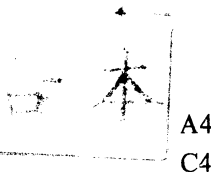


|      |             |
|------|-------------|
| 申請日期 | 87.12.11    |
| 案 號  | 87120574    |
| 類 別  | C07D 285/13 |



518326

(以上各欄由本局填註)

# 發明專利說明書

|            |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]-乙醯胺之方法                                                                                                                                                                                                                                                      |
|            | 英 文           | A process for producing n-(4-fluorophenyl)-n-(1-methylethyl)-2-[(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-oxy]-acetamide                                                                                                                                                                                         |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1. 帕維揚 Vidyanatha A. Prasad<br>2. 艾桂琳 Jacqueline M. Applegate<br>3. 華丹尼 Daniel M. Wasleski<br>4. 李克勞 Klaus Jelich                                                                                                                                                                                                  |
|            | 國 籍           | 1.-3.美國籍、4.德國籍                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|            | 住、居所          | 1. 美國坎薩斯州坎特伯大廈 14205 號<br>14205 Canterbury Court, Leawood, KS 66224, U.S.A.<br>2. 德國利佛可生城史班街 1 號<br>Schopenhauer Str. 1, 51377 Leverkusen, Germany<br>3. 美國密蘇里州布史冰市契那路 211 號<br>211 NW Chestnut, Blue Springs, MO 64014, U.S.A.<br>4. 美國坎薩斯州歐南白市西 144 街 8314 號<br>8314 W. 144 St., Overland Park, KS 66223, U.S.A. |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 吉喬瑟 (Joseph C. Gil)                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | 美商拜耳公司<br>Bayer Corporation                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|            | 國 籍           | 美國                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 美國賓州匹茲堡市拜耳路一〇〇號<br>100 Bayer Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205, U.S.A.                                                                                                                                                                                                                                          |

裝

訂

線

(由本局填寫)

|          |
|----------|
| 承辦人代碼：   |
| 大 類：     |
| I P C分類： |

A6  
B6

本案已向：

美 國 ( 地區 ) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權  
西元 1997 年 12 月 12 日 08/989,564

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 1 )

### 發明之技術領域

本發明的技術領域是乙醯胺類除草劑的合成，更具體地說，本發明涉及製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法。

### 發明背景

已知一些通式為  $R-O-CH(R^1)-CO-N(R^2)(R^3)$  的雜芳基氧基-羧酸的醯胺和雜芳基氧基-乙醯胺具有除草活性(參見 USP 4,756,741 和 USP 5,101,034)。USP 5,101,034 公開了一類特定的雜芳基氧基乙醯胺，即具有除草活性的噻二唑乙醯胺。此類噻二唑乙醯胺是通過使噻二唑砒與羥基-N-乙醯基苯胺在丙酮中反應製備的。和本發明特別相關的是已經公開的製備 N-甲基-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]-N-乙醯基苯胺的合成略圖。根據該合成略圖，使 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑與 N-甲基-2-羥基-N-乙醯基苯胺、碳酸鉀和四乙基溴化銨進行反應，丙酮被用做反應溶劑，該反應在 20°C-25°C 下進行 20 小時。過濾出不溶解的鹽並用丙酮洗滌。真空除去濾液中的溶劑，將得到的殘餘物溶於乙醚，用稀鹽酸洗滌、乾燥和過濾。在除去濾液的溶劑後由油性殘餘物結晶出終產物。報告的產率為大約 90%。

USP 4,756,741 和 USP 4,645,52 也公開了 N-甲基-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]-N-乙醯基苯胺的合成方法。按照此方法，N-甲基-2-羥基-N-乙醯基苯胺與二甲亞砒和氧化鈣在 50°C 反應 1 小時，然後在反應混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(2)

中加入 5-溴-2-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑，混合物於 50°C 攪拌 40 小時。之後將混合物傾入水，沉澱的油用二氯甲烷萃取。蒸出二氯甲烷後以大約 90% 的產率得到終產物。

USP 4,585,471 公開了製備 2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙酸 N-鹽基-2-乙基哌啶(piperidide)和 2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙酸 N-鹽基-2-甲基哌啶的合成略圖和方法。按照此合成方法，N-鹽基-乙基哌啶化合物是在有機丁醇鉀存在下，於 20-30°C 使 N-(羥基乙鹽)-2-乙基哌啶與 2-氯-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑在叔丁醇中反應 3 小時而製備的，N-鹽基-甲基哌啶胺化合物是在有氫氧化鈉存在下，在甲苯中使 2-氯-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑與 N-(羥基乙鹽)-2-甲基哌啶反應而製備的。在兩種情況下，均可以通過將反應混合物用鹽酸酸化、乾燥、除去溶劑和結晶來回收目的產物。報告中目的產物的產率為 66%(N-鹽基-2-乙基哌啶)和 54%(N-鹽基-2-甲基哌啶)。

USP 4,968,342 和 USP5,090,991 公開了 N-(3-氯苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙鹽胺的合成方法。按照此方法，使 2-(甲基磺鹽基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑溶於丙酮，並使其與 N-(3-氯苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙鹽胺在氫氧化鈉和水存在下，於 -20°C 反應 3 小時。在反應混合物中加入水，通過結晶以 85% 的產率得到目的產物結晶。

由上文可知，製備乙鹽胺類除草劑的已知方法的產率

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 3 )

低(54%-85%)，反應時間長(20-40 小時)，或者使用的溶劑(丙酮)有問題。因此，在此領域仍然需要有能夠避免現有技術中存在問題的製備類除草劑的實用方法。

本發明提供了製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法，該方法包括以下步驟：使 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(“TDA-磺”)與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺在非質子的芳族溶劑和水性的鹼存在下反應，形成水相和有機相；分離水相和有機相，和由有機相中回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。

可列舉的和優選的非質子芳族溶劑是甲苯、異丙苯、二甲苯或苯，最優選甲苯；優選的鹼是鹼金屬氫氧化物或鹼金屬碳酸鹽，優選的鹼金屬是鈉、鉀或鋰。優選的鹼金屬氫氧化物是氫氧化鈉。

水相的 pH 是約 11 至約 14，優選約 pH12 至約 14。在將有機相與水相分離後酸化有機相，從酸化的有機相中除去溶劑，從此有機相中回收得到 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。

### 發明詳述

#### I. 本發明

本發明涉及合成、回收和分離除草劑 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(4)

醯胺的方法。合成方法的步驟包括在非質子的芳族溶劑中並優選在水性鹼存在下使 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺進行反應，以形成兩相。通過相分離，接著酸化有機相可回收所形成的 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。按照這種方法，也有可能使用較低品質的 TDA-磺，因為其中的不純物留在鹼性的水相中，另外，反應的大部分副產物是酸性的，它們也被留在鹼性的水相中。通過除去溶劑和使熔融殘餘物成片(flaking)來完成分離。

### II. 應用非質子的芳族溶劑製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法

製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-「氧基」]乙醯胺的方法包括了在非質子的芳族溶劑中使 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺進行反應的步驟。優選的溶劑是甲苯、二甲苯、異丙苯或苯，最優選甲苯。

在本發明的方法中使用的 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(“TDA-磺”)與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺(“FOE-羥基”)可用各種方法製備，優選兩種反應物用能使反應物溶解於本發明方法所使用的非質子芳族溶劑的方法製備。製備 TDA-磺的某些方法可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 5 )

見於同時提交的，題目為“用鉬或鎢催化劑使 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑氧化合成 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑”，和“用乙酸使 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑氧化合成 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4 噁二唑”的美國專利申請。製備 FOE-羥基的優選方法可見於同時提交的，題目為“使 N-(4-氟苯基)-2-羥基-N-(1-甲基乙基)乙醯胺乙酸酯轉化製備 N-(4-氟苯基)-2-羥基-N-(1-甲基乙基)乙醯胺”，和“用甲酸鈉製備 N-(4-氟苯基)-2-羥基-N-(1-甲基乙基)乙醯胺的方法”的美國專利申請。這 4 篇專利申請公開的內容都引用作為本發明的參考。2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺的摩爾比為大約 1.5：1 至大約 1：1.5，優選大約 1：1。

當溶劑中不含有 TDA-磺或 FOE-羥基時，將該溶劑加入反應混合物。溶劑（如甲苯）與 TDA-磺或 FOE-羥基的摩爾比為大約 1：1 至大約 5：1。溶劑的摩爾量相對於 TDA-磺或 FOE-羥基最好是過量的。

TDA-磺和 FOE-羥基的反應通常在相對較低的溫度下進行，優選的反應溫度是約-10℃至約 30℃，更優選的反應溫度是約-5℃至約 15℃，最優選約 0℃至約 10℃。

在一個優選的實施方案中，反應是在水性鹼存在下進行的。可列舉的和優選的水性鹼是水性鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽。鹼金屬氫氧化物和碳酸鹽是本領域已知的，可列舉的和優選的鹼金屬是鉀、鈉和鋰，鈉是最優選的。水性

## 五、發明說明 ( 6 )

鹼(如氫氧化鈉)與基本反應物(如 TDA-碓和 FOE-羥基)的摩爾比為大約 1:1 至大約 2:1, 優選大約 1.25:1 至大約 1.75:1。水性鹼以氫氧化物或碳酸鹽水溶液的形式加入反應混合物。優選的鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽溶液的濃度(重量比)是大約 15%至大約 60%, 更優選的濃度(重量比)是大約 15%至大約 50%。

可以把水性鹼一次加入, 也可以在延長的時間內分批加入。在加鹼的整個時間內, 攪拌 TDA-碓和 FOE-羥基的混合物。使用足夠量的鹼以使反應混合物的 pH 值保持在大約 10 至大約 14。

在一特別優選的實施方案中, 本發明方法的步驟包括在反應容器中加入 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的甲苯溶液和 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺的甲苯溶液以形成反應混合物, 將反應混合物冷卻至約 0°C-5°C, 用 0 小時至 3 小時的時間慢慢加入氫氧化鈉水溶液, 並使反應混合物在大約 0°C 至大約 5°C 下保持約 0-3 小時。

本發明的方法還包括回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的步驟。此回收可用任何已知的回收方法完成。回收的過程如下文所述。

### III. 在相分離之後通過酸化回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺

另一方面, 本發明還提供了從反應混合物中回收 N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 7 )

(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法，此回收方法可用於回收以任何方法製得的 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。但是，本發明的回收方法由溶解或懸浮於含有機相(例如非質子性芳族溶劑的甲苯)和鹼性水相的反應混合物中的 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺出發。在一個優選的實施方案中，N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺是用上述第 II 部分的方法製備的。

分離有機相和水相，從有機相中回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。在除去溶劑之前酸化含有 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的有機相。酸化是通過向有機相中加酸來完成的。適當的酸是例如鹽酸，硝酸和硫酸。優選硫酸。

可用任何本領域已知的任何方法由酸化後的有機相中回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。這些方法的實例包括在除去溶劑後進行結晶、成片(flaking)和過濾。優選的分離方法是如下文所述的成片。如下文實施例所述，採用酸化的方法回收可使產率超過約 90%。

在一個特定的優選實施方案中，按照包括下述步驟的方法製備和回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(8)

甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺：在反應容器中加入 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的甲苯溶液和 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺的甲苯溶液以形成反應混合物，將反應混合物冷卻至 0°C-5°C，向反應混合物中加入氫氧化鈉水溶液，並使反應混合物在大約 0°C 至大約 15°C 下保持約 0-約 3 小時，以形成具有水相和有機相的反應產物，分離水相和有機相，在有機相中加入硫酸，從有機相中回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。

### IV. 通過成片分離 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺

另一方面，本發明提供了一種分離 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法。按照該方法，用任何方法得到的 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺在溶劑如甲苯之中。蒸發除去溶劑，通過成片(flaking)操作由其熔融形式中分離出固體產物。正如本領域已知的，這裡所使用的術語“成片”是指固化或結晶。

可用本領域已知的任何方法除去溶液中的溶劑。除去溶劑的一種優選方法是真空蒸餾或蒸汽蒸餾。然後在固體表面上將熔融物質展開成薄層，冷卻至大約 20°C 至大約 30°C (室溫)，並保持此溫度直到結晶完成。該產物在固體表面上結晶成聚集的片狀。

## 五、發明說明(9)

下面的實施例說明了本發明的優選實施方案，但是不得以任何方式限制本發明的權利要求書和說明書。

### 實施例 1 合成 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺(Fluthiamide)

在反應容器中加入 FOE-羥基(“FOEH”)、TDA-碲(“TDAS”)和甲苯，緩慢地加入氫氧化鈉，攪拌反應混合物一段時間。反應條件如下所述：

|                |           |
|----------------|-----------|
| 甲苯/FOEH 的摩爾比   | 5.90-6.60 |
| TDAS/FOEH 的摩爾比 | 1.00-1.15 |
| HaOH/FOEH 的摩爾比 | 1.00-1.75 |
| NaOH 濃度(重量百分數) | 15-60     |
| NaOH 的加入時間     | 1-3 小時    |
| 反應溫度           | -10-30°C  |
| 反應時間           | 0-3 小時    |

### 實施例 2 回收 Fluthiamide

在基本反應完成後(見實施例 1)，將溫度調節至所需的水平。形成三相：瓶底相-含水 NaOH(棄去)；中間相-混層(rag)(保留下來，進行處理)；以及頂層相-含於甲苯中的 Fluthiamide。按照下面歸納的條件分離各相。

將溫層相保留下來，並如下文所述進行處理。向此相中加入工業用水和硫酸以降低 pH。將得到的酸化混合物加熱至所需溫度，並在此溫度下過濾。

相分離條件歸納如下：

|          |           |
|----------|-----------|
| 水/混層的重量比 | 0.50-1.50 |
|----------|-----------|

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

相分離 pH 1.0-4.0

相分離溫度 50-70°C

在 fluthiamide/甲苯中加入硫酸(70%，重量百分數)以把此相中的 pH 降低至 1.5。保留此酸化的相以分離 fluthiamide，可用兩種不同的方法分離 fluthiamide(實施例 3 和 4)。降低溫度可減少混層的量。

### 實施例 3 通過固化分離 fluthiamide

用實施例 2 的有機相來分離 fluthiamide。通過常壓蒸汽汽提除去甲苯。除去甲苯以後，fluthiamide 留在熔融的 fluthiamide/水相混合物中。除去水相，固化有機相後得到 fluthiamide。當使用此分離方法時，所得到的 fluthiamide 的平均純度為 96.2%。

### 實施例 4 合成 fluthiamide

一個 2 升的四口圓底燒瓶中含有懸浮於甲苯中的 632.2g TDA-砒(1.0M，大約 99% A.I.的 TDA-砒，以無溶劑為基礎計算)，該燒瓶配備有柱頭攪拌器、溫度計、250ml 氣壓補償式加料漏斗和乾冰丙酮浴。將甲苯 TDA-砒的漿液在攪拌下冷卻至 0°C。在 0-5°C 和攪拌下向 TDA-砒的甲苯漿液中加入 415.7g FOE-羥基的甲苯溶液(1.0M，大約 98% A.I.的 FOE-羥基，以無溶劑為基礎計算)。如果用固體 TDA-砒代替 TDA-砒的甲苯懸浮液，反應所需甲苯的量可以減少大約 50%。

在恒定的攪拌下，於 0-5°C，在 1-5 小時的時間內向反應混合物中加入 25%的氫氧化鈉溶液。在不同時間內加入氫氧化鈉不會產生不利的結果。使整個反應混合物在 0-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 11 )

5°C繼續反應 1 小時。

將混合物轉移至分液漏斗中，於 0-10°C 分離各相。水相用兩份甲苯萃取(每份大約 50g)。把所有的有機相合併，用大約 1g 濃鹽酸或 1g 濃硫酸處理(pH4.5)。在用水泵抽真空的情況下(大約 20mmHg)，用旋轉蒸發器脫除溶劑甲苯，最大浴溫 80°C。把熔融的產物倒在搪瓷盤上使之成片。粉碎成片的物料，在室溫下真空乾燥。按照 TDA-硯計算，得到的 fluthiamide 的純度為 98.2%，淨產率(N.Y.)為 93.2%。

在另一項研究中，試驗了反應溫度和 FOE-羥基的純度對 fluthiamide 生產的影響。使用的方法與上文所述相同。此研究的結果歸納在下表。

| Exper# | RxnTemp(°C) | Fluthiamied A.I. | 以 FOE-氯化物為基礎的淨產率(%) |
|--------|-------------|------------------|---------------------|
| 1      | 0-5         | 98.2             | 95.5                |
| 2      | 5-10        | 98               | 95.1                |
| 3      | 10-15       | 98.1             | 94.7                |
| 4      | 15-20       | 97.8             | 94                  |
| 4      | 20-30       | 96.8             | 93.6                |

Exper# = 試驗編號；RxnTemp = 反應溫度；FOE-氯化物=N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-氯乙醯胺(FOE-羥基的前體)

由上表的數據可以看出，隨著反應溫度在 0°C 至 30°C 之間提高，fluthiamide 的純度和淨產率降低。

## 五、發明說明 ( 12 )

| Exper# | FOE-羥基<br>A.I.(%) | Fluthiamied A.I. | 以 FOE-氯化物為<br>基礎的淨產率(%) |
|--------|-------------------|------------------|-------------------------|
| 1      | 98.2              | 98.2             | 95.5                    |
| 2      | 97.3              | 96.8             | 94.8                    |
| 3      | 96.4              | 95.5             | 93.5                    |
| 4      | 95.2              | 95.1             | 93.4                    |
| 5      | 94.8              | 94.3             | 93.2                    |

\*FOE-氯化物是 FOE-羥基的前體

由上表的數據可以看出，fluthiamide 的純度和產率與反應中所用的 FOE-羥基的純度成正比。

雖然在前文中詳細地描述了本發明作為說明，但是應該清楚，這些詳述僅供用於說明，除了申請專利範圍所限定的之外，在不違背本發明的精神和範圍的情況下本領域技術人員可以進行各種改進。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)氧基]-乙醯胺之方法)

本發明涉及製備 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法，該方法包括下述步驟：使 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺和水性鹼在非質子的芳族溶劑存在下反應，形成水相和有機相，分離水相和有機相，從有機相中回收 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。優選的溶劑和水性鹼分別是甲苯和水性氫氧化鈉。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

A PROCESS FOR PRODUCING N-(4-FLUOROPHENYL)-N-(1-METHYLETHYL)-2-[(5-(TRIFLUOROMETHYL)-1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-OXY]-ACETAMIDE

The present invention relates to a process for making N-(4-fluorophenyl)-N-(1-methylethyl)-2-[(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-oxy]-acetamide, which process includes the steps of reacting 2-(methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazole with N-(4-fluorophenyl)-N-(1-methylethyl)-2-hydroxyacetamide in an aprotic, aromatic solvent with aqueous alkali to form an aqueous phase and an organic phase, separating the aqueous and organic phases and recovering the N-(4-fluorophenyl)-N-(1-methylethyl)-2-[(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-oxy]-acetamide from the organic phase. A preferred solvent and aqueous alkali are toluene and aqueous sodium hydroxide, respectively.

專利代理人  
齊中興律師

## 五、發明說明 ( )

補充之試驗資料中文本- 附件二  
Supplemental Test Data in Chinese - Encl. II(91 年 8 月 9 日 送呈)  
(Submitted on August 9, 2002)相關於實例 4 之比較性試驗

一個 2 升的四口圓底燒瓶中含有懸浮於甲苯中的 632 克 TDA-砒(1.0M, 大約 99% A.I.的 TDA-砒), 該燒瓶配備有柱頭攪拌器、溫度計、250 毫升加料漏斗和乾冰-丙酮浴。將甲苯 TDA-砒的漿液在搖動下冷卻至 0°C。在 0-5°C 和搖動下向 TDA-砒的甲苯漿液中加入 416 克 FOE-羥基的甲苯溶液(含有 1.0M 大約 98% A.I.的 FOE-羥基)。

在恒定的攪拌下, 於 0-5°C, 在 3.5 小時的時間內向反應混合物中加入 25%的氫氧化鈉溶液。使整個反應混合物在 0-5°C 繼續反應 1 小時; 然後利用分液漏斗於約 5°C 分離水相。把有機相倒至反應瓶中, 在未先經酸處理之情況下, 脫除甲苯。將倒在搪瓷盤上的熔融產物去除水分並使之乾燥。粉碎乾燥的物料, 在室溫下真空乾燥之。所得到的 fluthiamide 其純度為 94.2%, 淨產率(N.Y.) 為 89.4%, 且含有 3.72%的 FOE N-異構物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

修正之申請專利範圍中文本 - 附件一

Amended Claims in Chinese - Encl. I

(91 年 8 月 9 日 送呈)

(Submitted on August 9, 2002)

公告本

1. 一種製備

N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺的方法，該方法包括使 2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑與 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-羥基乙醯胺在含水鹼和非質子的芳族溶劑存在下反應，形成水相和有機相，分離水相和有機相，在分離有機相與水相之後酸化有機相，從有機相中分離出 N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-[(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-氧基]乙醯胺。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中非質子芳族溶劑是甲苯、異丙苯、二甲苯或苯。
3. 根據申請專利範圍第 2 項的方法，其中溶劑是甲苯。
4. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中水性鹼是水性鹼金屬氫氧化物或水性鹼金屬碳酸鹽。
5. 根據申請專利範圍第 4 項的方法，其中鹼金屬是鈉、鉀或鋰。
6. 根據申請專利範圍第 5 項的方法，其中鹼金屬氫氧化物是氫氧化鈉。
7. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中水性鹼是重量百分比為 15 至 50 的氫氧化鈉水溶液。
8. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中反應混合物的 pH 值為 8 至 14。
9. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其中的回收是藉由從酸化的有機相中除去溶劑，接著使熔融的產物固化來完成的。