



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117440754 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 23

(21) 申请号 202280037867.7

(22) 申请日 2022.05.27

(30) 优先权数据

202121023677 2021.05.27 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2022/050495 2022.05.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/249203 EN 2022.12.01

(71) 申请人 UPL有限公司

地址 印度马哈拉施特拉邦孟买

(72) 发明人 P·V·基尼 S·N·甘达勒

D·森古普塔 S·S·古尔弗

V·马哈詹

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 孟凡宏 袁森

(51) Int.Cl.

A01N 25/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

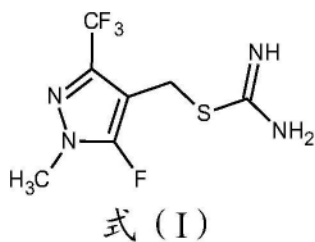
权利要求书4页 说明书22页 附图1页

(54) 发明名称

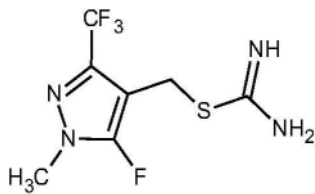
用于制备派罗克杀草砒的新型中间体

(57) 摘要

本发明涉及一种式(I)的新型化合物或其盐。本发明进一步涉及一种用于使用所述式(I)的化合物或其盐制备派罗克杀草砒的方法。

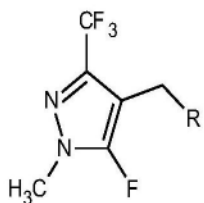


1. 一种式 (I) 的化合物或其盐。

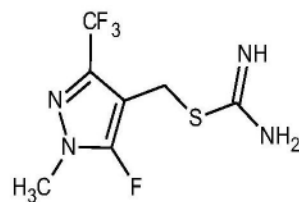
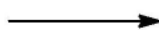
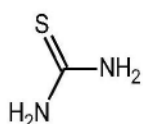


式 (I)

2. 一种用于制备所述式 (I) 的化合物或其盐的方法, 所述方法包括使式 (II) 的化合物与硫脲缩合,



式 (II)

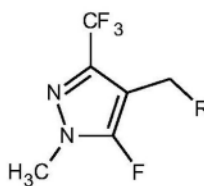


式 (I)

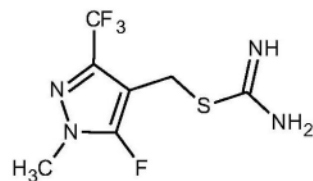
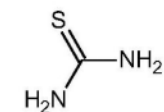
其中R选自卤素或羟基基团。

3. 一种用于制备式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法, 所述方法包括以下步骤:

a) 使式 (II) 的化合物与硫脲缩合以得到式 (I) 的化合物或其盐;



式 (II)



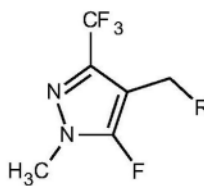
式 (I)

其中R选自卤素或羟基基团, 以及

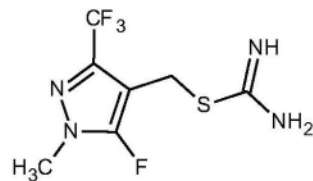
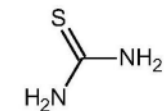
b) 将式 (I) 的化合物或其盐转化为式 (VII) 的派罗克杀草砒。

4. 一种用于制备式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法, 所述方法包括以下步骤:

a) 使式 (II) 的化合物与硫脲缩合以得到式 (I) 的化合物或其盐;



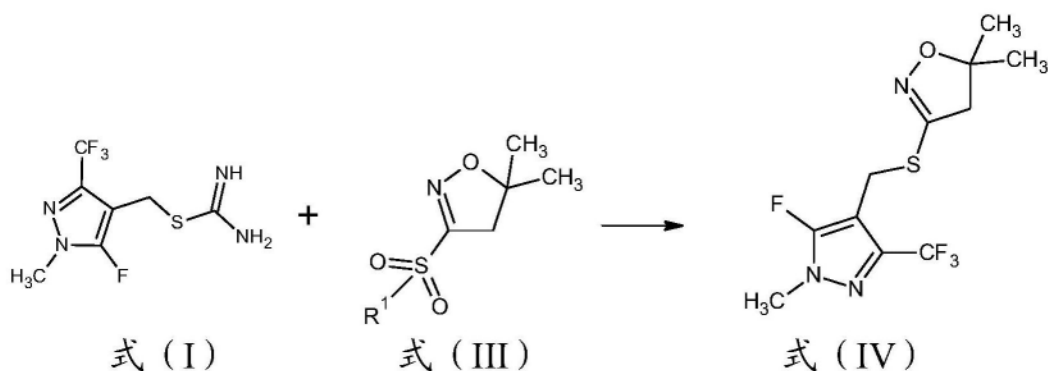
式 (II)



式 (I)

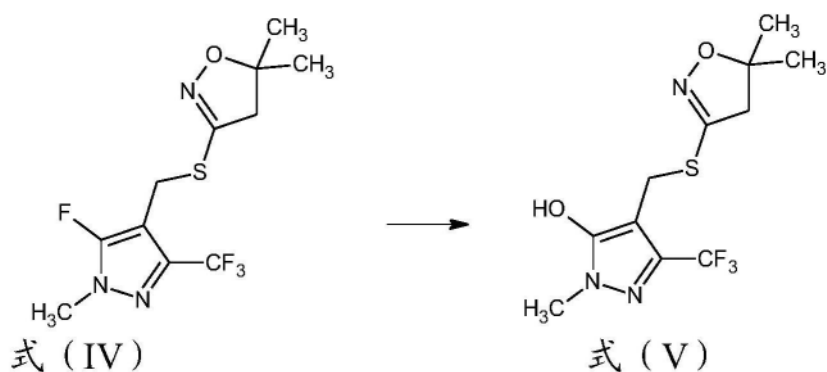
其中R选自卤素或羟基基团;

b) 使式 (I) 的化合物或其盐与式 (III) 的异噻唑啉化合物缩合以得到式 (IV) 的化合物,

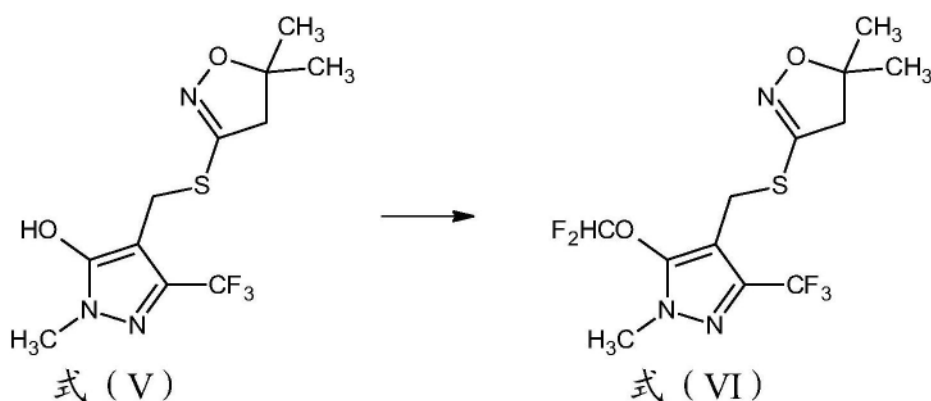


其中R¹是低级烷基基团

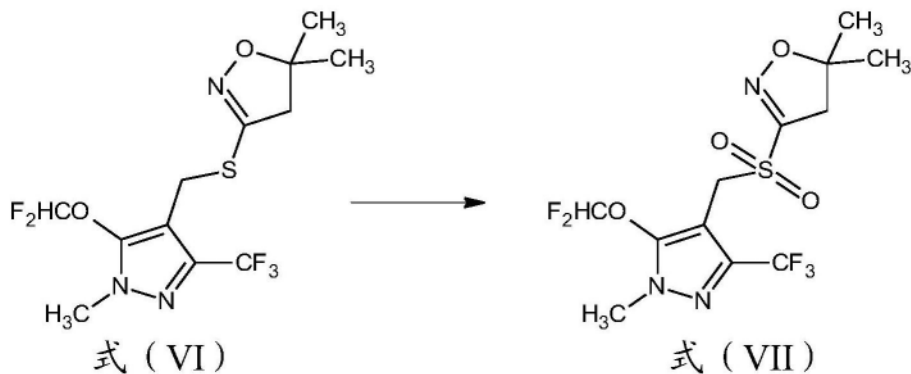
c) 将式 (IV) 的化合物转化成式 (V) 的化合物;



d) 将式 (V) 的化合物氟甲基化以得到式 (VI) 的化合物; 以及



e) 将式 (VI) 的化合物氧化以得到式 (VII) 的派罗克杀草砒。



5. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述步骤a) 在有机溶剂的存在下进行。

6. 根据权利要求5所述的方法, 其中所述有机溶剂选自由低级醇、烃、卤代烃、酮和醚组

成的组。

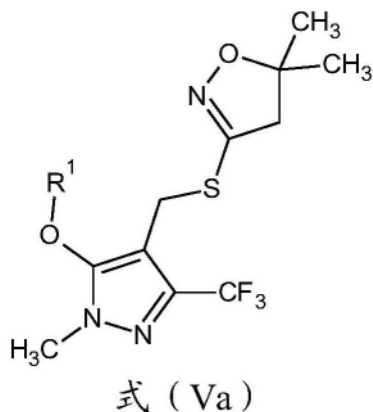
7. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述步骤a) 在有机酸或无机酸的存在下进行。

8. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述步骤b) 在碱的存在下进行。

9. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述步骤b) 在极性溶剂的存在下进行。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述极性溶剂选自由醇、醚、水、二甲基甲酰胺或其混合物组成的组。

11. 根据权利要求4所述的方法, 其中在所述步骤c) 中, 在醇的存在下, 使用烷氧基化剂将所述式 (IV) 的化合物烷氧基化以得到式 (Va) 的化合物, 随后用酸处理以得到式 (V) 的化合物



其中R¹是低级烷基基团。

12. 根据权利要求4所述的方法, 其中在氧化剂的存在下进行所述氧化。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中所述氧化剂是选自间氯过苯甲酸、过甲酸、过乙酸的有机过氧化物化合物; 无机过氧化物, 诸如过氧化氢、高锰酸钾、高碘酸钠或过一硫酸氢钾。

14. 根据权利要求12所述的方法, 其中所述氧化剂是过一硫酸氢钾。

15. 根据权利要求4所述的方法, 其中在金属催化剂的存在下进行所述氧化。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述金属催化剂选自由钨催化剂、钼催化剂、钛催化剂、锆催化剂或其混合物组成的组。

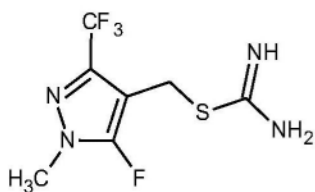
17. 根据权利要求4所述的方法, 其中在选自由以下组成的组的合适溶剂的存在下进行所述氧化: 卤代烃; 醚; 酰胺; 醇; 酮; 腈; 羧酸; 水或其混合物。

18. 根据权利要求4所述的方法, 所述方法进一步包括用于纯化派罗克杀草砒的方法, 所述方法包括在50°C至110°C范围内的温度下用醇和水的混合物处理派罗克杀草砒。

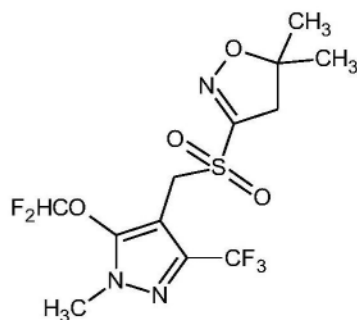
19. 派罗克杀草砒, 所述派罗克杀草砒具有小于约150μm的D50粒度值。

20. 派罗克杀草砒, 所述派罗克杀草砒具有约0.40g/cc至0.90g/cc的体积密度。

21. 一种在所述用于制备式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法中使用式 (I) 的化合物或其盐的方法。



式 (I)



式 (VII)

22. 一种农用化学品组合物,所述农用化学品组合物包含通过根据权利要求3和权利要求4所述的方法制备的派罗克杀草酮。

23. 根据权利要求22所述的组合物,其中所述组合物进一步包含至少一种三嗪酮除草剂和任选的农业化学上可接受的赋形剂。

24. 根据权利要求22所述的组合物,其中所述组合物被配制为水分散颗粒剂。

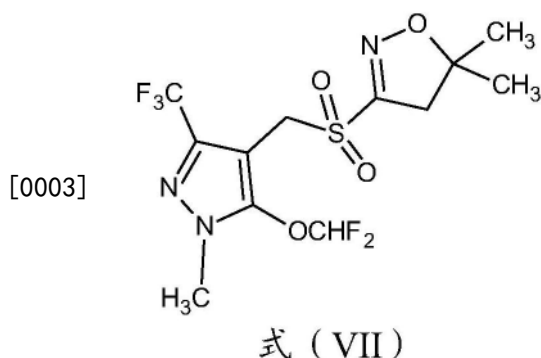
用于制备派罗克杀草砒的新型中间体

技术领域

[0001] 本发明涉及一种式 (I) 的新型中间体或其盐, 其是合成派罗克杀草砒 (Pyroxasulfone) 及其制备方法中的有价值的中间体。本发明进一步涉及一种用于使用该式 (I) 的新型中间体或其盐制备派罗克杀草砒的方法。

背景技术

[0002] 派罗克杀草砒是一种属于吡唑鎓类的除草剂。派罗克杀草砒在化学上称为3-[5-(二氟甲氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基甲基磺酰基]-4,5-二氢-5,5-二甲基-1,2-噁唑并且由式 (VII) 的化合物表示。



[0004] 它是一种抑制极长链脂肪酸的生物合成的芽前除草剂。它可以用于有效地防治玉米、大豆和麦田地中的禾本科杂草和阔叶杂草。

[0005] 派罗克杀草砒首次公开于美国专利7,238,689号中。目前, 已知的用于制备派罗克杀草砒的方法很少。

[0006] 现有技术中已知的用于制备派罗克杀草砒的方法是冗长、乏味的并且在扩大到商业生产中时存在问题。所涉及的另一个问题是所使用的起始材料的可用性。这些问题需要进一步研究以试图发现一种涉及使用容易获得的材料来制备派罗克杀草砒的较短路线。

[0007] 本发明的发明人现在已经开发了一种用于制备派罗克杀草砒的合成路线, 该合成路线从容易获得的材料开始并且采用温和的反应条件且具有更简单的后处理程序, 因此使得该合成路线适用于大规模生产。在该路线的早期阶段, 某些替代方案是可用的, 这确实是有利的, 因为它为使用不同的反应策略开辟了道路。然而, 所有这些替代路线都经过相同的式 (Ia) 的新型吡唑中间体。

[0008] 发明目的:

[0009] 本发明的一个目的是提供一种式 (Ia) 的化合物或其盐。

[0010] 本发明的一个目的是提供一种式 (I) 的化合物或其盐。

[0011] 本发明的另一目的是提供一种用于制备式 (I) 的化合物或其盐的方法。

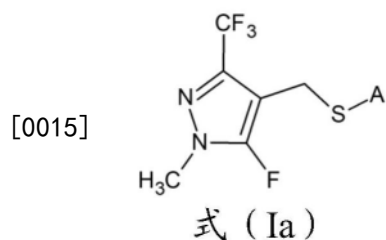
[0012] 本发明的又另一目的是提供一种使用式 (I) 的化合物或其盐来制备派罗克杀草砒的替代合成路线。

[0013] 本发明的又另一目的是提供一种用于制备式 (IV) 的化合物 (在派罗克杀草砒制备

中形成的高级中间体)的替代合成路线。

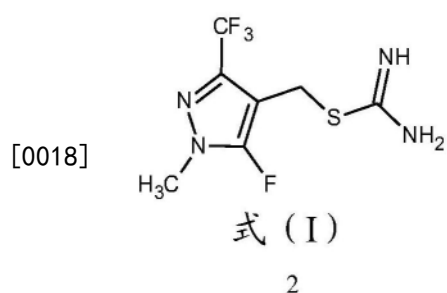
发明内容:

[0014] 根据本发明的一个方面,提供了一种式 (Ia) 的化合物或其盐。

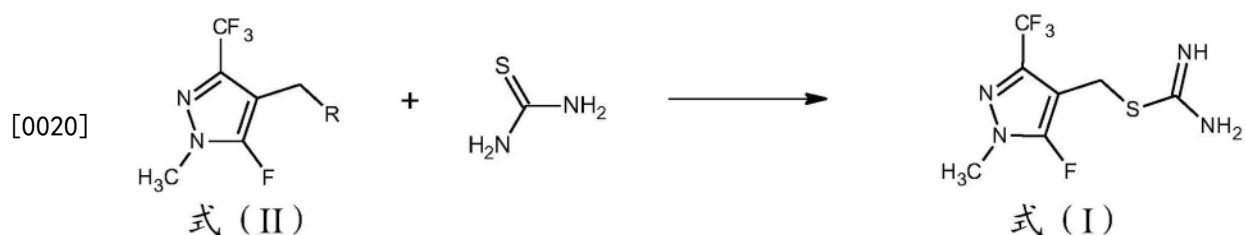


[0016] 其中A是氢、-C(NH)(NH₂) 或碱金属。

[0017] 根据本发明的另一方面,提供了一种式 (I) 的化合物或其盐。



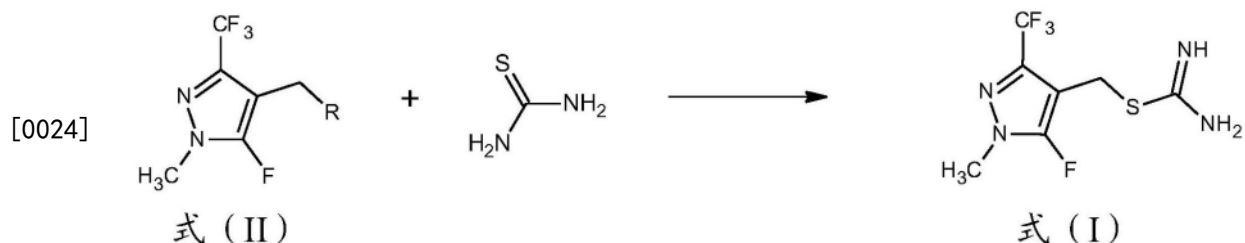
[0019] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于制备式 (I) 的化合物或其盐的方法,该方法包括使式 (II) 的化合物与硫脲缩合以得到式 (I) 的化合物。



[0021] 其中R选自卤素或羟基基团。

[0022] 根据本发明的又另一方面,提供了一种用于制备式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法,该方法包括

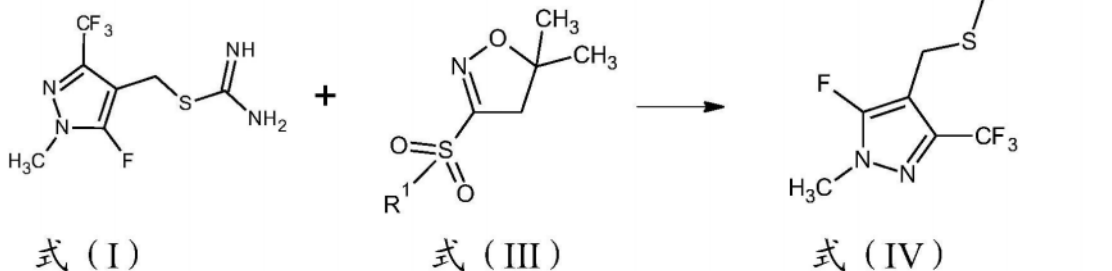
[0023] a) 使式 (II) 的化合物与硫脲缩合以得到式 (I) 的化合物或其盐



[0025] 其中R选自卤素或羟基基团;

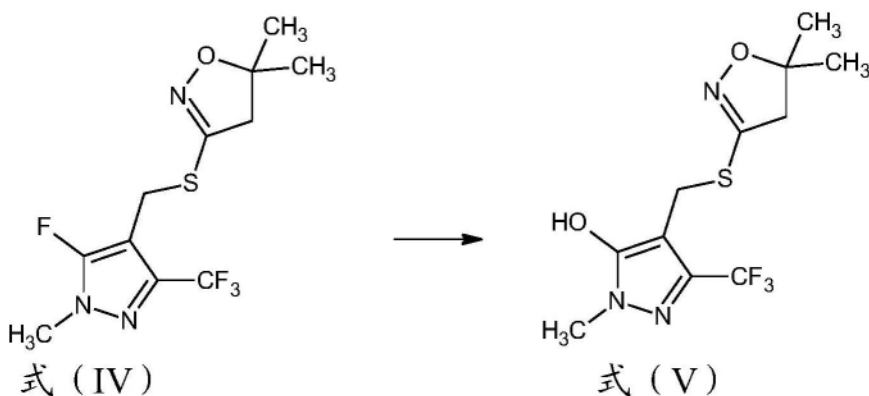
[0026] b) 使式 (I) 的化合物或其盐与式 (III) 的异噻唑啉化合物缩合以得到式 (IV) 的化合物,

[0027]

[0028] 其中R¹是低级烷基基团

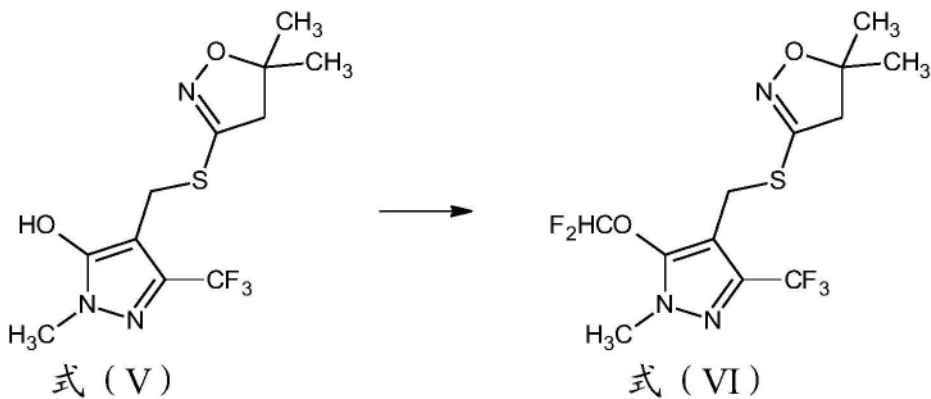
[0029] c) 将式 (IV) 的化合物转化成式 (V) 的化合物

[0030]



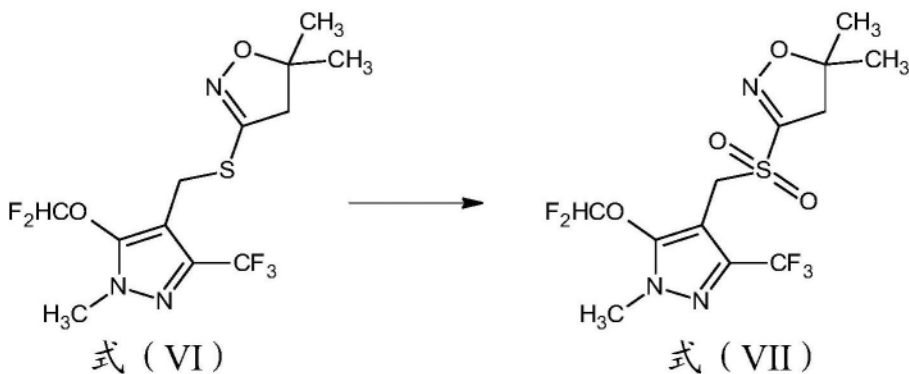
[0031] d) 将式 (V) 的化合物氟甲基化以得到式 (VI) 的化合物

[0032]



[0033] e) 将式 (VI) 的化合物氧化以得到式 (VII) 的派罗克杀草砒

[0034]

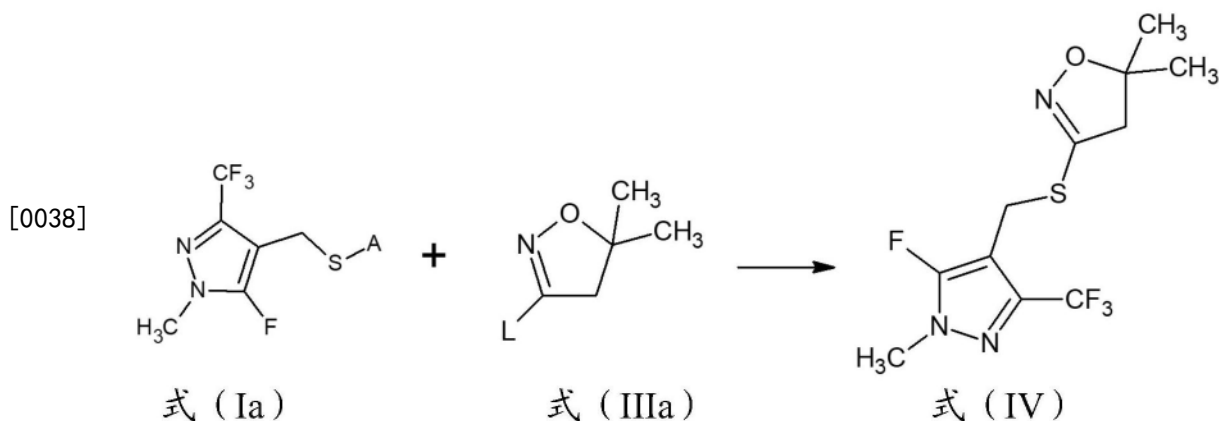


[0035] 根据本发明的又另一方面,提供了一种用于纯化派罗克杀草砒的方法,该方法包

括在50℃至110℃范围内的温度下用醇和水的混合物处理粗派罗克杀草砒。

[0036] 根据本发明的又另一方面,提供了一种用于制备式(IV)的化合物的方法,该方法包括:

[0037] 使式(Ia)的新型化合物或其盐与式(IIIa)的异噁唑啉化合物缩合以得到式(IV)的化合物;



[0039] 其中A是氢、-C(NH)(NH₂)或碱金属,并且L是离去基团。

[0040] 根据本发明的又另一方面,提供了派罗克杀草砒,其特征在于具有小于约200μm、优选地小于约150μm的D₅₀粒径值。

[0041] 根据本发明的又另一方面,提供了派罗克杀草砒,该派罗克杀草砒具有约0.40g/cc至0.90g/cc的体积密度。

[0042] 在另一方面,本发明提供了一种包含根据本发明方法制备的派罗克杀草砒的农用化学品组合物。

[0043] 在另一方面,本发明提供了一种包含使用式(I)的化合物制备的派罗克杀草砒的农用化学品组合物。

[0044] 根据本发明的又另一方面,提供了一种包含派罗克杀草砒的组合物,其特征在于X射线粉末衍射图显示选自以下2θ的至少三个峰:9.90°±0.2°、17.72°±0.2°、17.94°±0.2°、19.91°±0.2°、20.36°±0.2°、20.60°±0.2°、21.76°±0.2°、22.09°±0.2°、22.31°±0.2°、22.70°±0.2°、25.10°±0.2°、25.41°±0.2°、26.57°±0.2°、27.01°±0.2°、28.40°±0.2°和30.18°±0.2°。

附图说明

[0045] 图1示出了根据实施例10制备的派罗克杀草砒的粉末X射线衍射(PXRD)图。

具体实施方式

[0046] 本领域技术人员将意识到,本文所述的发明可经受除具体描述的那些以外的变化和修改。应当理解,本文所述的本发明包括所有此类变化和修改。本发明还包括在本说明书中单独或共同提及或指出的所有此类步骤、特征、组合物和方法,以及任何两个或更多个所述步骤或特征的任何和所有组合。

[0047] 定义:

[0048] 为了方便起见,在进一步描述本发明之前,本文描述了在说明书中采用的某些术

语以及实施例。应该根据本公开的其余部分来阅读并且如本领域的技术人员那样理解这些定义。除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解相同的含义。在整个说明书中使用的术语定义如下,除非在特定情况下另有限制。

[0049] 本文使用的术语定义如下。

[0050] 术语“一个/种”和“该/所述”以及类似指示物(特别是在以下权利要求书的上下文中)的使用应被解释为涵盖单数和复数两者,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。如本文所用的术语第一、第二等并不意味着表示任何特定的顺序,而是仅仅为了方便以表示例如多个层。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应理解为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。如本文所用,“约”或“大约”包括所述值,并且意指在如本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受偏差范围内,其中考虑到所讨论的测量和与特定量的测量相关的误差(即,测量系统的限制)。例如,“约”可以指在一个或多个标准偏差内,或在所述值的 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 内。除非本文另有说明,否则数值范围的列举仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独数值的速记方法,并且每个单独数值被包括在说明书中,如同其在本文中被单独列举一样。所有范围的端点均包括在该范围内并且可独立地组合。本文所述的所有方法可以按合适的顺序进行,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。任何和所有示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅仅意图更好地阐明本发明,并且除非另有要求,否则不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表示任何未要求保护的要素对于本文使用的本发明的实践是必要的。

[0051] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。本文中,在描述本发明时使用的术语仅是出于描述特定实施方案的目的并且不旨在限制本发明。

[0052] 如本文所用的术语“烷基”是指具有指定碳原子数(特别是1个至12个碳原子,更特别是1个至8个碳原子)的直链或支链饱和脂族烃。

[0053] 如本文所用,术语“卤素”或“卤代”是指氯、氟、溴或碘原子。

[0054] 除非另有说明,术语“室温”基本上是指 20°C 至 45°C 范围内的温度。

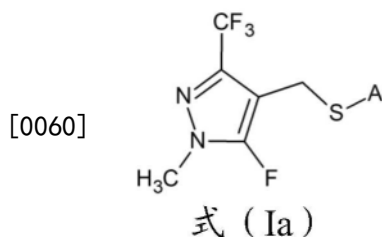
[0055] 术语“纯度”是指通过HPLC(“高压液相色谱法”)测定的纯度。

[0056] 本文所用的术语“派罗克杀草砒”或“式(VII)的化合物”包括派罗克杀草砒游离碱或其盐或其结晶形式和多晶型物,并且在整个公开内容中可互换使用。

[0057] 术语“其盐(its salt)”或“其盐(salts thereof)”在整个公开内容中可互换使用。

[0058] 本公开的范围不受本文所述的具体实施方案的限制,所述具体实施方案仅用于举例说明的目的。

[0059] 根据本发明的一个方面,提供了一种式(Ia)的化合物或其盐。



[0061] 其中A是氢、 $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ 或碱金属。

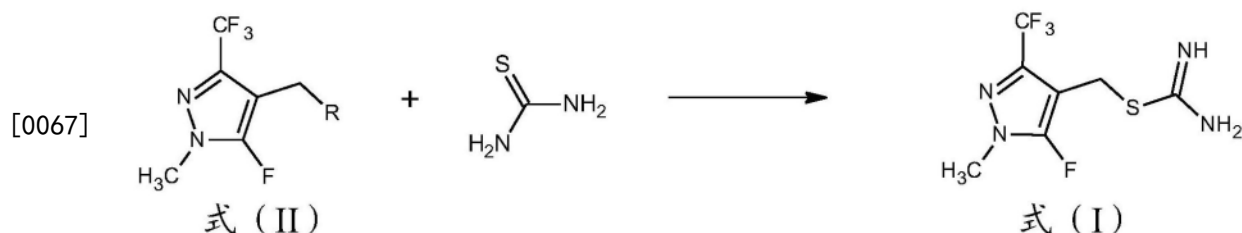
[0062] 根据本发明的一个方面,提供了一种式(I)的化合物或其盐。



[0064] 根据一个实施方案,式(I)的化合物的盐可以是其盐酸盐或氢溴酸盐。

[0065] 根据一个实施方案,式(I)的化合物的盐是其盐酸盐。

[0066] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于制备式(I)的化合物或其盐的方法,该方法包括使式(II)的化合物与硫脲缩合



[0068] 其中R选自卤素或羟基基团。

[0069] 根据一个实施方案,R是氯。

[0070] 根据一个实施方案,R是羟基基团。

[0071] 根据一个实施方案,所使用的硫脲的量相对于式(II)的化合物在1摩尔至1.5摩尔的范围内。

[0072] 根据一个实施方案,式(II)的化合物与硫脲在有机溶剂的存在下在0℃至150℃范围内的温度下缩合。

[0073] 所使用的有机溶剂选自低级醇(诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、丁醇、叔丁醇等)、烃(诸如甲苯、二甲苯、苯等)、卤代烃(诸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、醚(诸如甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二噁烷等)。

[0074] 所使用的有机溶剂的量相对于式(II)的化合物在1摩尔至60摩尔的范围内。

[0075] 根据一个实施方案,式(II)的化合物与硫脲在有机酸或无机酸的存在下缩合。

[0076] 所使用的有机酸选自乙酸、甲酸、草酸等。所使用的无机酸选自盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸、氢氟酸、氢溴酸、高氯酸、氢碘酸。

[0077] 所使用的酸的量相对于式(II)的化合物可以从催化量至6当量变化。

[0078] 根据一个实施方案,式(II)的化合物与硫脲在0℃至150℃范围内的温度下缩合0.5小时至20小时。

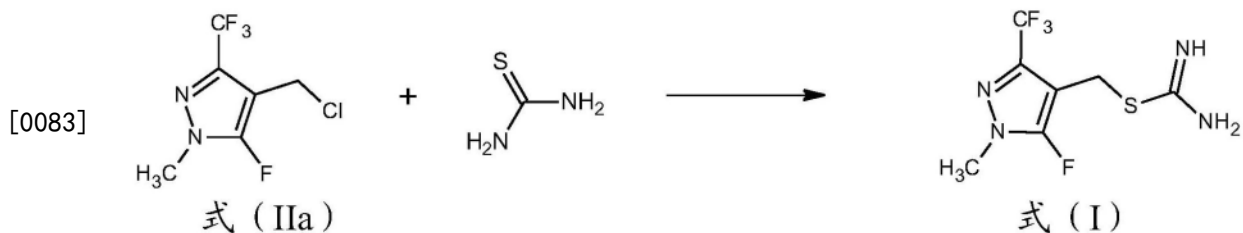
[0079] 根据一个实施方案,式(I)的化合物通过现有技术中已知的方法分离,例如通过过滤、结晶、蒸馏、萃取等分离。

[0080] 根据一个实施方案,将得到的式(I)的化合物过滤并用非极性溶剂(诸如己烷、庚烷、石油醚或其混合物)洗涤。

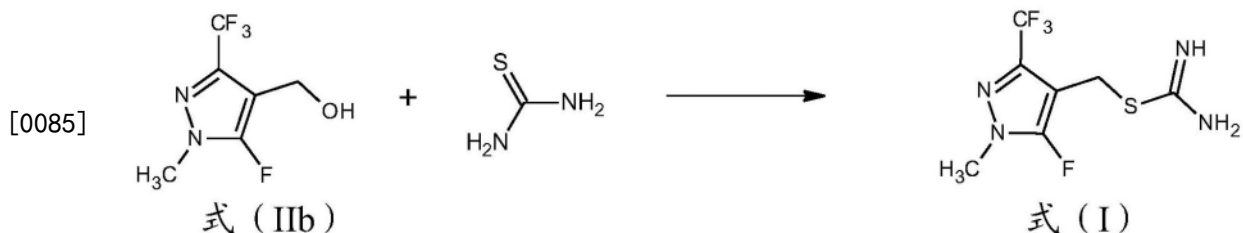
[0081] 根据一个实施方案,式(I)的化合物是盐形式,优选地其是盐酸盐。

[0082] 根据一个实施方案,提供了一种用于制备式(I)的化合物或其盐的方法,该方法包

括使式 (IIa) 的化合物与硫脲缩合。

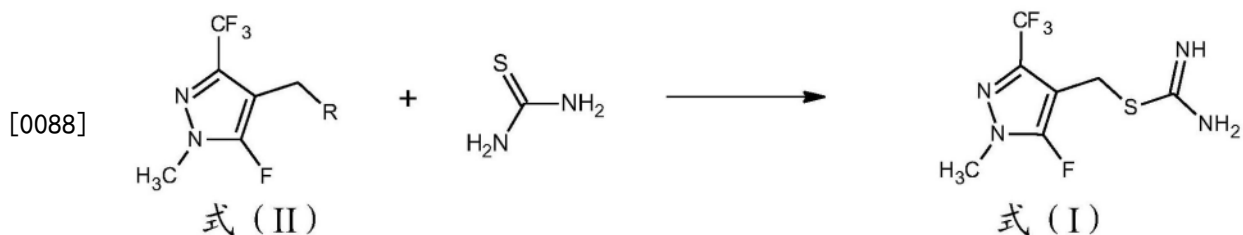


[0084] 根据另一实施方案,提供了一种用于制备式 (I) 的化合物或其盐的方法,该方法包括使式 (IIb) 的化合物与硫脲缩合。



[0086] 在实施方案中,提供了一种用于制备式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法,该方法包括以下步骤:

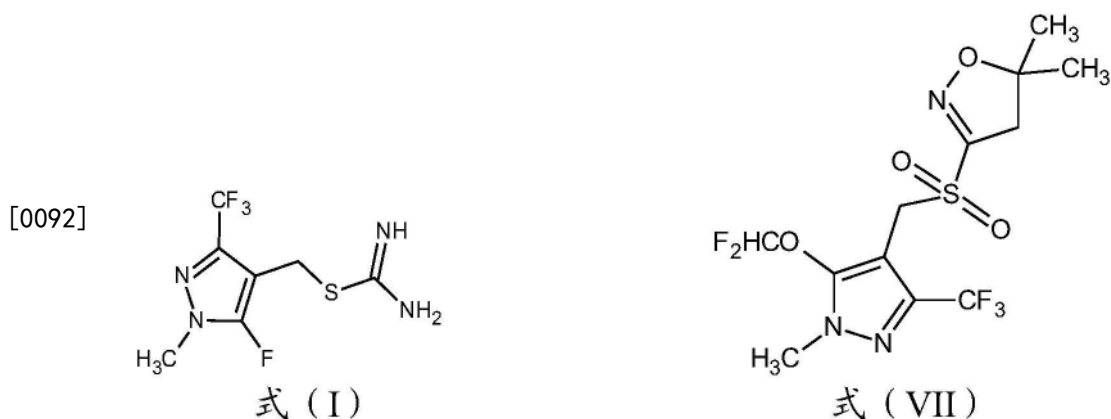
[0087] a) 使式 (II) 的化合物与硫脲缩合以得到式 (I) 的化合物或其盐;



[0089] 其中R选自卤素或羟基基团,以及

[0090] b) 将式 (I) 的化合物或其盐转化为式 (VII) 的派罗克杀草砒。

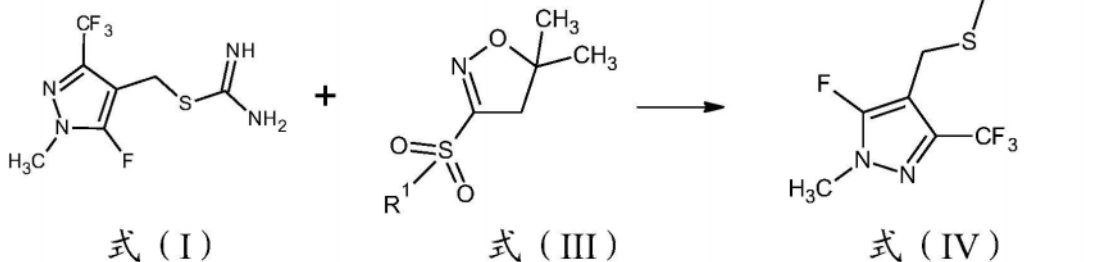
[0091] 根据本发明的一个方面,提供了一种在用于制备式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法中使用式 (I) 的化合物或其盐的方法。



[0093] 在一个实施方案中,将式 (I) 的化合物或其盐转化为式 (VII) 的派罗克杀草砒的方法包括以下步骤;

[0094] a) 使式 (I) 的化合物或其盐与式 (III) 的异噁唑啉化合物缩合以得到式 (IV) 的化合物,

[0095]



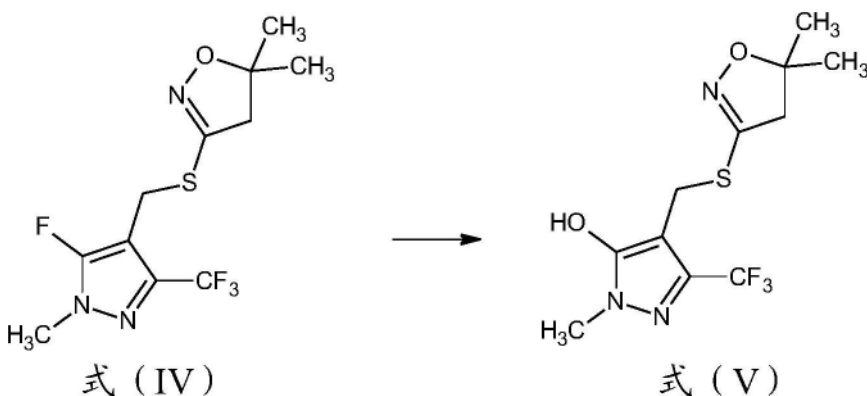
[0096]

其中R¹是低级烷基基团；

[0097]

b) 将式 (IV) 的化合物转化成式 (V) 的化合物；

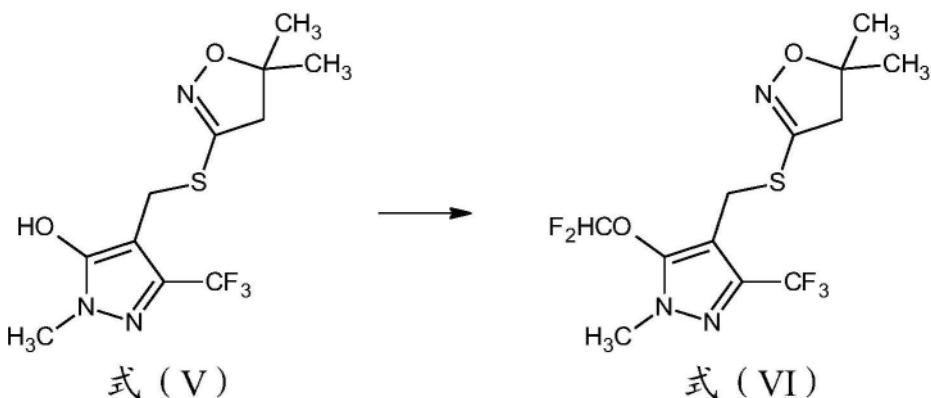
[0098]



[0099]

c) 将式 (V) 的化合物氟甲基化以得到式 (VI) 的化合物, 以及

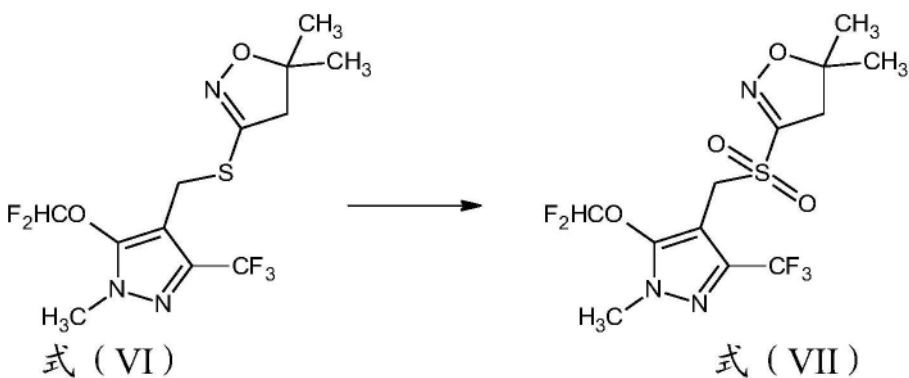
[0100]



[0101]

d) 将式 (VI) 的化合物氧化以得到式 (VII) 的派罗克杀草砒。

[0102]



[0103]

根据一个实施方案, 提供了一种用于制备派罗克杀草砒的方法, 其中该方法经由

式(I)的中间体进行。

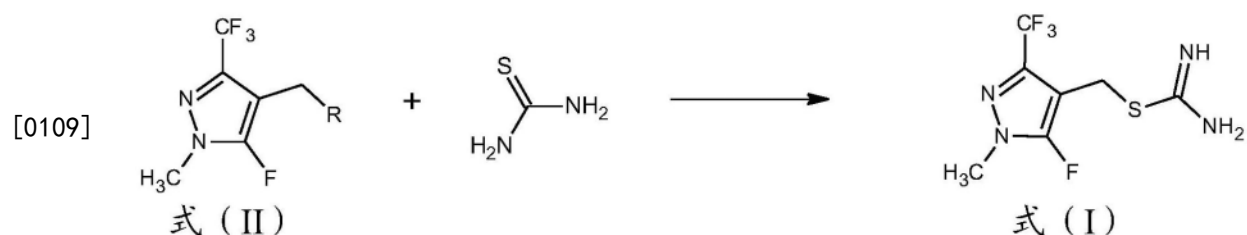
[0104] 根据一个实施方案,提供了一种用于制备派罗克杀草砒的方法,其中该方法经由式(Ia)的中间体进行。

[0105] 根据一个实施方案,提供了一种用于制备派罗克杀草砒的方法,其中该方法经由式(IV)的中间体进行。

[0106] 根据一个实施方案,提供了一种用于制备派罗克杀草砒的方法,其中该方法经由[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐进行。

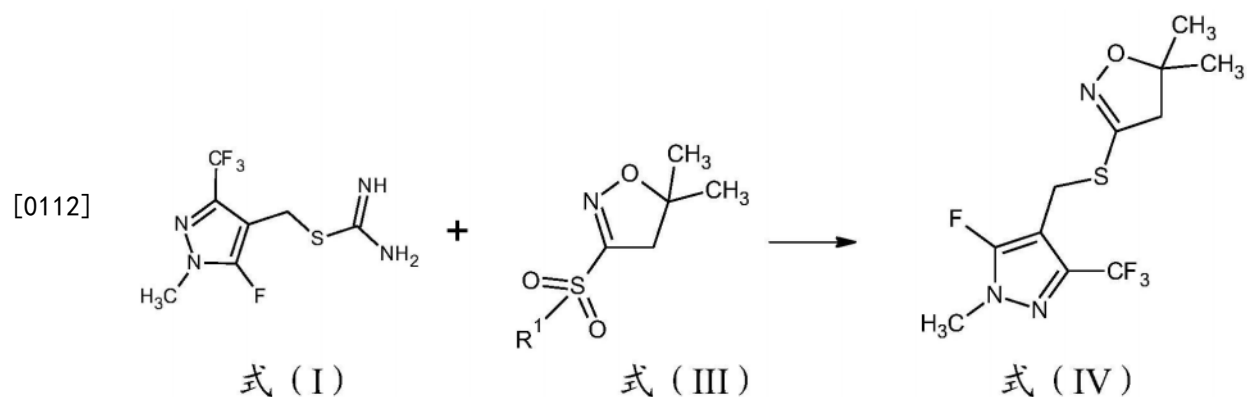
[0107] 根据本发明的又另一方面,提供了一种用于制备式(VII)的派罗克杀草砒的方法,该方法包括

[0108] a) 使式(II)的化合物与硫脲缩合以得到式(I)的化合物或其盐;



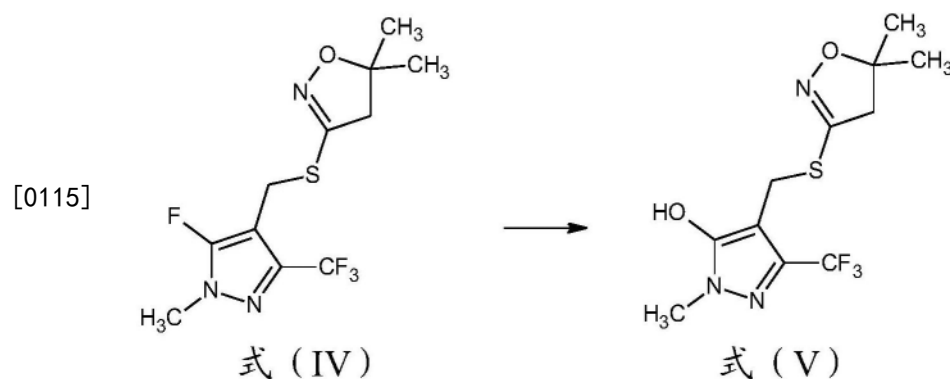
[0110] 其中R选自卤素或羟基基团,

[0111] b) 使式(I)的化合物或其盐与式(III)的异噁唑啉化合物缩合以得到式(IV)的化合物,

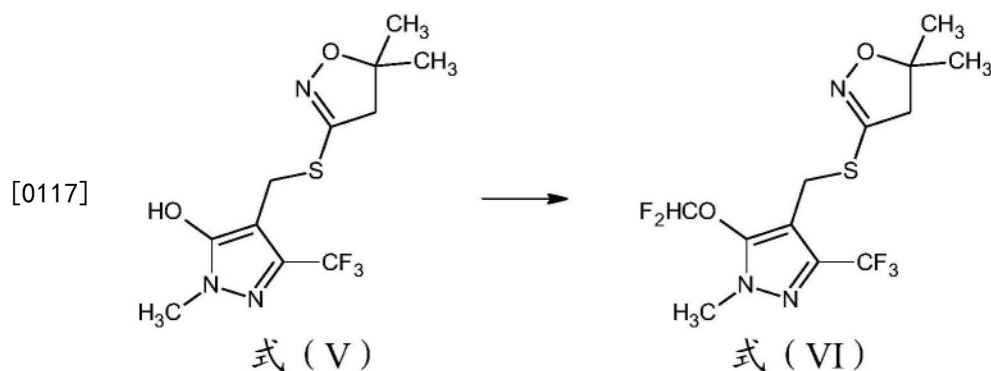


[0113] 其中R¹是低级烷基基团;

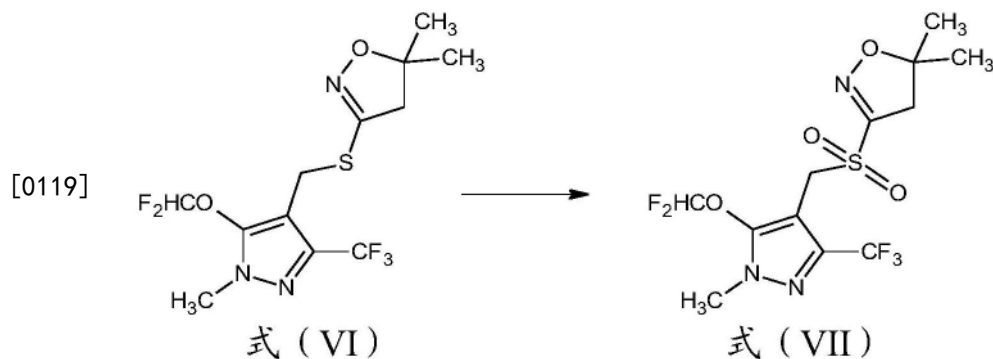
[0114] c) 将式(IV)的化合物转化成式(V)的化合物;



[0116] d) 将式(V)的化合物氟甲基化以得到式(VI)的化合物,以及



[0118] e) 将式(VI)的化合物氧化以得到式(VII)的派罗克杀草砒。



[0120] 根据一个实施方案,方法的步骤a)在有机溶剂的存在下在0℃至150℃范围内的温度下进行。

[0121] 所使用的有机溶剂选自低级醇(诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、丁醇、叔丁醇等)、烃(诸如甲苯、二甲苯、苯等)、卤代烃(诸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、酮溶剂(诸如甲基乙基酮、甲基异丁基酮等)、醚(诸如甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二噁烷等)。

[0122] 根据一个实施方案,任选地,步骤a)在有机酸或无机酸的存在下进行。

[0123] 根据另一实施方案,方法的步骤b)包括使式(I)的化合物或其盐与式(III)的异噁唑啉化合物缩合,并且所述步骤在碱(如选自碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠等的碳酸盐,选自氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵等的氢氧化物,或醇盐诸如醇钠或醇钾)的存在下进行。

[0124] 所使用的碱的量相对于式(I)化合物在0.5摩尔至3摩尔的范围内。

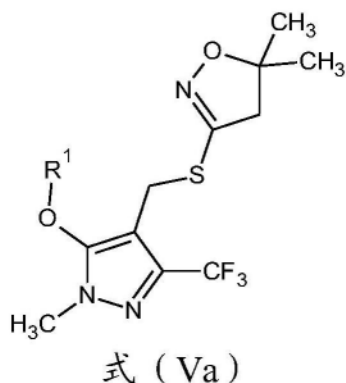
[0125] 根据一个实施方案,步骤b)在极性溶剂(诸如醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇等)、醚(诸如四氢呋喃、1,6-二噁烷等)、水、二甲基甲酰胺或其混合物)的存在下进行。

[0126] 根据一个实施方案,使用醇、水或其混合物作为溶剂。

[0127] 在一个实施方案中,步骤b)在0℃至150℃范围内的温度下进行。

[0128] 根据另一实施方案,在方法的步骤c)中包括将式(IV)的化合物转化为式(V)的化合物,其中首先将式(IV)的化合物转化为式(Va)的化合物,随后将式(Va)的化合物转化为式(V)的化合物。

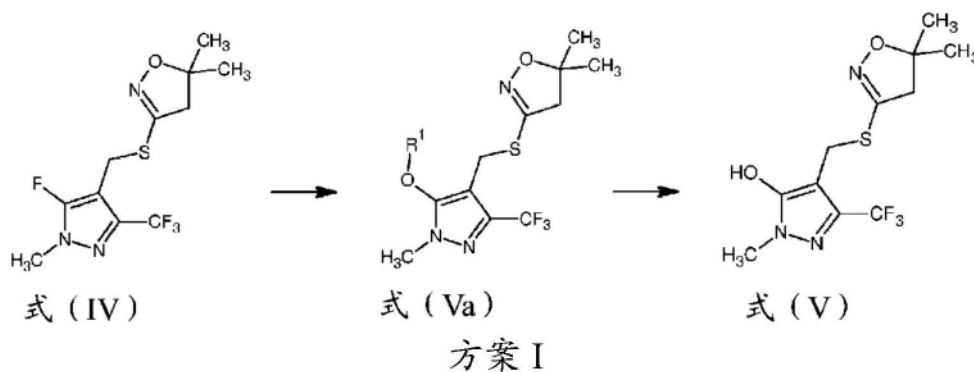
[0129]

[0130] 其中R¹是低级烷基基团。

[0131] 根据另一实施方案,在步骤c)中,在醇的存在下,使用烷氧基化剂将式(IV)的化合物烷氧基化以得到式(Va)的化合物;随后用酸处理以得到式(V)的化合物。

[0132] 该反应可以表示为方案(I)

[0133]

[0134] 其中R¹是低级烷基基团。

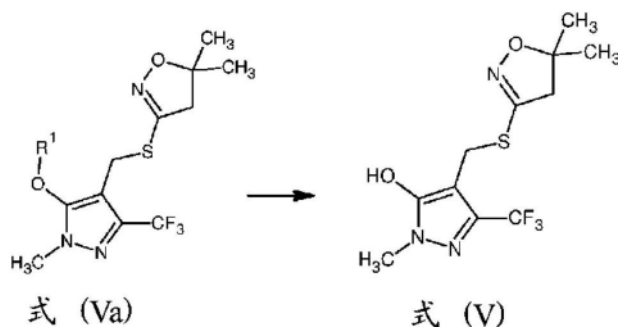
[0135] 根据又另一实施方案,在步骤c)中,在醇(诸如甲醇)的存在下,使用烷氧基化剂(诸如甲醇钠、乙醇钠等)将式(IV)的化合物烷氧基化以得到式(Va)的化合物。

[0136] 根据又另一实施方案,通过用选自有机酸或无机酸或其混合物的酸处理,将得到的式(Va)的化合物转化为式(V)的化合物。

[0137] 所使用的有机酸选自乙酸、甲酸、草酸等。所使用的无机酸选自盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸、氢氟酸、氢溴酸、高氯酸、氢碘酸或路易斯酸(诸如三溴化硼、三氯化硼、三氟化硼)。

[0138] 根据一个实施方案,将氢溴酸的乙酸溶液用于将式(Va)的化合物转化为式(V)的化合物。

[0139]



[0140] 根据又另一实施方案,通过在合适溶剂存在下用酸处理,将得到的式(Va)的化合

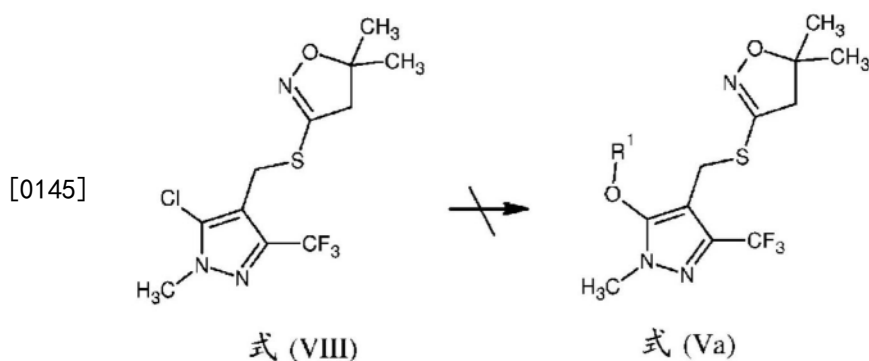
物转化为式 (V) 的化合物。

[0141] 所使用的合适溶剂可以选自水、有机溶剂 (诸如氯化溶剂, 如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等)、醚 (诸如乙醚、四氢呋喃等)、烃 (诸如甲苯、二甲苯等) 或其混合物。

[0142] 根据又另一实施方案, 步骤c) 在0℃至100℃范围内的温度下进行。

[0143] 本发明的优点中的一个优点是使用简单反应制备式 (V) 的化合物。在该方法中, 将式 (IV) 的化合物烷氧基化为式 (Va) 的化合物, 然后用酸处理以得到式 (V) 的化合物。

[0144] 本发明的发明人观察到, 所述反应仅使用在5-位具有氟取代的式 (IV) 是可能的。当使用在5-位具有其他卤素取代的类似化合物进行类似反应时, 该反应仍然不完全。观察到当使用5-氯取代的化合物 (即, 式 (VIII) 的化合物) 进行所述反应时, 没有形成式 (Va) 的化合物。



[0146] 根据另一实施方案, 方法的步骤d) 包括将式 (V) 的化合物氟甲基化以得到式 (VI) 的化合物, 其中步骤d) 在氟甲基化试剂 (诸如二氟氯甲烷 (氟利昂气体) 的存在下在碱性试剂和有机溶剂的存在下进行。

[0147] 所使用的氟利昂气体的量相对于式 (V) 的化合物在3摩尔至10摩尔的范围内。

[0148] 所使用的碱性试剂可以是无机碱和/或有机碱, 该无机碱优选地是碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钾和氢氧化钠中的一者或多者, 有机碱优选地是三乙胺、吡啶、三亚乙基二胺和N,N-二甲基吡啶中的一者或多者。

[0149] 所使用的碱性试剂的量相对于式 (V) 的化合物在1.5摩尔至7摩尔的范围内。

[0150] 所使用的有机溶剂可以选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇等中的一者或多者。

[0151] 所使用的有机溶剂的量相对于式 (V) 的化合物在30摩尔至90摩尔的范围内。

[0152] 根据另一实施方案, 步骤d) 在0℃至50℃范围内的温度下进行。

[0153] 根据另一实施方案, 方法的步骤e) 包括将式 (VI) 的化合物氧化以得到式 (VII) 的派罗克杀草砒, 其中在氧化剂的存在下进行氧化。

[0154] 所使用的氧化剂可以选自使用有机过氧化物, 诸如间氯过苯甲酸、过甲酸、过乙酸等; 无机过氧化物, 诸如过氧化氢、高锰酸钾、高碘酸钠或过硫酸氢钾® (过一硫酸氢钾) 等。

[0155] 所使用的氧化剂的量相对于式 (VI) 的化合物在1摩尔至4摩尔的范围内。

[0156] 根据另一实施方案, 步骤e) 在氧化剂的存在下在有机溶剂中进行氧化以得到式 (VII) 的派罗克杀草砒。

[0157] 根据一个实施方案, 步骤e) 在金属催化剂的存在下进行氧化。

[0158] 所使用的催化剂可以是金属催化剂, 诸如钨催化剂、钼催化剂、钛催化剂、锆催化

剂或其混合物。

[0159] 所使用的钨催化剂可以选自钨、钨酸、钨酸盐、金属钨、氧化钨、碳化钨或其混合物。

[0160] 可以使用钨催化剂,诸如氯化钨、溴化钨、硫化钨、磷钨酸或其盐、钨酸或其盐、钨酸钠、钨酸钾、钨酸钙、钨酸锂、钨酸钨、钨的配位络合物或其混合物。

[0161] 优选地,所使用的钨催化剂是钨酸钠,更优选地使用钨酸钠二水合物。

[0162] 所使用的钼催化剂可以选自钼酸、钼酸盐、金属钼、碳化钼、氧化钼、氯化钼或其混合物。

[0163] 可以使用钼催化剂,诸如钼酸盐、钼酸钠、钼酸钾、钼酸铵、氧化钼酸盐(VI)、碳化钼、氯化钼(V)、硫化钼酸盐(IV)、磷钼酸盐、磷钼酸钠、磷钼酸铵、硅钼酸盐或其混合物、钼的配位络合物。

[0164] 优选地,所使用的钼催化剂是钼酸铵,更优选地使用钼酸铵四水合物。

[0165] 所使用的钛催化剂可以选自钛酸、钛酸盐、氧化钛、碳化钛、氯化钛及其混合物。

[0166] 所使用的锆催化剂可以选自氧化锆、碳化锆、氯化锆及其混合物。

[0167] 根据一个实施方案,氧化步骤在氧化剂和金属催化剂的存在下进行。

[0168] 根据一个实施方案,氧化步骤在作为氧化剂的过氧化氢和作为金属催化剂的钨酸钠二水合物的存在下进行。

[0169] 根据一个实施方案,步骤e)在金属催化剂和酸的存在下进行氧化。

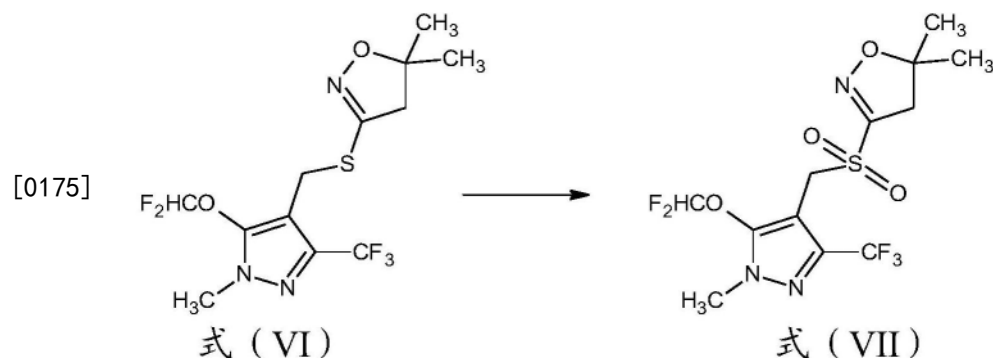
[0170] 所使用的酸是无机酸或有机酸。无机酸如硫酸、盐酸,或者有机酸如乙酸和甲酸。

[0171] 根据一个实施方案,步骤e)在选自由以下组成的组的合适溶剂的存在下进行氧化:卤代烃;醚;酰胺;醇;酮;腈;羧酸;水或其混合物。

[0172] 所使用的有机溶剂可以选自卤代烃,诸如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳、氯苯、二氯苯等;醚,诸如二噁烷、四氢呋喃(THF)、二甲氧基乙烷、乙醚等;酰胺,诸如N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等;醇,诸如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等;酮,诸如丙酮、2-丁酮等;腈,诸如乙腈等;乙酸;水及其混合物。

[0173] 根据一个实施方案,在作为氧化剂的过一硫酸氢钾的存在下进行氧化。

[0174] 根据一个实施方案,一种用于制备式(VII)的派罗克杀草砒的方法,该方法包括使用过一硫酸氢钾作为氧化剂来氧化式(VI)的化合物



[0176] 根据一个实施方案,由此获得的派罗克杀草砒可以进一步用含水碱处理并且通过用醇或含水醇处理派罗克杀草砒而经受纯化。

[0177] 所使用的碱可以选自碱金属氢氧化物,诸如氢氧化钠、氢氧化钾等。

[0178] 所使用的醇可以选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等。

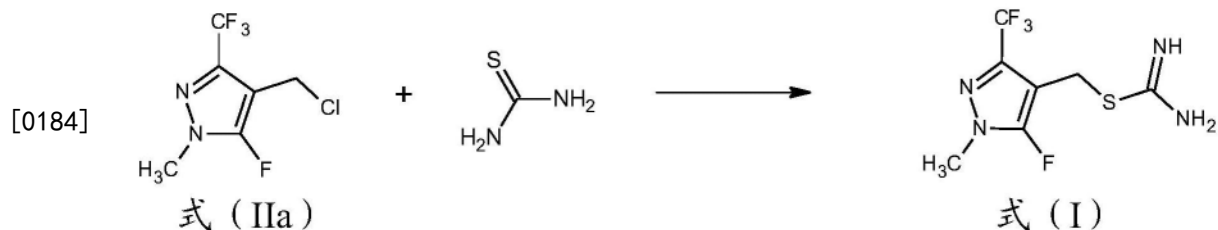
[0179] 根据一个实施方案,粗派罗克杀草砒的纯化包括用醇洗涤粗派罗克杀草砒。

[0180] 根据一个实施方案,通过用醇和水的混合物处理来纯化粗派罗克杀草砒在50℃至110℃范围内的温度下进行。

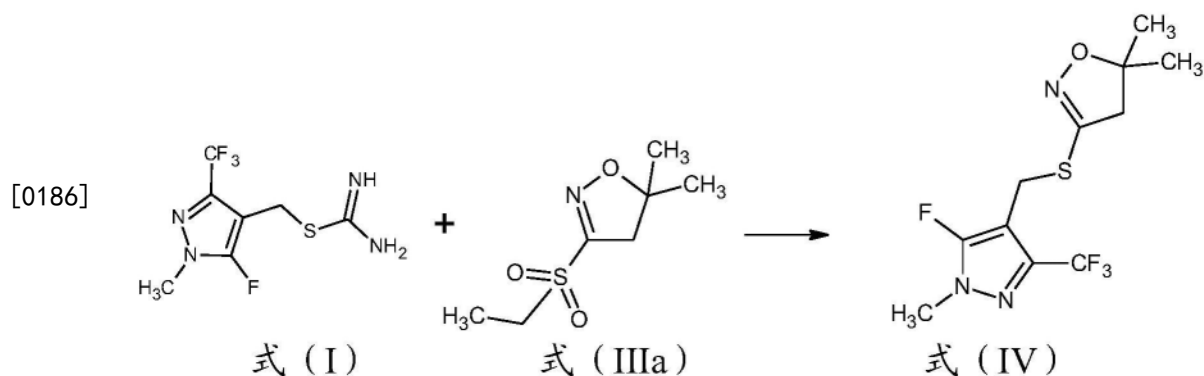
[0181] 根据另一实施方案,粗派罗克杀草砒的纯化步骤进一步包括在用醇和水的混合物在更高温度下处理后将反应混合物冷却至室温以分离纯化的派罗克杀草砒。

[0182] 根据又另一实施方案,提供了一种用于制备式(VII)的派罗克杀草砒的方法,该方法包括

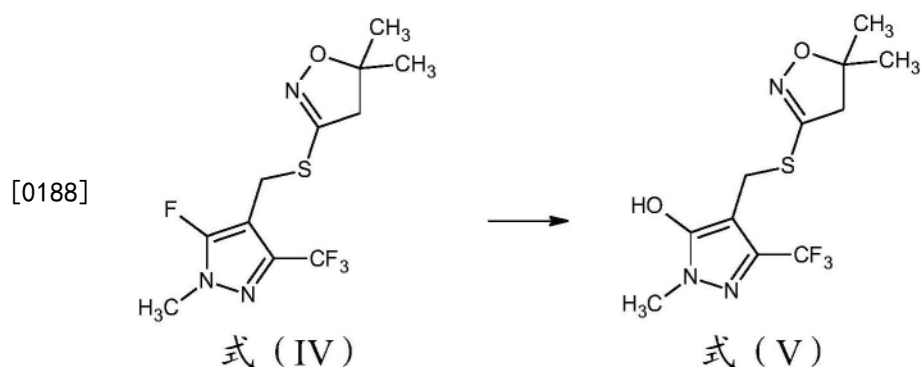
[0183] a) 使式(IIa)的化合物与硫脲缩合以得到式(I)的化合物或其盐;



[0185] b) 使式(I)的化合物或其盐与式(IIIa)的异噁唑啉化合物缩合以得到式(IV)的化合物,



[0187] c) 将式(IV)的化合物转化成式(V)的化合物



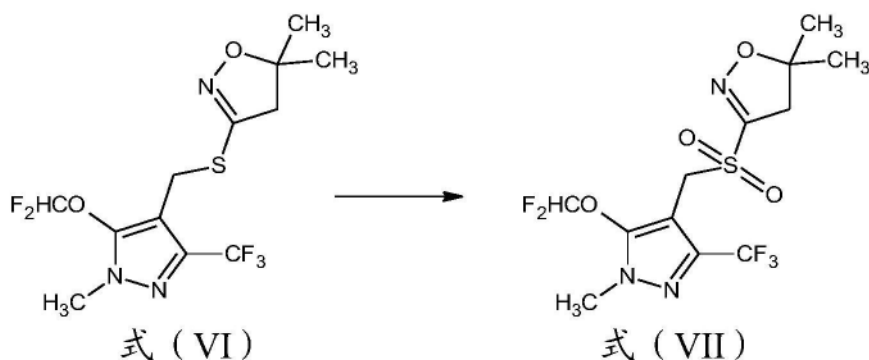
[0189] d) 将式(V)的化合物氟甲基化以得到式(VI)的化合物

[0190] 以及

[0191] 式(V)式(VI)

[0192] e) 将式(VI)的化合物氧化以得到式(VII)的派罗克杀草砒。

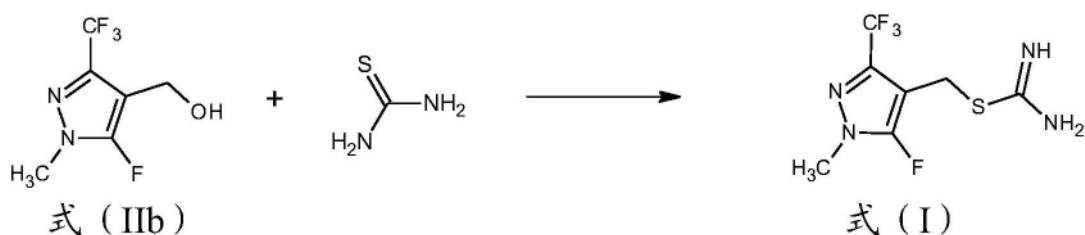
[0193]



[0194] 根据又另一实施方案,提供了一种用于制备式(VII)的派罗克杀草砜的方法,该方法包括

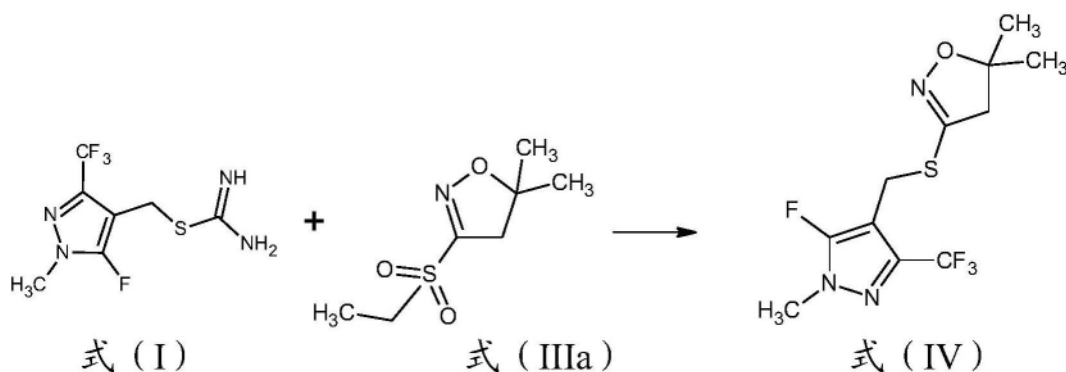
[0195] a) 使式(IIb)的化合物与硫脲缩合以得到式(I)的化合物或其盐;

[0196]



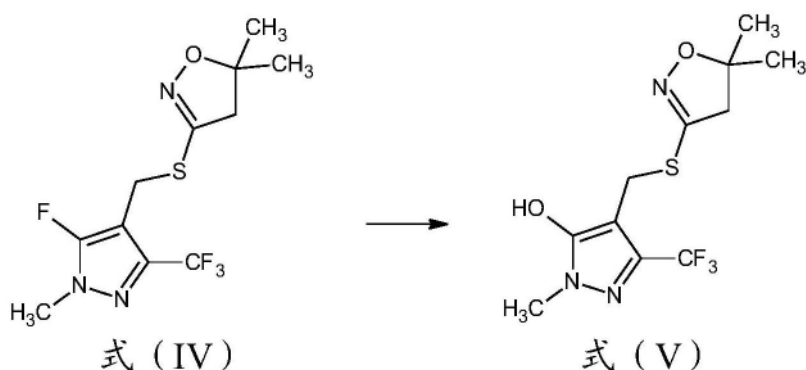
[0197] b) 使式(I)的化合物或其盐与式(IIIa)的异噁唑啉化合物缩合以得到式(IV)的化合物,

[0198]



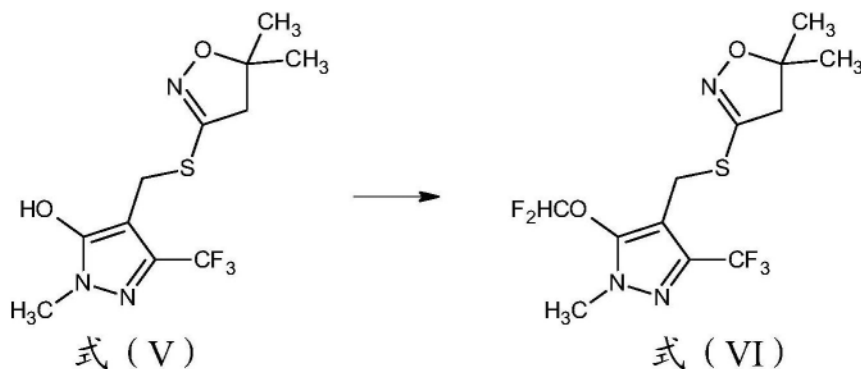
[0199] c) 将式(IV)的化合物转化成式(V)的化合物;

[0200]



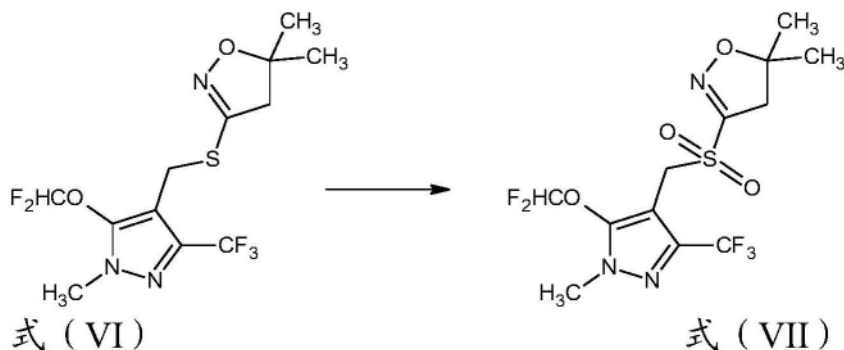
[0201] d) 将式(V)的化合物氟甲基化以得到式(VI)的化合物,以及

[0202]



[0203] e) 将式(VI)的化合物氧化以得到式(VII)的派罗克杀草砒。

[0204]

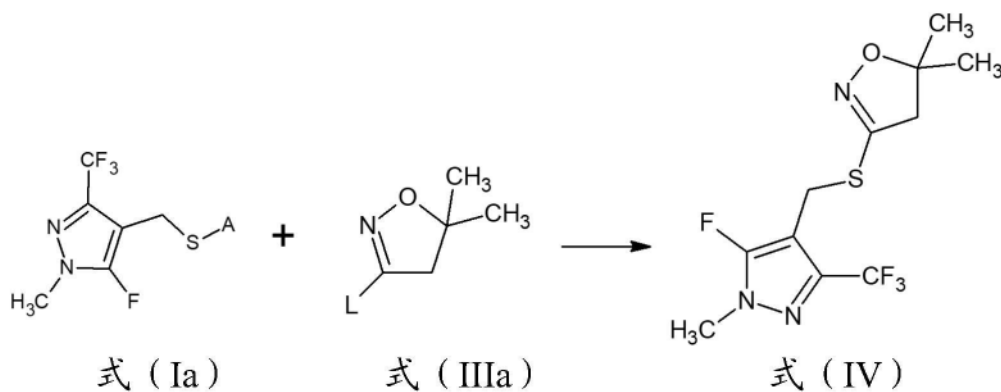


[0205] 根据本发明的又另一方面,提供了一种用于纯化粗派罗克杀草砒的方法,该方法包括在50℃至110℃范围内的温度下用醇和水的混合物处理粗派罗克杀草砒。

[0206] 根据一个实施方案,提供了一种用于纯化粗派罗克杀草砒的方法,该方法包括在60℃至100℃范围内的温度下用异丙醇和水的混合物处理粗派罗克杀草砒。

[0207] 根据本发明的又另一方面,提供了一种用于制备式(IV)的化合物的方法,该方法包括使式(Ia)的新型化合物或其盐与式(IIIa)的异噁唑啉化合物缩合以得到式(IV)的化合物,

[0208]

[0209] 其中A是氢、-C(NH)(NH₂)或碱金属,并且L是离去基团。[0210] 根据一个实施方案,可以使用式(Ia)的化合物,其中A是氢、-C(NH)(NH₂)或碱金属例如钠、钾、锂等。[0211] 根据一个实施方案,可以使用式(IIIa)的化合物,其中L是离去基团,诸如卤素、-SO₂R¹,其中R¹是低级烷基基团。[0212] 根据本发明的又另一方面,提供了派罗克杀草砒,其特征在于具有小于约200μm、优选地小于约150μm的D₅₀粒径值。

[0213] 根据本发明的又另一方面,提供了派罗克杀草砒,该派罗克杀草砒具有约0.40g/cc至0.90g/cc的体积密度。

[0214] 在另一实施方案中,提供了派罗克杀草砒在制备农用化学品组合物或制剂中的用途。

[0215] 在另一实施方案中,提供了使用式(I)的化合物制备的派罗克杀草砒在制备农用化学品组合物或制剂中的用途。

[0216] 在一个实施方案中,农用化学品组合物包含根据如本文所述的本发明方法制备的派罗克杀草砒。

[0217] 根据另一实施方案,本发明提供一种除草组合物,该除草组合物包含根据如本文所述的方法制备的派罗克杀草砒和至少一种农业化学上可接受的赋形剂。

[0218] 根据另一实施方案,本发明除草剂进一步包含另外的除草剂。在一个实施方案中,另外的除草剂是三嗪酮除草剂。

[0219] 在一个实施方案中,除草组合物包含根据本发明方法制备的派罗克杀草砒和三嗪酮除草剂的组合。

[0220] 在一个实施方案中,三嗪酮除草剂选自由特津酮、特草嗪酮、乙嗪草酮、环嗪酮、丁嗪草酮、苯嗪草酮、赛克津或三氟草嗪组成的组。在一个实施方案中,三嗪酮除草剂为赛克津。

[0221] 根据一个实施方案,本发明提供除草组合物,该除草组合物包含根据本发明方法制备的派罗克杀草砒和赛克津的组合。

[0222] 在一个实施方案中,除草剂组合物包含根据如本文所述的方法制备的派罗克杀草砒;以及至少一种农业上可接受的赋形剂。

[0223] 在一个实施方案中,农业上可接受的赋形剂/载体可以选自一种或多种稀释剂、乳化剂、填料、消泡剂、增稠剂、防冻剂、冷冻剂、表面活性剂、防腐剂、着色剂、pH调节剂、分散剂、润湿剂和溶剂。然而,应当理解,如本领域技术人员已知的任何其他农业上可接受的赋形剂可以用于实现其预期目的。在一个实施方案中,农业上可接受的赋形剂以在总组合物的0.01重量%至90重量%范围内的量存在。

[0224] 根据一个实施方案,提供了一种农用化学品组合物,该农用化学品组合物包含具有约0.40g/cc至0.90g/cc的体积密度的派罗克杀草砒。

[0225] 根据另一实施方案,提供了一种农用化学品组合物,该农用化学品组合物包含具有小于约200 μm 的 D_{50} 粒度值的派罗克杀草砒。在另一实施方案中,农用化学品组合物包含具有小于约150 μm 的 D_{50} 粒度值的派罗克杀草砒。

[0226] 根据本发明制备的派罗克杀草砒可以通过常规已知方法加工成各种剂型的农业组合物。

[0227] 根据本发明的一个实施方案,本发明组合物被配制为水分散颗粒剂。

[0228] 本发明的发明人注意到使用根据本发明生产的派罗克杀草砒制备组合物的容易性。

[0229] 根据一个实施方案,根据本发明得到的派罗克杀草砒组合物能够快速分散在水中。根据一个实施方案,根据本发明得到的派罗克杀草砒组合物在分散于水中时产生最佳悬浮性。

[0230] 根据一个实施方案,所制备的组合物是包含派罗克杀草砒、至少一种分散剂和至少一种润湿剂的水分散颗粒剂。

[0231] 根据一个实施方案,所使用的分散剂/润湿剂选自但不限于由阴离子、阳离子或两性离子和/或非离子表面活性化合物(表面活性剂)或其组合组成的组,优选地使用阴离子表面活性剂。

[0232] 阴离子表面活性剂的示例包括:具有10-24个碳原子的脂肪醇的阴离子衍生物,其形式为醚羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐和磷酸盐,以及它们的无机盐(例如碱金属和碱土金属盐)和有机盐(例如基于胺或链烷醇胺的盐);由EO(亚乙基氧)、PO(亚丙基氧)和/或BO(亚丁基氧)单元组成的共聚物的阴离子衍生物,其形式为醚羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐和磷酸盐,以及它们的无机盐(例如,碱金属盐和碱土金属盐)和有机盐(例如,基于胺或链烷醇胺的盐)或丙烯酸/苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸共聚物;直链(C₈-C₁₅)醇衍生物以及它们的盐;烷基芳基磺酸盐,包括但不限于烷基苯磺酸盐;烷基萘磺酸盐及其盐和木质素磺酸的盐;醇的环氧烷加合物的衍生物,其形式为醚羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐和磷酸盐,以及它们的无机盐(例如碱金属盐和碱土金属盐)和有机盐(例如基于胺或链烷醇胺的盐);脂肪酸烷氧基化物的阴离子衍生物,其形式为醚羧酸盐、磺酸盐、硫酸盐和磷酸盐,以及它们的无机盐(例如,碱金属盐和碱土金属盐)和有机盐(例如,基于胺或链烷醇胺的盐);烷基醚磷酸酯、烷基磺基琥珀酸单酯和二酯盐。

[0233] 优选地,使用磺基琥珀酸酯及其衍生物/盐;丙烯酸/苯乙烯共聚物;木质素磺酸的盐。

[0234] 根据一个实施方案,组合物可以进一步包含消泡剂。

[0235] 所使用的消泡剂选自但不限于由具有聚硅氧烷和乳化剂的水性乳液、硅油和硬脂酸镁或其合适组合的组成的组。

[0236] 根据一个实施方案,包含派罗克杀草砒的水分散颗粒剂通过包括以下步骤的方法制备:

[0237] a) 根据需要将派罗克杀草砒与一种或多种润湿剂和一种或多种分散剂混合;

[0238] b) 在合适设备中研磨该混合物以得到粒度D₉₀≤15μm的粉末;以及

[0239] c) 通过合适方式将粉末造粒并干燥得到的颗粒。

[0240] 根据本发明的又另一方面,提供了一种包含根据本发明方法制备的派罗克杀草砒的农用化学品组合物,并且其特征在于X射线粉末衍射图显示选自以下2θ的至少三个峰: 9.90°±0.2°、17.72°±0.2°、17.94°±0.2°、19.91°±0.2°、20.36°±0.2°、20.60°±0.2°、21.76°±0.2°、22.09°±0.2°、22.31°±0.2°、22.70°±0.2°、25.10°±0.2°、25.41°±0.2°、26.57°±0.2°、27.01°±0.2°、28.40°±0.2°和30.18°±0.2°。

[0241] 根据一个实施方案,包含派罗克杀草砒的水分散颗粒剂的特征在于X射线粉末衍射图显示选自以下2θ的至少三个峰: 9.90°±0.2°、17.72°±0.2°、17.94°±0.2°、19.91°±0.2°、20.36°±0.2°、20.60°±0.2°、21.76°±0.2°、22.09°±0.2°、22.31°±0.2°、22.70°±0.2°、25.10°±0.2°、25.41°±0.2°、26.57°±0.2°、27.01°±0.2°、28.40°±0.2°和30.18°±0.2°。

[0242] 本发明的优点:

[0243] 1. 本发明提供了一种通过制备式(I)的中间体化合物合成派罗克杀草砒的简单、

成本有效且工业上可行的替代路线

[0244] 2.本发明的所述方法采用使用容易获得的原料。

[0245] 3.本发明的所述方法通过温和的反应条件进行并且具有更简单的后处理程序

[0246] 提供以下实施例以提供被认为是本发明的程序和概念方面的最有用且最容易理解的描述。下面提供的实施例仅仅是对本发明的说明,并不旨在将本发明限制于所公开的实施方案。对本领域技术人员而言显而易见的变型和变化旨在处于本发明的范围和性质内。

[0247] 实施例

[0248] 方法:

[0249] 在以下仪器上进行X-射线粉末衍射法 (XPRD) 图谱

[0250] 仪器:Bruker make第二代D2 Phaser粉末X射线衍射仪;

[0251] 在30.0kV、10mA下操作;

[0252] 辐射:Cu K α ;

[0253] 模式:反射

[0254] 波长:1.54060 $^{\circ}$ A,

[0255] 扫描范围:2-40 2θ ,

[0256] 步长大小:0.02 $^{\circ}$

[0257] 实施例1:[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1)(式(I)的化合物)的制备

[0258] 在25 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C下,将0.259摩尔4-(氯甲基)-5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(即,式(IIa)的化合物)和0.316摩尔硫脲加入到10.04摩尔乙醇中。搅拌混合物并在25 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C下保持9小时至10小时。反应完成后,将反应混合物在50 $^{\circ}$ C至55 $^{\circ}$ C下真空浓缩并冷却以得到固体物料。将由此得到的固体物料用2.32摩尔己烷洗涤,并在真空下干燥以得到89%的[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1),其具有77%的HPLC纯度。

[0259] 实施例2:[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1)(式(I)的化合物)的制备

[0260] 在25 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C下,将0.210摩尔4-(氯甲基)-5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(即,式(IIa)的化合物)和0.252摩尔硫脲加入到8.15摩尔乙醇中。搅拌混合物并在25 $^{\circ}$ C至30 $^{\circ}$ C下保持9小时至10小时。反应完成后,将反应混合物在50 $^{\circ}$ C至55 $^{\circ}$ C下真空浓缩并部分蒸馏出乙醇。然后将反应物料冷却至20 $^{\circ}$ C至25 $^{\circ}$ C以得到固体物料。将由此得到的固体物料过滤并用1.97摩尔己烷洗涤,并在真空下干燥以得到41%的[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1),其具有99%的HPLC纯度。

[0261] 对得到的[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1)的表征:

[0262] 颜色:白色

[0263] 熔点:231.3 $^{\circ}$ C至234.1 $^{\circ}$ C

[0264] 化合物的氯化物含量=12.48%,其对应于单盐酸盐(通过HPLC计算氯化物含量)

[0265] $^1\text{H-NMR}$ 值(CDOD/TMS d(ppm)):4.41(2H,s),3.82(3H,s)

[0266] LC-MS(m/z):256.2

[0267] 实施例3:[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1)(式(I)的化合物)的制备

[0268] 在25℃至30℃下,将0.346摩尔[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇(即,式(IIb)的化合物)、0.866摩尔盐酸和0.416摩尔硫脲加入到4.66摩尔甲苯中。搅拌反应混合物并在90℃下保持8小时至9小时。反应完成后,将混合物冷却至15℃至20℃以得到固体物料。将固体物料过滤并用3.48摩尔己烷洗涤。将得到的产物在55℃下在真空下干燥以得到71%的[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐(1:1),其具有91%的HPLC纯度(A/A)。

[0269] 实施例4:3-([5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑(即式(IV)的化合物)的制备

[0270] 在25℃至30℃下,将0.112摩尔3-(乙基磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑、1.10摩尔二甲基甲酰胺和0.135摩尔碳酸钾的混合物加入到0.112摩尔[5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]氨基甲酰硫代甲酸甲酯盐酸盐、2.91摩尔乙醇、0.135摩尔碳酸钾和4.73摩尔水的混合物中。然后将反应物料在50下加热3小时。反应完成后,在减压下蒸馏出乙醇,随后加入11.1摩尔水。然后用乙酸乙酯萃取混合物。将层分离,并且蒸馏出有机层,以得到72%的3-([5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑。

[0271] 实施例5:3-([5-甲氧基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑(即式(Va)的化合物)的制备

[0272] 在25℃至30℃并在惰性气氛下,将0.177摩尔30%甲醇钠加入到0.071摩尔3-([5-氟-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑和6.17摩尔甲醇的混合物中。加入完成后,将反应混合物缓慢加热至回流并保持5小时至6小时。反应完成后,在真空下回收甲醇,随后加入15.16摩尔水和3.57摩尔乙酸乙酯。搅拌混合物,并将层分离。在真空下蒸馏有机层中的乙酸乙酯,以得到88%的3-([5-甲氧基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑。

[0273] 实施例6:4-[(5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)磺酰基]甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇(即式(V)的化合物)的制备

[0274] 将1.278摩尔25% HBr的乙酸溶液加入到0.156摩尔3-([5-甲氧基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑中,并将混合物在25℃至30℃下搅拌4小时至5小时。反应完成后,在真空下完全回收乙酸以及过量溴化氢,并通过加入4.86摩尔水使产物沉淀。将沉淀的产物过滤,用11.11摩尔水和1.74摩尔己烷洗涤并干燥,以得到72%的4-[(5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)磺酰基]甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-醇。

[0275] 实施例7:3-([5-(二氟甲氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑(即式(VI)的化合物)

[0276] 在22℃至25℃的温度下,在搅拌下将0.067摩尔氢氧化钠加入到0.022摩尔4-[(5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)磺酰基]甲基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡

唑-5-醇和1.33摩尔乙腈的混合物中。将反应混合物在该温度下保持1.5小时。然后将混合物冷却至5℃,随后在5℃至15℃下在一小时内吹扫0.136摩尔氟利昂气体。然后将混合物在22℃至25℃下保持3小时。反应完成后,将0.282摩尔甲苯加入混合物中,随后加入3.33摩尔水和0.024摩尔30%盐酸。将有机层和水层分离。用盐水洗涤有机层,并蒸馏该层,以得到84%的3-([5-(二氟甲氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑

[0277] 实施例8:派罗克杀草砒(式(VII)的化合物)的制备

[0278] 将钨酸钠水溶液(0.0007摩尔钨酸钠二水合物溶于0.127摩尔水)加入到0.021摩尔3-([5-(二氟甲氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑和0.597摩尔乙腈的混合物中。将混合物缓慢加热至55℃,然后通过2小时内控制温度75℃而缓慢加入0.058摩尔50%过氧化氢溶液。将混合物在该温度下保持4小时。反应完成后,将反应物料冷却至55℃至60℃,随后加入0.0098摩尔17%亚硫酸氢钠溶液。然后将混合物搅拌30分钟并将0.024摩尔48%氢氧化钠溶液加入其中。将混合物再次搅拌5分钟至10分钟,并将层分离。然后将有机层加入到预热的0.583摩尔水中,并将混合物的温度升至90℃至95℃。蒸馏出混合物中的乙腈。然后在80℃至90℃下将0.221摩尔异丙醇加入到反应物料中,并保持一小时。然后将混合物冷却至20℃至30℃以沉淀产物。将沉淀的产物过滤,用异丙醇和水的混合物洗涤并干燥,以得到87%的派罗克杀草砒。

[0279] 粒度分布:D50=113.30μm

[0280] 体积密度:0.54g/ml至0.57g/ml

[0281] 实施例9:派罗克杀草砒(式(VII)的化合物)的制备

[0282] 将4.16摩尔乙酸、0.006摩尔钨酸钠二水合物和0.42摩尔50%过氧化氢加入到0.134摩尔3-([5-(二氟甲氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑中。将混合物在25℃至30℃下搅拌8小时。然后将温度升高至50℃至55℃并保持另外5小时。通过HPLC监测该反应。反应完成后,将混合物冷却至25℃至28℃,并用4摩尔水稀释。然后将反应混合物冷却至0℃并搅拌1小时。过滤出产物,用水和己烷洗涤并干燥,以得到65%的派罗克杀草砒。

[0283] 实施例10:派罗克杀草砒的制备

[0284] 在室温下,将3.42摩尔乙醇和过一硫酸氢钾-水混合物(0.144摩尔过一硫酸氢钾溶于11.11摩尔水中)加入到0.080摩尔3-([5-(二氟甲氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基)磺酰基)-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,2-噁唑中。在搅拌下,将混合物加热至60℃至65℃持续31小时。通过HPLC监测该反应。反应完成后,将混合物冷却至10℃,过滤并加入16摩尔水。过滤出产物,用水和乙醇的(1:1)混合物洗涤并干燥,以得到71%的派罗克杀草砒。

[0285] 实施例11:派罗克杀草砒85%水分散颗粒剂的制备

[0286] 派罗克杀草砒85%水分散颗粒剂(WDG)如下进行制备:

[0287]

序号	组合物	量(%w/w)
1	派罗克杀草砒	86.8
2	润湿剂	6
3	消泡剂	0.2

4	分散剂	7
	总计	100

[0288] 将派罗克杀草砒以及一种或多种润湿剂和一种或多种分散剂一起放入螺条混合器中并混合30分钟。混合后,将粉末在空气喷射磨机中研磨,以获得粒径 $D_{90} \leq 15\mu\text{m}$ 的研磨粉末。然后将研磨的粉末在螺条混合器中进行后混合,以形成均匀混合物。将该混合物和所需量的消泡剂水溶液(15%至20%)加入到和面机中,以制备适于挤出的面团。然后使用挤出机(诸如篮式挤出机),通过使用0.5mm至0.8mm的所需孔径尺寸挤出面团。将挤出的颗粒在流化床干燥器中干燥以将水分含量降低至低于2%,然后过筛以得到最终产品。通过X-射线粉末衍射图对最终产品进行表征。

[0289] 实施例12:包含派罗克杀草砒+赛克津的水分散颗粒剂的制备

[0290] 派罗克杀草砒+赛克津水分散颗粒剂(WDG)如下进行制备:

[0291]	序号	组合物	量(%w/w)
	1	派罗克杀草砒	26.4
	2	赛克津	44.0
	3	润湿剂	3
	4	分散剂	9
	5	填料	适量
		总计	100

[0292] 实施例13:包含派罗克杀草砒+赛克津的水分散颗粒剂的制备

[0293] 派罗克杀草砒+赛克津水分散颗粒剂(WDG)如下进行制备:

[0294]	序号	组合物	量(%w/w)
	1	派罗克杀草砒	13.2
	2	赛克津	22.0
	3	润湿剂	3
	4	分散剂	9
	5	填料	适量
		总计	100

