lỏng hoặc chất hoạt động bề mặt). Chất bổ trợ và các chất phụ gia như vậy có thể kiểm soát được: độ pH (các chất đệm), sự tạo bọt trong quá trình xử lý (các chất chống tạo bọt như polyorganosiloxan), sự lắng hoạt chất (chất tạo huyền phù), độ nhớt (chất làm đặc tạo sol-gel thuận nghịch hoặc nhựa pseudo), sự phát triển của vi khuẩn trong dụng cụ chứa (các chất kháng khuẩn), sự đông đặc của sản phẩm (các chất chống đông), màu sắc (các chất phân tán tạo màu/thuốc nhuộm), sự rửa trôi (các chất tạo màng hoặc các chất dính), sự bay hơi (các chất làm chậm bay hơi); và các chế phẩm khác tương tự. Các chất tạo màng bao gồm, ví dụ, polyvinyl axetat, copolyme polyvinyl axetat, copolyme polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat, các rượu polyvinyllic, copolyme rượu polyvinyllic và các sáp. Ví dụ về chất bổ trợ và các chất phụ gia cho chế phẩm bao gồm các chất được liệt kê trong *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, các ấn phẩm hàng năm của thế giới và bắc Mỹ do McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co. công bố; và công bố đơn PCT WO 03/024222.

Dạng rắn của hợp chất 1 và các hoạt chất khác bất kỳ thường được kết hợp trong các chế phẩm này bằng cách hoà tan hoạt chất trong dung môi hoặc bằng

cách nghiền trong chất pha loãng lỏng hoặc khô. Các dung dịch, bao gồm dạng cô đặc dễ nhũ hóa, có thể được điều chế đơn giản bằng cách trộn các thành phần này với nhau. Nếu dung môi chứa hỗn hợp lỏng được dự định để sử dụng làm dạng cô đặc có thể nhũ hóa là không thể trộn lẫn với nước, thì chất nhũ hoá thường được bổ sung để nhũ hóa dung môi chứa hoạt chất khi pha loãng với nước. Huyền phù chứa hoạt chất, với hạt có đường kính tới 2000 μm có thể được nghiền ướt bằng cách sử dụng các thiết bị nghiền để thu được các hạt có đường kính trung bình dưới 3 μm . Dung dịch nước huyền phù có thể được tạo thành hỗn dịch dạng cô đặc (ví dụ, xem U.S. 3,060,084) hoặc được xử lý tiếp bằng cách sấy phun để tạo ra hạt phân tán trong nước. Các chế phẩm khô thường cần tới quy trình nghiền khô, quy trình này tạo ra đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 tới 10 μm . Bột mịn để rắc khô và bột có thể được điều chế bằng cách trộn và thường là nghiền (như bằng máy nghiền búa hoặc máy nghiền tầng sôi). Các hạt và viên tròn có thể được tạo ra bằng cách phun hoạt chất lên các chất mang dạng hạt đã được tạo ra trước hoặc bằng các kỹ thuật kết tụ. Xem Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967, pp 147–48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, các trang 8–57 và các trang tiếp theo, và WO 91/13546. Các viên tròn có thể được điều chế như được mô tả trong U.S. 4,172,714. Các hạt phân tán trong nước và tan trong nước có thể được điều chế như được mô tả trong U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 và DE 3,246,493. Viên nén có thể được điều chế như được mô tả trong U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 và U.S. 5,208,030. Các lớp màng có thể được điều chế như được mô tả trong GB 2,095,558 và U.S. 3,299,566.

Để biết thêm thông tin về các cách bào chế đã được đề cập trong lĩnh vực kỹ thuật này, xem T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox – Product Forms for Modern Agriculture" in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food–Environment Challenge*, T. Brooks và T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120–133. Cũng xem U.S. 3,235,361, Cột 6, các dòng từ 16 đến Cột 7, dòng 19 và các ví dụ 10–41; U.S. 3,309,192, Cột 5, dòng 43 đến Cột 7, dòng 62 và Ví dụ 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138–140, 162–164, 166, 167

và 169–182; U.S. 2,891,855, Cột 3, dòng 66 đến Cột 5, dòng 17 và Ví dụ 1–4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley và Sons, Inc., New York, 1961, pp 81–96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; và *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Các ví dụ dưới chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và không hạn chế phần mô tả theo bất kỳ cách nào. Tất cả phần trăm đều tính theo khối lượng và tất cả các chế phẩm đều được điều chế theo các kỹ thuật thông thường. Không cần mô tả kỹ hơn, các tác giả sáng chế cho rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng phần mô tả trên của sáng chế với phạm vi rộng nhất.

Ví dụ chế phẩm A

Dạng cô đặc có độ bền cao

dạng A của hợp chất 1	98,5%
silic oxit dạng sol khí	0,5%
silic oxit mịn vô định hình tổng hợp	1,0%

Ví dụ chế phẩm B

Bột thấm ướt

các dạng A và B của hợp chất 1	65,0%
đodexylphenol polyetylen glycol ete	2,0%
natri ligninsulfonat	4,0%
natri nhôm silicat	6,0%
montmorillonit (được nung)	23,0%

Ví dụ chế phẩm C

Hạt

dạng A của hợp chất 1	10,0%
hạt atapulgit (chất có độ bay hơi thấp, 0,71/0,30mm; rây Mỹ số 25–50)	90,0%

Ví dụ chế phẩm D

Viên ép đùn

dạng A của hợp chất 1	25,0%
khan natri sulfat	10,0%
thô canxi ligninsulfonat	5,0%
natri alkylnaphtalensulfonat	1,0%
canxi/magie bentonit	59,0%

Ví dụ chế phẩm E

Dạng cô đặc có thể nhũ hóa

dạng A và B của hợp chất 1	10,0%
polyoxyetylen sorbitol hexoleat	20,0%
metyl este của axit béo C ₆ –C ₁₀	70,0%

Ví dụ chế phẩm F

Vi nhũ tương

dạng A của hợp chất 1	5,0%
copolymer polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat	30,0%
alkylpolyglycosit	30,0%
glyxeryl monooleat	15,0%
nước	20,0%

Ví dụ chế phẩm G

Xử lý hạt

dạng A của hợp chất 1	20,00%
-----------------------	--------

copolyme polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat	5,00%
sáp axit montan	5,00%
canxi ligninsulfonat	1,00%
copolyme khối polyoxyetylen/polyoxypropylen	1,00%
rượu stearyllic (POE 20)	2,00%
polyorganosilan	0,20%
thuốc nhuộm màu đỏ	0,05%
nước	65,75%

Ví dụ chế phẩm H

Thanh phân bón

dạng A của hợp chất 1	2,50%
copolyme pyrrolidon-styren	4,80%
tristyrylphenyl 16-etoxylat	2,30%
bột talc	0,80%
ngô tinh bột	5,00%
phân bón giải phóng chậm Nitrophoska® Permanent 15-9-15 (BASF)	36,00%
kaolanh	38,00%
nước	10,60%

Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm của chúng có thể sử dụng trong nông nghiệp để bảo vệ cây trồng khỏi giun tròn ký sinh và cả trong lĩnh vực phi trong nông nghiệp để bảo vệ cây trong vườn và cây khác khỏi loài gây hại không xương sống ăn thực vật. Tính hữu ích này bao gồm bảo vệ cây trồng và các thực vật khác (có nghĩa là cả trong lĩnh vực nông nghiệp và phi nông nghiệp) chứa nguyên liệu di truyền được đưa vào bằng kỹ thuật di truyền (tức là chuyển gen) hoặc được cải biến bằng cách gây đột biến để thu được các tính trạng có lợi. Ví dụ về các tính trạng này gồm tính chống chịu với thuốc diệt cỏ, tính đề kháng với loài gây hại ăn thực vật (ví dụ, các côn trùng, ve bét, các loài rệp cây, nhện, giun tròn, ốc sên, nấm gây bệnh thực vật, vi khuẩn và virus), cải thiện sự phát triển thực vật, tăng

tính chống chịu với các điều kiện sinh trưởng bất lợi như các nhiệt độ cao hoặc thấp, độ ẩm của đất cao hoặc thấp, và độ muối cao, tăng đơm hoa hoặc kết quả, tăng hiệu suất thu hoạch, tăng thời gian chín, chất lượng và/hoặc giá trị dinh dưỡng của sản phẩm thu hoạch cao hơn, và cải thiện các đặc tính bảo quản hoặc chế biến sản phẩm thu hoạch. Thực vật chuyển gen có thể được cải biến để biểu hiện nhiều tính trạng. Ví dụ về thực vật có các tính trạng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền hoặc gây đột biến gồm các giống ngô, bông, đậu tương và khoai tây biểu hiện độc tố *Bacillus thuringiensis* trừ sâu như YIELD GARD®, KNOCKOUT®, STARLINK®, BOLLGARD®, NuCOTN® và NEWLEAF®, và các giống ngô, bông, đậu tương và cải dầu chống chịu thuốc diệt cỏ như ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI®, STS® và CLEARFIELD®, cũng như cây trồng biểu hiện *N*-axetyltransferaza (GAT) có tính chống chịu với thuốc diệt cỏ glyphosat, hoặc cây trồng chứa gen HRA có tính chống chịu với thuốc diệt cỏ ức chế axetylactat syntaza (ALS). Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm của chúng có thể tương tác theo kiểu hiệp đồng với các tính trạng được tạo ra bởi kỹ thuật di truyền hoặc được biến đổi bằng cách đột biến, vì vậy làm tăng sự biểu hiện kiểu hình hoặc hiệu lực của tính trạng hoặc làm tăng hiệu lực phòng trừ giun tròn ký sinh của hợp chất và chế phẩm theo sáng chế. Cụ thể là, dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm của chúng có thể tương tác theo kiểu hiệp đồng với sự biểu hiện kiểu hình của các protein hoặc các sản phẩm tự nhiên khác gây độc cho giun tròn ký sinh để tạo ra tác dụng phòng trừ hỗ trợ lớn hơn của loài gây hại này.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể tùy ý chứa các chất dinh dưỡng thực vật, ví dụ, phân bón chứa ít nhất một chất dinh dưỡng thực vật được chọn từ nitơ, phospho, kali, lưu huỳnh, canxi, magie, sắt, đồng, bo, mangan, kẽm và molybden. Tốt hơn là, chế phẩm bao gồm ít nhất một phân bón chứa ít nhất một chất dinh dưỡng thực vật được chọn từ nitơ, phospho, kali, lưu huỳnh, canxi và magie. Chế phẩm theo sáng chế còn bao gồm ít nhất một chất dinh dưỡng thực vật có thể ở dạng chất lỏng hoặc chất rắn. Tốt hơn là, chế phẩm rắn ở dạng hạt, dạng thỏi nhỏ hoặc dạng viên nén. Chế phẩm rắn bao gồm phân bón có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất hoặc hỗn hợp theo sáng chế với phân bón cùng với các hợp phần điều chế và sau đó điều chế chế phẩm bằng các phương pháp như tạo hạt

hoặc ép đùn. Theo cách khác, chế phẩm rắn có thể được điều chế bằng cách phun dung dịch hoặc huyền phù chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế trong dung môi dễ bay hơi lên phân bón đã điều chế trước ở dạng hỗn hợp ổn định về kích thước, ví dụ, dạng hạt, dạng thoi nhỏ hoặc dạng viên nén, và sau đó làm bay hơi dung môi.

Dạng rắn của hợp chất 1 theo sáng chế có thể có hoạt tính kháng lại phổ rộng của giun tròn ký sinh sống hoặc sinh trưởng bên trong hoặc ăn thực vật (ví dụ, lá, quả, chồi, rễ hoặc hạt) hoặc động vật và người (ví dụ, hệ mạch hoặc hệ tiêu hóa hoặc các mô khác) và vì vậy phá hại sự sinh trưởng và bảo quản cây trồng nông nghiệp, lâm nghiệp, cây trồng nhà kính, cây trồng làm cảnh và cây trồng vườn ươm, hoặc gây ảnh hưởng đến sức khỏe của người và động vật. Các cây trồng được quan tâm cụ thể là rau quả như cây trồng họ cà và họ bầu bí, cây trồng vườn ươm như chuối và cà phê, cây trồng dạng rễ như khoai tây, hành và cà rốt, và cây trồng nông nghiệp như cây thuốc lá, cây đậu phụng, cây bông, cây mía và cây đậu tương.

Dạng rắn của hợp chất 1 theo sáng chế cũng có hoạt tính đối với các loài thuộc cả hai lớp Adenophorea và Secernentea của ngành giun tròn Phylum Nematoda, bao gồm các loài có ảnh hưởng lớn về mặt kinh tế của bộ Enoplida, Dorylaimida, Rhabditida, Strongylida, Ascarida, Oxyurida, Spirurida, Tylenchida và Aphelenchida, như nhưng không chỉ giới hạn ở các loài gây hại trong nông nghiệp có ảnh hưởng lớn về mặt kinh tế như giun tròn gây sẩn rễ thuộc giống *Meloidogyne*, giun tròn gây nang thuộc giống *Heterodera* và *Globodera*, giun tròn gây tổn thương thuộc giống *Pratylenchus*, giun tròn dạng thận thuộc giống *Rotylenchulus*, giun tròn tạo hang thuộc giống *Radopholus*, giun tròn chích thuộc giống *Belonolaimus*, giun tròn dạng xoắn ốc thuộc giống *Helicotylenchus* và *Scutellonema*, giun tròn giống cam quýt thuộc giống *Tylenchulus*, giun tròn rễ ngắn thuộc giống *Trichodorus* và *Paratrichodorus*, giun tròn hình dao găm thuộc giống *Xiphinema*, giun tròn gây căn cổ thuộc giống *Tylenchorhynchus*, giun tròn hình kim thuộc giống *Longidorus* và *Paralongidorus*, giun tròn chích thuộc giống *Hoplolaimus*, giun tròn hình vòng thuộc họ Criconematidae, giun tròn hình cuống thuộc giống *Ditylenchus* và *Anguina*, và giun tròn lá/cuống thuộc giống

Aphelenchoides và *Rhadinaphelenchus*; và các loài ký sinh gây ảnh hưởng đến sức khỏe người và động vật (tức là, giun tròn có ảnh hưởng có ảnh hưởng lớn về mặt kinh tế như *Strongylus vulgaris* ở ngựa, *Toxocara canis* ở chó, *Haemonchus contortus* ở cừu, *Dirofilaria immitis* ở chó, v. v.).

Cần lưu ý là việc sử dụng dạng rắn của hợp chất 1 theo sáng chế để phòng trừ giun tròn gây sần rỗ phương nam (*Meloidogyne incognita*). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng không phải tất cả các dạng rắn của hợp chất 1 đều có hiệu quả như nhau trong tất cả các giai đoạn sinh trưởng của tất cả giun tròn.

Dạng rắn của hợp chất 1 theo sáng chế cũng có thể có hoạt tính với các loài thuộc Phylum Platyhelminthes, lớp Cestoda (Tapeworms) và Trematoda (Flukes), bao gồm các loài ký sinh (tức là, sán lá và sán dây có ảnh hưởng có ảnh hưởng lớn về mặt kinh tế) gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe động vật và người (ví dụ, *Anoplocephala perfoliata* ở ngựa, *Fasciola hepatica* ở động vật nhai lại, v. v...).

Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể được trộn với một hoặc nhiều chất hoặc hoạt chất sinh học khác bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc diệt giun tròn, thuốc diệt khuẩn, thuốc diệt ve bét, thuốc diệt cỏ, chất tăng cường độ tương thích của cây trồng cho thuốc diệt cỏ, chất điều hoà sinh trưởng như chất ức chế côn trùng lột xác và chất kích thích rễ, thuốc tiết dục, chất bán hoá học, chất xua đuổi, chất hấp dẫn côn trùng, pheromon, chất kích thích ăn, các hoạt chất sinh học hoặc vi khuẩn gây bệnh côn trùng, virus hoặc nấm để tạo thành thuốc trừ sâu nhiều thành phần có phổ sử dụng trong nông nghiệp và phi nông nghiệp rộng hơn. Do đó, sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa dạng rắn của hợp chất 1 và lượng hữu hiệu của ít nhất một chất hoặc hoạt chất sinh học bổ sung và có thể còn chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng rắn hoặc chất pha loãng lỏng. Đối với hỗn hợp theo sáng chế, các chất hoặc hoạt chất sinh học khác có thể được điều chế cùng với dạng rắn của hợp chất 1, để tạo ra hỗn hợp sơ chế, hoặc các chất hoặc hoạt chất sinh học khác có thể được điều chế riêng lẻ từ hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất có công thức 1, và hai chế phẩm được kết hợp cùng nhau trước khi sử dụng (ví dụ, trong thùng phun) hoặc, theo một cách khác, được dùng liên tiếp.

Ví dụ về các chất hoặc hoạt chất sinh học này có thể tạo ra với dạng rắn của hợp chất 1 là các thuốc trừ sâu như abamectin, axephat, acequinocyl, axetamiprit, acrinathrin, amidoflomet, amitraz, avermectin, azadiractin, azinphos-metyl, bifenthrin, bifenazate, bistrifluron, borat, buprofezin, cadusafos, carbaryl, carbofuran, cartap, carzol, chlorantraniliprole, clorfenapyr, clorfluazuron, clopyrifos, clopyrifos-metyl, cromfenozit, clofentezin, clothianidin, cyantraniliprole, cyflumetofen, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, xyhalothrin, gamma-xyhalothrin, lambda-xyhalothrin, xypermetrin, alpha-xypermetrin, zeta-xypermetrin, xyromazin, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, dieldrin, diflubenzuron, dimefluthrin, dimehypo, dimetoate, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenbutatin oxit, fenothiocarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerat, fipronil, flonicamit, flubendiamit, fluxythrinat, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinat, tau-fluvalinat, fonophos, formetanate, fosthiazate, halofenozit, hexaflumuron, hexythiazox, hydrametylnon, imidacloprit, indoxacarb, thuốc trừ sâu các xà phòng, isofenphos, lufenuron, malathion, metaflumizone, kim loạidehyt, methamidophos, metidation, methiodicarb, metomyl, metoprene, metoxyclo, metofluthrin, monocrotopho, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron, noviflumuron, oxamyl, parathion, parathion-metyl, permethrin, phorat, phosmặt mình, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, propargite, protrifenbute, pymetrozine, pyrafluprole, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyrifluquinazon, pyriprole, pyriproxifen, rotenone, ryanodine, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozit, tebufenpyrad, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetraclovinphos, tetramethrin, thiacloprid, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tolfenpyrad, tralomethrin, triazamate, trichlorfon, triflumuron, nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*, vi khuẩn gây chết cho côn trùng, virus gây chết cho côn trùng và nấm gây chết cho côn trùng.

Đáng lưu ý là các thuốc trừ sâu như abamectin, axetamiprit, acrinathrin, amitraz, avermectin, azadiractin, bifenthrin, buprofezin, cadusafos, carbaryl, cartap, chlorantraniliprole, clorfenapyr, clopyrifos, clothianidin, cyantraniliprole, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, xyhalothrin, gamma-xyhalothrin, lambda-xyhalothrin,

xypermetrin, alpha-xypermetrin, zeta-xypermetrin, xyromazin, deltamethrin, dieldrin, dinotefuran, điofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenothiocarb, fenoxycarb, fenvalerat, fipronil, flonicamit, flubendiamit, flufenoxuron, fluvalinat, formetanate, fosthiazate, hexaflumuron, hydrametylnon, imidacloprit, indoxacarb, lufenuron, metaflumizone, methiodicarb, metomyl, metoprene, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron, oxamyl, pymetrozine, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyriproxyfen, ryanodine, spinetoram, spinosad, spiroadiclofen, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozit, tetramethrin, thiacloprid, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tralomethrin, triazamate, triflumuron, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*, toàn bộ chủng của *Bacillus thuringiensis* và toàn bộ chủng của virus *Nucleo polyhydrosis*.

Một phương án của chất sinh học để trộn với dạng rắn của hợp chất 1 bao gồm vi khuẩn gây chết cho côn trùng như *Bacillus thuringiensis* và nội độc tố delta được bao nang của *Bacillus thuringiensis* như thuốc trừ sâu sinh học MVP[®] và MVPII[®] được điều chế bằng cách quy trình CellCap[®] (CellCap[®], MVP[®] và MVPII[®] là nhãn hiệu hàng hoá của Mycogen Corporation, Indianapolis, Indiana, USA); nấm gây chết cho côn trùng như nấm nhọ xạ xanh; và virus gây chết cho côn trùng (cả hai trong tự nhiên và biến đổi gen) như virus hình que, virus nhiều mặt nhân (nucleopolyhedro virus - NPV) như HzNPV (*Helicoverpa zea* nucleopolyhedrovirus), AfNPV (*Anagrapha falcifera* nucleopolyhedrovirus); và (granulosis virus-GV) như virus dạng hạt *Cydia pomonella* (CpGV).

Đặc biệt đáng lưu ý là các dạng kết hợp trong đó hoạt chất phòng trừ loài gây hại không xương sống khác thuộc về nhóm hoá chất khác nhau hoặc có vị trí tác động khác với dạng rắn của hợp chất 1. Trong một số trường hợp, dạng kết hợp với ít nhất một phòng trừ hoạt chất loài gây hại không xương sống khác có phổ phòng trừ tương tự nhưng vị trí tác động khác nhau sẽ được ưu tiên đặc biệt. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa ít nhất một hoạt chất phòng trừ loài gây hại không xương sống bổ sung có phổ phòng trừ tương tự nhưng thuộc nhóm hoá chất khác nhau hoặc có vị trí tác động khác nhau. Hợp chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều

biến kênh natri như bifenthrin, xypermethrin, xyhalothrin, lambda-xyhalothrin, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, deltamethrin, dimefluthrin, esfenvalerat, fenvalerat, indoxacarb, metofluthrin, profluthrin, pyrethrin và tralomethrin; chất ức chế cholinesteaza như clorpyrifos, methomyl, oxamyl, thiodicarb và triazamat; neonicotinoit như axetamiprid, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, nithiazin, thiacloprid và thiamethoxam; lacton vòng lớn có tác dụng trừ sâu như spinetoram, spinosad, abamectin, avermectin và emamectin; GABA (axit γ -aminobutyric)-chất đối kháng kênh clorua đóng như avermectin hoặc chất phong bế như ethiprol và fipronil; các chất ức chế tổng hợp kitin như buprofezin, xyromazin, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron và triflumuron; chất đẳng hiệu hormon kích thích sâu non như diofenolan, fenoxycarb, methopren và pyriproxyfen; phối tử thụ thể octopamin như amitraz; chất ức chế lột xác và chất chủ vận ecdyson như Azadirachtin, metoxyfenozit và tebufenozit; phối tử thụ thể ryanodin như ryanodin, anthranilic diamit như clorantraniliprol, cyantraniliprol và flubendiamit; chất đồng đẳng nereistoxin như cartap; chất ức chế vận chuyển điện tử ti thể như clorfenapyr, hydrametylnon và pyridaben; chất ức chế sinh tổng hợp lipid như spirodiclofen và spiromesifen; thuốc trừ sâu xyclodien như dielđrin hoặc endosulfan; pyrethroid; carbamat; ure trừ sâu; và chất sinh học kể cả virus nhân đa diện (NPV), các chi của *Bacillus thuringiensis*, nội độc tố delta được bao nang của *Bacillus thuringiensis* và virus có khả năng trừ sâu khác trong tự nhiên hoặc biến đổi gen.

Các ví dụ khác về chất hoặc hoạt chất sinh học tạo ra cùng với dạng rắn của hợp chất 1 là: thuốc diệt nấm như acibenzolar, aldimorph, amisulbrom, azaconazol, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, binomial, biphenyl, bitertanol, blasticidin-S, hỗn hợp Bordeaux (đồng sulfat ba lần), boscalid/nicobifen, bromuconazol, bupirimat, buthiobat, carboxin, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, cloneb, clothalonil, chlozolinat, clotrimazol, đồng oxyclorua, các muối đồng như đồng sulfat và đồng hydroxit, cyazofamid, xyflunamid, cymoxanil, cyproconazol, cyprodinil, dichlofluanid, diclocymet, diclomezine, dicloran, diethofencarb, difenoconazol, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinocap, discostrobin, dithianon,

dodemorph, đodín, econazol, etaconazol, edifenphos, epoxiconazol, ethaboxam, ethirimol, ethridiazol, famoxadon, fenamidone, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fenfuram, fenhexamit, fenoxanil, fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferfurazoat, ferimzon, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopicolit, fluoxastrobin, fluquinconazol, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamit, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-nhôm, fuberidazol, furalaxyl, furametapyr, hexaconazol, hymexazol, guazatin, imazalil, imibenconazol, iminoctadin, iodcarb, ipconazol, iprobenfos, iprodion, iprovalicarb, isoconazol, isoprothiolan, kasugamyxin, kresoxim-metyl, mancozeb, mandipropamit, maneb, mapanipyrin, mefenoxam, mepronil, metalaxyl, metconazol, methasulfocarb, metiram, metominostrobin/fenominostrobin, mepanipyrin, metrafenone, miconazol, myclobutanil, neo-asozin (ferric metanarsonat), nuarimol, othilinone, ofurace, orysastrobin, oxadixyl, axit oxolinic, oxpoconazol, oxycarboxin, paclobutrazol, penconazol, pencycuron, penthiopyrad, perfurazoat, axit phosphonic, phthalogenua, picobenzamit, picoxystrobin, polyoxin, probenazol, procloraz, procymidon, propamocarb, propamocarb-hydroclorua, propiconazol, propineb, proquinazid, prothioconazol, pyraclostrobin, pryazophos, pyrifenox, pyrimethanil, pyrifenox, pyrolnitrin, pyroquilon, quinconazol, quinoxifen, quintozen, silthiofam, simeconazol, spiroxamin, streptomycin, lưu huỳnh, tebuconazol, techrazene, tecloftalam, tecnazen, tetraconazol, thiabendazol, thifluzamit, thiophanat, thiophanat-metyl, thiram, tiadinil, tolclofos-metyl, tolyfluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazoxit, tridemorph, trimoprhamit tricyclazol, trifloxystrobin, triforine, triticonazol, uniconazol, validamycin, vinclozolin, zineb, ziram và zoxamit; thuốc diệt giun tròn như aldicarb, imicyafos, oxamyl và fenamiphos; thuốc sát trùng như streptomycin; thuốc diệt bọ ve như amitraz, chinomethionat, clobenzilat, cyhexatin, đicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquin, fenbutatin oxit, fenpropathrin, fenpyroximat, hexythiazox, propargit, pyridaben và tebufenpyrad.

Trong một số trường hợp, dạng kết hợp chứa dạng rắn của hợp chất 1 với các hợp chất có hoạt tính sinh học (đặc biệt là phòng trừ loài gây hại không xương sống) hoặc các chất (tức là hoạt chất) có thể tạo ra hiệu quả lớn hơn tác dụng cộng

hợp (tức là hiệp đồng). Luôn mong muốn giảm bớt được lượng chất hoá học giải phóng ra môi trường trong khi vẫn đảm bảo tác dụng phòng trừ động vật gây hại hữu hiệu. Khi tác dụng hiệp đồng của chất phòng trừ loài gây hại không xương sống được phát hiện ở tỷ lệ dùng mang lại mức phòng trừ động vật gây hại thoả đáng trong lĩnh vực nông nghiệp, thì các hỗn hợp này có thể làm giảm chi phí thu hoạch và ô nhiễm môi trường.

Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm chứa chúng có thể được phun cho cây chuyển gen để biểu hiện độc tính protein cho loài gây hại không xương sống (như nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*). Việc phun này có thể tạo ra phổ bảo vệ cho thực vật rộng hơn và được có lợi về tính kháng. Tác dụng của việc phun ngoại sinh hợp chất theo sáng chế có thể là tác dụng hiệp đồng với độc tính protein được biểu hiện.

Các tài liệu tham khảo chung về các chất bảo vệ trong nông nghiệp này (tức là các thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc diệt giun tròn, thuốc diệt ve bét, thuốc diệt cỏ và tác nhân sinh học) gồm The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U. K., 2003 và The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U. K., 2001.

Đối với các phương án, trong đó một hoặc nhiều các thành phần trộn khác nhau này được sử dụng, tỷ lệ khối lượng của các thành phần trộn khác nhau này (trên tổng số) với dạng rắn của hợp chất 1 thường nằm trong khoảng từ 1:3000 đến 3000:1. Đáng lưu ý là tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:300 đến 300:1 (ví dụ, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:30 đến 30:1). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định một cách dễ dàng bằng cách thử nghiệm đơn giản lượng hữu hiệu sinh học của hoạt chất cần để có phổ hoạt tính sinh học mong muốn. Điều hiển nhiên là việc đưa các thành phần bổ sung này vào có thể mở rộng được phổ phòng trừ giun tròn ký sinh vượt trội hơn so với phổ phòng trừ của riêng dạng rắn của hợp chất 1.

Bảng A nêu các dạng kết hợp cụ thể chứa dạng rắn của hợp chất 1 với chất phòng trừ loài gây hại không xương sống khác để minh họa cho hỗn hợp, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế và gồm các phương án bổ sung có khoảng tỷ

lệ khối lượng với tỷ lệ phun. Cột đầu tiên của Bảng A nêu chất phòng trừ loài gây hại không xương sống cụ thể (ví dụ, "Abamectin" ở dòng đầu tiên). Cột thứ hai của Bảng A nêu kiểu tác động (nếu đã biết) hoặc lớp hóa học của chất phòng trừ loài gây hại không xương sống. Cột thứ ba của Bảng A nêu phương án/các phương án về các khoảng tỷ lệ khối lượng mà chất phòng trừ loài gây hại không xương sống có thể được dùng so với dạng rắn của Hợp chất 1 (ví dụ, "50:1 đến 1:50" abamectin so với dạng rắn của hợp chất 1 theo khối lượng). Do đó, ví dụ, dòng đầu tiên của Bảng A nêu cụ thể dạng kết hợp của hợp chất có công thức 1 với abamectin có thể được dùng nằm trong khoảng tỷ lệ khối lượng từ 50:1 đến 1:50. Các dòng còn lại của Bảng A có cấu trúc tương tự.

Bảng A

Chất phòng trừ loài gây hại không xương sống	Kiểu tác dụng hoặc Nhóm hoá chất	Tỷ lệ khối lượng thông thường
Abamectin	lacton vòng lớn	50:1 đến 1:50
Axetamiprid	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Amitraz	phối tử thụ thể octopamin	200:1 đến 1:100
Avermectin	lacton vòng lớn	50:1 đến 1:50
Azadirachtin	chất chủ vận ecdyson	100:1 đến 1:120
Beta-xyfluthrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Bifenthrin	chất điều biến kênh natri	100:1 đến 1:10
Buprofezin	các chất ức chế tổng hợp kitin	500:1 đến 1:50
Cartap	chất đồng đẳng nereistoxin	100:1 đến 1:200
Chlorantraniliprole	phối tử thụ thể ryanodin	100:1 đến 1:120
Chlorfenapyr	chất ức chế vận chuyển điện tử ti thể	300:1 đến 1:200
Chlorpyrifos	chất ức chế cholinesteaza	500:1 đến 1:200
Clothianidin	neonicotinoit	100:1 đến 1:400
Xyantraniliprol	Phối tử thụ thể ryanodin	100:1 đến 1:120
Xyfluthrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Xyhalothrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200

Chất phòng trừ loài gây hại không xương sống	Kiểu tác dụng hoặc Nhóm hoá chất	Tỷ lệ khối lượng thông thường
Xypermethrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Xyromazin	các chất ức chế tổng hợp kitin	400:1 đến 1:50
Deltamethrin	chất điều biến kênh natri	50:1 đến 1:400
Diieldrin	xyclođien thuốc trừ sâu	200:1 đến 1:100
Dinotefuran	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Diofenolan	chất ức chế lột xác	150:1 đến 1:200
Emamectin	lacton vòng lớn	50:1 đến 1:10
Endosulfan	xyclođien thuốc trừ sâu	200:1 đến 1:100
Esfenvalerat	chất điều biến kênh natri	100:1 đến 1:400
Ethiprole	chất phong bế kênh clorus điều biến GABA	200:1 đến 1:100
Fenothiocarb		150:1 đến 1:200
Fenoxycarb	chất đẳng hiệu hormon kích thích sâu non	500:1 đến 1:100
Fenvalerat	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Fipronil	chất phong bế kênh clorus điều biến GABA	150:1 đến 1:100
Flonicamid		200:1 đến 1:100
Flubendiamit	phối tử thụ thể ryanodín	100:1 đến 1:120
Flufenoxuron	các chất ức chế tổng hợp kitin	200:1 đến 1:100
Hexaflumuron	các chất ức chế tổng hợp kitin	300:1 đến 1:50
Hydrametylnon	chất ức chế vận chuyển điện tử ti thể	150:1 đến 1:250
Imidacloprid	neonicotinoit	1000:1 đến 1:1000
Indoxacarb	chất điều biến kênh natri	200:1 đến 1:50
Lambda-xyhalothrin	chất điều biến kênh natri	50:1 đến 1:250
Lufenuron	các chất ức chế tổng hợp kitin	500:1 đến 1:250
Metaflumizon		200:1 đến 1:200

Chất phòng trừ loài gây hại không xương sống	Kiểu tác dụng hoặc Nhóm hoá chất	Tỷ lệ khối lượng thông thường
Metomyl	chất ức chế cholinesteaza	500:1 đến 1:100
Metopren	chất đẳng hiệu hormon kích thích sâu non	500:1 đến 1:100
Metoxyfenozit	chất chủ vận ecdyson	50:1 đến 1:50
Nitenpyram	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Nithiazin	neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Novaluron	các chất ức chế tổng hợp kitin	500:1 đến 1:150
Oxamyl	chất ức chế cholinesteaza	200:1 đến 1:200
Pymetrozin		200:1 đến 1:100
Pyrethrin	chất điều biến kênh natri	100:1 đến 1:10
Pyridaben	chất ức chế vận chuyển điện tử ti thể	200:1 đến 1:100
Pyridalyl		200:1 đến 1:100
Pyriproxyfen	chất đẳng hiệu hormon kích thích sâu non	500:1 đến 1:100
Ryanodin	phôi tử thụ thể ryanodin	100:1 đến 1:120
Spinetoram	lacton vòng lớn	150:1 đến 1:100
Spinosad	lacton vòng lớn	500:1 đến 1:10
Spirodiclofen	chất ức chế chất sinh tổng hợp lipid	200:1 đến 1:200
Spiromesifen	chất ức chế chất sinh tổng hợp lipid	200:1 đến 1:200
Tebufenozit	chất chủ vận ecdyson	500:1 đến 1:250
Thiacloprid	Neonicotinoit	100:1 đến 1:200
Thiametoxam	Neonicotinoit	1250:1 đến 1:1000
Thiodicarb	chất ức chế cholinesteaza	500:1 đến 1:400
Thiosultap-natri		150:1 đến 1:100
Tralomethrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Triazamat	chất ức chế cholinesteaza	250:1 đến 1:100
Triflumuron	các chất ức chế tổng hợp kitin	200:1 đến 1:100

Chất phòng trừ loài gây hại không xương sống	Kiểu tác dụng hoặc Nhóm hoá chất	Tỷ lệ khối lượng thông thường
<i>Bacillus thuringiensis</i>	chất sinh học	50:1 đến 1:10
Nội độc tố delta của <i>Bacillus thuringiensis</i>	chất sinh học	50:1 đến 1:10
NPV (ví dụ Gemstar)	chất sinh học	50:1 đến 1:10

Đáng lưu ý là chế phẩm theo sáng chế, trong đó ít nhất một hợp chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất phòng trừ loài gây hại không xương sống được nêu trong bảng A trên.

Tỷ lệ khối lượng dạng rắn của hợp chất 1 với chất phòng trừ loài gây hại không xương sống bổ sung thường nằm trong khoảng từ 1000:1 đến 1:1000, với một phương án nằm trong khoảng từ 500:1 đến 1:500, phương án khác nằm trong khoảng từ 250:1 đến 1:200 và phương án khác nữa nằm trong khoảng từ 100:1 và 1:50.

Bảng B nêu dưới đây đưa ra các phương án của chế phẩm cụ thể bao gồm dạng rắn của hợp chất 1 (dạng A) và chất phòng trừ động vật không xương sống bổ sung.

Bảng B

Hỗn hợp số	Dạng hợp chất 1	và	Chất phòng trừ động vật không xương sống	Tỷ lệ hỗn hợp thông thường (khối lượng)								
				100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-1	A	và	Abamectin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-2	A	và	Acetamiprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-3	A	và	Amitraz	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-4	A	và	Avermectin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5	A	và	Azadirachtin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5a	A	và	Bensultap	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-6	A	và	Beta-xyfluthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Hỗn hợp số	Dạng		Chất phòng trừ động vật không xương sống	Tỷ lệ hỗn hợp thông thường (khối lượng)								
	hợp chất 1	và		100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-7	A	và	Bifenthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-8	A	và	Buprofezin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-9	A	và	Cartap	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-10	A	và	Chlorantraniliprole	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-11	A	và	Chlorfenapyr	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-12	A	và	Chlorpyrifos	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-13	A	và	Clothianidin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-14	A	và	Xyantraniliprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-15	A	và	Xyfluthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-16	A	và	Xyhalothrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-17	A	và	Xypermetrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-18	A	và	Xyromazin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-19	A	và	Deltamethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-20	A	và	Đieldrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-21	A	và	Đinotefuran	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-22	A	và	Điofenolan	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-23	A	và	Emamectin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-24	A	và	Endosulfan	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-25	A	và	Esfenvalerat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-26	A	và	Ethiprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-27	A	và	Fenothiocarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-28	A	và	Fenoxycarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-29	A	và	Fenvalerat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-30	A	và	Fipronil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-31	A	và	Flonicamit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-32	A	và	Flubendiamit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-33	A	và	Flufenoxuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-34	A	và	Hexaflumuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-35	A	và	Hydrametylnon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-36	A	và	Imidacloprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-37	A	và	Indoxacarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-38	A	và	Lambda-xyhalothrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-39	A	và	Lufenuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-40	A	và	Metaflumizon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Hỗn hợp số	Dạng hợp chất 1	và	Chất phòng trừ động vật không xương sống	Tỷ lệ hỗn hợp thông thường (khối lượng)								
				100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-41	A	và	Metomyl	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-42	A	và	Metoprene	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-43	A	và	Metoxyfenozit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-44	A	và	Nitenpyram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-45	A	và	Nithiazin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-46	A	và	Novaluron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-47	A	và	Oxamyl	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-48	A	và	Phosmet	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-49	A	và	Pymetrozine	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-50	A	và	Pyrethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-51	A	và	Pyridaben	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-52	A	và	Pyridalyl	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-53	A	và	Pyriproxyfen	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-54	A	và	Ryanodin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-55	A	và	Spinetoram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-56	A	và	Spinosad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-57	A	và	Spirodiclofen	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-58	A	và	Spiromesifen	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59	A	và	Spirotetramat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59a	A	và	Sulfoxaflor	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60	A	và	Tebufenozit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60a	A	và	Tefluthrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-61	A	và	Thiacloprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-62	A	và	Thiametoxam	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-63	A	và	Thiodicarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-64	A	và	Thiosultap-natri	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-65	A	và	Tolfenpyrad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-66	A	và	Tralomethrin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-67	A	và	Triazamat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-68	A	và	Triflumuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-69	A	và	<i>Bacillus thuringiensis</i>	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-70	A	và	Nội độc tố của <i>Bacillus thuringiensis</i>	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Hỗn hợp số	Dạng hợp chất 1	Chất phòng trừ động vật không xương sống	Tỷ lệ hỗn hợp thông thường (khối lượng)									
B-71	A	NPV (ví dụ Gemstar)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	

Bảng C nêu dưới đây đưa ra các phương án của chế phẩm cụ thể bao gồm dạng rắn của hợp chất 1 (dạng A) và thuốc diệt nấm bổ sung.

Bảng C

Hỗn hợp số	Dạng hợp chất 1	Thuốc diệt nấm	Tỷ lệ hỗn hợp thông thường (khối lượng)									
C-1	A	Probenazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-2	A	Tiadinil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-3	A	Isotianil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-4	A	Pyroquilon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-5	A	Metominostrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-6	A	Flutolanil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-7	A	Validamycin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-8	A	Furametpyr	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-9	A	Pencycuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-10	A	Simeconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-11	A	Orysastrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-12	A	Trifloxystrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-13	A	Isoprothiolan	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-14	A	Azoxystrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-15	A	Trioxazolol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-16	A	Hexaconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-17	A	Difenoconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-18	A	Xyproconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-19	A	Propiconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-20	A	Fenoxanil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-21	A	Ferimzon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-22	A	Fthalogenua	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-23	A	Kasugamyxin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-24	A	Picoxystrobin	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	
C-25	A	Penthiopyrad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100	

Hỗn hợp số	Dạng hợp chất 1			Thuốc diệt nấm									Tỷ lệ hỗn hợp thông thường (khối lượng)											
C-26	A	và	Famoxadon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-27	A	và	Xymoxanil	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-28	A	và	Proquinazid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-29	A	và	Flusilazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-30	A	và	Mancozeb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-31	A	và	đồng hydroxit	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-32	A	và	Fluopyram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												
C-33	A	và	(a)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100												

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

Các giun tròn ký sinh được phòng trừ trong các lĩnh vực nông nghiệp và phi nông nghiệp bằng cách đưa dạng rắn của hợp chất 1, thường dưới dạng chế phẩm, với lượng hữu hiệu sinh học, vào môi trường của các loài gây hại, bao gồm các khu vực nông nghiệp và/hoặc phi nông nghiệp bị phá hại, khu vực cần được bảo vệ, hoặc đưa trực tiếp lên các loài gây hại cần được phòng trừ.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp phòng trừ giun tròn ký sinh trong lĩnh vực nông nghiệp và/hoặc phi nông nghiệp, bao gồm bước cho giun tròn ký sinh hoặc môi trường xung quanh nó tiếp xúc với lượng hữu hiệu sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 hoặc với chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này hoặc chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này và ít nhất một hợp chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung. Ví dụ về chế phẩm thích hợp bao gồm dạng rắn của hợp chất 1 và ít nhất một hợp chất hoặc chất có hoạt tính sinh học bổ sung bao gồm chế phẩm dạng hạt, trong đó hoạt chất bổ sung có mặt trong cùng hạt chứa hợp chất theo sáng chế hoặc trong hạt riêng rẽ với hợp chất theo sáng chế.

Để đạt được việc tiếp xúc với dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm theo sáng chế để bảo vệ cây trồng khỏi giun tròn ký sinh, dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm thường được áp dụng cho hạt của cây trước khi trồng, cho lá (ví dụ, lá, thân, hoa, quả) của cây trồng hoặc cho đất hoặc môi trường phát triển khác trước khi hoặc sau khi cây được trồng.

Theo một phương án, phương pháp tiếp xúc là bằng cách phun. Theo cách khác, chế phẩm dạng hạt chứa hợp chất theo sáng chế có thể được phun vào tán lá hoặc vào đất. Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể được phân phối một cách hiệu quả qua sự hấp thụ của cây bằng cách cho cây tiếp xúc với chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được phun vào đất ở dạng chế phẩm lỏng tưới đất, chế phẩm dạng hạt, xử lý vườn ươm hoặc ngâm mảnh cây ghép. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế ở dạng chế phẩm lỏng tưới đất. Tốt hơn nữa là, phương pháp phòng trừ giun tròn ký sinh bao gồm bước cho giun tròn ký sinh hoặc môi trường xung quanh nó tiếp xúc với dạng rắn của hợp chất 1 với lượng hữu hiệu sinh học hoặc với chế phẩm chứa dạng rắn của hợp chất 1 với lượng hữu hiệu sinh học. Tốt hơn nữa, nếu phương pháp này trong đó môi trường là đất và chế phẩm được đưa vào đất dưới dạng chế phẩm lỏng tưới đất. Tốt hơn nữa là, dạng rắn của hợp chất 1 cũng hiệu quả bằng cách phun khu trú vào vị trí bị phá hại. Các phương pháp tiếp xúc khác bao gồm phun trực tiếp dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm theo sáng chế và phun tồn lưu, phun khí, gel, phủ hạt, tạo vi nang, hấp thu có hệ thống, mồi, vòng đeo tai, viên thức ăn, dạng sương mù, thuốc hun, dạng sol khí, dạng bụi và một số dạng khác. Một phương án về phương pháp tiếp xúc là dạng hạt phân bón ổn định về kích thước, dạng thoi hoặc dạng viên nén chứa dạng rắn của hợp chất 1 hoặc chế phẩm theo sáng chế. Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể kết hợp với vật liệu để tạo ra dụng cụ phòng trừ động vật không xương sống (ví dụ, lưới bẫy côn trùng).

Dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể sử dụng để xử lý hạt để bảo vệ hạt khỏi giun tròn ký sinh. Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, việc xử lý hạt có nghĩa là cho hạt tiếp xúc với lượng hữu hiệu sinh học của dạng rắn của hợp chất 1, mà nó thường được tạo ra dưới dạng chế phẩm theo sáng chế. Việc xử lý hạt này bảo vệ hạt khỏi loài gây hại không xương sống trong đất và thường còn có thể bảo vệ rễ và các phần khác của cây khi tiếp xúc với đất của hạt phát triển từ hạt nảy mầm. Việc xử lý hạt có thể cũng có tác dụng bảo vệ lá bằng cách hoán chuyển dạng rắn của hợp chất 1 hoặc hoạt chất thứ hai trong quá trình phát triển của cây. Phương pháp xử lý hạt có thể được dùng với tất cả các loại hạt, bao gồm hạt của thực vật được biến đổi gen để biểu hiện các tính trạng đặc biệt sẽ nảy mầm. Các ví dụ về

các hạt này bao gồm các hạt biểu hiện độc tố protein đối với các giun tròn ký sinh, như độc tố *Bacillus thuringiensis* hoặc các hạt biểu hiện tính chống chịu thuốc diệt cỏ như glyphosat axetyltransferaza, mà nó tạo ra khả năng kháng glyphosat. Xử lý hạt bằng dạng rắn của hợp chất 1 cũng có thể làm tăng khả năng sinh trưởng thực vật chứa hạt.

Một phương pháp xử lý hạt là phun hoặc rắc bụi lên hạt với dạng rắn của hợp chất 1 (có nghĩa là dưới dạng chế phẩm được điều chế) trước khi gieo hạt. Chế phẩm được điều chế để xử lý hạt thường chứa chất tạo màng hoặc chất bám dính. Do đó, thông thường chế phẩm bao hạt theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu sinh học của dạng rắn của hợp chất 1 và chất tạo màng hoặc chất bám dính. Hạt có thể được bao bằng cách phun chất cô đặc huyền phù dễ chảy trực tiếp vào trống quay chứa hạt và sau đó sấy khô hạt. Theo cách khác, các loại chế phẩm khác như bột thấm ướt được, dung dịch, nhũ tương hỗn dịch, chất cô đặc nhũ hoá được và nhũ tương trong nước có thể được phun vào hạt. Quy trình này đặc biệt hữu ích để tạo màng phủ lên hạt. Các máy bao phủ khác nhau và các quy trình có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này kiếm được dễ dàng. Các quy trình thích hợp bao gồm các quy trình được nêu trong ấn phẩm P. Kusters et al., *Seed Treatment: Progress and Prospects*, 1994 BCPC Mongraph số 57 và các tài liệu tham khảo được nêu trong đó.

Dạng rắn của hợp chất 1 và chế phẩm của chúng, ở dạng riêng rẽ và kết hợp với các thuốc trừ sâu, thuốc diệt giun tròn, và thuốc diệt nấm khác, là đặc biệt hữu ích trong việc xử lý hạt đối với cây trồng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ngô hoặc ngô, đậu tương, bông, ngũ cốc (ví dụ, lúa mì, yến mạch, lúa mạch, lúa mạch đen và gạo), khoai tây, thực vật và cây cải dầu.

Các thuốc trừ sâu hoặc thuốc diệt giun tròn khác với dạng rắn của hợp chất 1 có thể được điều chế để tạo ra các hỗn hợp hữu ích trong việc xử lý hạt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở abamectin, axetamiprit, acrinathrin, amitraz, avermectin, azadiractin, bensultap, bifenthrin, buprofezin, cadusafos, carbaryl, carbofuran, cartap, chlorantraniliprole, clorfenapyr, clopyrifos, clothianidin, cyantraniliprole, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, xyhalothrin, gamma-xyhalothrin, lambda-xyhalothrin, xypermetrin, alpha-xypermetrin, zeta-xypermetrin,

xyromazin, deltamethrin, dieldrin, dinotefuran, điofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenothiocarb, fenoxycarb, fenvalerat, fipronil, flonicamit, flubendiamit, flufenoxuron, fluvalinat, formetanat, fosthiazat, hexaflumuron, hydrametylnon, imidacloprit, indoxacarb, lufenuron, metaflumizone, methiocarb, metomyl, metopren, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron, oxamyl, pymetrozin, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyriproxyfen, ryanodine, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulfoxaflor, tebufenozit, tetramethrin, thiacloprid, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tralomethrin, triazamate, triflumuron, nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*, tất cả các chủng của *Bacillus thuringiensis* và tất cả các chủng của virut *Nucleo polyhydrosis*.

Thuốc diệt giun tròn với dạng rắn của hợp chất 1 có thể được điều chế để tạo ra hỗn hợp hữu ích trong xử lý hạt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở amisulbrom, azoxystrobin, boscalid, carbendazim, carboxin, xymoxanil, cyproconazol, difenoconazol, dimetomorph, fluazinam, fludioxonil, fluquinconazol, fluopicolide, fluoxastrobin, flutriafol, fluxapyroxad, ipconazol, iprodion, kim loại axyl, mefenoxam, metconazol, myclobutanil, paclobutrazol, penflufen, picoxystrobin, prothioconazol, pyraclostrobin, sedaxan, silthiofam, tebuconazol, thiabendazol, thiophanat-metyl, thiram, trifloxystrobin và triticonazol.

Chế phẩm bao gồm dạng rắn của hợp chất 1 hữu ích đối với việc xử lý hạt có thể còn bao gồm vi khuẩn và nấm có khả năng bảo vệ khỏi các tác động gây hại của nấm hoặc vi khuẩn gây hại thực vật và/hoặc các động vật trong đất như giun tròn. Vi khuẩn có đặc tính diệt giun tròn có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* và *Pasteuria penetrans*. Chủng *Bacillus firmus* thích hợp là chủng CNCM I-1582 (GB-126) được bán trên thị trường dưới tên BioNemTM. Chủng *Bacillus cereus* thích hợp là chủng NCMM I-1592. Cả hai chủng *Bacillus* này đã được bộc lộ trong US 6,406,690. Vi khuẩn thích hợp khác có hoạt tính diệt giun tròn là *B. amyloliquefaciens* IN937a và *B. subtilis* chủng GB03. Vi khuẩn có đặc tính diệt nấm có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở *B. pumilus* chủng GB34. Các loài nấm có đặc tính diệt giun

tròn có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở *Myrothecium verrucaria*, *Paecilomyces lilacinus* và *Purpureocillium lilacinum*.

Việc xử lý hạt cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất diệt giun tròn có nguồn gốc tự nhiên như protein chiết được gọi là harpin, được tách ra từ một số vi khuẩn gây bệnh trên thực vật như *Erwinia amylovora*. Ví dụ là kỹ thuật xử lý hạt Harpin-N-Tek có sẵn trên thị trường là N-Hibit™ Gold CST.

Việc xử lý hạt cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều loài vi khuẩn nốt rễ họ đậu như vi khuẩn cố định nitơ siêu cộng sinh *Bradyrhizobium japonicum*. Các chủng này có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều lipo-chitooligosacarit (LCOs), là các yếu tố nốt (Nod) được tạo ra bởi vi khuẩn nốt rễ khi bắt đầu tạo nốt trên rễ họ đậu. Ví dụ, kỹ thuật xử lý hạt có nhãn hiệu Optimized hợp nhất với LCO Promoter Technology™ kết hợp với chủng này.

Việc xử lý hạt cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều isoflavon có thể làm tăng nồng độ của các khuẩn lạc trong rễ bởi nấm mycorrhizal. Nấm mycorrhizal cải thiện sự sinh trưởng thực vật bằng cách làm tăng mức độ hấp thụ của chất dinh dưỡng trong rễ như nước, sulfat, nitrat, phosphat và kim loại. Ví dụ về isoflavon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, genistein, biochanin A, formononetin, daidzein, glycitein, hesperetin, naringenin và pratensein. Formononetin có bán trên thị trường là hoạt chất trong các sản phẩm của chủng mycorrhizal như PHC Colonized AG.

Việc xử lý hạt cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt hóa thực vật gây ra tính kháng hệ thống trong thực vật sau khi tiếp xúc bởi nguồn gây bệnh. Ví dụ về chất hoạt hóa thực vật cảm ứng cơ chế bảo vệ là axibenzolar-*S*-metyl.

Hạt đã xử lý thường chứa hợp chất theo sáng chế trong với lượng nằm trong khoảng từ 0,1g đến 1 kg cho 100 kg hạt (có nghĩa là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% khối lượng của hạt trước khi xử lý). Huyền phù dễ rót được điều chế để xử lý hạt thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 70%, chất bám dính tạo màng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30%, chất phân tán nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20%, chất cô đặc nằm trong khoảng từ 0 đến 5%, bột màu và/hoặc thuốc nhuộm nằm trong khoảng từ 0 đến 5%, chất chống tạo bọt nằm

trong khoảng từ 0 đến 2%, chất bảo quản nằm trong khoảng từ 0 đến 1% và chất pha loãng dễ bay hơi nằm trong khoảng từ 0 đến 75%.

Dạng rắn của hợp chất 1 cũng thích hợp để xử lý vật liệu nhân giống thực vật khác hạt, như quả, củ hoặc thực vật cây trồng từ hạt. Vật liệu nhân giống có thể được cho phản ứng với hợp chất trước khi trồng, hoặc hợp chất có thể được đưa vào vị trí trồng khi vật liệu nhân giống đang được trồng.

Để ứng dụng trong nông nghiệp, tỷ lệ dùng để thu được mức phòng trừ hiệu quả (tức là “lượng hữu hiệu sinh học”) sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như loài giun tròn cần phòng trừ, vòng đời của giun tròn, giai đoạn sống, kích thước của nó, vị trí, thời gian trong năm, vụ mùa hoặc động vật chủ, phương thức cho ăn, phương thức giao phối, độ ẩm xung quanh, nhiệt độ, và các yếu tố tương tự. Trong các trường hợp bình thường, tỷ lệ dùng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 kg hoạt chất cho mỗi héc ta là đủ để phòng trừ giun tròn trong hệ sinh thái nông nghiệp, nhưng cũng có thể đủ với lượng ít bằng 0,0001 kg/hecta hoặc có thể cần đến lượng nhiều bằng 8 kg/héc ta. Đối với các ứng dụng phi nông nghiệp, tỷ lệ sử dụng hiệu quả sẽ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50 mg/m² nhưng cũng có thể đủ với lượng ít bằng 0,1 mg/m² hoặc có thể cần đến lượng nhiều hơn là 150 mg/m². Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu sinh học cần thiết để thu được mức phòng trừ giun tròn ký sinh mong muốn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo [1,2- α]pyridin-2-carboxamit dạng đa hình, còn được gọi là dạng A, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2 θ :

2 θ
30,367
29,131
27,995
27,611
26,49
25,973
25,604
24,285
23,582
19,789.

2. Hợp chất 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo [1,2- α]pyridin-2-carboxamit dạng đa hình dưới dạng solvat với toluen với tỷ lệ 1:1, còn được gọi là dạng TS, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) có ít nhất các vị trí phản xạ của góc 2 θ :

2 θ
28,913
26,942
25,672
24,451
23,316
22,429
20,325
19,053

3. Phương pháp điều chế dạng A như được xác định trong điểm 1 bao gồm bước tạo huyền phù trong dung môi của một hoặc nhiều dạng rắn của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit được chọn từ nhóm bao gồm các dạng B, C, D, có mẫu hình phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột Cu(K α 1) tương ứng với mẫu hình được thể hiện trên Fig.1, solvat, dạng vô định hình và hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên với dạng A và bước duy trì huyền phù này trong khi dạng rắn của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit chuyển hóa thành dạng A.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dạng rắn của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit là hỗn hợp các dạng A và dạng B.

5. Phương pháp theo điểm 3, trong đó huyền phù này được đun nóng tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và được khuấy.

6. Phương pháp theo điểm 3, trong đó huyền phù này được khuấy.

7. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi là nước, C₅-C₈ alkan, C₁-C₄ alkanol hoặc C₃-C₄ keton.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó dung môi là nước hoặc metanol.

9. Phương pháp điều chế dạng A như được xác định trong điểm 1 bao gồm các bước:

(A) cho 8-clo-6-triflometyl-imidazo[1,2- α]pyridin-2-cacbonyl clorua hoặc muối của nó phản ứng với 2-clo-5-metoxybenzen sulfonamit với sự có mặt của dung

môi thứ nhất để tạo ra hỗn hợp phản ứng chứa dạng rắn trung gian của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit,

(B) tách dạng rắn trung gian của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)-sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit, và

(C) cho dạng rắn trung gian của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit phản ứng với dung môi thứ hai, tùy ý đã được đun nóng tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi thứ hai, để chuyển hóa dạng rắn trung gian này thành dạng A như được xác định trong điểm 1.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó dạng rắn trung gian của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit là dạng solvat.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó dạng rắn trung gian của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit là dạng solvat với toluen.

12. Phương pháp theo điểm 9, trong đó dạng rắn trung gian của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit là dạng đa hình chưa được solvat hóa hoặc hỗn hợp các dạng đa hình này.

13. Phương pháp theo điểm 9, trong đó dung môi thứ nhất là hỗn hợp chứa toluen với etyl axetat và dung môi thứ hai là nước, metanol, axeton hoặc n-heptan.

14. Chế phẩm diệt giun tròn chứa (a) dạng A như được xác định trong điểm 1 và (b) ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng rắn và chất mang dạng lỏng.

15. Chế phẩm diệt giun tròn chứa (a) dạng A như được xác định trong điểm 1 và (b) ít nhất một hợp chất không phải thuốc diệt giun tròn, thuốc trừ sâu hoặc thuốc diệt nấm.

16. Phương pháp bảo vệ thực vật khỏi giun tròn bao gồm bước phun lượng hữu hiệu có tác dụng diệt giun tròn của 8-clo-N-[(2-clo-5-metoxyphenyl)sulfonyl]-6-(triflometyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-2-carboxamit là dạng A như được xác định trong điểm 1 vào thực vật, hoặc bộ phận, hoặc hạt của chúng, hoặc vào môi trường phát triển của thực vật.

17. Chế phẩm diệt giun tròn theo điểm 15, trong đó hợp phần (b) được chọn trong số: abamectin, axetamiprit, acrinathrin, amitraz, avermectin, azadiractin, bifenthrin, buprofezin, cadusafos, carbaryl, cartap, chlorantraniliprole, clorfenapyr, clopyrifos, clothianidin, cyantraniliprole, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, xyhalothrin, gamma-xyhalothrin, lambda-xyhalothrin, xypermetrin, alpha-xypermetrin, zeta-xypermetrin, xyromazin, deltamethrin, dieldrin, dinotefuran, điofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etofenprox, etoxazol, fenothiocarb, fenoxycarb, fenvalerat, fipronil, flonicamit, flubendiamit, flufenoxuron, fluvalinat, formetanate, fosthiazate, hexaflumuron, hydrametylnon, imidacloprit, indoxacarb, lufenuron, metaflumizone, methiodicarb, metomyl, metoprene, metoxyfenozit, nitenpyram, nithiazin, novaluron, oxamyl, pymetrozine, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyriproxyfen, ryanodine, spinetoram, spinosad, spirotetramat, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozit, tetramethrin, thiacloprid, thiametoxam, thiodicarb, thiosultap-natri, tralomethrin, triazamate, triflumuron, nội độc tố delta của *Bacillus thuringiensis*, toàn bộ chủng của *Bacillus thuringiensis* và toàn bộ chủng của virus *Nucleo polyhydrosis*.

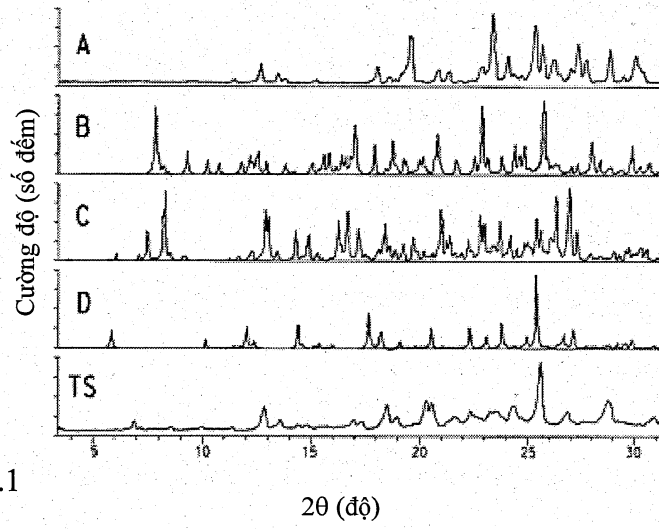


FIG.1