



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101704801 B

(45) 授权公告日 2011.06.01

(21) 申请号 200910176994.1

(22) 申请日 2009.09.29

(66) 本国优先权数据

200910163103.9 2009.08.17 CN

(73) 专利权人 北京四环制药有限公司

地址 101114 北京市通州区三间房机场院内
北京四环制药有限公司

(72) 发明人 车冯升 林善良 范扶民 霍彩霞

(51) Int. Cl.

C07D 295/24 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

审查员 吴昊

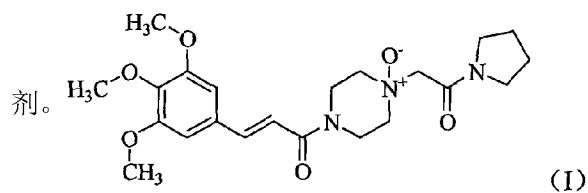
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 3 页

(54) 发明名称

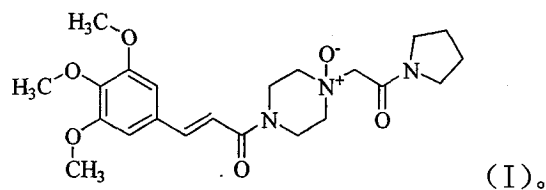
桂哌齐特氮氧化物、其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种式 (I) 所示结构的桂哌齐特氮氧化物或其盐, 以及该化合物的制备方法和其应用, 该化合物具有较好的杀虫效果, 可用作杀虫



1. 一种桂哌齐特氮氧化物, 具有式 (I) 所示结构:



2. 一种制备权利要求 1 所述桂哌齐特氮氧化物的方法, 其特征在于: 将桂哌齐特与过氧化物进行氧化反应得到。
3. 根据权利要求 2 所述的方法, 所述氧化反应是将原料置于溶剂内发生的。
4. 根据权利要求 3 所述的方法, 所述溶剂选自卤代烷、质子性溶剂、非质子性极性溶剂的任一种或其组合。
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 所述的卤代烷选自二氯甲烷、三氯甲烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷的任一种或其组合。
6. 根据权利要求 4 所述的方法, 所述的质子性溶剂为水和醇类。
7. 根据权利要求 6 所述的方法, 所述醇类选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇的任一种或其组合。
8. 根据权利要求 4 所述的方法, 所述的非质子性极性溶剂选自 DMF、DMSO、丙酮的任一种或其组合。
9. 根据权利要求 2 所述的方法, 所述氧化反应在无溶剂条件下, 将桂哌齐特与过氧化物进行研磨发生的。
10. 根据权利要求 2 或 9 任一所述的方法, 所述过氧化物选自过氧化氢、过氧乙酸、过氧苯甲酸、氯代过氧苯甲酸或过硫酸铵的任一种或其组合。
11. 根据权利要求 2 或 9 所述的方法, 包括氧化反应的产物分离、纯化, 所述纯化方法选自重结晶、制备型液相分离精制的任一种或其组合。
12. 根据权利要求 11 所述的方法, 所述重结晶的溶剂为醇类。
13. 根据权利要求 12 所述的方法, 所述醇类选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇的任一种或其组合。
14. 根据权利要求 11 所述的方法, 所述的制备型液相分离精制条件为, 流动相为甲醇-水、乙腈-水、甲醇-乙腈-水的任一种或其组合, 进行等度或梯度洗脱, 收集产品流份, 蒸干或冷冻干燥, 即得。
15. 权利要求 1 所述的桂哌齐特氮氧化物用作标准品或对照品的应用。
16. 一种杀虫剂组合物, 所述组合物中含有有效量的权利要求 1 所述的桂哌齐特氮氧化物。
17. 权利要求 1 所述的桂哌齐特氮氧化物或者权利要求 16 所述的杀虫剂组合物用于制备杀虫剂中的应用。

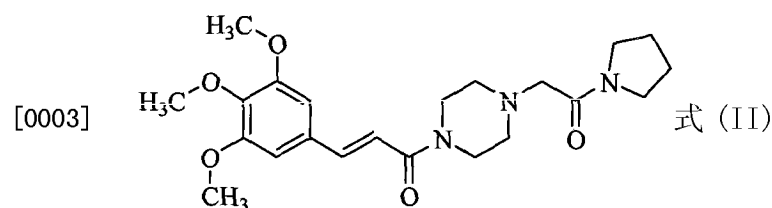
桂哌齐特氮氧化物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及防杀害虫的杀虫剂,尤其涉及桂哌齐特氮氧化物及其制备方法及其用途。

背景技术

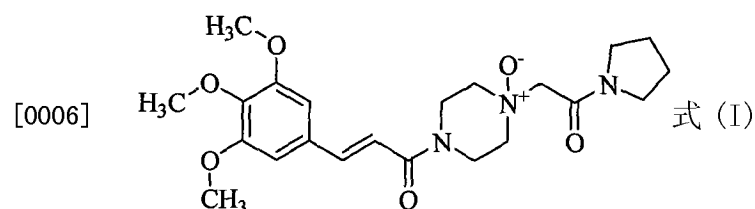
[0002] 桂哌齐特的化学名称为 (E)-1-{4-[(3',4',5'-三甲氧基肉桂酰基)]-1-哌嗪}乙酰四氢吡咯,具有式 (II) 所示结构:



[0004] 桂哌齐特也是临床上广泛使用的心脑血管扩张药物,并且疗效明确,主要用于:①脑血管意外:脑动脉硬化、一过性脑缺血发作、脑血栓形成、脑栓塞、脑出血后遗症和脑外伤后遗症;②心血管疾病:冠心病、心绞痛,如用于治疗心肌梗塞,应配合有关药物进行综合治疗;③外周血管疾病:下肢动脉粥样硬化病、血栓闭塞性脉管炎、动脉炎、雷诺氏病等。但是,桂哌齐特不稳定,在光照下很容易发生氧化,至今为止,未见有关桂哌齐特氧化产物的分离、结构确认及其用途研究的相关报道。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种桂哌齐特氮氧化物,具有式 (I) 所示结构:



[0007] 本发明的另一目的在于提供一种制备桂哌齐特氮氧化物的方法,其特征在于:将桂哌齐特碱与过氧化物进行氧化反应得到。

[0008] 进一步,所述氧化反应是将原料置于溶剂内发生的。

[0009] 进一步,所述溶剂选自卤代烷、质子性溶剂、非质子性极性溶剂的任一种或其组合。

[0010] 进一步,所述的卤代烷选自二氯甲烷、三氯甲烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷的任一种或其组合。

[0011] 进一步,所述的质子性溶剂为水和醇类,优选醇类选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇的任一种或其组合。

[0012] 进一步,所述的非质子性极性溶剂选自 DMF、DMSO、丙酮的任一种或其组合。

[0013] 进一步,所述的氧化反应在无溶剂条件下,将桂哌齐特碱与过氧化物进行研磨发

生的。

[0014] 进一步,所述过氧化物选自过氧化氢、过氧乙酸、过氧苯甲酸、氯代过氧苯甲酸、过硫酸铵的任一种或其组合。

[0015] 进一步,本发明的桂哌齐特氮氧化物的制备方法包括氧化反应产物的分离、纯化,优选所述纯化方法选自重结晶、制备型液相分离精制的任一种或其组合。

[0016] 进一步,本发明用于重结晶的溶剂为醇类,优选所述醇类选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇的任一种或其组合。

[0017] 进一步,所述的制备型液相分离精制条件为,流动相为甲醇-水、乙腈-水、甲醇-乙腈-水的任一种或其组合,进行等度或梯度洗脱,收集产品流份,蒸干或冷冻干燥,即得。

[0018] 本发明的桂哌齐特氮氧化物,可用作标准品或对照品。

[0019] 发明人通过研究,得到惊人的发现,本发明的桂哌齐特氮氧化物具有较好的杀虫活性。因此,本发明的另一目的在于提供桂哌齐特氮氧化物或其组合物用于制备杀虫剂中的应用。

[0020] 本发明的另一目的在于提供一种新型的杀虫剂组合物,所述组合物中含有有效量的桂哌齐特氮氧化物。

附图说明

[0021] 图 1 式 (I) 化合物 HPLC 图;

[0022] 图 2 式 (I) 化合物 ^1H -NMR 图

[0023] 图 3 式 (I) 化合物质谱图。

具体实施方式

[0024] 下面通过实施例对本发明作进一步说明。应该理解的是,本发明实施例仅仅是用于说明本发明,而不是对本发明的限制,在本发明的构思前提下对本发明的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

[0025] 实施例 1 桂哌齐特氮氧化物的制备

[0026] 将 2 克桂哌齐特溶于 100ml 二氯甲烷中,加入过氧乙酸 10 克,搅拌,至反应完成,过滤,旋干滤液,用乙醇重结晶,然后冷冻干燥,即得 0.52g 桂哌齐特氮氧化物。HPLC 峰面积归一法,测得其含量不低于 98%。

[0027] $\text{MS}(\text{LC-MS}) = 434.2 (\text{M}+\text{H}^+), 867.5 (2\text{M}+\text{H}^+)$;

[0028] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{MeOD})$

[0029] δ : 7.0-8.0 (d, d, 2H), 6.988 (s, 2H), 1.5-5.5 (m, 18H), 3.884 (s, 6H), 3.793 (s, 3H)。

[0030] 实施例 2 桂哌齐特氮氧化物的制备

[0031] 将 2 克桂哌齐特溶于 100ml 甲醇中,加入 5 克过氧苯甲酸,搅拌,至反应完成,过滤,旋干滤液,用制备型高效液相分离,流动相为甲醇-水,梯度洗脱,接收产品流份,即得 0.3g 桂哌齐特氮氧化物。HPLC 峰面积归一法,测得其含量不低于 99%。

[0032] $\text{MS}(\text{LC-MS}) = 434.2 (\text{M}+\text{H}^+), 867.5 (2\text{M}+\text{H}^+)$;

[0033] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ :

[0034] 7.0-8.0(d, d, 2H), 6.988(s, 2H), 1.5-5.5(m, 18H), 3.884(s, 6H), 3.793(s, 3H)。

[0035] 实施例 3 桂哌齐特氮氧化物的制备

[0036] 将 5 克马来酸桂哌齐特溶于 25ml 水中, 加入 25ml 浓度为 25% 的双氧水, 室温搅拌反应 5 天, 用制备型高效液相分离, 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱, 接收产品流份, 即得 500mg 桂哌齐特氮氧化物。HPLC 峰面积归一法, 测得其含量不低于 99%。

[0037] MS(LC-MS) = 434.2(M+H⁺), 867.5(2M+H⁺) ;

[0038] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ :

[0039] 7.0-8.0(d, d, 2H), 6.988(s, 2H), 1.5-5.5(m, 18H), 3.884(s, 6H), 3.793(s, 3H)。

[0040] 实施例 4 桂哌齐特氮氧化物的制备

[0041] 将 2.5g 桂哌齐特与 2.5g 间氯过氧苯甲酸进行研磨, 研磨后用制备型高效液相分离, 流动相为甲醇-乙腈-水, 梯度洗脱, 接受产品流份, 即得 210mg 桂哌齐特氮氧化物。HPLC 峰面积归一法, 测得其含量不低于 99%。

[0042] MS(LC-MS) = 434.2(M+H⁺), 867.5(2M+H⁺) ;

[0043] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ :

[0044] 7.0-8.0(d, d, 2H), 6.988(s, 2H), 1.5-5.5(m, 18H), 3.884(s, 6H), 3.793(s, 3H)。

[0045] 实施例 5 桂哌齐特氮氧化物的活性研究

[0046] 1、供试昆虫: 3 龄前期粘虫幼虫, 由西北农林科技大学无公害农药研究中心养虫室提供;

[0047] 2、供试品: 取 5mg 本发明式 (I) 所示化合物, 加入 5mL 水, 配成 1mg/mL 的药液; 对照品为水。

[0048] 3、生测方法: 采用小叶蝶添加法

[0049] 在直径为 9 厘米的培养皿底部铺一层滤纸, 并加水保湿。每皿挑取 10 头大小一致、较健壮的 3 龄前期粘虫幼虫。将玉米叶剪成 1*1 厘米的小叶蝶, 于待测药液中浸 3 秒, 晾干后喂试虫。以水为空白对照组。每处理 10 头, 重复 3 次。于室温 (25℃左右) 下、湿度 65%-80%、光照时间为 12 小时/12 小时的条件下饲养。48 小时后, 喂以正常的叶蝶直至羽化。定期记录虫子的取食量、活口数、表现症状等, 并根据下列公式计算试虫 24 小时、48 小时的拒食率及死亡率。

[0050] 拒食率 (%) = (对照组平均取食量 - 处理组平均取食量) / (对照组平均取食量) * 100% ;

[0051] 最终死亡率 (%) = (试虫死亡个数) / (试虫总个数) * 100% ;

[0052] 矫正死亡率 (%) = (处理死亡率 - 对照死亡率) / (1 - 对照死亡率) * 100%

[0053] 结果见表 1。

[0054] 表 1 式 I 化合物对 3 龄粘虫的拒食毒杀效果

[0055]

供试药剂	24 小时			48 小时		
	拒食率 (%)	死亡率 (%)	矫正死亡率 (%)	拒食率 (%)	死亡率 (%)	矫正死亡率 (%)
对照组	-	6.67	-	-	7.21	-
式 I 化合物	67.93	61.74	59.01	96.57	92.71	92.14

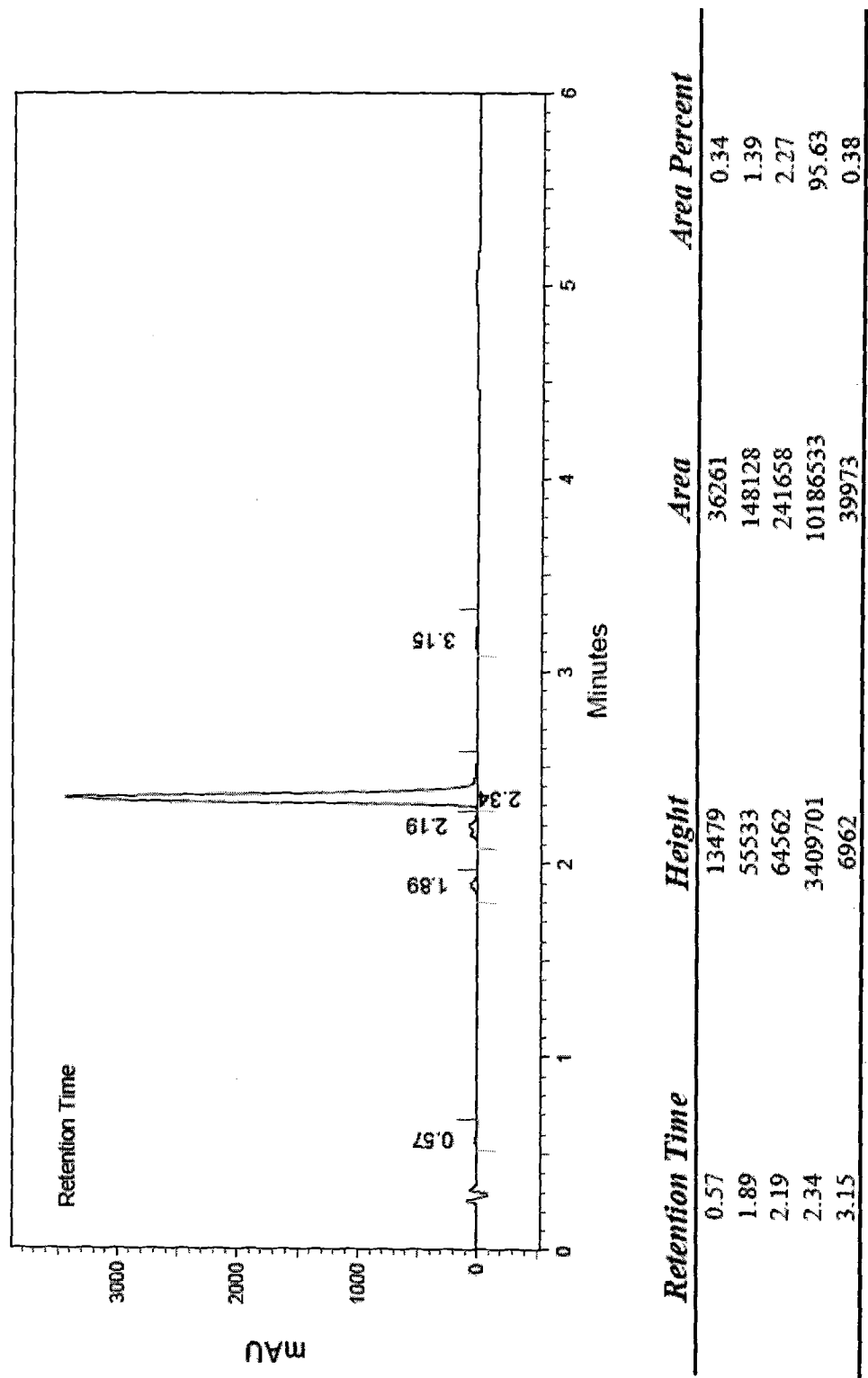


图 1

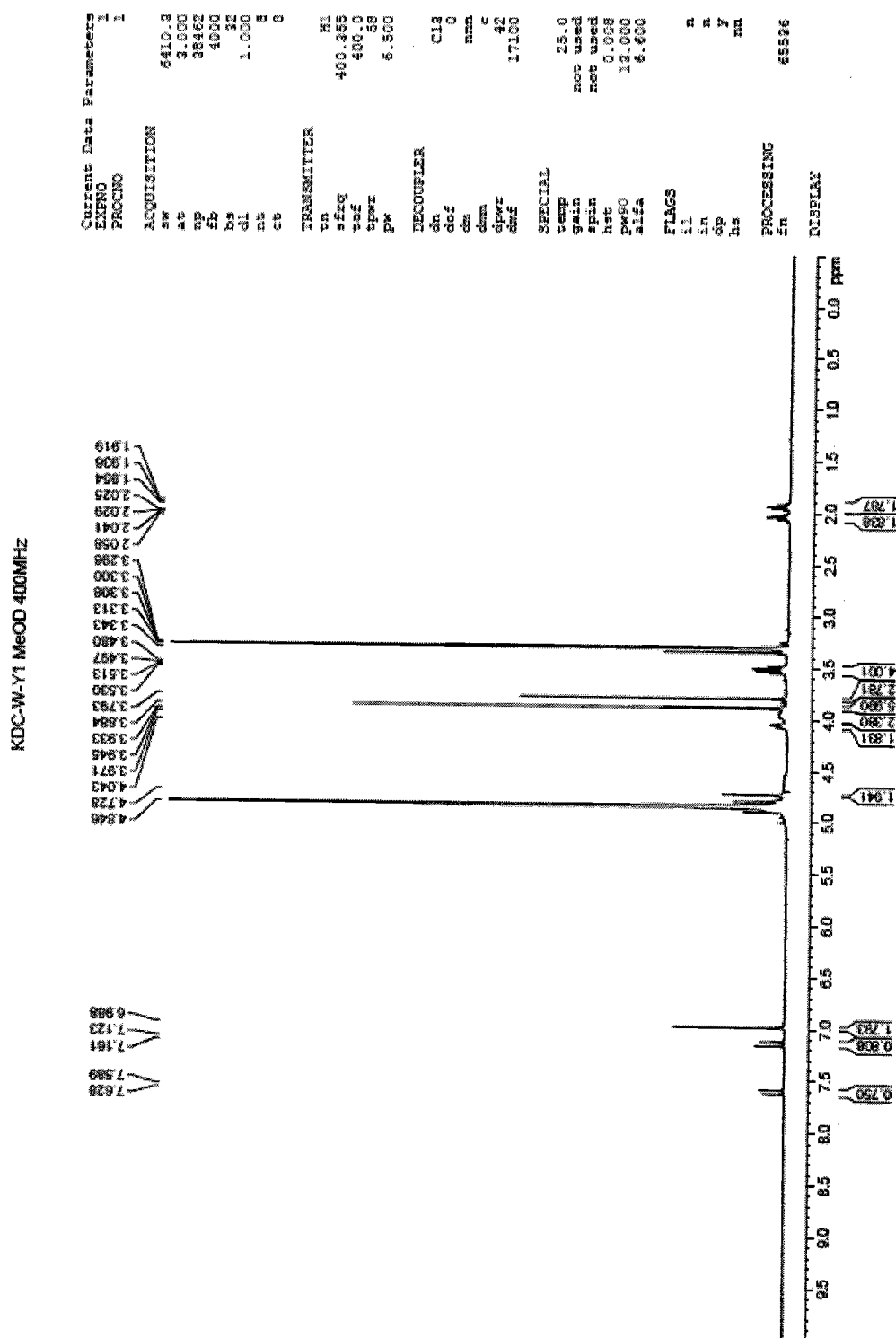


图 2

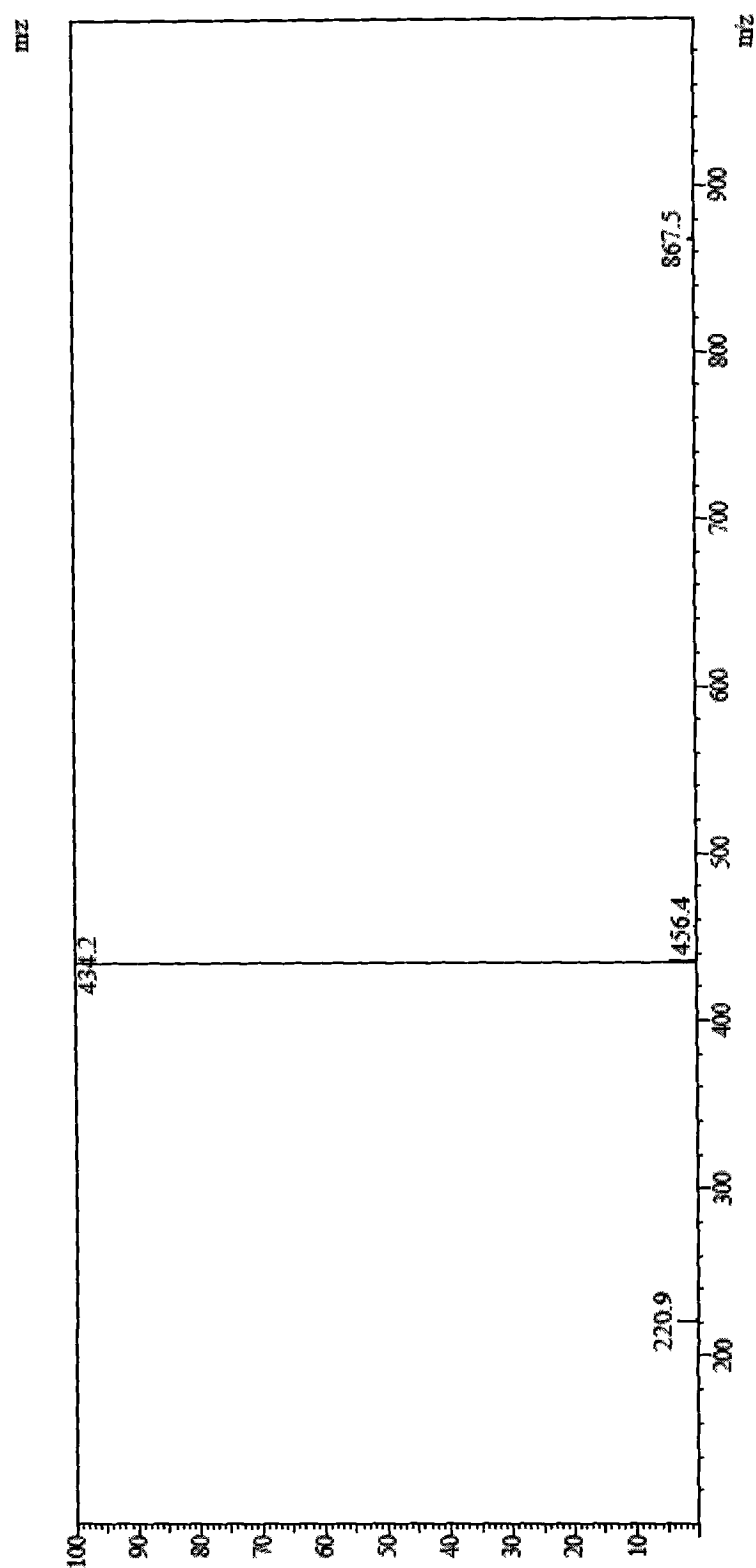


图 3