

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037548.7

[43] 公开日 2008 年 10 月 8 日

[11] 公开号 CN 101282970A

[22] 申请日 2006.8.18

[21] 申请号 200680037548.7

[30] 优先权

[32] 2005.8.19 [33] GB [31] 0517050.1

[86] 国际申请 PCT/GB2006/003101 2006.8.18

[87] 国际公布 WO2007/020460 英 2007.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.9

[71] 申请人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 S·法鲁克 R·G·豪尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 张 敏

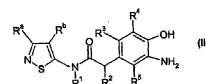
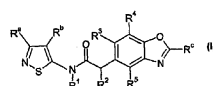
权利要求书 5 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

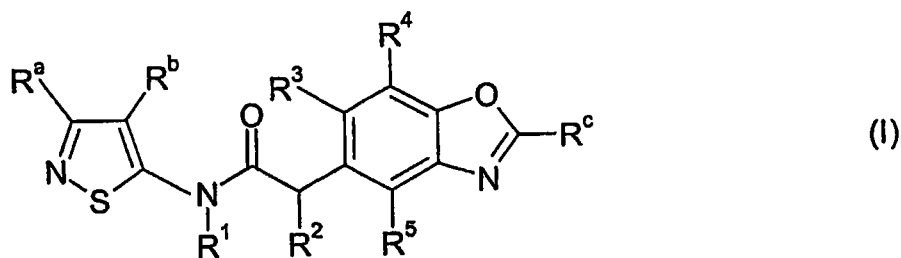
化学方法

[57] 摘要

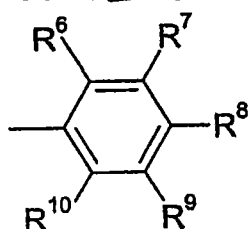
本发明涉及制备式 (I) 化合物的方法, 其中 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是所定义的有机基团, 该方法包括使式 (II) 的化合物与式 (III) R^cCHO 的化合物和氧化剂反应。



1. 制备式(I)化合物的方法

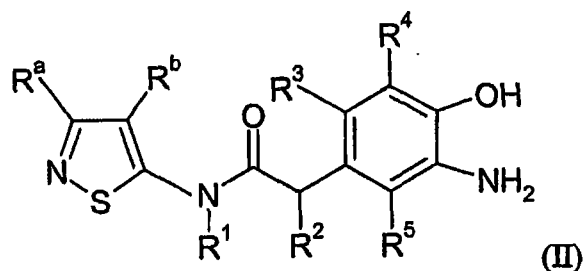


其中 R^a 是 C_{1-3} 烷基； R^b 是卤素； R^c 是 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，或是基团



R^1 是氢， C_{1-2} 烷基，(C_{1-6}) 烷氧基甲基或炔丙基； R^2 是氢，甲基或氟； R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是氢，卤素， C_{1-2} 烷基， C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 卤代烷基； R^6 和 R^{10} 独立地是氢，卤素， C_{1-3} 烷基， C_{1-2} 卤代烷基， C_{1-2} 烷氧基，硝基，氰基， C_{1-2} 卤代烷氧基， C_{1-8} 烷基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基，氨基， C_{1-3} 烷基氨基或二 (C_{1-3}) 烷基氨基； R^7 、 R^8 和 R^9 独立地是氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基， C_{2-6} 炔基氧基， C_{3-6} 环烷基，硝基，氰基， C_{1-6} 卤代烷氧基， C_{2-6} 卤代烯氧基， $S(O)_p R^{11}$ ， $OSO_2 R^{12}$ ， $NR^{13} SO_2 R^{14}$ ， $NR^{15} R^{16}$ ， $NR^{17} COR^{18}$ ， COR^{19} ， $SiR^{20} R^{21} R^{22}$ ， SCN ，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基； R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 独立地是 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基或任选取代的芳基； R^{13} 和 R^{17} 独立地是氢或 C_{1-2} 烷基； R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基；或 R^{15} 和 R^{16} 与它们相连接的 N 原子一起形成 5 或 6 元任选取代的杂环，所述杂环可以含有选自 O 和 S 的进一步的杂原子； R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，任选取代的芳基，任选取代的杂芳基或 $NR^{23} R^{24}$ ； R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是 C_{1-4} 烷基或芳基； R^{23} 和 R^{24} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基；或 R^{23} 和 R^{24} 与它们相连接的 N 原子一起形成 5 或 6

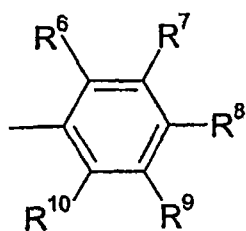
元任选取代的杂环，所述杂环可以含有选自 O 和 S 的进一步的杂原子；
p 是 0、1 或 2， 该方法包括：使式 II 的化合物



其中 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 (I) 所定义，与式 III 化合物，
 $R^c\text{CHO}$ (III)

其中 R^c 如式 (I) 所定义，和氧化剂进行反应。

2. 按照权利要求 1 所要求的方法，其中 R^c 是基团



其中 R^6 和 R^{10} 独立地是氢，卤素， C_{1-3} 烷基， C_{1-2} 卤代烷基， C_{1-2} 烷氧基，硝基，氰基， C_{1-2} 卤代烷氧基， C_{1-2} 烷硫基，氨基， C_{1-3} 烷基氨基或二(C_{1-3}) 烷基氨基，条件是， R^6 和 R^{10} 中的至少一个不是氢； R^7 、 R^8 和 R^9 独立地是氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 环烷基，硝基，氰基， C_{1-6} 卤代烷氧基， $S(O)_p R^{11}$ ， $OSO_2 R^{12}$ ， $NR^{13}SO_2 R^{14}$ ， $NR^{15}R^{16}$ ， $NR^{17}COR^{18}$ ， COR^{19} ， $SiR^{20}R^{21}R^{22}$ ，SCN，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

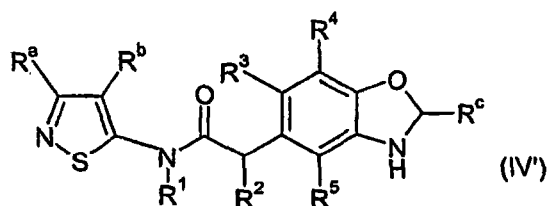
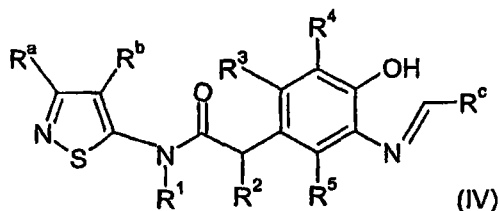
3. 按照权利要求 1 所要求的方法，其中 R^c 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

4. 按照前述权利要求的任一项所要求的方法，其中 R^1 是氢、 C_{1-2} 烷基或 (C_{1-6}) 烷氧基甲基。

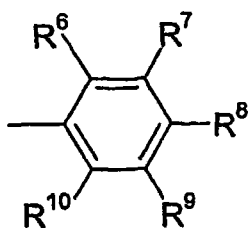
5. 按照前述权利要求的任一项所要求的方法，其中 R^2 是氢或氟。

6. 按照前述权利要求的任一项所要求的方法，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是氢或卤素。

7. 制备权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法，该方法包括使权利要求 1 所定义的式 II 化合物与权利要求 1 所定义的式 III 化合物反应，产生式 (IV) 或式 (IV') 的化合物



其中 R^a 是 C_{1-3} 烷基； R^b 是卤素； R^c 是 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，或是基团

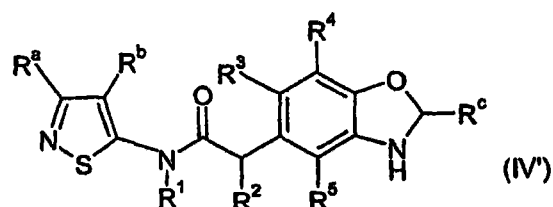
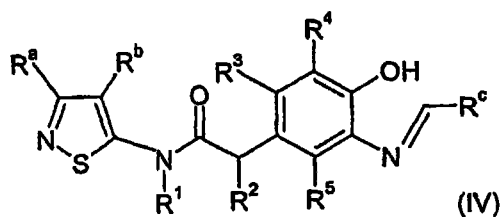


R^1 是氢， C_{1-2} 烷基，(C_{1-6}) 烷氧基甲基或炔丙基； R^2 是氢，甲基或氟； R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是氢，卤素， C_{1-2} 烷基， C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 卤代烷基； R^6 和 R^{10} 独立地是氢，卤素， C_{1-3} 烷基， C_{1-2} 卤代烷基， C_{1-2} 烷氧基，硝基，氰基， C_{1-2} 卤代烷氧基， C_{1-8} 烷硫基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基，氨基， C_{1-3} 烷基氨基或二 (C_{1-3}) 烷基氨基； R^7 、 R^8 和 R^9 独立地是氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基， C_{2-6} 炔基氧基， C_{3-6} 环烷基，硝基，氰

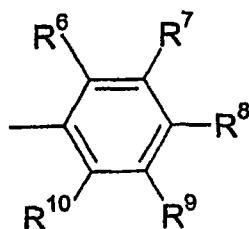
基, C_{1-6} 卤代烷氧基, C_{2-6} 卤代烯氧基, $S(O)_p R^{11}$, $OSO_2 R^{12}$, $NR^{13}SO_2 R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$, COR^{19} , $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN , 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 独立地是 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或任选取代的芳基; R^{13} 和 R^{17} 独立地是氢或 C_{1-2} 烷基; R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基; 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们相连接的 N 原子一起形成 5 或 6 元任选取代的杂环, 所述杂环可以含有选自 O 和 S 的进一步的杂原子; R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基或 $NR^{23}R^{24}$; R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是 C_{1-4} 烷基或芳基; R^{23} 和 R^{24} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基; 或 R^{23} 和 R^{24} 与它们相连接的 N 原子一起形成 5 或 6 元任选取代的杂环, 所述杂环可以含有选自 O 和 S 的进一步的杂原子; p 是 0、1 或 2, 以及使式 (IV) 或 (IV') 的化合物与氧化剂反应。

8. 按照前述权利要求的任一项的方法, 其中所述氧化剂是 UV 光; 空气; 氧气; 溴; 乙酸盐例如四乙酸铅、二乙酸碘苯和三乙酸锰; 高氯酸盐例如高氯酸钠和噻蒎阳离子基高氯酸盐; 锰酸盐例如锰酸钡; 过氧化物例如过氧化镍; 氧化物例如二氧化锰; 二氯-5, 6-二氰基-1, 4-苯醌和 N-溴代琥珀酰亚胺。

9. 式 IV 或式 IV' 的化合物



其中 R^a 是 C_{1-3} 烷基; R^b 是卤素; R^c 是 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 或是基团

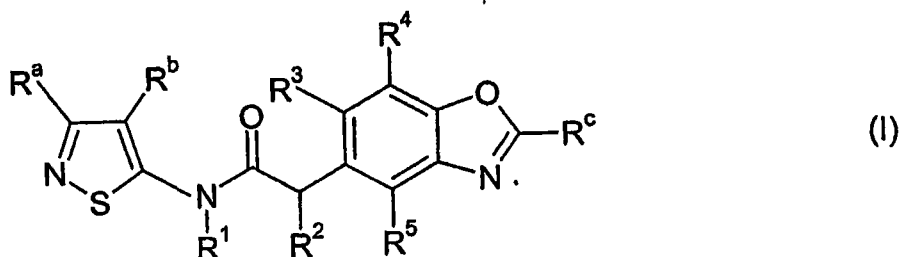


R^1 是氢, C_{1-2} 烷基, (C_{1-6}) 烷氧基甲基或炔丙基; R^2 是氢, 甲基或氟; R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是氢, 卤素, C_{1-2} 烷基, C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 卤代烷基; R^6 和 R^{10} 独立地是氢, 卤素, C_{1-3} 烷基, C_{1-2} 卤代烷基, C_{1-2} 烷氧基, 硝基, 氰基, C_{1-2} 卤代烷氧基, C_{1-8} 烷基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 氨基, C_{1-3} 烷基氨基或二 (C_{1-3}) 烷基氨基; R^7 、 R^8 和 R^9 独立地是氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷氧基, C_{2-6} 炔基氧基, C_{3-6} 环烷基, 硝基, 氰基, C_{1-6} 卤代烷氧基, C_{2-6} 卤代烯氧基, $S(O)_pR^{11}$, OSO_2R^{12} , $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$, COR^{19} , $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN , 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基; R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 独立地是 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基或任选取代的芳基; R^{13} 和 R^{17} 独立地是氢或 C_{1-2} 烷基; R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基; 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们相连接的N原子一起形成5或6元任选取代的杂环, 所述杂环可以含有选自O和S的进一步的杂原子; R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基或 $NR^{23}R^{24}$; R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是 C_{1-4} 烷基或芳基; R^{23} 和 R^{24} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基; 或 R^{23} 和 R^{24} 与它们相连接的N原子一起形成5或6元任选取代的杂环, 所述杂环可以含有选自O和S的进一步的杂原子; p 是0、1或2。

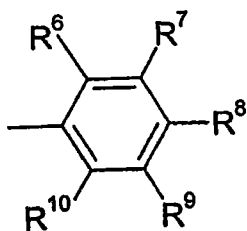
化学方法

本发明涉及制备用作杀虫、杀螨、杀螺和杀线虫化合物的吡咯衍生物的改进方法。

具有有效杀虫性能的唑类衍生物公开在 W000/06566、W000/63207、W001/55144 和 W003/011861 中。本申请人发现了高产率制备所述化合物的方法。因此提供了制备式 (I) 化合物的方法

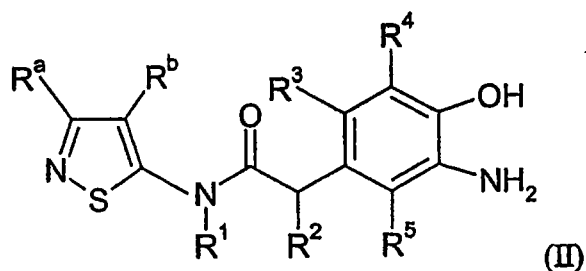


其中 R^a 是 C_{1-3} 烷基； R^b 是卤素； R^c 是 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，或是基团

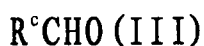


R^1 是氢， C_{1-2} 烷基，(C_{1-6}) 烷氧基甲基或炔丙基； R^2 是氢，甲基或氟； R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是氢，卤素， C_{1-2} 烷基， C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 卤代烷基； R^6 和 R^{10} 独立地是氢，卤素， C_{1-3} 烷基， C_{1-2} 卤代烷基， C_{1-2} 烷氧基，硝基，氰基， C_{1-2} 卤代烷氧基， C_{1-8} 烷基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基，氨基， C_{1-3} 烷基氨基或二 (C_{1-3}) 烷基氨基； R^7 、 R^8 和 R^9 独立地是氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基， C_{2-6} 炔基氧基， C_{3-6} 环烷基，硝基，氰基， C_{1-6} 卤代烷氧基， C_{2-6} 卤代烯氧基， $S(O)_p R^{11}$ ， $OSO_2 R^{12}$ ， $NR^{13} SO_2 R^{14}$ ， $NR^{15} R^{16}$ ， $NR^{17} COR^{18}$ ， COR^{19} ， $SiR^{20} R^{21} R^{22}$ ，SCN，任选取

代的芳基或任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基； R^{11} 、 R^{12} 和 R^{14} 独立地是 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基或任选取代的芳基； R^{13} 和 R^{17} 独立地是氢或 C_{1-2} 烷基； R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基；或 R^{15} 和 R^{16} 与它们相连接的N原子一起形成5或6元任选取代的杂环，所述杂环可以含有选自O和S的进一步的杂原子； R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，任选取代的芳基，任选取代的杂芳基或 $NR^{23}R^{24}$ ； R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是 C_{1-4} 烷基或芳基； R^{23} 和 R^{24} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基；或 R^{23} 和 R^{24} 与它们相连接的N原子一起形成5或6元任选取代的杂环，所述杂环可以含有选自O和S的进一步的杂原子；p是0、1或2，该方法包括：使式II化合物，

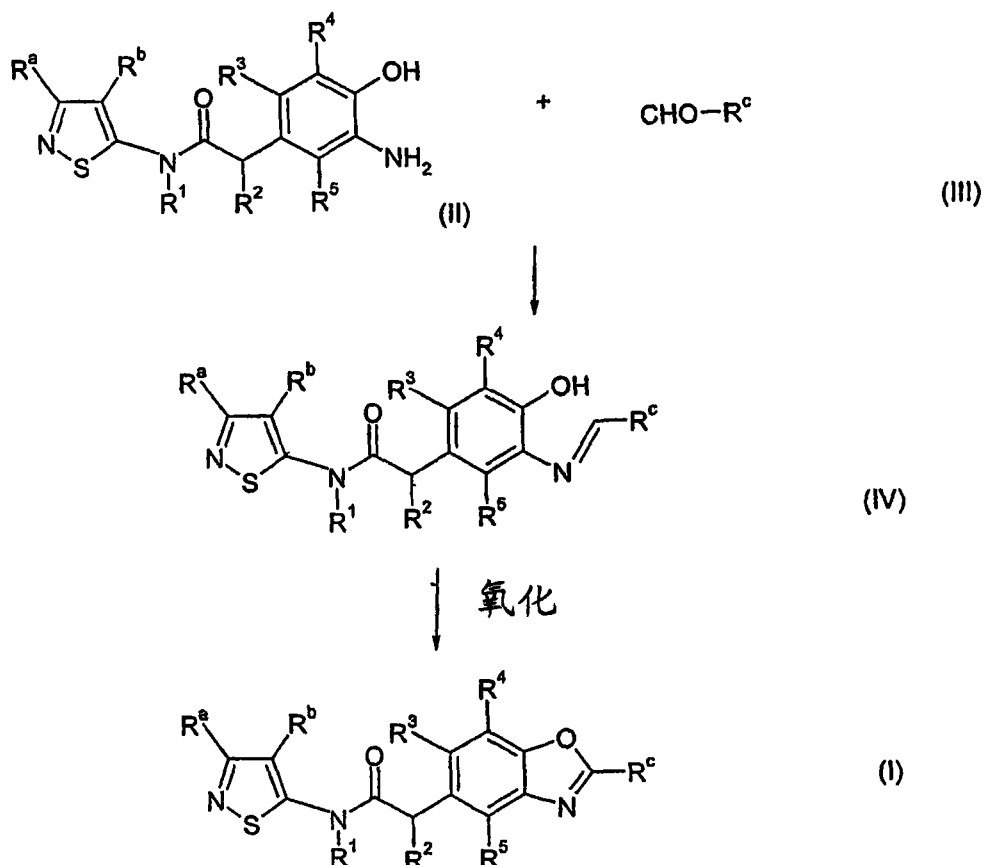


其中 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义，与式III化合物，

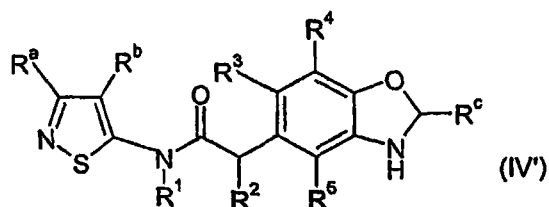


其中 R^c 如式(I)所定义，和氧化剂进行反应。

如下所示，通过式(IV)的化合物进行该反应。



根据具体的反应条件和 R^c 的值，式 (IV) 的中间体化合物可以形成所示的希夫碱形式或式 (IV') 的环酰胺形式。



在本发明的优选实施方案中，逐步进行该反应，以便首先形成式 (IV) 或 (IV') 的中间体，然后通过用氧化剂处理，将其转变为式 I 的化合物。

可以分离式 (IV) 或 (IV') 的中间体，或可以在不分离中间体的情况下进行该方法。

某些式 (IV) 和 (IV') 的化合物是新的，并因此形成本发明的进一步方面。

用于该反应的合适氧化剂包括 UV 光；空气；氧气；溴；乙酸盐例如四乙酸铅、二乙酸碘苯 (iodosobenzenediacetate) 和三乙酸锰；高氯酸盐例如高氯酸钠和噻蒎阳离子基高氯酸盐；锰酸盐例如锰酸钡；

过氧化物例如过氧化镍;氧化物例如二氧化锰;二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌和 N-溴代琥珀酰亚胺。

优选的氧化剂是空气、氧气、溴乙酸盐例如四乙酸铅、高氯酸盐例如高氯酸钠和 N-溴代琥珀酰亚胺。

氧化反应可在 0 至 100℃ 的温度下合适地进行,优选 10 至 50℃,更优选 15 至 30℃。

优选,氧化反应在溶剂中进行。优选的溶剂是酸,优选羧酸例如醋酸,或卤代烷烃例如四氯化碳。

氧化反应可以任选在自由基引发剂的存在下进行。合适的自由基引发剂为本领域技术人员所熟知,包括例如芳酰基过氧化物例如过氧化二苯甲酰,和偶氮化合物例如偶氮二异丁腈,其是特别优选的。

向式 II 化合物中加入醛可以在 20-150℃ 合适地进行。反应可以在任何合适的溶剂例如甲苯、二甲苯等等中进行。

每个烷基部分是直链或支链的,并且是例如甲基,乙基,正丙基,正丁基,正戊基,正己基,异丙基,正丁基,仲丁基,异丁基,叔丁基或新戊基。

卤素是氟、氯、溴或碘。

卤代烷基是被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的烷基,并且是例如 CF_3 , CF_2Cl , CF_3CH_2 或 CHF_2CH_2 。

烯基和炔基部分可以是直链或支链形式。如果合适的话,烯基部分可以是 (E)-或 (Z)-构型。例子是乙烯基、烯丙基、乙炔基和炔丙基。

卤代烯基部分是被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的烷基部分,例子是 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$ 。

芳基包括萘基、蒽基、茛基和茚基,但是优选苯基。

术语杂芳基是指含有至多 10 个原子、包括一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子(优选一或两个杂原子)的芳香环。这种环的例子包括吡啶,嘧啶,呋喃,噻吩,噻唑,噻吩,噻唑,噻唑和异噻唑。

术语杂环和杂环基指的是含有至多 10 个原子、包括一个或多个(优选一或两个)选自 O、S 和 N 的杂原子的非芳香环。这种环的例子包

括 1,3-二氧戊烷、四氢呋喃和吗啉。

环烷基包括环丙基、环戊基和环己基。

当存在时，在芳基、杂芳基或杂环基上的任选取代基独立地选自：氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 环烷基，硝基，氰基， C_{1-6} 卤代烷氧基， C_{1-2} 烷基， SO_2CH_3 ， $SO_2CH_2CH_3$ ， OSO_2CH_3 和 SCN 。

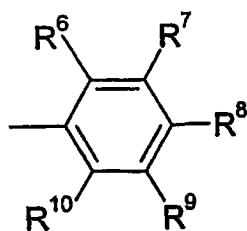
应该理解，二烷基氨基取代基包括其中所述二烷基与它们相连接的 N 原子一起形成 5、6 或 7 元杂环的那些取代基，杂环可以含有一或两个选自 O、N 或 S 的进一步的杂原子，并且其任选被一或两个独立地选自 (C_{1-6}) 烷基的基团取代。当通过连接 N 原子上的两个基团形成杂环时，得到的环合适地是吡咯烷、哌啶、硫吗啉和吗啉，各自可以被一或两个独立地选自 (C_{1-6}) 烷基的基团取代。

下面给出了 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 在其任何组合中的优选基团。

优选 R^a 是甲基或乙基。

优选 R^b 是溴或氯，特别是氯。

优选基团 R^c 是基团



或是 C_{1-6} 烷基或是 C_{1-6} 卤代烷基。

更优选 R^c 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，更特别是 C_{1-3} 卤代烷基。

优选 R^1 是氢、 C_{1-2} 烷基或 (C_{1-6}) 烷氧基甲基。

更优选 R^1 是氢、乙基、 CH_2OCH_3 或 $CH_2OC_2H_5$ 。

还更优选 R^1 是氢、乙基或 $CH_2OC_2H_5$ 。

更加优选 R^1 是氢或 $CH_2OC_2H_5$ ，特别是氢。

优选 R^2 是氢或氟。

在本发明的一个方面，优选 R^2 是氟。

优选 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是氢或卤素。

优选 R^3 是氢或氟。

更优选 R^3 是氢。

优选 R^4 是氢或氟。

更优选 R^4 是氢。

优选 R^5 是氢或氟。

更优选 R^5 是氢。

优选 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基， C_{2-6} 炔氧基，硝基，氰基， C_{1-6} 烷基磺酰基或 C_{2-6} 卤代烯氧基。

优选 R^7 是氢，卤素， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基，硝基或氰基。

更优选 R^7 是氢，氯，氟，甲基， $OC_2H_4OCH_3$ ，硝基或氰基。

更加优选 R^7 是氢或氯。

还更优选 R^7 是氢。

优选 R^8 是氢，卤素， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基， C_{2-6} 炔基氧基，氰基， C_{1-6} 烷基磺酰基或 C_{2-6} 卤代烯氧基。

更优选 R^8 是氢，氯，氟，溴， CF_3 ，乙氧基， $OC_2H_4OCH_3$ ， $OCH_2C\equiv CH$ ，氰基， SO_2CH_3 或 $OCH_2CH=CCl_2$ 。

更加优选 R^8 是氢，氯， CN ， CF_3 或 SO_2CH_3 。

还更优选 R^8 是氢。

优选 R^9 是氢，卤素或 C_{1-6} 烷基。

更优选 R^9 是氢，氯，氟，碘或 SCH_3 。

更加优选 R^9 是氢，氯或氟。

还更优选 R^9 是氢。

优选 R^6 和 R^{10} 独立地是氢，卤素， C_{1-3} 烷基， C_{1-2} 卤代烷基， C_{1-2} 烷氧基，硝基，氰基， C_{1-2} 卤代烷氧基， C_{1-8} 烷基磺基或 C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰基；条件是， R^6 和 R^{10} 中的至少一个不是氢。

在本发明的一个方面，优选 R^6 和 R^{10} 独立地是氢，卤素， C_{1-3} 烷基，

C₁₋₂ 卤代烷基, C₁₋₂ 烷氧基, 硝基, 氰基, C₁₋₂ 卤代烷氧基或 C₁₋₂ 烷硫基, 条件是, R⁶ 和 R¹⁰ 中的至少一个不是氢。

更优选 R⁶ 是氢, 甲基, 氯, 氟或溴, R¹⁰ 是氢, 甲基, 氯, 氟, OCH₃, SCH₃, CF₃ 或硝基, 条件是, R⁶ 和 R¹⁰ 中的至少一个不是氢。

更加优选 R⁶ 是氢, 氯, 氟或溴, R¹⁰ 是氢, 氯, 氟, OCH₃, SCH₃, CF₃ 或硝基, 条件是, R⁶ 和 R¹⁰ 中的至少一个不是氢。

更加优选 R⁶ 是氢, 氯, 氟或溴, R¹⁰ 是氯, 氟或溴。

最优选, 当 R⁶ 是氢时, R¹⁰ 是氟、氯或溴, 以及当 R⁶ 是氯或氟时, R¹⁰ 是氟。

通过下列实施例说明本发明:

实施例 1

该实施例说明了 N-(4-氯-3-乙基异噻唑-5-基)-2-[2-(2,6-二氯苯基)苯并噻唑-5-基]丙酰胺的制备。

步骤 a)

将如 W003/011861 所述制备的 N-(4-氯-3-乙基异噻唑-5-基)-2-(3-氨基-4-羟基苯基)丙酰胺 (20.0 gm, 0.06 mole) 溶于甲苯 (520 ml) 中, 加入 2,6-二氯苯甲醛 (12.0 gm, 0.068 mole)。将得到的混合物回流 12 小时。冷却反应, 减压蒸发溶剂, 剩下中间体浅黄色晶体 (32.4 gm)。

步骤 b)

将步骤 a) 的中间体悬浮在醋酸 (400 ml) 中, 向其中分批加入四乙酸铅 (33.6 gm, 0.076 mole)。加入氧化剂期间, 使用冰浴进行外部冷却, 以使放热维持大约室温的温度。在室温下搅拌 3 小时之后, 将反应混合物倒在搅拌的冰-水 (1.6 l) 上, 然后用乙酸乙酯提取三次。然后用水洗涤有机相四次, 用饱和氯化钠溶液洗涤两次, 最后用硫酸钠干燥。过滤后, 减压除去溶剂, 用醚将得到的产物重结晶, 得到 N-(4-氯-3-乙基异噻唑-5-基)-2-[2-(2,6-二氯苯基)苯并噻唑-5-基]丙酰胺, 8.5 gm。从滤液中除去溶剂, 使用乙酸乙酯: 己烷 1:2 的混合物

通过硅胶色谱纯化残余物。进一步获得 9.1 gm 产物，得到总产率 17.6 gm 的 N-(4-氯-3-乙基异噻唑-5-基)-2-[2-(2,6-二氯苯基)苯并噻唑-5-基]丙酰胺，熔点 180-183℃。

实施例 2

N-(4-氯-3-乙基-5-异噻唑基)-2-(七氟丙基)-5-苯并噻唑乙酰胺的制备

步骤 a)

在室温下，将如 W003/011861 所述制备的 N-(4-氯-3-乙基异噻唑-5-基)-2-(3-氨基-4-羟基苯基)乙酰胺 (3.1 gm, 10.0 mmol) 溶于甲苯 (100ml) 中，加入七氟丁醛水合物 (2.6 克, 11.2 mmol)，而后加入对甲苯磺酸 (0.19 gm, 1 mmol)。将得到的混合物与 Dean-Stark 装置连接，回流 12 小时，使水分离。使反应冷却，过滤除去少量的胶状物质，减压浓缩滤液。使用己烷：乙酸乙酯的混合物 (3:1.8) 通过色谱纯化残余物。色谱纯化之后，通过在加入乙酸乙酯 (10 ml) 的热己烷 (20 ml) 中搅拌来进一步纯化产物，冷却至 -20℃，过滤分离产物，得到白色晶体，熔点 122-124℃。

步骤 b)

将步骤 a) 的产物 (0.393 克, 0.8 mmol) 悬浮在四氯化碳 (20 ml) 中，加入 N-碘代琥珀酰亚胺 (0.36 gm, 1.6 mmol)。将得到的混合物加热至回流，保持 1 小时。冷却反应混合物，与 10% 亚硫酸钠溶液 (20 ml) 一起搅拌，以破坏所形成的任何碘。分离有机层，用稀盐溶液洗涤两次，然后用硫酸钠干燥。除去溶剂之后，使用己烷：乙酸乙酯 (3:1) 的混合物色谱纯化残余物，得到产物白色晶体。1H nmr: δ 1.3 (3H, t), 2.75 (2H, q), 4.0 (2H, s), 7.55 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.9 (1H, s), 8.2 (1H, br. s)。

实施例 2A

N-(4-氯-3-乙基-5-异噻唑基)-2-(七氟丙基)-5-苯并噻唑乙酰胺

的制备

将实施例 2、步骤 a) 的产物 (0.393 gm, 0.8 mmol) 悬浮在乙腈 (10 ml) 中, 加入 (二乙酰氧基碘) 苯 (0.283 gm, 0.88 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 0.5 小时。减压除去溶剂, 色谱纯化残余物, 得到和实施例 2、步骤 b) 所获得产物一致的产物。

实施例 2B

N-(4-氯-3-乙基-5-异噻唑基)-2-(七氟丙基)-5-苯并噁唑乙酰胺的制备

将实施例 2、步骤 a) 的产物 (0.393 gm, 0.8 mmol) 悬浮在醋酸 (5 ml) 中, 分 5 份加入四乙酸铅 (0.391 gm, 0.88 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将混合物倒在冰/水上, 通过用乙酸乙酯 (2x15 ml) 洗涤两次, 将其提取到有机相中。干燥合并的有机层, 减压除去溶剂, 色谱纯化残余物, 得到和实施例 2、步骤 b) 所获得产物一致的产物。

实施例 3

N-(4-氯-3-甲基-5-异噻唑基)-2-(七氟丙基)- α -甲基-5-苯并噁唑乙酰胺的制备

步骤 a)

在室温下, 将如 W001/055139 所述制备的 N-(4-氯-3-甲基异噻唑-5-基)-2-(3-氨基-4-羟基苯基) 丙酰胺 (6.2 gm, 20.0 mmol) 溶于甲苯 (200ml) 中, 加入七氟丁醛水合物 (5.2 gm, 24 mmol), 而后加入对甲苯磺酸 (0.3 gm, 1.7 mmol)。将得到的混合物与 Dean-Stark 装置连接, 回流 12 小时, 使水分离。使反应冷却, 过滤除去少量的胶状物质, 减压浓缩滤液。通过色谱纯化残余物, 使用己烷: 乙酸乙酯的混合物 (1:1)。获得产物白色晶体, 熔点 140°C。

步骤 b)

将步骤 a) 的产物 (0.492 gm, 1.0 mmol) 悬浮在四氯化碳 (25 ml) 中, 加入 N-碘代琥珀酰亚胺 (0.45 gm, 2.0 mmol)。将得到的混合物

加热至回流，保持 1 小时。冷却反应混合物，与 10%亚硫酸钠溶液 (20 ml) 一起搅拌，以破坏所形成的任何碘。分离有机层，用稀盐水溶液洗涤两次，然后用硫酸钠干燥。除去溶剂之后，使用己烷：乙酸乙酯 (3:1) 的混合物色谱纯化残余物，得到产物白色晶体。¹H nmr: δ 1.7 (3H, d), 2.4 (3H, s), 4.0 (1H, q), 7.55 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.9 (1H, s), 8.0 (1H, br. s).

实施例 3A

N-(4-氯-3-甲基-5-异噻唑基)-2-(七氟丙基)- α -甲基-5-苯并噁唑乙酰胺的制备

将实施例 3、步骤 a) 的产物 (0.492 gm, 1.0 mmol) 悬浮在乙腈 (10 ml) 中，加入 (二乙酰氧基碘) 苯 (0.354 gm, 1.1 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 0.5 小时。减压除去溶剂，色谱纯化残余物，得到和实施例 3、步骤 b) 所获得产物一致的产物。

实施例 3B

N-(4-氯-3-甲基-5-异噻唑基)-2-(七氟丙基)- α -甲基-5-苯并噁唑乙酰胺的制备

将实施例 3、步骤 a) 的产物 (0.492 gm, 1.0 mmol) 悬浮在醋酸 (6 ml) 中，分 5 份加入四乙酸铅 (0.488 gm, 1.1 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将混合物倒在冰/水上，通过用乙酸乙酯 (2x15 ml) 洗涤两次，将其提取到有机相中。干燥合并的有机层，减压除去溶剂，色谱纯化残余物，得到和实施例 3、步骤 b) 所获得产物一致的产物。