



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314305**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 285/16

Patentstyret

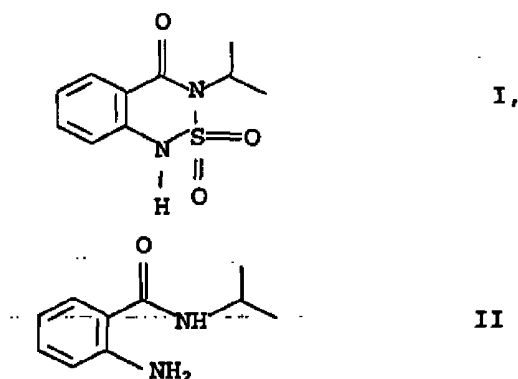
(21) Søknadsnr	20000787	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.07.25, PCT/EP98/04664
(22) Inng. dag	2000.02.17	(85) Videreføringsdag	2000.02.17
(24) Løpedag	1998.07.25	(30) Prioritet	1997.08.19, DE, 19735682
(41) Alm. tilgj.	2000.02.17		
(45) Meddelt dato	2003.03.03		
(71) Patenthaver	BASF AG, Carl-Bosch-Strasse 38, D-67056 Ludwigshafen, DE		
(72) Oppfinner	Hans Rupert Merkle, Ludwigshafen, DE Otto Wörz, Friedelsheim, DE Erich Fretschner, Neckarsteinach, DE Hanspeter Hansen, Ludwigshafen, DE Albrecht Müller, Ludwigshafen, DE Kurt Benz, Römerberg, DE		
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-2,2-dioksyd**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

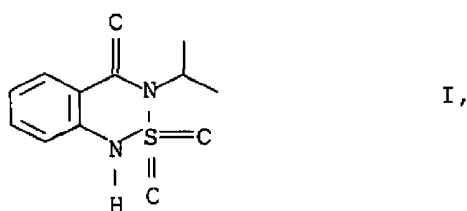
Fremgangsmåte for fremstilling av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin- 4(3H)-on-2,2-dioksyd (I) eller et salt av I som omfatter omsetning av antranilsyre-isopropylamid II samtidig med svoveltrioksyd eller klorosulfonsyre i nærvær av en organisk base eller med addukter av svoveltrioksyd og organiske baser og fosforoksyklorid ved fra 50°C til tilbakeløpstemperaturen, fulgt, hvis det er hensiktsmessig, av omdannelse til dens salter, er beskrevet.



Fremstilling av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-2,2-dioksyd

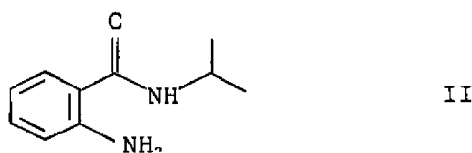
Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-2,2-dioksyd (I) eller et salt av I

10



som omfatter omsetning av antranilsyre-isopropylamid II

15



samtidig med svoveltrioksyd eller klorsulfonsyre i nærvær av en organisk base eller med addukter av svoveltrioksyd og organiske baser og fosforoksyklorid ved fra 50°C til tilbakeløpstemperaturen, fulgt, om ønsket, av omdannelse til dens salter.

2,1,3-benzotiadiazin-4-on-2,2-dioksyd-derivater er kjent å oppnås ved omsetning av antranilsyreamid-derivater med svoveltrioksyd-derivater i nærvær av en organisk base ved fra 0°C til romtemperatur, hvilket gir de tilsvarende sulfaminsyresalter, som deretter cycliseres (DE-A 27 10 382).

Imidlertid er den industrielle fremstilling av forbindelsen I eller dens salter komplisert ved det faktum at salter eller suspensjoner må håndteres i denne prosessen.

Videre er renheten av de resulterende forbindelsene I eller deres salter ikke tilfredsstillende.

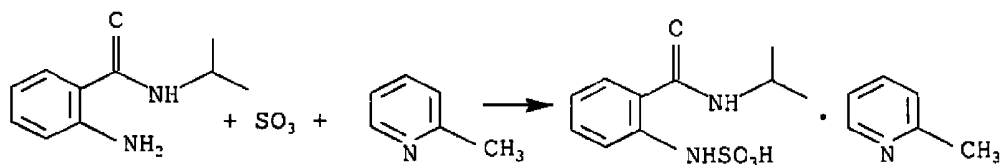
Videre er det kjent at sulfaminsyresalter er ustabile ved forhøyet temperatur.

Det er et mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen I eller salter derav som er enkel og kostnadseffektiv og som kan anvendes i en industriell skala, hvilken gir produkter med tilfredsstillende renhet.

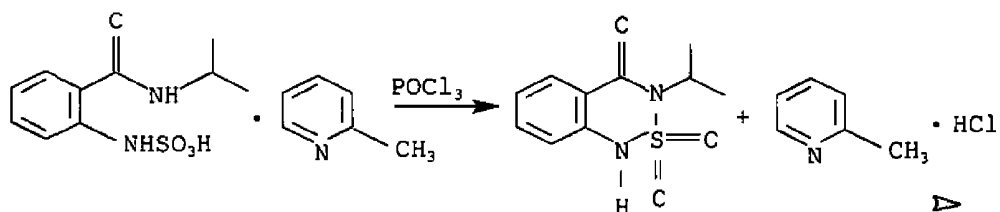
Vi har funnet at dette mål blir nådd ved en fremgangsmåte for fremstilling av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on 2,2-dioksyd (I) som omfatter omsetning av utgangsmaterialene samtidig i nærvær av en base ved fra 50°C til tilbakeløpstemperatur.

Hvis basen som blir anvendt er 2-pikolin, kan reaksjonen vises ved den følgende ligning:

15



20



25

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter dannelse av sulfaminsyresalt i ett trinn in situ ved fra 50°C til tilbakeløpstemperatur og umiddelbart cyclisering av den med fosforoksyklorid, som allerede er til stede, hvilket gir forbindelsen I.

30

Reaksjonen kan utføres ren eller i løsning. Egnede løsningsmidler er inerte organiske løsningsmidler, for eksempel alifatiske hydrokarboner så som pentan, heksan, heptan eller oktan, halogenerte alifatiske hydrokarboner så som metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, 1,2-dikloreten eller diklorpropan, 5 halogenerte aromatiske hydrokarboner så som klorbenzen eller diklorbenzener, etere så som dietyleter eller metyl-tert-butyleter, amider så som dimetylformamid eller blandinger av disse.

Fortrinnsvis utføres reaksjonen i løsning, spesielt i et halogenert organisk løsningsmiddel, dvs. et halogenert alifatisk eller aromatisk løsningsmiddel.

10 Halogenerte alifatiske løsningsmidler, spesielt 1,2-dikloreten, blir fortrinnsvis anvendt.

Egnet for anvendelse i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er for eksempel de følgende organiske baser: trialkylaminer så som trimetylamin, trietylamin, 15 dimetyletylamin, dimetylpropylaminer, dimetylbutylaminer, dimetylcykloheksylamin eller tributylamin; N-metylmorfolin, N-etylmorfolin eller N-metylpiperidin; N,N-dialkylaniliner så som dimetylanilin, dietylanilin, metyletylanilin, N,N-dialkylamider så som dimetylformamid eller dimetylacetamid; tetraalkylurear, for eksempel tetrametylurea eller tetraetylurea; eller aromatiske 20 organiske baser så som pyridin, substituert pyridin, for eksempel 2-pikolin, 3-pikolin eller 4-pikolin, kinolin, lutidin, kinaldin eller blandinger av disse.

Baser som fortrinnsvis blir anvendt er aromatiske organiske baser, spesielt pyridin eller substituerte pyridiner. Mest spesielt foretrukket er anvendelse av 2- 25 pikolin.

Reaksjonen blir fordelaktig utført ved omsetning av fra 2,0 til 1,0 mol, fortrinnsvis 1,4 til 1,1 mol, svoveltrioksyd og fra 4,0 til 1,6 mol av én av de ovennevnte baser, slik som nevnt ovenfor i et løsningsmiddel som er inert under betingelsene for 30 fremgangsmåten, hvilket gir svoveltrioksydadduktet. Imidlertid er det også mulig å løse i et løsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene og, hvis det er ønskelig, med tilsetning av den tilsvarende base, svoveltrioksydaddukt som er blir fremstilt separat, og å anvende denne løsningen for den videre reaksjon. 1 mol antranilsyre-isopropylamid II, i løsning eller ren og fra 2,0 til 0,3 mol, spesielt 1,2

til 0,5 mol, av fosforoksyklorid blir tilsatt samtidig ved fra 50°C til
 tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis ved fra 65°C til 85°C, til løsningen av
 svoveltrioksydadduktet. Denne blandingen blir rørt ved fra 50°C til
 tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis ved fra 65 til 85°C, i 30 min - 6 timer, spesielt i
 5 30 min - 4 timer. Ved den ovennevnte reaksjonstemperatur eller etter avkjøling
 med vann, blir reaksjonsblandingen deretter hydrolysert med vann og
 opparbeidet. Til slutt blir den organiske fasen separert fra, vasket med vann og
 ekstrahert med en vandig base, for eksempel uorganiske baser, så som
 natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, magnesiumhydroksyd,
 10 ammoniumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, magnesiumkarbonat,
 natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, etc. og vann, eller, for eksempel organiske
 baser så som dimetylamin, trimetylamin eller dietanolamin. etc. Denne vandige
 saltløsning av I oppnådd ved ekstraksjon kan fortsatt inneholde noe
 løsningsmiddel som kan fjernes ved destillasjon. Den resulterende saltløsning av
 15 I kan nå behandles videre, hvilket gir presentasjonsformer egnet for anvendelse.

Imidlertid er det også mulig å befri den vandige saltløsning av I oppnådd ved
 ekstraksjonen fullstendig for løsningsmiddelrester og vann og å behandle saltet
 av I oppnådd på denne måten videre, hvilket gir presentasjonsformer egnet for
 20 anvendelse.

Videre er det mulig å surgjøre den vandige saltløsning av I oppnådd ved
 ekstraksjonen, for eksempel med saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre. Fellingen
 av I som dannes blir deretter filtrert fra med sug og blir, om nødvendig, vasket og
 25 tørket. Forbindelsen I oppnådd på denne måten kan nå behandles videre, hvilket
 gir applikasjonsformene.

Fortrinnsvis omsettes fra 2,0 til 1,0 mol, spesielt 1,4 til 1,1 mol, svoveltrioksyd og
 fra 4,0 til 1,6 mol 2-pikolin i 1,2-dikloretan, hvilket gir svoveltrioksydadduktet. 1
 30 mol antranilsyre-isopropylamid II i 1,2-dikloretan og fra 2,0 til 0,3 mol, spesielt 1,2
 til 0,5 mol, fosforoksyklorid blir samtidig satt til denne løsningen ved fra 50°C til
 tilbakeløpstemperatur, spesielt fra 65°C til 85°C. Denne blandingen blir
 fortrinnsvis rørt ved fra 65°C til 85°C i 30 min - 6 timer, spesielt 30 min - 4 timer.

Opparbeidelse blir deretter utført som forklart ovenfor, hvilket gir produktet.

Likeledes kan reaksjonen fordelaktig utføres ved omsetning av fra 2,0 til 1,0 mol, fortrinnsvis 1,4 til 1,2 mol, svoveltrioksyd, fra 4,0 til 1,6 mol av én av de
5 ovennevnte baser, 1 mol antranilsyre-propylamid II og fra 2,0 til 0,3 mol, spesielt 1,2 til 0,5 mol, fosforoksyklorid samtidig som nevnt ovenfor i et løsningsmiddel som er inert under fremgangsmåtebetingelsene, ved fra 50°C til tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis fra 65°C til 85°C. Denne blandingen blir rørt ved en temperatur på fra 50°C til tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis fra 65 til
10 85°C, i 30 min - 6 timer, spesielt i 30 min - 4 timer. Blandingen blir deretter opparbeidet som forklart ovenfor, hvilket gir produktet.

Det foretrekkes omsetning av fra 2,0 til 1,0 mol, spesielt 1,4 til 1,1 mol, svoveltrioksyd, fra 4,0 til 1,6 mol 2-pikolin i 1,2-dikloretan, 1 mol antranilsyre-isopropylamid II i 1,2-dikloretan og fra 2,0 til 0,3 mol, spesielt 1,2 til 0,5 mol, fosforoksyklorid samtidig ved fra 50°C til tilbakeløpstemperatur, spesielt ved fra 65°C til 85°C. Denne blandingen blir rørt ved en temperatur på fra 50°C til tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis ved fra 65 til 85°C, i 30 min - 6 timer, spesielt i 30 min - 4 timer. Blandingen blir deretter opparbeidet som forklart ovenfor, hvilket
20 gir produktet.

For reaksjonen velges forholdet av base, spesielt 2-pikolin, til svoveltrioksyd generelt å være omtrent 2:1.

25 Imidlertid er det også mulig å anvende klorsulfonsyre istedenfor svoveltrioksyd. I dette tilfellet er forholdet av base, spesielt 2-pikolin, til klorsulfonsyre omtrent 3:1.

Således er det resulterende fordelaktige forhold av svoveltrioksydaddukt dannet og organisk base, spesielt 2-pikolin, på omtrent 1:1.

30

Løsningen av base i organisk løsningsmiddel, for eksempel av 2-pikolin i 1,2-diklortan, er vanligvis fra 30 til 10%, fortrinnsvis of fra 25 til 15%.

Videre er løsningen av antranilsyre-isopropylamid II i organisk løsningsmiddel, så som 1,2-diklorethan, vanligvis fra 25 til 5%, fortrinnsvis fra 20 til 8%.

Basen som blir anvendt, så som 2-pikolin og løsningsmidlet som blir anvendt, så
5 som 1,2-diklorethan, kan gjenvinnes og resirkuleres i prosessen.

Tørre utgangsmaterialer, løsningsmidler, etc. blir vanligvis anvendt.

Fremgangsmåten kan utføres satsvis eller kontinuerlig, for eksempel i et rørt
10 tank-batteri. Fortrinnsvis utføres fremgangsmåten kontinuerlig.

Til slutt blir 1 mol/h antranilsyre-isopropylamid i et inert løsningsmiddel, svoveltrioksydaddukt - fremstilt som beskrevet ovenfor i et inert løsningsmiddel fra 2,0 til 1,0 mol/h, fortrinnsvis 1,4 til 1,1 mol/h, svoveltrioksyd og fra 4,0 til 1,6
15 mol/h base - og fra 2,0 til 0,3 mol/h, fortrinnsvis 1,2 til 0,5 mol/h, fosforoksyklorid blir samtidig omsatt kontinuerlig, fortrinnsvis ved fra 65°C til 85°C, i et flertrinns-, fortrinnsvis i en 2- til 6-trinns-, spesielt i et 3-trinns rørt tank-batteri, med en midlere oppholdstid fra 6,0 til 0,5 timer, spesielt fra 4,0 til 0,5 time. Den utgående „produktstrøm“ blir kontinuerlig hydrolysert med vann ved pH 0 - 1,5. Etter fase-
20 separering, blir den organiske fasen ekstrahert ved pH 6 - 9 med en base, for eksempel vandig natriumhydroksyd-løsning, vandig kaliumhydroksyd-løsning, vandig ammoniakk-løsning, dietanolamin. Deretter blir denne vandige fasen kontinuerlig befridd for rester av det organiske løsningsmidlet, for eksempel ved distillativ fjerning. Den resulterende saltløsning av I kan nå behandles videre,
25 hvilket gir applikasjonsformene.

Løsningen av svoveltrioksydadduktet kan fremstilles i et inert løsningsmiddel ved fra 30 til 60°C, fortrinnsvis ved fra 35 til 50°C, i en kontinuerlig mikser krets. Til
30 slutt blir base, som er løst i et inert løsningsmiddel som beskrevet ovenfor, og svoveltrioksyd, hvis det passer, løst i et inert løsningsmiddel, tilsatt kontinuerlig. Reaksjonsblandingen blir blandet grundig ved hjelp av en pumpe. Løsningen av svoveltrioksydadduktet som blir dannet er en homogen væske og blir kontinuerlig fjernet.

For å gjenvinne basen som blir anvendt, blir den vandige fasen som blir dannet i løpet av hydrolysen regulert til pH 10 - 11 og ekstrahert med løsningsmiddel som nevnt ovenfor. Denne base/løsningsmiddel-blanding blir tørket og, hvis det trengs, regulert ved tilsetning av base eller løsningsmiddel slik at den er klar for
5 ny anvendelse i prosessen.

For å gjenvinne løsningsmidlet blir resten av den organiske fasen, om nødvendig, tørket og destillert.

10 Det foretrekkes omsetning av 1 mol/h av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-diklorethan, 2-pikolin/svoveltrioksydaddukt – fremstilt fra 2,0 til 1,0 mol/h, spesielt 1,4 til 1,1 mol/h, av svoveltrioksyd og fra 4,0 til 1,6 mol/h 2-pikolin i 1,2-diklorethan – og fra 2,0 til 0,3 mol/h, spesielt 1,2 til 0,5 mol/h, fosforoksyklorid samtidig ved
15 fra 50°C til tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis ved fra 65°C til 85°C, spesielt ved fra 70°C til 85°C. Blandingen blir deretter opparbeidet som beskrevet ovenfor, hvilket gir produktet.

Som i den satsvise prosess er det mulig å anvende klorsulfonsyre istedenfor svoveltrioksyd.

20

3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-2,2-dioksydet som kan fremstilles ved denne prosessen og salter derav, er kjente avlingsbeskyttelsesmidler.

Fremstillingseksempler

Eksempel 1

- 5 Ved 70°C ble 19,2 g svoveltrioksyd, 285,0 g av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-dikloretan og 30,7 g fosforoksyklorid samtidig satt dråpevis i løpet av 5 min til 242,0 g av en 18,5% løsning av 2-pikolin i 1,2-dikloretan. I løpet av tilsetningen steg temperaturen til 80°C. Blandingen ble rørt under tilbakesløp i 3 timer, 300 ml vann ble tilsatt og den organiske fasen ble separert
10 fra. Den sistnevnte ble deretter ekstrahert med vandig natriumhydroksyd-løsning. Denne vandige fasen ble surgjort med svovelsyre og deretter ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den resulterende organiske fase ble konsentrert.
- Utbytte: 44,7 g av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-2,2-dioksyd (Renhet: 92,2%)

15

Eksempel 2

- Ved 70°C ble 30,0 g klorsulfonsyre, 285,0 g av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-dikloretan og 30,7 g fosforoksyklorid samtidig satt dråpevis i
20 løpet av 5 min til 312,0 g av en 18,5% løsning av 2-pikolin i 1,2-dikloretan. Blandingen ble rørt under tilbakesløp i 3 timer, 200 ml vann ble tilsatt og den organiske fasen ble separert fra. Den sistnevnte ble deretter ekstrahert med vandig natriumhydroksyd-løsning. Denne vandige fasen ble surgjort med svovelsyre og deretter ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den resulterende
25 organiske fase ble konsentrert.
- Utbytte: 43,3 g av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-2,2-dioksyd
(Renhet: 94,8%)

30 Eksempel 3

Ved romtemperatur ble 19,2 g av en 50% løsning av svoveltrioksyd i 1,2-dikloretan satt dråpevis til 121,0 g av en 18,5% løsning av 2-pikolin i 1,2-

dikloretan ved 70 til 80°C, denne reaksjonsblandingen ble kombinert samtidig med 140,0 g av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-dikloretan og 15,3 g fosforoksyklorid. Etter 3 timer røring under tilbakeløp ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og blandet med 150 ml vann. Den organiske fasen ble separert fra og ekstrahert med vandig natriumhydroksyd-
 5 løsning. Den resulterende vandige fasen ble surgjort med svovelsyre og deretter ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den organiske fasen ble deretter konsentrert.

Utbytte: 22,8 g av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-
 2,2-dioksyd
 10 (Renhet: 89,4%)

Eksempel 4

Ved romtemperatur ble 38,4 g av en 50% løsning av svoveltrioksyd i 1,2-dikloretan satt dråpevis til 242,0 g av en 18,5% løsning av 2-pikolin i 1,2-dikloretan. Ved 70°C ble 285,0 g av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-dikloretan og 30,7 g fosforoksyklorid deretter samtidig tilsatt dråpevis i løpet av 5 min. I løpet av tilsetningen steg temperaturen til 75°C. Blandingen ble rørt under tilbakeløp i 3 timer, 300 ml vann ble tilsatt og fasene
 20 ble separert. Den organiske fasen ble ekstrahert med vandig natriumhydroksyd-løsning. Den resulterende vandige fasen ble surgjort med svovelsyre og ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den organiske fasen ble deretter konsentrert.

Utbytte: 42,8 g av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-
 2,2-dioksyd
 25 (Renhet: 94,1%)

Eksempel 5

Ved romtemperatur ble 30,0 g klorsulfonsyre satt dråpevis til 312,0 g av en 18,5%
 30 løsning av 2-pikolin i 1,2-dikloretan. Ved 70°C ble 285,0 g av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-dikloretan og 30,7 g fosforoksyklorid deretter samtidig tilsatt dråpevis i løpet av 5 min. I løpet av tilsetningen steg temperaturen til 75°C. Blandingen ble rørt under tilbakeløp i 3 timer, 300 ml vann ble tilsatt og

fasene ble separert. Den organiske fasen ble ekstrahert med vandig natriumhydroksyd-løsning. Den resulterende vandige fasen ble surgjort med svovelsyre og ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den organiske fasen ble deretter konsentrert.

- 5 Utbytte: 42,4 g av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-
2,2-dioksyd
(Renhet: 96,7%)

Eksempel 6

10

Ved 20°C ble 30,0 g klorsulfonsyre tilsatt dråpevis i løpet av 15 min til 312,0 g av en 18,5% løsning av 2-pikolin i 1,2-dikloretan. Ved 70°C ble 285,0 g av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid i 1,2-dikloretan og 30,7 g fosforoksyklorid deretter samtidig tilsatt dråpevis i løpet av 5 min.

- 15 Reaksjonsblandingen ble deretter raskt oppvarmet til tilbakeløp ved anvendelse av et forvarmet oljebad, og blandingen ble rørt ved denne temperatur i 3 timer. 300 ml vann ble deretter tilsatt og fasene ble separert. Den organiske fasen ble ekstrahert med vandig natriumhydroksyd-løsning, og den resulterende vandige fasen ble surgjort med svovelsyre og ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den
20 organiske fasen ble deretter konsentrert.

Utbytte: 41,9 g av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on-
2,2-dioksyd
(Renhet: 96,8%)

25 Eksempel 7

- Ved 78°C ble 100 g 1,2-dikloretan først fylt i et 3-trinnsbatteri. 593,6 g/h av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid (0,417 mol/h) i 1,2-dikloretan, 632,3 g/h av en løsning av 2-pikolin/svoveltrioksydadduktet i 1,2-dikloretan
30 (fremstilt fra 589,3 g/h av en 18% løsning av 2-pikolin (1,14 mol/h) i 1,2-dikloretan og 43,0 g/h svoveltrioksyd (0,5375 mol/h)) og 39,9 g/h fosforoksyklorid (0,260 mol/h) ble deretter samtidig innført i den første rørte kolben, hvis innhold etter noe tid strømmet over i den andre rørte kolbe, som ble også holdt ved 78°C

og den tredje rørte kolbe også holdt ved 78°C, ble deretter fylt med overløpet fra den andre rørte kolbe. Så snart batteriet var blitt fylt, ble utgangsmaterialene for reaksjonen innført i den første rørte kolbe i ytterligere 2 timer. Tilførselen av utgangsmaterialer ble deretter stoppet og innholdet av den første kolben ble rørt i 1,5 timer til, det i den andre kolben igjen i 1,0 timer og det i den 3dje kolben i 0,5 timer til ved 78°C. Reaksjonsblandingen ble deretter hydrolysert med vann. Dette resulterte i en pH på fra 1,0 til 1,3. Innholdet i det rørte kolbe-batteriet ble deretter kontinuerlig tømt i en faseseparator, og den organiske fasen ble kontinuerlig tømt i en annen kolbe og vasket med ca. 150 ml vann. Etter at fasene hadde skilt seg, ble den organiske fasen pumpet inn i en 2-trinns mixer/sette-enhet. I det første trinn ble den organiske fasen ekstrahert med ca. 150 ml vann og 67 g vandig natriumhydroksyd-løsning (hvilket resulterer i en pH på fra 7 til 8). I det andre trinn ble den organiske fasen ekstrahert med ca. 50 ml vann. De samlede vandig faser ble konsentrert ved destillativ fjerning av gjenværende 1,2-dikloretan og vann, hvilket gir en omtrent 50% løsning.

Utbytte: 99,4 g av natriumsaltet av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on 2,2-dioksyd

(De vandige fasene oppnådd fra hydrolysen ble gjort alkaliske ved anvendelse av vandig natriumhydroksyd-løsning (ca. pH 10 - 11) og kontinuerlig ekstrahert med 1,2-dikloretan. Den resulterende løsning av 2-pikolin i 1,2-dikloretan ble deretter befridd for vann ved azeotrop tørking under redusert trykk (ved ca. 400 mbar) og 2-pikolin-konsentrasjonen ble regulert til ca. 18%. Løsningen som ble oppnådd på denne måten ble anvendt igjen for adduktdannelse).

Eksempel 8

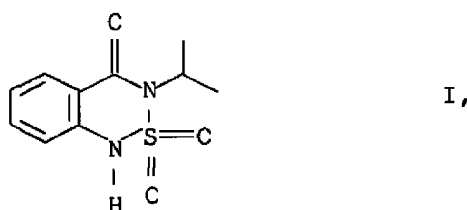
Ved 78°C ble den første rørte tanken i et 3-trinns rørt tankbatteri først fylt med 100 kg 1,2-dikloretan. 593,6 kg/h av en 12,5% løsning av antranilsyre-isopropylamid (417 mol/h) i 1,2-dikloretan, 632,3 kg/h en løsning av 2-pikolin/svoveltrioksyd-adduktet i 1,2-dikloretan (fremstilt fra 589,3 kg/h av en 18% løsning av 2-pikolin (1140 mol/h) i 1,2-dikloretan og 43,0 kg/h svoveltrioksyd (537,5 mol/h)) og 39,9 kg/h fosforoksyklorid (260 mol/h) ble deretter samtidig

- innført i den første rørte tanken ved 78°C, hvis innhold etter en tid strømmet over i den andre rørte tanken, som ble også holdt ved 78°C og den tredje rørte tanken også holdt ved 78°C, ble deretter fylt med overløpet fra den andre rørte tanken. Fyllingsnivåene av de rørte tankene ble regulert slik at den totale oppholdstiden
- 5 var mellom 1,5 og 4 timer. Innholdet av den tredje rørte tanken strømmet over kontinuerlig i en annen rørt tank hvor reaksjonsblandingen ble hydrolysert med vann ved fra 50°C til 70°C, hvilket resulterer i en pH på fra 1 til 1,4. To-fase-blandingen ble kontinuerlig separert. Den organiske fasen ble kontinuerlig vasket med vann, fasene ble separert én gang til, og den organiske fasen ble deretter
- 10 ekstrahert i en 2-trinns kontinuerlig mixer/sette-enhet ved anvendelse av vandig natriumhydroksyd-løsning i de første trinnene (hvilket resulterer i en pH på fra 7 til 8). Ekstraksjon i de andre trinnene ble utført med litt vann. De samlede vandige faser ble konsentrert ved distillativ fjerning av vann og gjenværende 1,2-diklorethan, hvilket gir en omtrent 50% løsning.
- 15 Utbytte: 99 til 100 kg/h av natriumsaltet av 3-isopropyl-
1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on 2,2-dioksyd.

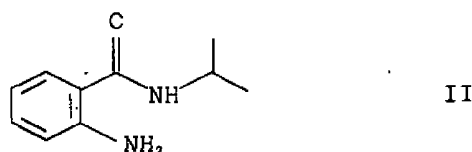
- (De vandige faser oppnådd fra hydrolysen ble gjort alkalisk ved anvendelse av vandig natriumhydroksyd-løsning (ca. pH 10 - 11) og kontinuerlig ekstrahert med
- 20 1,2-diklorethan. Den resulterende løsning av 2-pikolin i 1,2-diklorethan ble deretter befridd for vann ved azeotrop tørking under redusert trykk (ved ca. 400 mbar) og 2-pikolin-konsentrasjonen ble regulert til ca. 18%. Løsningen som ble oppnådd på denne måten ble anvendt igjen for adduktdannelse).

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-on 2,2-dioksyd (I) eller et salt av I



karakterisert ved at den omfatter omsetning av antranilsyre-isopropylamid II



2. samtidig med svoveltrioksyd eller klorsulfonsyre i nærvær av en organisk base eller med addukter av svoveltrioksyd og organiske baser og

fosforoksyklorid ved fra 50°C til tilbakeløpstemperaturen, fulgt, hvis det er hensiktsmessig, av omdannelse til dens salter.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reaksjonen blir utført i nærvær av et løsningsmiddel.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at antranilsyre-isopropylamidet og, hvis det er hensiktsmessig, blir adduktet av svoveltrioksyd og organisk base tilsatt i et løsningsmiddel.
5. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 3,

karakterisert ved at løsningsmidlet som blir anvendt er et halogenert hydrokarbon.

5. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 4,
5 karakterisert ved at løsningsmidlet som blir anvendt er 1,2-dikloreten.
6. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 5,
10 karakterisert ved at den organiske basen som blir anvendt er en aromatisk organisk base.
7. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 6,
15 karakterisert ved at den organiske basen som blir anvendt er pyridin eller et substituert pyridin.
8. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 7,
20 karakterisert ved at den organiske basen som blir anvendt er 2-pikolin.
9. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 8,
25 karakterisert ved at reaksjonen blir utført ved fra 65 til 85°C.
10. Fremgangsmåte som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 9,
karakterisert ved at fremgangsmåten blir utført kontinuerlig.