公告本

I266766

申請日期：	92.6.26.	IPC分類
申請案號：	92117350	C07D275/03

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	製備3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺之方法
	英文	Process for preparing 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)-5-isothiazolecarboxamide
二、發明人(共1人)	姓名(中文)	1.希湯姆
	姓名(英文)	1.Thomas HIMMLER
	國籍(中英文)	1.
	住居所(中文)	1.德國奧登市史歐街1b號
	住居所(英文)	1.Schoene Aussicht 1b, 51519 Odenthal, Germany
三、申請人(共1人)	名稱或姓名(中文)	1.拜耳作物科學股份有限公司
	名稱或姓名(英文)	1.Bayer CropScience Aktiengesellschaft
	國籍(中英文)	1.德國 DE
	住居所(營業所)(中文)	1.德國莫罕城艾諾貝耳街50號　(本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所(營業所)(英文)	1.Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim, Germany
	代表人(中文)	1.包亞歷博士、羅勃特博士
	代表人(英文)	1.Dr. Axel Bader 、Dr. Robert Krieg

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2002/06/27	10228732.5	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權:

申請案號:

無

日期:

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期:

四、☐有關微生物已寄存於國外:

寄存國家:

寄存機構:

無

寄存日期:

寄存號碼:

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構):

寄存機構:

寄存日期:

無

寄存號碼:

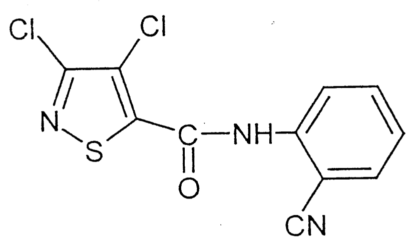
☐熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

五、發明說明（1）

本發明係關於一種製備已知 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺之新穎方法，其中該醯胺可用作具殺菌性質之活性化合物。

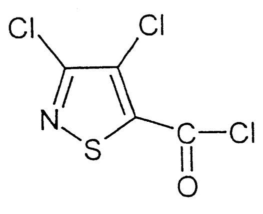
已知 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯與 2-氰苯胺反應時可獲得 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺(參考 WO 99-24413)。此製備方法之產率高。但是，缺點為作為起始物之所需 2-氰苯胺只可藉由複雜合成法獲得(參考 DE-A 2 115 624 及 DE-A 2 115 625)。因此，起初 2-胺基苯甲醯胺必須在二甲基甲醯胺的存在下與光氣反應，然後在第二個步驟中以溶於水性媒介之乙酸鈉處理所得 N-2-氰苯基-N',N'-二甲基甲脒鎓氧化氫。

現在已發現下式 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺可於



(I)

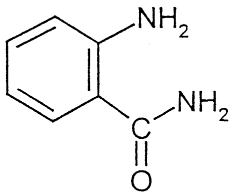
a) 下式 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯



(II)

五、發明說明（2）

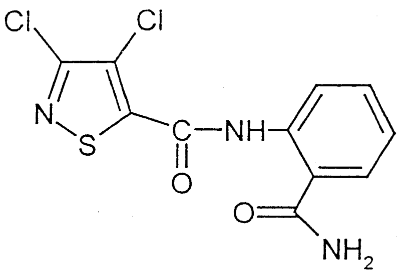
與下式 2-胺基苯甲醯胺



(III)

在酸接受劑及非質子稀釋劑的存在下反應，而且

b) 所得下式 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺



(IV)

然後與脫水劑，適合時在另一種稀釋劑的存在下反應時獲得。

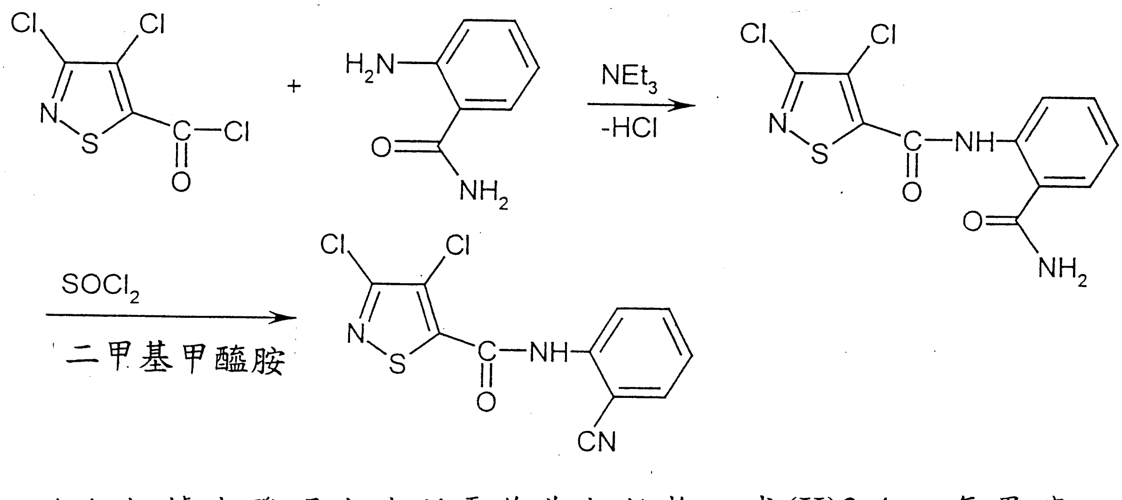
式(I)之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺可藉根據本發明方法在平順反應中而無干擾副反應地製得想必是極令人意外的。因此，基於先前技術，必預期 N-經醯化之 2-胺基苯甲酸衍生物在酸性、鹼性或中性條件下並藉由水之消去可容易地環化成苯并噁嗪酮或喹唑啉醇或喹唑啉酮(參考 Formaco Ed. Sci. 39(1984), 120; J. Heterocycl. Chem.

五、發明說明（3）

16(1979) 711; J. prakt. Chem. 111(1925) 48 及 Egypt. J. Chem. 31(1988) 241)。但是，與預期相反，此不想要的縮合對根據本發明反應無不利影響。

根據本發明方法具有許多優點。因此，其容許以極高產率及優秀純度合成式(I)之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺。也滿意反應之實施及反應產物之分離不造成任何困難之事實。而且，可將根據本發明方法的規模可放大至工業級而無任何困難。

在根據本發明方法之實施例中，若第一個步驟所用的酸接受劑是三乙基胺，第二個步驟所用的脫水劑是硫醯二氯與二甲基甲醯胺之混合物，反應過程可以下面反應式流程說明之。



進行根據本發明方法所需作為起始物之式(II)3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯是已知的(參考 US-A 5 240 951)。

五、發明說明（4）

作為反應組份之所需 2-胺基苯甲醯胺同樣地是已知的(參考 DE-A 2 115 625)。

可用於進行根據本發明方法第一個步驟之較佳酸接受劑是三級胺。可能提及之實例是三甲基胺、三乙基胺、三丁基胺、N,N-二甲基苯甲胺、吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基嗎福啉、N,N-二甲胺基吡啶、二吖二環辛烷(DABCO)、二吖二環壬烯(DBN)或二吖二環十一碳烯(DBU)。

適合用於進行根據本發明方法第一個步驟之稀釋劑是所有慣用非質子溶劑。較佳係利用視情況鹵化之芳族烴類，如甲苯或氯苯，此外氯化烴類如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷，以及醯胺，如二甲基甲醯胺及二甲基乙醯胺。特佳係二甲基甲醯胺。

進行根據本發明方法第一個步驟時可獲得之式(IV)N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺迄今未曾被描述過。

適合用於進行根據本發明方法第二個步驟之脫水劑是所有適合自醯胺消除水之試劑。較佳係使用二甲基甲醯胺與硫醯二氯、氧氯化磷、光氣或氯化氯亞甲基二甲基銨之混合物。

裝

訂

線

五、發明說明（5）

適合用於進行根據本發明方法第二個步驟之稀釋劑是所有慣用非質子有機溶劑。較佳係利用視情況鹵化之芳族烴類，如甲苯或氯苯，此外氯化烴類如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷，以及醯胺，如二甲基甲醯胺及二甲基乙醯胺。特佳係二甲基甲醯胺。

進行根據本發明方法時，溫度變化範圍相當寬廣。一般，第一個步驟係在介於 0℃至 160℃，較佳係介於 0℃至 120℃之溫度下進行。第二個步驟一般係在介於-20℃至+80℃，較佳係介於 0℃至 60℃之溫度下進行。

進行根據本發明方法時，第一個步驟之反應與第二個步驟之反應一般係在大氣壓力下進行。但是，也可操作在較高壓力下。

進行根據本發明方法第一個步驟時，一般每莫耳 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯使用 1 至 1.5 莫耳式(III)之 2-胺基苯甲醯胺及 1 當量之酸接受劑。藉慣用方法之進行逐漸完成之。一般，反應混合物係經過濃縮並將剩餘殘留物與水攪拌、抽氣過濾、以適合溶劑純化處理、再次抽氣過濾及乾燥之。

進行根據本發明方法第二個步驟時，一般每莫耳式(IV)之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺使用 1 至 2

裝　訂　線

五、發明說明（6）

莫耳脫水劑及適合時過量之二甲基甲醯胺。藉慣用方法之進行逐漸完成之。一般，將水加入反應混合物中並抽氣過濾所得固體、清洗及乾燥之。

在特定變化例中，根據本發明方法可以單槽反應方式進行。在此，起初式(II)之 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯與式(III)之 2-胺基苯甲醯胺在酸接受劑的存在下反應，然後加入脫水劑不須事先分離出式(IV)之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯異噻唑羧醯胺。再次藉由慣用方法之進行逐漸完成之。一般係使用上述程序。

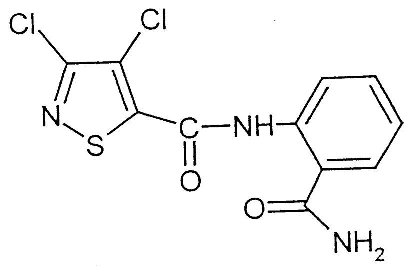
已知可藉根據本發明方法獲得式(I)之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺及其在控制不想要微生物方面之用途(參考 WO 99-24 413)。

根據本發明方法可藉下列實例說明之。

五、發明說明（7）

實例

實例 1



(IV)

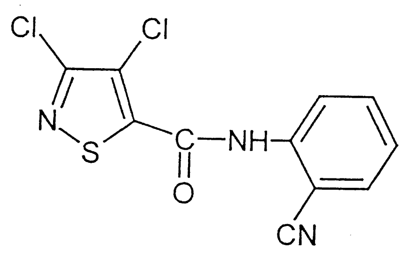
在 60℃下，隨著攪拌將 4.33 克(22 毫莫耳)之 3,4-二氯異噻唑羰醯氯之溶液逐滴加入 15 毫升二甲基甲醯胺、3 克(22 毫莫耳)之 2-胺基苯甲醯胺與 2.23 克(22 毫莫耳)三乙基胺之混合物中。然後另外在 60℃下攪拌反應混合物 1 小時並在低壓下濃縮之。剩餘殘留物與 35 毫升水攪拌，然後抽氣過濾之。所得仍潮溼之固體與異丙醇一起煮沸，冷卻至室溫，抽氣過濾並乾燥之。

這獲得 5.44 克白色固體，根據 HPLC，其係由 100%之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得產率為理論值之 86.0%。

^{1}H-NMR(400MHz, d-DMSO):δ=7.27-7.31(m; 1H), 7.58-7.63(m; 1H), 7.88-7.94(m; 2H), 8.44-8.50(m; 2H), 12.80(s; 1H)ppm。

熔點：244-248℃

實例 2



(I)

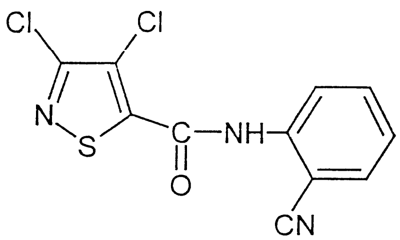
在 60℃下，隨著攪拌將 0.416 克(3.5 毫莫耳)之硫醯二氯逐滴加入 0.79 克(2.5 毫莫耳)之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺溶於 5 毫升二甲基甲醯胺之懸浮液中。另外在 60℃下攪拌反應混合物 4 小時，然後冷卻至室溫，與 5 毫升的水混合並攪拌 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 10 毫升水清洗 2 次並乾燥之。

這獲得 0.63 克白色固體，根據 ^{1}H-NMR 光譜，其係由 91%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得產率為理論值之 76.9%。

^{1}H-NMR(400MHz, d-DMSO):δ=7.47-7.51(m; 1H), 7.71-7.77(m; 1H), 7.79-7.81(m; 1H), 7.92-7.94(m; 1H), 11.05(s; 1H)ppm。

實例 3

五、發明說明（9）

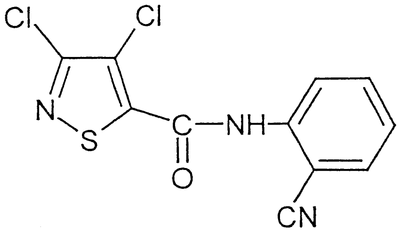


(I)

在 0℃下，隨著攪拌將 1.67 克(14 毫莫耳)之硫醯二氯逐滴加入 3.16 克(10 毫莫耳)之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺溶於 20 毫升二甲基甲醯胺之懸浮液中。另外在 0℃下攪拌反應混合物 2 小時，然後隨冰冷卻加入 25 毫升水並攪拌混合物 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 20 毫升水清洗 2 次並乾燥之。

這獲得 2.95 克白色固體，根據 HPLC，其係由 99%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得產率為理論值之 98%。

<u>實例 4</u>



(I)

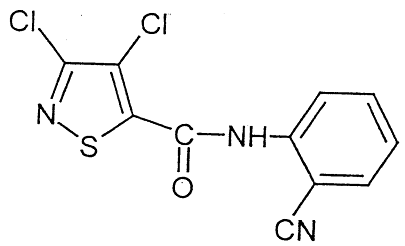
在室溫下，隨著攪拌將 0.9 克(7 毫莫耳)之氯化氯亞甲基二

五、發明說明（10）

甲基銨加入 1.58 克(5 毫莫耳)之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺溶於 10 毫升二甲基甲醯胺之懸浮液中。然後在 60℃下攪拌反應混合物 1 小時，然後加入 25 毫升水並攪拌混合物 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 20 毫升水清洗 2 次並乾燥之。

這獲得 1.64 克白色固體，根據 HPLC，其係由 88%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得產率為理論值之 96%。

實例 5



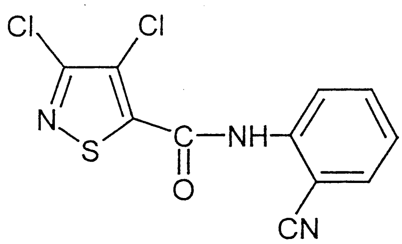
(I)

在室溫下，隨著攪拌將 8.66 克(40 毫莫耳)之 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯溶於 20 克二甲基甲醯胺之溶液逐滴加入 6 克(44 毫莫耳)之 2-胺基苯甲醯胺與 4.45 克(44 毫莫耳)三乙基胺溶於 24 克二甲基甲醯胺之溶液中。完成添加後，在 20℃下攪拌反應混合物 1 小時。在室溫下，隨著攪拌將 6.67 克(56 毫莫耳)硫醯二氯逐滴加入所得懸浮液中。另外在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，然後加入 80 毫升的水並另

五、發明說明（11）

外攪拌混合物 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 40 毫升水清洗 2 次並乾燥之。所得產物在 30 毫升異丙醇中煮沸 30 分鐘。冷卻至室溫後，抽氣過濾所得固體，各以 10 毫升異丙醇清洗 2 次並乾燥之。這獲得 11.48 克固體，根據 HPLC，其係由 96.75%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得 2 步驟之產率為理論值之 93.1%。這相當於每步驟之產率為理論值之 96.5%。

實例 6



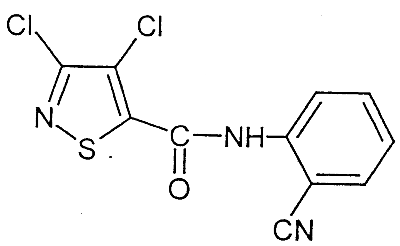
(I)

在 0℃下，隨著攪拌將 8.66 克(40 毫莫耳)之 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯溶於 20 克二甲基甲醯胺之溶液逐滴加入 6 克(44 毫莫耳)之 2-胺基苯甲醯胺與 4.45 克(44 毫莫耳)三乙基胺溶於 24 克二甲基甲醯胺之溶液中。完成添加後，在 0℃下攪拌反應混合物 2 小時。在 0℃下，隨著攪拌將 6.67 克(56 毫莫耳)硫醯二氯逐滴加入所得懸浮液中。另外在 0℃下攪拌反應混合物 2 小時，然後加入 80 毫升的水並另外攪拌混合物 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 40 毫升水清洗 2 次並乾燥之。所得產物在 30 毫升異丙醇中煮沸 30

五、發明說明（12）

分鐘。冷卻至室溫後，抽氣過濾所得固體，各以 10 毫升異丙醇清洗 2 次並乾燥之。這獲得 10.9 克固體，根據 HPLC，其係由 96.5%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得 2 步驟之產率為理論值之 90.0%。

實例 7



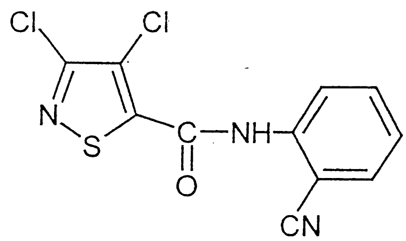
(I)

在室溫下，隨著攪拌將 4.33 克(20 毫莫耳)之 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯溶於 10 克二甲基甲醯胺之溶液逐滴加入 3 克(22 毫莫耳)之 2-胺基苯甲醯胺與 2.23 克(22 毫莫耳)三乙基胺溶於 12 克二甲基甲醯胺之溶液中。完成添加後，在 20℃下攪拌反應混合物 1 小時。在 0℃下，隨著攪拌將 4.3 克(28 毫莫耳)氧氯化磷逐滴加入所的懸浮液中。另外在 0℃下攪拌反應混合物 2 小時，然後加入 40 毫升的水並另外攪拌混合物 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 20 毫升水清洗 2 次並乾燥之。所得產物在 15 毫升異丙醇中煮沸 10 分鐘。冷卻至室溫後，抽氣過濾所得固體，各以 5 毫升異丙醇清洗 2 次並乾燥之。這獲得 5.43 克固體，根據 HPLC，其係由 98.6%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧

五、發明說明（13）

醯胺組成。因此，算得 2 步驟之產率為理論值之 89.7%。

實例 8

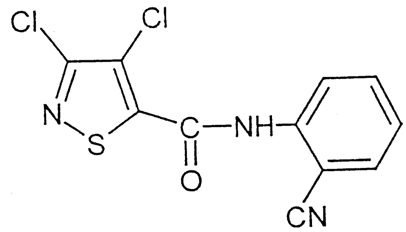


(I)

在室溫下，隨著攪拌將 8.66 克(40 毫莫耳)之 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯溶於 20 克二甲基甲醯胺之溶液逐滴加入 6 克(44 毫莫耳)之 2-胺基苯甲醯胺與 4.46 克(44 毫莫耳)三乙基胺溶於 24 克二甲基甲醯胺之溶液中。完成添加後，在 20℃下攪拌反應混合物 1 小時。在 20-25℃下，隨著攪拌將 5.6 克(56 毫莫耳)光氣導入所得懸浮液中。另外在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，然後隨冰冷卻加入 80 毫升的水並另外攪拌混合物 15 分鐘。抽氣過濾所得固體，各以 40 毫升水清洗 2 次並乾燥之。所得產物在 30 毫升異丙醇中煮沸 10 分鐘。冷卻至室溫後，抽氣過濾所得固體，各以 10 毫升異丙醇清洗 2 次並乾燥之。這獲得 10.73 克固體，根據 ^{1}H-NMR 光譜，其係由 57%之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺組成。因此，算得 2 步驟之產率為理論值之 51%。

五、發明說明（14）

對照實例 A



(I)

在 5-10℃下，隨著攪拌以 10 分鐘的時間將 38.1 克(0.15 莫耳)之 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯逐滴加入 20.8 克(0.1725 莫耳)之 2-氰苯胺與 250 毫升吡啶之混合物中。完成添加後，將 70 毫升絕對四氫呋喃及 30 毫升吡啶加入反應混合物中，並讓混合物溫熱至室溫，然後在室溫下攪拌 75 分鐘。然後在低壓下濃縮反應混合物。剩餘殘留物與 800 毫升水及 800 毫升乙酸乙酯攪拌。過濾由兩相混合物中所獲得之沈澱物，以乙酸乙酯清洗之並乾燥之。這獲得 31.7 克熔點為 191-193℃之結晶產物。

由兩相濾液中分離出水相並各以 150 毫升乙酸乙酯萃取兩次。以硫酸鈉乾燥所合併之有機相，然後在低壓下濃縮之。剩餘殘留物與 100 毫升石油醚及 25 毫升乙酸乙酯攪拌。抽氣過濾所得固體，以乙酸乙酯清洗之並乾燥之。

這共獲得 40 克(理論值之 89%)熔點為 191-193℃之 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺固體。

四、中文發明摘要（發明之名稱： 製備 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺之方法 ）

根據一種新穎方法，3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺可藉下列步驟製得：

a) 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯與 2-胺基苯甲醯胺在酸接受劑及非質子稀釋劑的存在下反應並且

b) 所得 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺然後與脫水劑，適合時在另一種稀釋劑的存在下反應。

N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺是新穎的。

裝

訂

線

I266766

四、英文發明摘要（發明之名稱： process for preparing 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)-5-isothiazolecarboxamide ）

According to a novel process, 3,4-dichloro-N-(2-cyanophenyl)-5-isothiazolecarboxamide is prepared by

a) reacting 3,4-dichloroisothiazole-5-carbonyl chloride with anthranilamide in the presence of an acid acceptor and in the presence of an aprotic diluent and

b) the resulting N-[2-(aminocarbonyl)-phenyl]-3,4-dichloro-5-isothiazolecarboxamide is then reacted with a dehydrating agent, if appropriate in the presence of an additional diluent.

N-[2-(Aminocarbonyl)-phenyl]-3,4-dichloro-5-isothiazolecarboxamide is novel.

裝

訂

線

(一)、本案指定代表圖爲：第______圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

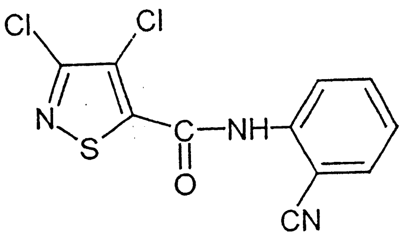
無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、申請專利範圍

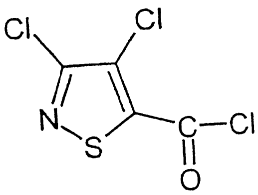
1. 一種製備下式 3,4-二氯-N-(2-氰苯基)-5-異噻唑羧醯胺之方法



(I),

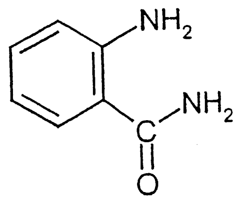
特徵在於

a) 下式 3,4-二氯異噻唑-5-羰醯氯



(II)

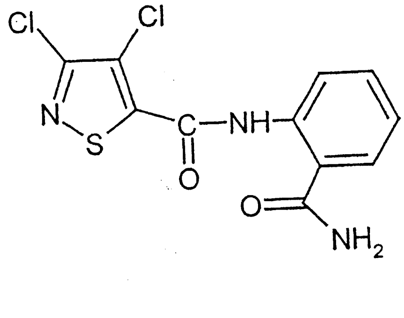
與下式 2-胺基苯甲醯胺



(III)

在酸接受劑及非質子溶劑的存在下反應，而且

b) 所得下式 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺



(IV)

六、申請專利範圍

然後與脫水劑反應。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，特徵在於進行第一個及第二個步驟時所用的非質子溶劑是二甲基甲醯胺。

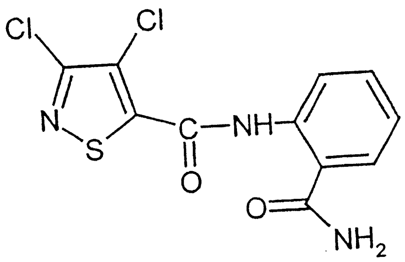
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，特徵在於使用二甲基甲醯胺與硫醯二氯(thionyl chloride)、氧氯化磷(phosphorus oxychloride)、光氣或氯化氯亞甲基二甲基銨(chloromethylenedimethylammonium chloride)之混合物作為脫水劑以進行第二個步驟。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，特徵在於該第一個步驟係在介於 0℃ 至 160℃ 之溫度下進行。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，特徵在於該第二個步驟係在介於-20℃至+80℃之溫度下進行。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，特徵在於該第一個及第二個反應步驟係以單槽反應形式進行。

7. 一種具有下式之 N-[2-(胺羰基)-苯基]-3,4-二氯-5-異噻唑羧醯胺。



(IV).