



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201212820 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100120623

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 14 日

(51)Int. Cl. : *A01N43/713 (2006.01)*
C07D403/06 (2006.01)

A01N43/56 (2006.01)
A01P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/15 歐洲專利局
2010/06/15 美國

10166059.5
61/354,920

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE
AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：帕札諾克 瑟吉 PAZENOK, SERGII (UA)；路易 諾伯特 LUI, NORBERT (DE)；
沃茲 法蘭克 VOLZ, FRANK (DE)；歐力尼克 布利塔 OLENIK, BRITTA (DE)；
方克 克利斯提安 FUNKE, CHRISTIAN (DE)；費雪 盧迪格 FISCHER,
RUEDIGER (DE)；吉爾特森 奧利佛 GAERTZEN, OLIVER (DE)；海恩斯 馬丁
豪格 HINZ, MARTIN-HOLGER (DE)；尼夫 阿恩德 NEEFF, ARND (DE)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

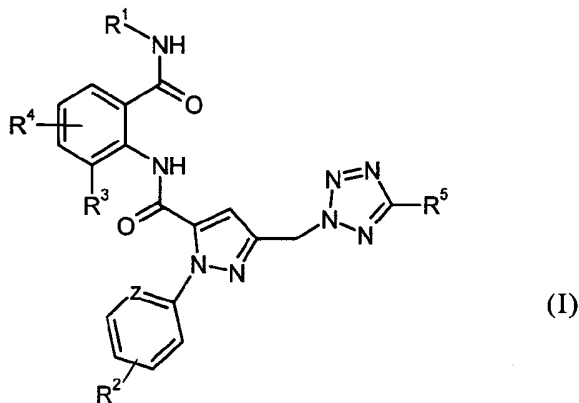
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 55 頁

(54)名稱

用於製備經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法及該等衍生物之新穎結晶多形體
PROCESS FOR PREPARING TETRAZOLE-SUBSTITUTED ANTHRANILAMIDE DERIVATIVES
AND NOVEL CRYSTAL POLYMORPHS OF THESE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備式(I)之經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Z 各自如說明書中所定義，且關於該等衍生物之新穎結晶多形體及其於農用化學調配物中之用途。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201212820 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100120623

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 14 日

(51)Int. Cl. : A01N43/713 (2006.01)

A01N43/56 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

A01P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/15 歐洲專利局

10166059.5

2010/06/15 美國

61/354,920

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：帕札諾克 瑟吉 PAZENOK, SERGII (UA)；路易 諾伯特 LUI, NORBERT (DE)；

沃茲 法蘭克 VOLZ, FRANK (DE)；歐力尼克 布利塔 OLENIK, BRITTA (DE)；

方克 克利斯提安 FUNKE, CHRISTIAN (DE)；費雪 盧迪格 FISCHER,

RUEDIGER (DE)；吉爾特森 奧利佛 GAERTZEN, OLIVER (DE)；海恩斯 馬丁

豪格 HINZ, MARTIN-HOLGER (DE)；尼夫 阿恩德 NEEFF, ARND (DE)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 55 頁

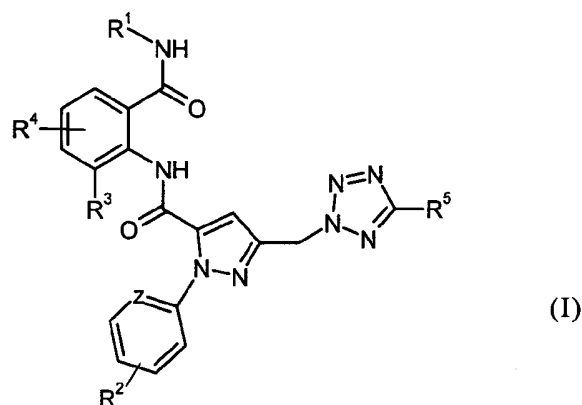
(54)名稱

用於製備經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法及該等衍生物之新穎結晶多形體

PROCESS FOR PREPARING TETRAZOLE-SUBSTITUTED ANTHRANILAMIDE DERIVATIVES AND NOVEL CRYSTAL POLYMORPHS OF THESE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備式(I)之經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法，

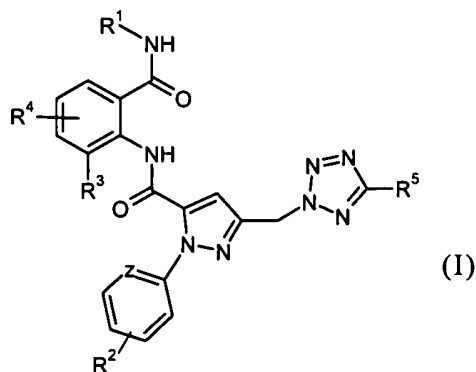


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Z 各自如說明書中所定義，且關於該等衍生物之新穎結晶多形體及其於農用化學調配物中之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於製備式(I)之經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法：



該方法係藉由將含有亞甲基四唑基之經 N-芳基和 N-雜芳基取代的吡唑轉化。本發明進一步關於藉由此方法提供對應之鄰胺基苯甲醯胺衍生物的新穎結晶多形體，且關於新穎結晶多形體及其於農用化學調配物中之用途。

【先前技術】

文獻已陳述例如以例如烷基碘的烷基四唑之烷化作用典型地造成不同的位置異構體(regioisomer)之混合物。另外，混合物之組成物極力取決於四唑環上特殊的取代基而定。例如，William P. Norris 於 J. Org. Chem., 1962, 27 (9), 3248-3251 中陳述以甲基碘的 5-三氟甲基四唑之烷化作用引起兩種位置異構體以 6:1 之比的混合物。相反地，烷基四唑之烷化作用經常造成經 1-取代的四唑(參見 R-A. Henry 等人之 JACS, 76, 923 (1954))。

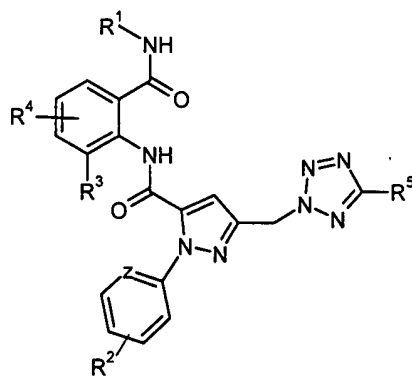
同樣已知活性成分以不同的結晶多形體出現(多形性)

對製備方法的發展及調配物的發展二者具有重大意義。例如，除了外觀(結晶習性)和硬度以外，化學化合物不同的結晶多形體亦在許多進一步的物理化學性質方面不同。關於穩定性、過濾性、溶解度、吸濕性、熔點、固體密度及流動性的差異可對作物處理組成物的品質及效力發揮強大的影響。迄今已不可能預測結晶多形體的出現及數量，包括其物理化學性質。特別不可預先決定在投予活體之後的熱力學穩定性及亦不可預先決定不同的性能。

【發明內容】

因此，本發明的目的係提供用於製備更高純度及更好品質的式(I)之經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物的經濟可行之新穎方法，意圖尤其係使四唑環的1位置上具有一鍵之異構體的比例減至最少。本發明的進一步目的係提供對應的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之新穎結晶多形體，由於該鄰胺基苯甲醯胺衍生物的物理化學性質而使其容易處置且能夠製造穩定的調配物。

該目的已依照本發明以用於製備通式(I)之鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法來達成：



(I)

其中

R^1 , R^3 各自獨立為氫、視需要相同或不同地經單或多次鹵素-或硝基取代的 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基或 C_3 - C_6 -環烷基，較佳為(C_1 - C_5)-烷基，更佳為甲基、乙基或第三丁基，最佳為甲基，

R^2 為 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -鹵環烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -鹵烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_2 - C_6 -鹵炔基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、 C_1 - C_4 -鹵烷硫基、 C_1 - C_4 -鹵烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基磺醯基、鹵素、氰基、硝基、烷基胺基、二烷基胺基、環烷基胺基或 C_3 - C_6 -三烷基甲矽烷基，較佳為鹵素或 C_1 - C_6 -烷基，更佳為氟或氯，最佳為氯，

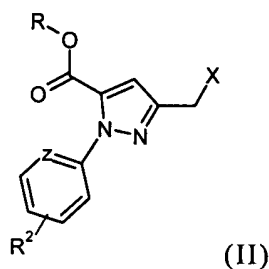
R^4 為氫、鹵素、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -鹵烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 SF_5 、 C_1 - C_4 -烷硫基、 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、 C_1 - C_4 -鹵烷硫基、 C_1 - C_4 -鹵烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 -鹵烷基磺醯基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、二(C_1 - C_4 -烷基)胺基、 C_3 - C_6 -環烷基胺基、(C_1 - C_4 -烷氧基)亞胺基、(C_1 - C_4 -烷基)(C_1 - C_4 -烷氧基)亞胺基、(C_1 - C_4 -鹵烷基)(C_1 - C_4 -氰基、硝基、烷氧基)亞胺基或 C_3 - C_6 -三烷基甲矽烷基，較佳為氫、氯或氟，更佳為氯或氟，最佳為氟，

R^5 為可被鹵素經單-至三取代的 C_1-C_5 -烷基，較佳為 C_1-C_3 -全氟烷基，更佳為 CF_3 或 C_2F_5 ，最佳為 CF_3 ，

Z 為 CH 及 N，較佳為 N，

通式(I)化合物亦包括 N-氧化物及鹽，

該方法的特徵在於將式(II)之經 N-芳基和 N-雜芳基取代的吡唑



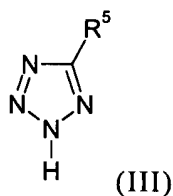
其中

R 為 (C_1-C_6) -烷基、芳基 (C_1-C_6) -烷基或芳基，

R^2 ，Z 各自如上述所定義，

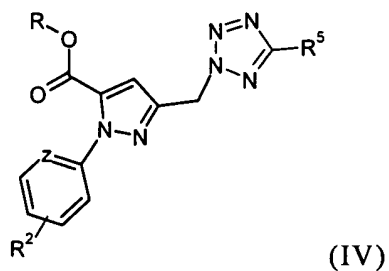
及 X 為 氟、氯、溴、碘、 CH_3SO_2O 、 CF_3SO_3 或 $p-CH_3-C_6H_4SO_3$ ，

與式(III)之四唑反應



其中 R^5 係如上述所定義，

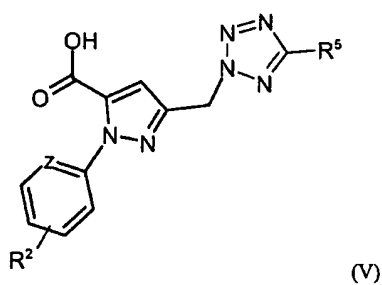
得到式(IV)之吡唑羧酸酯：



其中

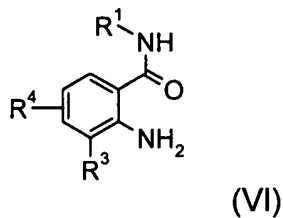
R , R^2 , R^5 及 Z 各自如上述所定義，

及後者視需要以不進行分離而轉化成式(V)之吡唑羧酸：



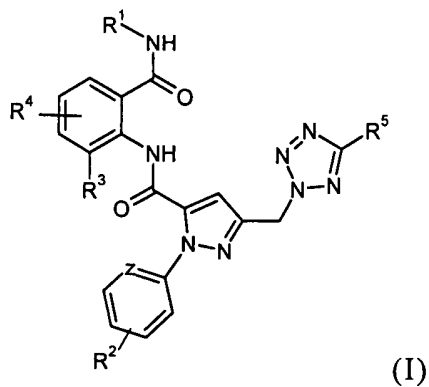
其中 R^2 , R^5 及 Z 各自如上述所定義，

及將後者與通式(VI)化合物反應：



其中 R^1 , R^3 , R^4 各自如上述所定義，

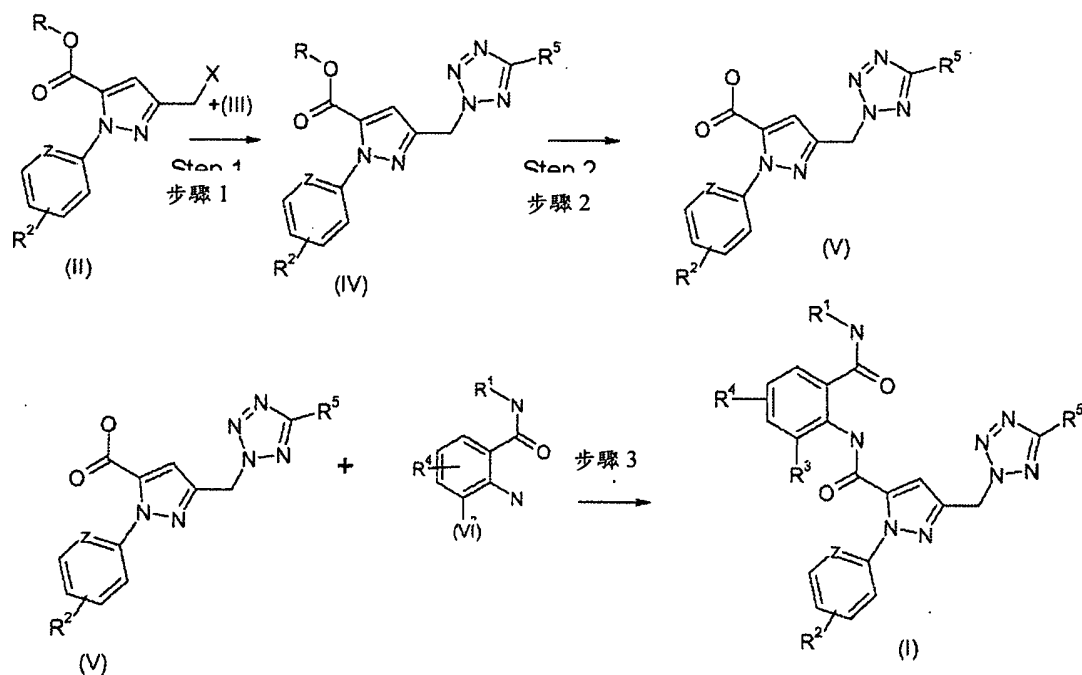
得到式(I)之鄰氨基苯甲醯胺：



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 Z 各自如上述所定義。

本發明的方法供給具有純度 $> 90\%$ 之式 (I) 化合物, 較佳為 $91\% - 97\%$, 更佳為 93% 至 97% 。在四唑環的 1 位置上鍵結的 1 異構體僅構成 $5 - 10\%$ 之程度。

根據本發明的方法可以下列流程 (I) 例證：



流程 (I)

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z 及 X 各自具有上述指定之通用定義, 其中在式 (VI) 中的 R^1 (步驟 3) 不是氫。

通用定義：

在本發明的上下文中，除非有不同的定義，術語“鹵素”(X)包括那些選自由氟、氯、溴及碘所組成之群組的元素，優先選擇使用氟、氯及溴，而特別優先選擇使用氟及氯。經取代的基團可為單-或多取代，其中在多取代的情況中，取代基可相同或不同。

經一或多個鹵素原子(-X)取代的烷基(鹵烷基)係例如選自三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CHF₂)、CCl₃、CFCl₂、CF₃CH₂、ClCH₂、CF₃CCl₂。

在本發明的上下文中，除非有不同的定義，烷基為直鏈或支鏈烴基。

定義“烷基”及“C₁-C₁₂-烷基”包括例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基和第三定基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基的意義。

在本發明的上下文中，除非有不同的定義，環烷基為環狀飽和烴基。

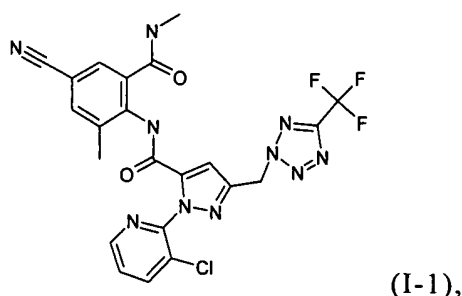
在本發明的上下文中，除非有不同的定義，芳基為芳香族烴基，其可具有一、二或多個選O、N、P及S之雜原子且可視需要被更多基團取代。

在本發明的上下文中，除非有不同的定義，芳基烷基及芳基烷氧基為被芳基取代且可具有伸烷基鏈的烷基或烷氧基。定義“芳基烷基”尤其包括例如苯甲基及苯乙基的意義；定義“芳基烷氧基”尤其包括例如苯甲氧基的意義。

在本發明的上下文中，除非有不同的定義，烷基芳基(烷芳基)及烷基芳氧基為被烷基取代且可具有 C₁₋₈-伸烷基鏈的芳基或芳氧基，且可在芳基架構或芳氧基架構中具有一或多個選自 O、N、P 及 S 之雜原子。

本發明的化合物可呈不同可能的異構體形式(尤其為立體異構體，例如 E 與 Z 異構體、蘇型與赤型異構體，及光學異構體)之混合物存在，但若適當時，亦呈互變異構體之混合物。E 與 Z 異構體二者與蘇型與赤型異構體、及亦與光學異構體、該等異構體之任何混合物及亦與可能之互變異構體形式均在主張專利權之範圍內。

根據本發明的方法更特別提供下列式(I-1)化合物之新穎結晶多形體：



其在下文被稱為結晶多形體 B。

式(I-1)化合物係從 WO2010/069502 已知。迄今已知僅一種結晶形式的式(I-1)化合物 1-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-氰基-2-甲基-6-(甲基胺甲醯基)苯基]-3-{{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲醯胺，其在下文被稱為多形體 A。多形體 A 具有特徵化 x-射線粉末繞射圖、拉曼(Raman)光譜及 IR 光譜(表 1-2，圖 2、3、5)。此結晶多形體具有熱

力學介穩定性且呈似塊狀結晶形式獲得。

因此，根據本發明的方法達成提供新穎結晶多形體 B 的目的，由於該多形體的物理化學性質而使其容易處置且能夠製造穩定的調配物。

本發明因此同樣提供結晶多形體 B，其特徵在於具有在表 1 中指明之反射(2θ)的 x-射線粉末繞射圖。結晶多形體 B 的 x-射線粉末繞射圖亦再現於圖 1 中。結晶多形體 B 的 x-射線粉末繞射圖之最強訊號(2θ)據此在 5.7° 、 6.4° 、 11.4° 、 17.6° 、 18.9° 、 21.1° 、 23.2° 、 23.4° 、 23.5° 及 25.2° (在各情況中 $\pm 0.2^\circ$)。

多形體 B 的所有 x-射線粉末繞射數據係以下列採集參數獲得：

繞射儀類型：	PANalytic X'Pert PRO
陽極材料：	Cu
波長：	1.54060
掃描模式：	透射
掃描類型：	$2\theta : \Omega$
2θ 範圍：	$\pm 0.2^\circ$

已知的式(1)化合物之結晶多形體 A 的特徵在於具有以下表 1 中指明之反射(2θ)的 x-射線粉末繞射圖。結晶多形體 A 的 x-射線粉末繞射圖亦再現於圖 2 中。

多形體 A 的所有 x-射線粉末繞射數據同樣以下列採集參數獲得：

繞射儀類型：	PANalytic X'Pert PRO
--------	----------------------

陽極材料： Cu
 波長： 1.54060
 掃描模式： 透射
 掃描類型： $2\theta : \Omega$
 2θ 範圍： $\pm 0.2^\circ$

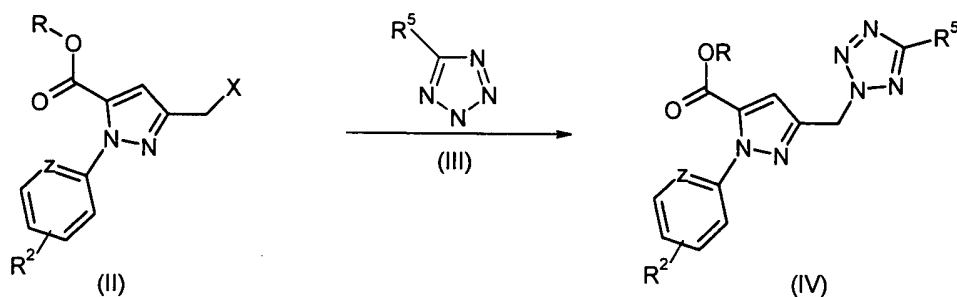
本發明的式(I-1)化合物之結晶多形體 B 亦可以 IR 及拉曼光譜特徵化。本發明的結晶多形體 B 之拉曼光譜及 IR 光譜分別提供於圖 4 及 6 中。

IR 及拉曼光譜含有結晶多形體 A 及 B 的下列光譜帶，將其列示於表 2 中。

將根據本發明獲得式(I-1)化合物之新穎結晶多形體 B 之方法詳細說明於下：

步驟 1.

式(IV)之吡唑羧酸酯可以如下方式製備：



其中 R, R², X, Z, R⁵ 各自如上述所定義。

已知式(III)之四唑，且有些該四唑甚至可於市場上取得，或該等可以已知的方法獲得（參考例如 WO2004/020445；William P. Norris, J. Org. Chem., 1962, 27 (9), 3248-3251；Henry C. Brown, Robert J. Kassal, J. Org.

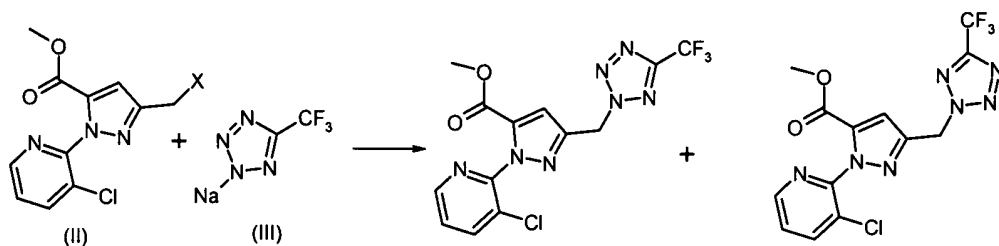
Chem., 1967, 32 (6), 1871-1873 ; Dennis P. Curran, Sabine Hadida, Sun-Young Kim, Tetrahedron, 1999, 55 (29), 8997-9006 ; L.D. Hansen, E.J. Baca, P. Scheiner, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1970, 7, 991-996), JACS V.27, p.3248。

以例如 MeI 的烷基四唑之烷化作用典型地造成經 1-與 2-取代的烷基四唑之混合物，該組成物極力取決於烷化劑及在吡唑環上的取代基而定。認為驚訝的是以式(II)之吡唑的式(III)之全氟烷基四唑之烷化作用發生高產率及在四唑環的 2 位置上之高選擇性，形成僅 5-10%之量的 1 異構體。

5-三氟甲基四唑(在式(III)中的 $R^5=CF_3$)為具有 pKa 1.14 之非常強的有機酸，其僅略弱於三氟乙酸。相反地，三氟甲基四唑基陰離子為非常弱的親核物或鹼。因此，經常以高反應性且貴的烷基碘或高反應性的氯苯甲用於 CF_3 -四唑之烷化作用(參見 W. Finnegan 等人之 Journal of Organic Chemistry (1965), 30(2), 567-75)。

以式(II)之鹵甲基吡唑羧酸衍生物的四唑之烷化作用是未知的，且不可預見與式(III)之全氟烷基四唑的反應過程。

因此認為驚訝的是以式(II)之吡唑的式(III)之全氟烷基四唑之烷化作用發生高產率及在四唑環的 2 位置上之高選擇性，形成僅 5-10%之量的 1 異構體。亦驚訝的是在式(III)之全氟烷基四唑與例如式(II)之氯甲基吡唑之間的反應期間未發生吡啶環之烷化作用。



以式(II)之氯甲基吡啶($X=Cl$)的例如式(III)之 CF_3 -四唑之烷化作用有必要使用觸媒來加速反應。所使用的觸媒為有機及無機溴化物(諸如 KBr 、 $CsBr$)或較佳為碘化物(諸如 KI 、 NaI 、 CsI 、 Me_4NI 、 Bu_4NI)。

驚訝的是由於觸媒的存在，烷化作用可以弱反應性的式(II)之氯甲基吡啶進行，且因此不需要使用更貴的碘化物，如JACS V.27, p.3248中所述。同時對反應的位置選擇性沒有不利的影響。觸媒係使用以式(II)之吡啶為基準計介於0.1至1莫耳之間的量，較佳為0.1-0.5莫耳。

根據本發明的方法步驟較佳地在從 $40^\circ C$ 至 $+120^\circ C$ 之溫度範圍內進行，更佳在 $40^\circ C$ 至 $+80^\circ C$ 之溫度下。

根據本發明的方法步驟(1)通常在標準壓力下進行。然而另一選擇地，亦有可能在減壓或壓力下操作。

反應時間不具關鍵性且可取決於批量、在吡啶環上的取代基 R^5 及溫度而選擇在介於1與數小之間的範圍內。

在進行根據本發明的方法步驟時，以1莫耳式(II)之吡啶使用0.8莫耳至1.4莫耳，較佳為0.9莫耳至1.2莫耳，更佳為1.1莫耳式(III)之四唑。

反應總是在鹼的存在下進行。適合的鹼為例如氫氧化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、甲醇鈉、三乙胺或氫化鈉。

優先選擇使用呈鈉鹽形式的式(III)之四唑。

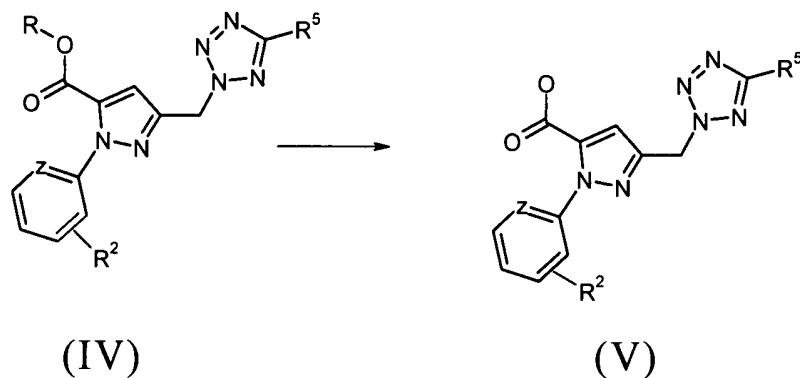
適合的溶劑為例如脂肪族、脂環族或芳香族烴，例如石油醚、正己烷、正庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘，及鹵化烴，例如氯苯、二氯苯、二溴苯、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚，諸如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二噁烷、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或大茴香醚；腈，諸如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯甲腈；醯胺，諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯替苯胺、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺；亞砷，諸如二甲基亞砷；或砷，諸如環丁砷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇。特別優先選擇使用丙酮、乙腈、甲苯、甲基第三丁醚、THF。兩種位置異構物可以層析術、結晶作用分離，或可進一步轉化未純化的混合物。

所形成的產物可不預先整理而用於其中發生水解的後續步驟(2)中。

已知式(II)之吡唑羧酸酯衍生物或可以已知的方法獲得(參考例如 WO2007/144100)。

步驟 2

將步驟 1 中所形成的式(IV)化合物轉化成式(V)之吡唑羧酸：



水解通常在酸性或鹼性條件下進行。

優先選擇無機酸(例如, H_2SO_4 、 HCl 、 HSO_3Cl 、 HF 、 HBr 、 HI 、 H_3PO_4)或有機酸(例如, CF_3COOH 、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸)用於酸性水解。反應可藉由添加觸媒來加速,例如 FeCl_3 、 AlCl_3 、 BF_3 、 SbCl_3 、 NaH_2PO_4 。反應同樣可不添加酸而僅於水中進行。

鹼性水解係在無機鹼(諸如鹼金屬氫氧化物,例如氫氧化鋰、鈉或鉀,鹼金屬碳酸鹽,例如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 ,及乙酸鹽,例如 NaOAc 、 KOAc 、 LiOAc ,及烷醇化物,例如 NaOMe 、 NaOEt 、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu)、有機鹼(諸如三烷基胺、烷基吡啶、偶磷氮(phosphazene)和 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯(DBU))的存在下完成。優先選擇為無機鹼,諸如 NaOH 、 KOH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 。

根據本發明的方法步驟(2)較佳地在從 20°C 至 $+150^\circ\text{C}$ 之溫度範圍內進行,更佳在 30°C 至 $+110^\circ\text{C}$ 之溫度下,更佳在 $30-80^\circ\text{C}$ 下。

根據本發明的方法步驟(2)通常在標準壓力下進行。然而另一選擇地,亦有可能在減壓或升壓下操作(例如,與水性 HCl 在熱壓器中反應)。

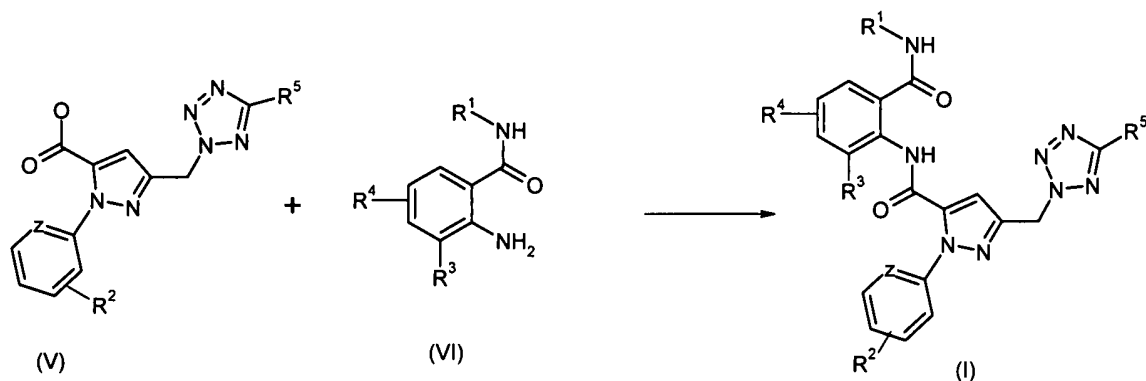
反應時間可取決於批量及溫度而選擇在介於1小時與

數小時之間的範圍內。

反應步驟 2 可在物質或溶劑中進行。優先選擇在溶劑中進行反應。適合的溶劑係例如選自由下列者所組成之群組：水；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇；脂肪族和芳香族烴，例如正己烷、苯或甲苯，其可被氟和氯原子取代，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯或二氯苯；醚，例如二乙醚、二苯醚、甲基第三丁醚、異丙基乙醚、二噁烷、二甘醇二甲醚(diglyme)、二甲基乙二醇、二甲氧基乙烷(DME)或 THF；腈，諸如甲腈、丁腈或苯腈；醯胺，諸如二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基吡咯啉酮(NMP)，或該等溶劑之混合物，且以水、乙腈、二氯甲烷及醇(乙醇)特別適合。

步驟 3.

將步驟 2 中所形成的式(V)化合物可轉化成式(I)之鄰胺基苯甲醯胺衍生物。



使用其中 R^1 較佳為 (C_1-C_6) 烷基的式(VI)化合物。

階段 3 係在縮合劑的存在下進行。慣用於此等偶合反應的所有劑皆適合於此目的。實例包括酸鹵化物形成劑，諸如光氣、三溴化磷、三氯化磷、五氯化磷、磷醯氯或亞

硫醯氯；酸酐形成劑，諸如氯甲酸乙酯、氯甲酸甲酯、氯甲酸異丙酯、氯甲酸異丁酯或甲烷磺醯氯；碳化二醯亞胺，諸如 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺(DCC)或其他慣用的縮合劑，諸如五氧化磷、多磷酸、1,1'-羰基二咪唑、2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、三苯膦/四氯化碳、六氟磷酸溴三吡咯啶基膦、氯化雙(2-側氧基-3-呋啶基)膦或六氟磷酸苯并三唑-1-氧基參(二甲胺基)膦。同樣可使用經聚合物支撐的試劑，例如經聚合物支撐的環己基碳化二醯亞胺。

優先選擇為光氣、甲磺醯氯及亞硫醯氯。

方法步驟 3 可視需要在慣用於此等反應的惰性有機稀釋劑的存在下進行。該等稀釋劑較佳地包括脂肪族、脂環族或芳香族烴，例如石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘；鹵化烴，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚，諸如二乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二呋喃、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或大茴香醚；酮，諸如丙酮、丁酮、甲基異丁酮或環己酮；腈，諸如乙腈、丙腈、正-或異-丁腈或苯甲腈；醯胺，諸如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯替苯胺、N-甲基吡咯啶酮或六甲基磷醯胺，或其混合物。

方法步驟 3 通常在鹼的存在下進行。

適合的鹼為鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、鈉或鉀，

鹼金屬碳酸鹽，例如， Na_2CO_3 、 K_2CO_3 ，及乙酸鹽，例如 NaOAc 、 KOAc 、 LiOAc ，及烷醇化物，例如 NaOMe 、 NaOEt 、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu ，有機鹼，諸如三烷基胺、烷基吡啶、偶磷氮和 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯(DBU)。優先選擇為有機鹼，諸如吡啶、烷基吡啶，諸如 2,6-二甲基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2,3-二甲基吡啶。

根據本發明的方法步驟(2)較佳地在從 20°C 至 $+100^\circ\text{C}$ 之溫度範圍內進行，更佳在 30°C 至 $+80^\circ\text{C}$ 之溫度下，更佳在 $30-60^\circ\text{C}$ 下。

根據本發明的方法步驟(2)通常在標準壓力下進行。然而另一選擇地，亦有可能在減壓或在升壓下於熱壓器中操作。

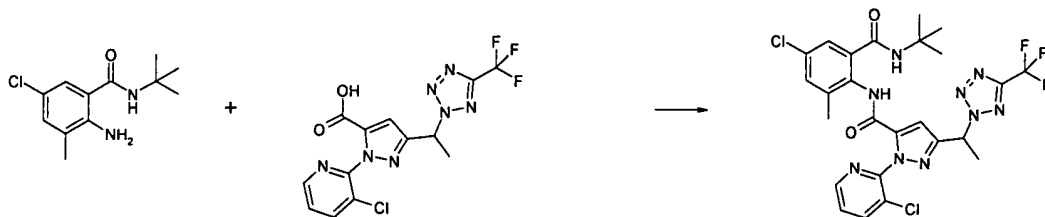
反應時間可取決於批量及溫度而選擇在介於 1 小時與數小時之間的範圍內。

方法步驟(3)可視需要在觸媒的存在下進行。實例包括 4-二甲胺基吡啶、1-羥基苯并三唑。

已知式(VI)化合物或其可以通用的合成方法製備(參考例如 Baker 等人之 *J. Org. Chem.* 1952, 149-153; G. Reissenweber 等人之 *Angew. Chem* 1981, 93, 914-915, P.J. Montoya-Pelaez, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5921-5929; F. E. Sheibley, *J. Org. Chem.* 1938, 3, 414-423, WO 2006023783)。

若例如使用 2-胺基-N-第三丁基-5-氯-3-甲基苯甲醯胺及 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-{1-[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]乙基}-1H-吡唑-5-羧酸作為起始材料，則該方法過程可以下列

的化學式流程例證。



【實施方式】

製備實例

以下的製備實例係例證而非限制本發明。

實例 1

5-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}環戊-1,3-二烯-1-羧酸甲酯(主要異構體)與 5-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-1H-四唑-2-基]甲基}環戊-1,3-二烯-1-羧酸甲酯(次要組份)之異構體混合物

將 2.86 公克(0.01 莫耳)3-(氯甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯、1.6 公克 5-(三氟甲基)四唑-2-鈉及 0.15 公克 KI 在 50 毫升丙酮中於 56°C 下加熱 9 小時。將鹽濾出且在減壓下移除丙酮。此得到 4.59 公克產物，其為兩種異構體以 9:1 之混合物。

分析特徵

主要異構體

^1H NMR (CD_3CN) δ : 8.52 (1H, d); 7.95 (1H, d), 7.45 (1H, dd); 7.10 (1H, s); 6.05 (2H, s); 3.75 (3H, s) ppm.

^{19}F NMR -64.05 ppm.

次要組份

^{19}F NMR -61.46 ppm.

^1H NMR (CD_3CN) δ : 8.50 (1H, d); 7.90 (1H, d), 7.45 (1H, dd); 6.95 (1H, s); 5.80 (2H, s); 3.70 (3H, s) ppm.

實例 2

1-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸(主要異構體)與 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-[5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基]-1H-吡唑-5-羧酸(次要組份)

將來自實例 1 的 4.59 公克混合物溶解在 40 毫升甲醇中且添加在水中成為 10% 溶液的 2 公克 NaOH。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。

添加 10% HCl，以調整溶液之 pH 至 3，且將產物以甲基第三丁醚萃取。在移除溶劑之後，進一步轉化未純化的殘餘物(4 公克)。

分析特徵

主要異構體 90%

^1H NMR (CD_3CN) δ : 13.5 (b.s); 8.52 (1H, d); 8.2 (1H, d); 7.6 (1H, dd); 7.2 (1H, s); 6.25 (2H, s) ppm.

^{19}F NMR 64.25 - ppm.

實例 3

1-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-氟基-2-甲基-6-(甲基胺甲醯基)苯基]-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲醯胺(主要異構體)與 1-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-氟基-2-甲基-6-(甲基胺甲醯基)苯基]-3-[5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-

基]-1H-吡啶-5-甲醯胺(次要組份)以 94 : 6 之比的異構體混合物

最初將 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡啶-5-羧酸與 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-[5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基]-1H-吡啶-5-羧酸以 90 : 10 之 10 公克混合物裝入 40 毫升二甲基乙醯胺中。添加 4.75 公克 2-胺基-5-氟基-N,3-二甲基苯甲醯胺、7.2 公克 2,6-二甲基吡啶及 3.9 公克甲磺醯氯且將混合物在 50°C 下攪拌 4 小時。將混合物冷卻至 20°C 且添加 100 毫升水。在約 1 小時之後，將沉澱物濾出，以水清洗及乾燥。此得到 12.1 公克產物(93%之產率)，具有 94:6 之異構體比及 95-96%之純度。

分析特徵

主要異構體 94%

H/C	δ H/ppm	Mult.	rel. no. of H	δ C/ppm	Mult.	rel. no. of C
1	-	-	-	118.7	Q	1
2	-	-	-	156.1	Q	1
3	6.34	S	2	51.3	T	1
4	-	-	-	145.6	S	1
5	7.40	S	1	108.5	D	1
6	-	-	-	138.8	S	1
7	-	-	-	156.3	S	1
8	10.55	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137.6	S	1
10	-	-	-	138.7	S	1
11	-	-	-	166.2	S	1

12	8.38	Q	1	-	-	-
13	2.66	D	3	26.3	Q	1
14	7.75	D	1	129.7	D	1
15	-	-	-	109.4	S	1
16	-	-	-	118.3	S	1
17	7.87	D	1	135.2	D	1
18	-	-	-	138.0	S	1
19	2.20	S	3	18.0	Q	1
20	-	-	-	149.1	S	1
21	-	-	-	128.0	S	1
22	8.16	DD	1	139.4	D	1
23	7.60	DD	1	126.7	D	1
24	8.48	DD	1	147.3	D	1

次要組份

H/C	$\delta\text{H/ppm}$	Mult.	rel. no. of H	$\delta\text{C/ppm}$	Mult.	rel. no. of C
1	-	-	-	118.1	Q	1
2	-	-	-	145.9	Q	1
3	6.11	S	2	47.0	T	1
4	-	-	-	145.9	S	1
5	7.35	S	1	107.7	D	1
6	-	-	-	138.8	S	1
7	-	-	-	156.2	S	1
8	10.54	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137.6	S	1
10	-	-	-	135.2	S	1
11	-	-	-	166.2	S	1
12	8.37	Q	1	-	-	-
13	2.66	D	3	26.3	Q	1

14	7.75	D	1	129.7	D	1
15	-	-	-	109.3	S	1
16	-	-	-	118.3	S	1
17	7.87	D	1	135.4	D	1
18	-	-	-	138.0	S	1
19	2.19	S	3	17.9	Q	1
20	-	-	-	149.1	S	1
21	-	-	-	128.1	S	1
22	8.14	DD	1	139.4	D	1
23	7.58	DD	1	126.7	D	1
24	8.47	DD	1	147.2	D	1

實例 4

1-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸(主要異構體)與 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-[5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基]-1H-吡唑-5-羧酸(次要組份)

將 105 公克(0.36 莫耳)3-(氯甲基)-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(具有 98%之純度)、204 公克(0.384 莫耳)5-(三氟甲基)四唑-2-鈉(在丙酮中的 30%溶液)及 24 公克(0.144 莫耳)KI 在 680 毫升丙酮中於 56°C 下加熱 10 小時。將鹽濾出且在減壓下移除丙酮。將產物(油)溶解在 300 毫升甲苯中且將溶液以 100 毫升水清洗。接著將甲苯溶液與 170 公克 10%NaOH 溶液在 40°C 下攪拌 6 小時。將有機相移除及將水相以 10%HCl 逐漸調整至 pH 3。將沉澱的產物濾出，以水清洗及乾燥。此得到 118 公克產物(85%之產率)，具有 97.3%之 w.w. %純度。94:6 之位置異構體比。

本發明進一步關於調配物及從其所製備用作為作物防護組成物及/或殺蟲劑之使用型式，例如浸濕、滴液及噴霧液體。在一些情況中，使用型式包含更多作物防護組成物及/或殺蟲劑及/或改善作用的佐劑，諸如浸透劑，例如植物油(例如，菜籽油、葵花子油)、礦油(例如，石蠟油)、植物脂肪酸烷酯(例如，菜籽油甲酯或大豆油甲酯)或烷醇烷氧化物，及/或散佈劑，例如烷基矽氧烷，及/或鹽，例如有機或無機銨或磷鹽(例如，硫酸銨或磷酸氫二銨)，及/或保存促進劑，例如磺基琥珀酸二辛酯或羥丙基膠豆聚合物，及/或保濕劑，例如甘油，及/或肥料，例如含銨-、鉀-或磷-肥料。

與本發明有關的慣用調配物為例如懸浮濃縮液(SC、SE、FS、OD)、水可分散性粒劑(WG)及粒劑(GR)；該等及更多可能的調配物類型係由例如 Crop Life International and in Pesticide Specifications, Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides, FAO Plant Production and Protection Papers – 173, prepared by the FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Specifications, 2004, ISBN: 9251048576 說明。除了一或多種本發明的活性成分以外，調配物視需要包含更多活性農用化學成分。

該等較佳為包含輔助劑(例如，增量劑、溶劑、自發性促進劑、載劑、乳化劑、分散劑、冰霜防護劑、殺生物劑、增稠劑及/或更多輔助劑，例如佐劑)的調配物或使用型式。在上下文中的佐劑為增強調配物的生物效果之組份，組份本身不具有生物效果。佐劑的實例為促進保存、散佈、附著於葉片表面或浸透之劑。

該等調配物係以已知的方式生產，例如藉由將活性成分與輔助劑(例如，增量劑、溶劑及/或固體載劑及/或更多輔助劑，例如界面活性劑)混合。調配物係在適合的工廠中或在施予之前或期間生產。

所使用的輔助劑可為適合賦予活性成份的調配物或從該等調配物所製備的使用型式(例如，即用型作物防護組成物，諸如噴霧液體或拌種產物)特殊性質的物質，諸如特定的物理、技術及/或生物性質。

適合的增量劑為例如水、極性和非極性有機化學液體，例如來自芳香族及非芳香族烴類別的液體(諸如石蠟、烷基苯、烷基萘、氯苯)、醇和多元醇(若適當時，其亦可被取代、醚化及/或酯化)、酮(諸如丙酮、環己酮)、酯(包括脂和油)及(聚)醚、未經取代和經取代之胺、醯胺、內醯胺(諸如 N-烷基吡咯啉酮)和內酯、砜和亞砜(諸如二甲基亞砜)。

若所使用的增量劑為水，亦有可能使用例如有機溶劑作為輔助溶劑。有用的液體溶劑基本上為：芳香族物，諸如二甲苯、甲苯或烷基萘，氯化芳香族物和氯化脂肪族烴，諸如氯苯、氯乙烯或二氯甲烷，脂肪族烴，諸如環己烷或石蠟，例如礦油餾份、礦油和植物油，醇，諸如丁醇或乙二醇及彼之醚和酯，酮，諸如丙酮、甲基乙酮、甲基異丁酮或環己酮，強極性溶劑，諸如二甲基甲醯胺和二甲基亞砜，及亦為水。

原則上，有可能使用所有適合的載劑。有用的載劑尤其包括：例如銨鹽和研磨的天然礦物，諸如高嶺土、黏土、

滑石、白堊、石英、鎂鋁海泡石、微晶高嶺石或矽藻土，及研磨的合成材料，諸如細碎的矽石、氧化鋁，及天然和合成矽酸鹽、樹脂、蠟及/或固體肥料。同樣可使用此等載劑之混合物。有用於粒劑的載劑包括：例如壓碎和分級的天然岩石，諸如方解石、大理石、浮石、海泡石、白雲石，及無機和有機粉料的合成顆粒，及亦包括有機材料顆粒，諸如鋸屑、紙、椰子殼、玉米穗軸和煙草桿。

乳化劑及/或泡沫形成劑、具有離子或非離子性質的分散劑或潤濕劑或該等界面活性劑之混合物的實例為聚丙烯酸之鹽、木質磺酸之鹽、酚磺酸或萘磺酸之鹽、環氧乙烷與脂肪醇或與脂肪酸或與脂肪胺，與經取代的酚(較佳為烷基酚或芳基酚)之聚縮合物、磺基琥珀酸酯之鹽、牛磺酸衍生物(較佳為牛磺酸烷基酯)、聚乙氧化醇或酚之磷酸酯、多元醇之脂肪酯、及含有硫酸根、磺酸根和磷酸根之化合物的衍生物，例如烷基芳基聚乙二醇醚、烷基磺酸酯、烷基硫酸酯、芳基磺酸酯、蛋白質水解物、木質亞硫酸酯廢液和甲基纖維素。當活性成分中之一及/或惰性載劑中之一不可溶於水中及當在水中完成施予時，則界面活性劑的存在是有利的。

可存在於調配物及從其衍生的使用型式中的更多輔助劑包括染料，諸如無機顏料(例如，氧化鐵，氧化鈦和普魯士藍)，及有機染料，諸如茜素染料，偶氮染料或金屬酞花青染料，營養素和微量營養素，諸如鐵、錳、硼、銅、鈷、鉬和鋅之鹽。

額外的組份可為穩定劑，諸如冷穩定劑、保存劑、抗氧化劑、光穩定劑或其他改進化學及/或物理穩定性之劑。泡沫形成劑或消泡劑亦可存在。

調配物及從其衍生的使用型式亦可包含膠黏劑作為額外的輔助劑，諸如羧甲基纖維素，呈粉末、顆粒或膠乳形式之天然和合成聚合物(諸如阿拉伯膠、聚乙烯醇和聚乙酸乙烯酯)，及亦如天然磷脂(諸如腦磷脂和卵磷脂)和合成磷脂。更多輔助劑可為礦油及植物油。

若適當時，調配物及從其衍生的使用型式亦可包含更多輔助劑。該等添加劑的實例包括香料、防護膠體、結合劑、黏著劑、增稠劑、流動減黏劑、浸透劑、保存促進劑、穩定劑、螯合劑、複合劑、保濕劑、散佈劑。通常可將活性成分與常用於調配目的的任何固體或液體添加劑組合。

有用的保存促進劑包括減少動力表面張力的所有該等物質，例如磺基琥珀酸二辛酯，或增加黏彈性的所有該等物質，例如羥丙基膠豆聚合物。

在本發明的上下文中，有用的浸透劑為典型地用於改進活性農用化學成份浸透至植物中的所有該等物質。在此上下文中的浸透劑係以其從噴霧液體(通常為水性)及/或從噴霧塗料浸透至植物表皮及由此增加活性成分在表皮中的移動性之能力定義。在文獻中所述的方法(Baur 等人之 1997, Pesticide Science 51, 131-152)可用於測定此性質。實例包括醇烷氧化物，諸如椰子脂肪乙氧化物(10)或異十三烷基乙氧化物(12)，脂肪酸酯，例如菜籽油甲酯或大豆油甲

酯，脂肪胺烷氧化物，例如牛脂胺乙氧化物(15)，或銨及/或磷鹽，例如硫酸銨或磷酸氫二銨。

調配物較佳地包含以調配物重量為基準計介於 0.00000001 重量%與 98 重量%之活性成分，或更佳為介於 0.01 重量%與 95 重量%之活性成分，更佳為介於 0.5 重量%與 90 重量%之活性成分。

從調配物所製備的使用型式(作物防護組成物)之活性成分含量可在寬廣的限度內改變。使用型式之活性成分濃度典型地可以使用型式重量為基準計介於 0.00000001 重量%與 95 重量%之活性成分，較佳為介於 0.00001 重量%與 1 重量%之活性成分。以適合於使用型式的慣用方式完成施予。

以下實例係例證而非限制本發明。在以下的實例中所使用的溶劑系統特別佳。本發明的式(I-1)化合物係以三種不同濃度的三種不同製法調配，得到以水為主的懸浮濃縮液(調配實例 1、2 及 3)。作為活性成分的式(I-1)化合物被用於 A 型式及 B 型式中。接著將所生產的懸浮濃縮液貯存在相同的條件下，且在貯存結束之後分析關於彼之性質。驚訝地發現以式(I-1)化合物所生產為 B 型式之懸浮濃縮液在性質方面與以式(I-1)化合物所生產為 A 型式之懸浮濃縮液頗不相同。

調配實例

實例 1

為了生產懸浮濃縮液，將下列者在室溫下組合：

7.28	重量%	在 A 型式的化合物(I-1)
0.20	重量%	聚矽氧油水性乳液，例如 Silfoam SRE(來自 Wacker)
0.20	重量%	檸檬酸
0.12	重量%	苯并異噻唑啉酮水性溶液，例如 Proxel GXL 20%
0.08	重量%	異噻唑啉酮類型的殺生物劑在水溶液中的混合物，例如 Preventol D7
0.50	重量%	烷基萘磺酸鈉-甲醛凝液，例如 Morwet D-425 (來自 Akzo-Nobel)
10.00	重量%	甘油
4.00	重量%	乙氧化聚甲基丙烯酸酯，例如 Atlox 4913(來自 Croda)
1.50	重量%	三苯乙烯基酚乙氧化物，例如 Tanemul PS 54 (來自 Tanatex)
56.02	重量%	去礦質水

且在添加結束之後，將混合物在室溫下再攪拌 10 分鐘。使所得均勻懸浮液先接受粗研磨及接著細研磨，得以獲得其中 90% 之固體粒子具有小於 6 微米之粒子尺寸的懸浮液。接著將此與下列者組合：

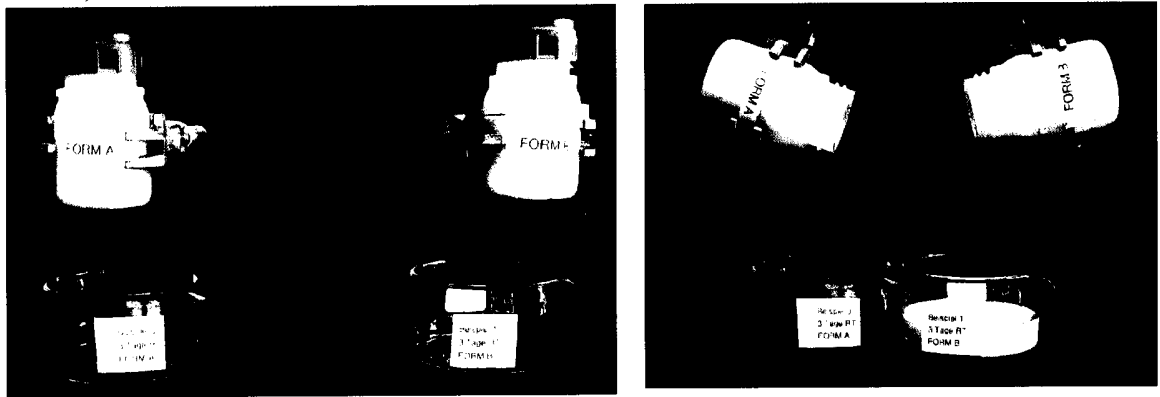
0.10	重量%	黃原膠增稠劑，例如 Kelzan S(來自 CP Kelco)
20.00	重量%	去礦質水

Kelzan S 被用作為 2% 之預先混合物。接著攪拌懸浮

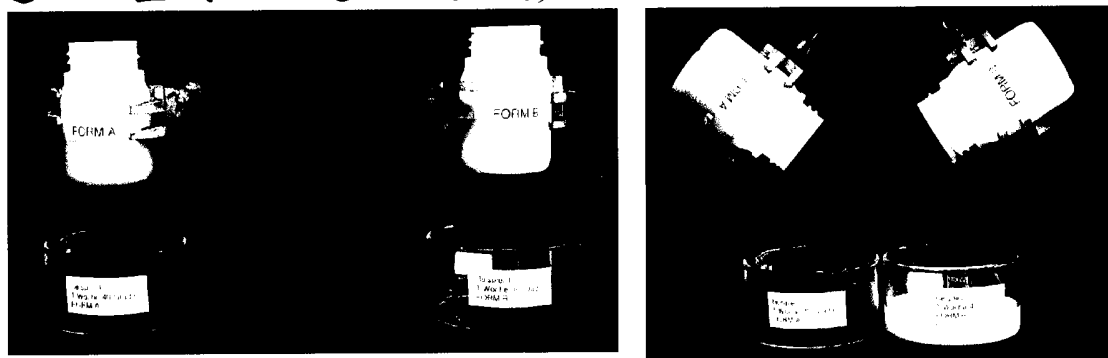
液，直到形成均勻的懸浮液為止。

呈 B 型式之包含化合物(I-1)的懸浮濃縮液係以類似於前述的實驗方法製備。

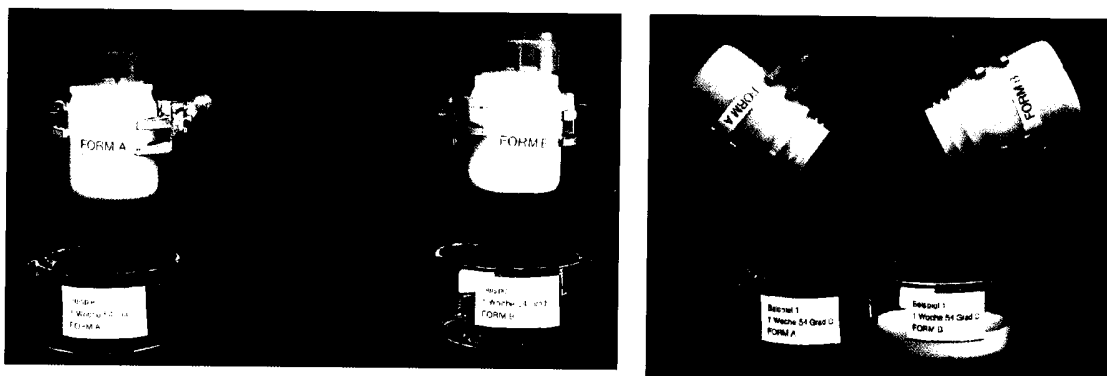
在製備之後，兩種懸浮濃縮液(A 型式及 B 型式)是均勻且可立即移動。將兩種懸浮濃縮液分配多份，且先處於室溫下靜置 3 天及接著在 40°C 和 54°C 下貯存 7 或 14 天。接著將樣品瓶放到室溫，均化(若適當時輕輕搖動)及比較。在室溫下貯存 3 天之後的實例 1 (左邊：A 型式；右邊：B 型式)：



在室溫下貯存 3 天及在 40°C 下貯存 7 天之後的實例 1 (左邊：A 型式；右邊：B 型式)：



在室溫下貯存 3 天及在 54°C 下貯存 7 天之後的實例 1 (左邊：A 型式；右邊：B 型式)：



顯微影像：在 54°C 下貯存之後的 A 型式： 在 54°C 下貯存之後的 B 型式



實例 2

為了生產懸浮濃縮液，將下列者在室溫下組合：

8.47	重量%	在 A 型式中的化合物(I-1)
0.20	重量%	聚矽氧油水性乳液，例如 Silfoam SRE
0.20	重量%	檸檬酸
0.12	重量%	苯并異噻唑啉酮水性溶液，例如 Proxel GXL 20%
0.08	重量%	異噻唑啉酮類型的殺生物劑在水溶液中的混合物，例如 Preventol D7
0.50	重量%	烷基萘磺酸鈉-甲醛凝液，例如 Morwet D-425
10.00	重量%	1,2-丙二醇

1.00	重量%	EO-PO 嵌段共聚物，例如 Synperonic PE/F 127(來自 Croda)
4.00	重量%	三苯乙基酚乙氧化物硫酸鹽，例如 Soprophor 4D384(來自 Rhodia)
0.50	重量%	非晶形沉澱矽石，例如 Sipernat 22S (來自 Evonik)
54.83	重量%	去礦質水

且在添加結束之後，將混合物在室溫下再攪拌 10 分鐘。使所得均勻懸浮液先接受粗研磨及接著細研磨，得以獲得其中 90% 之固體粒子具有小於 6 微米之粒子尺寸的懸浮液。接著將此與下列者組合：

0.10	重量%	黃原膠增稠劑，例如 Kelzan S
20.00	重量%	去礦質水

Kelzan S 被用作為 2% 之預先混合物。接著攪拌懸浮液，直到形成均勻的懸浮液為止。

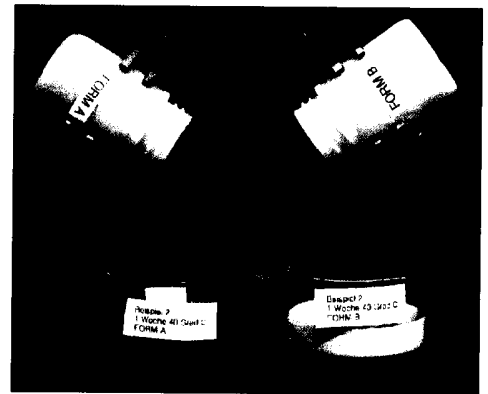
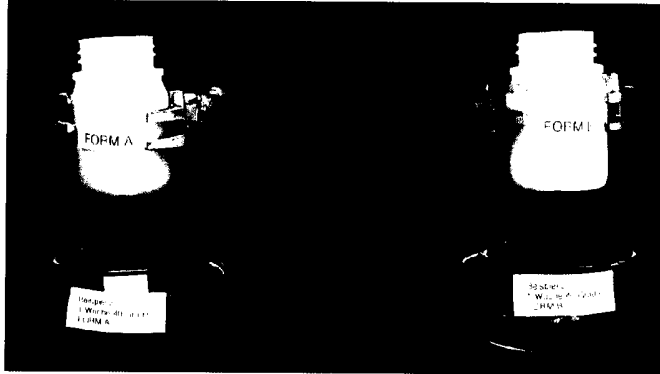
呈 B 型式之包含化合物(1)的懸浮濃縮液係以類似於前述的實驗方法製備。

在製備之後，兩種懸浮濃縮液(A 型式及 B 型式)是均勻且可立即移動。將兩種懸浮濃縮液分配多份，且先處於室溫下靜置 3 天及接著在 40°C 和 54°C 下貯存 7 或 14 天。接著將樣品瓶放到室溫，均化(若適當時輕輕搖動)及比較。

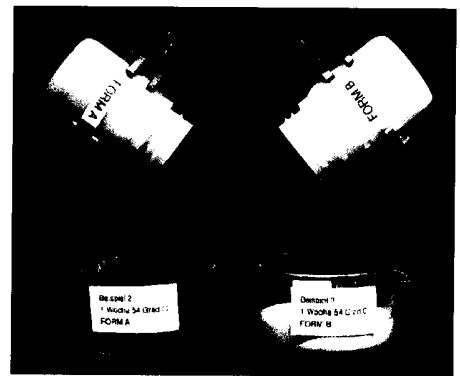
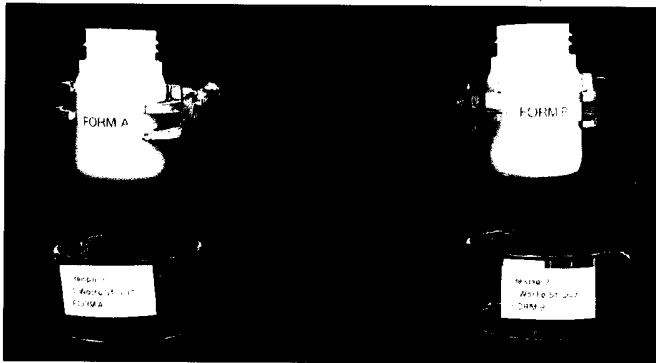
在室溫下貯存 3 天之後的實例 2：

在室溫下貯存 3 天之後，兩種樣品是均勻且可移動。在室溫下貯存 3 天及在 40°C 下貯存 7 天之後的實例 2 (左

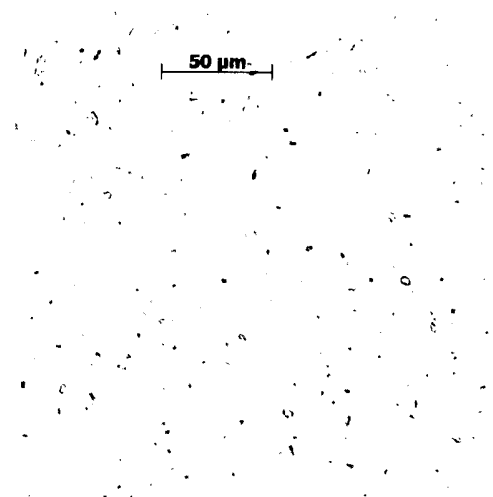
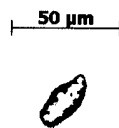
邊：A 型式；右邊：B 型式)：



在室溫下貯存 3 天及在 54°C 下貯存 7 天之後的實例 2 (左邊：A 型式；右邊：B 型式)：



顯微影像：在 54°C 下貯存之後的 A 型式； 在 54°C 下貯存之後的 B 型式：



實例 3

為了生產本發明的懸浮濃縮液，將下列者在室溫下組合：

4.85	重量%	在 A 型式中的化合物(I-1)
0.20	重量%	聚矽氧油水性乳液，例如 Silfoam SRE
0.20	重量%	檸檬酸
0.12	重量%	苯并異噻唑啉酮水性溶液，例如 Proxel GXL 20%
0.08	重量%	異噻唑啉酮類型的殺生物劑在水溶液中的混合物，例如 Preventol D7
1.50	重量%	烷基萘磺酸鈉-甲醛凝液，例如 Morwet D-425
10.00	重量%	1,2-丙二醇
6.25	重量%	乙氧化聚甲基丙烯酸酯，例如 Atlox 4913
2.00	重量%	丁基-EO-PO 嵌段共聚物，例如 Atlas G-5000 (來自 Croda)
54.60	重量%	去礦質水

且在添加結束之後，將混合物在室溫下再攪拌 10 分鐘。使所得均勻懸浮液先接受粗研磨及接著細研磨，得以獲得其中 90% 之固體粒子具有小於 6 微米之粒子尺寸的懸浮液。接著將此與下列者組合：

0.20	重量%	黃原膠增稠劑，例如 Kelzan S
20.00	重量%	去礦質水

Kelzan S 被用作為 2% 之預先混合物。接著攪拌懸浮液，直到形成均勻的懸浮液為止。

呈 B 型式之包含化合物(I-1)的懸浮濃縮液係以類似於前述的實驗方法製備。

在製備之後，兩種懸浮濃縮液(A 型式及 B 型式)是均勻且可立即移動。將兩種懸浮濃縮液分配多份，且先處於室溫下靜置 3 天及接著在 40°C 和 54°C 下貯存 7 或 14 天。接著將樣品瓶放到室溫及比較。

在室溫下貯存 3 天之後的實例 3：

在室溫下貯存 3 天之後，兩種樣品是均勻且可移動。

在室溫下貯存 3 天及在 40°C 或 54°C 下貯存 7 天之後的實例 3：

在室溫下貯存 3 天及在 40°C 或 54°C 下貯存 7 天之後，兩種樣品可移動，但顯示輕微的相分離。

在室溫下貯存 3 天及在 40°C 下貯存 14 天之後的實例 3 (左邊：A 型式；右邊：B 型式)：



在室溫下貯存 3 天及在 54°C 下貯存 14 天之後的實例 3 (左

邊：A 型式；右邊：B 型式)：

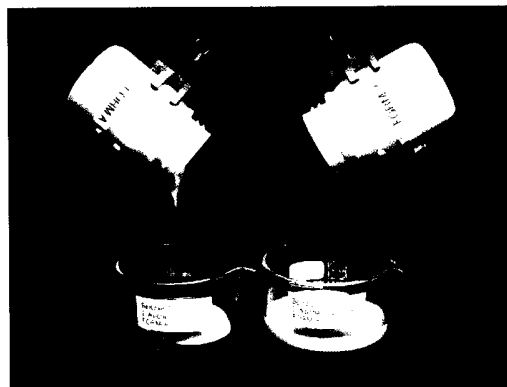


表 1：X-射線粉末繞射法
反射 $[2\theta]$

多形體 A	多形體 B
2.9	5.7
5.2	6.4
5.9	7.3
6.5	8.3
7.0	9.1
7.3	9.6
7.4	10.2
8.1	10.6
9.6	11.4
10.6	11.7

11.6	12.8
12.3	14.9
13.1	16.2
14.2	16.8
15.9	17.6
18.8	18.2
19.6	18.9
20.3	19.3
21.0	19.7
22.1	20.0
22.7	20.5
23.1	21.1
23.8	21.5
24.3	21.8
25.4	22.2
25.8	22.9
26.9	23.2
27.5	23.4
31.3	23.5
32.4	24.0
37.2	24.3
	24.6
	25.2
	25.8
	25.8
	27.3
	27.8

28.0
28.3
29.4
29.7
30.4
31.0
31.7
32.2
32.9
34.3
35.0
37.1

表 2：IR 及拉曼光譜帶

多形體 A	多形體 B	多形體 A	多形體 B
IR 光譜帶 [公分 ⁻¹]	IR 光譜帶 [公分 ⁻¹]	拉曼光譜帶 [公分 ⁻¹]	拉曼光譜帶 [公分 ⁻¹]
3238	3280	3117	3073
3087	3002	3070	2997
2232	2977	2962	2929
1662	2233	2927	2881
1636	1661	2235	2231
1579	1637	2231	2236
1541	1602	1664	1664

1510	1574	1601	1602
1468	1543	1578	1574
1410	1510	1567	1543
1379	1466	1543	1512
1332	1446	1516	1464

表 2，續：IR 及拉曼光譜帶

多形體 A	多形體 B	多形體 A	多形體 B
IR 光譜帶 [公分 ⁻¹]	IR 光譜帶 [公分 ⁻¹]	拉曼光譜帶 [公分 ⁻¹]	拉曼光譜帶 [公分 ⁻¹]
1304	1421	1468	1424
1275	1410	1419	1386
1249	1385	1378	1335
1220	1334	1332	1275
1155	1298	1306	1244
1080	1275	1277	1229
1054	1244	1252	1219
1022	1219	1218	1141
930	1178	1147	1081
887	1155	1081	1044
797	1080	1048	1022

773	1055	1021	1008
751	1046	966	897
736	1029	929	882
690	1023	889	772
	1009	813	760
	954	775	745
	902	744	636
	882	645	539
	829	594	489
	803	537	475
	795	489	457
	774	474	350
	758	449	337
	743	434	327
	729	400	296
	669	331	271
		274	218
		245	115
		129	

表 2，續：IR 及拉曼光譜帶

多形體 A	多形體 B	多形體 A	多形體 B
IR 光譜帶 [公分 ⁻¹]	IR 光譜帶 [公分 ⁻¹]	拉曼光譜帶 [公分 ⁻¹]	拉曼光譜帶 [公分 ⁻¹]
		100	
		84	

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100120623

※申請日：100.6.14

※IPC 分類：

A01N 43/713 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

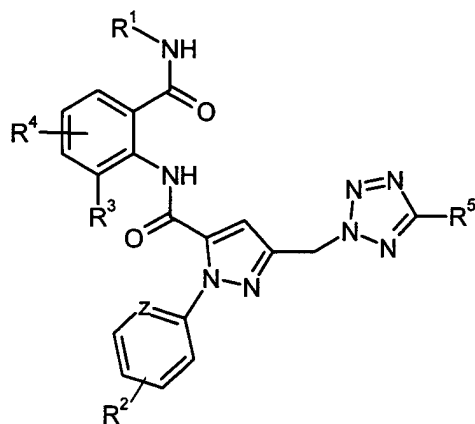
一、發明名稱：(中文/英文)

用於製備經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法
及該等衍生物之新穎結晶多形體

PROCESS FOR PREPARING TETRAZOLE-
SUBSTITUTED ANTHRANILAMIDE DERIVATIVES
AND NOVEL CRYSTAL POLYMORPHS OF THESE
DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於製備式(I)之經四唑-取代的鄰胺基苯甲醯胺衍生物之方法，

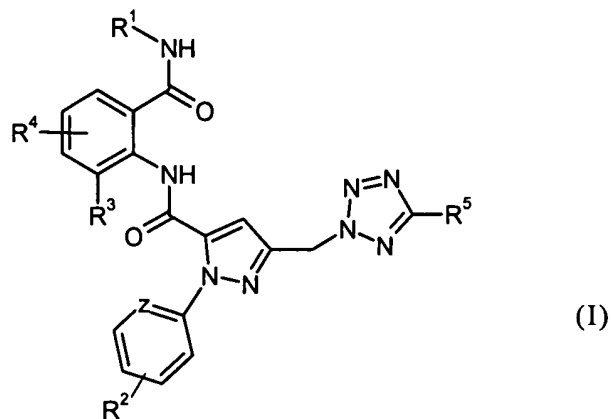


(I)

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 Z 各自如說明書中所定義，
且關於該等衍生物之新穎結晶多形體及其於農用化學
調配物中之用途。

三、英文發明摘要：

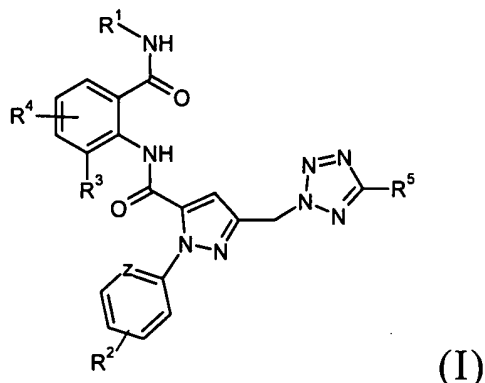
The present invention relates to a process for preparing tetrazole-substituted anthranilamide derivatives of the formula (I)



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and Z are each as defined in the description, and to a novel crystal polymorph of these derivatives and to the use thereof in agrochemical formulations.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(I)化合物之方法，



其中

R^1 , R^3 各自獨立為氫、視需要相同或不同地經單或多次鹵素-或硝基取代的 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基或 C_3 - C_6 -環烷基，

R^2 為 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基、 C_1 - C_6 -鹵烷基、 C_1 - C_6 -鹵環烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -鹵烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_2 - C_6 -鹵炔基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、 C_1 - C_4 -烷基亞磺基、 C_1 - C_4 -烷基磺基、 C_1 - C_4 -鹵烷硫基、 C_1 - C_4 -鹵烷基亞磺基、 C_1 - C_4 -鹵烷基磺基、鹵素、氰基、硝基、烷基胺基、二烷基胺基、環烷基胺基或 C_3 - C_6 -三烷基甲矽烷基，

R^4 為氫、鹵素、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -鹵烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -鹵烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 SF_5 、 C_1 - C_4 -烷硫基、 C_1 - C_4 -烷基亞磺基、 C_1 - C_4 -烷基磺基、 C_1 - C_4 -鹵烷硫基、 C_1 - C_4 -鹵烷基亞磺基、 C_1 - C_4 -鹵烷基磺基、 C_1 - C_4 -烷基胺

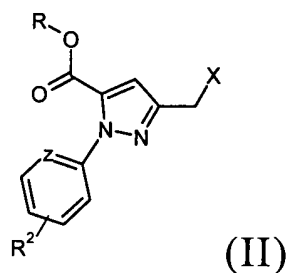
基、二(C₁-C₄-烷基)胺基、C₃-C₆-環烷基胺基、(C₁-C₄-
 烷氧基)亞胺基、(C₁-C₄-烷基)(C₁-C₄-烷氧基)亞胺基、
 (C₁-C₄-鹵烷基)(C₁-C₄-氰基、硝基、烷氧基)亞胺基或
 C₃-C₆-三烷基甲矽烷基，

R⁵ 為可被鹵素經單-至三取代的 C₁-C₅-烷基，

Z 為 CH 及 N，

通式(I)化合物亦包括 N-氧化物及鹽，

該方法的特徵在於將式(II)之經 N-芳基和 N-雜芳基取代的
 吡唑



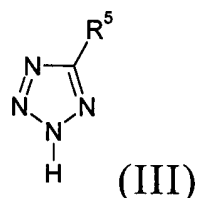
其中

R 為 C₁-C₆-烷基、芳基(C₁-C₆)-烷基或芳基，

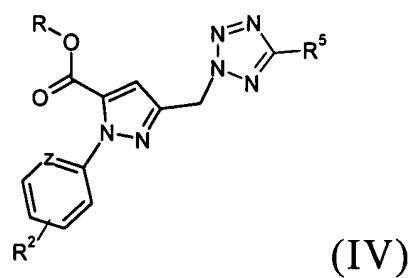
R²，Z 各自如上述所定義，

及 X 為 氟、氯、溴、碘、CH₃SO₂O、CF₃SO₃ 或
 p-CH₃-C₆H₄SO₃，

與式(III)之四唑反應



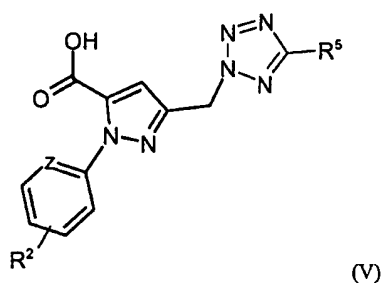
得到式(IV)之吡唑羧酸酯：



其中

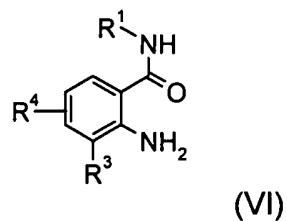
R, R², R⁵ 及 Z 各自如上述所定義，

及後者視需要以不進行分離而轉化成式(V)之吡唑羧酸：



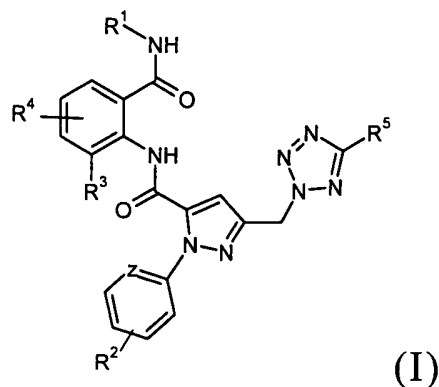
其中 R², R⁵ 及 Z 各自如上述所定義，

及將後者與通式(VI)化合物反應：



其中 R¹, R³, R⁴ 各自如上述所定義，

得到式(I)之鄰氨基苯甲醯胺：



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 各自如上述所定義。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之用於製備式(I)化合物之方法，其中

R^1 , R^3 各自獨立為 (C_1-C_5) -烷基，

R^2 為鹵素或 C_1-C_6 -烷基，

R^4 為氫、氯或氟基，

R^5 為 (C_1-C_3) 全氟烷基，

Z 為 N。

3. 根據申請專利範圍第 1 及 2 項之用於製備式(I)化合物之方法，其中

R^1 , R^3 各自獨立為甲基、乙基或第三丁基，

R^2 為氟或氯，

R^4 為氯或氟基，

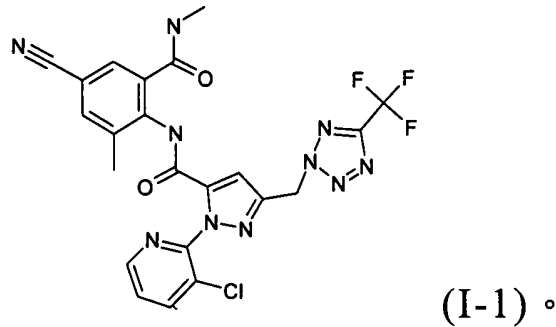
R^5 為 CF_3 或 C_2F_5 ，

Z 為 N。

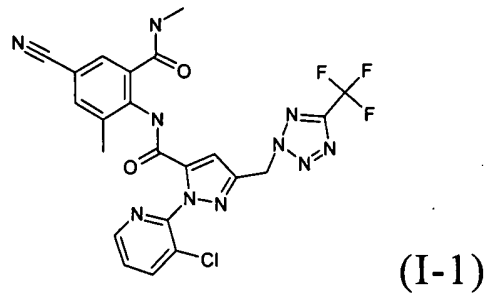
4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之用於製備式(I)化合物之方法，其中 R^5 為 CF_3 。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用於製備式(I)化合物之方法，其中 R^2 為氯， R^3 為甲基及 R^4 為氰基。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之方法，其係用於製備式(I-1)化合物之結晶多形體：



7. 一種式(I-1)化合物之結晶多形體 B：



其特徵在於使用 Cu K α 輻射的其 x-射線粉末繞射圖具有至少下列反射：

2 θ / °
5.7
6.4
11.4
17.6
18.9
21.1

$2\theta / ^\circ$
23.2
23.4
23.5
25.2

。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之結晶多形體 B，其特徵在於使用 Cu K α 輻射的其 x-射線粉末繞射圖具有至少下列反射：

$2\theta / ^\circ$
11.7
16.8
19.7
20.5
24.3
24.6
28.3

。

9. 根據申請專利範圍第 7 或 8 項之結晶多形體 B，其特徵在於使用 Cu K α 輻射的其 x-射線粉末繞射圖基本上對應於圖 1 中重現的光譜。

10. 根據申請專利範圍第 7 至 9 項中一或多項之式(I-1) 化合物之結晶多形體 B，其特徵在於其拉曼(Raman)光譜具有至少下列光譜帶：

光譜帶[公分 ⁻¹]
2929
1386
882
636

11. 根據申請專利範圍第 7 至 10 項中一或多項之結晶多形體 B，其特徵在於其拉曼光譜基本上對應於圖 4 中重現的光譜。

12. 一種農用化學組成物，其包含根據申請專利範圍第 7 至 9 項中一或多項之式(I-1)化合物之結晶多形體 B。

13. 一種根據申請專利範圍第 7 至 9 項中一或多項之式(I-1)化合物之結晶多形體 B 之用途，其係用於生產殺昆蟲活性組成物。

14. 一種用於控制討厭的昆蟲之方法，其特徵在於將包含根據申請專利範圍第 7 至 9 項中一或多項之式(I-1)化合物之結晶多形體 B 的農用化學組成物施予昆蟲及/或其棲息處及/或種子。

15. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1 項之式(IV)吡唑酯之方法，其特徵在於將式(II)之經 N-芳基-和 N-雜芳基-取代的吡唑與式(III)之四唑反應。

圖 1 多形體 B 之 x-射線粉末繞射圖

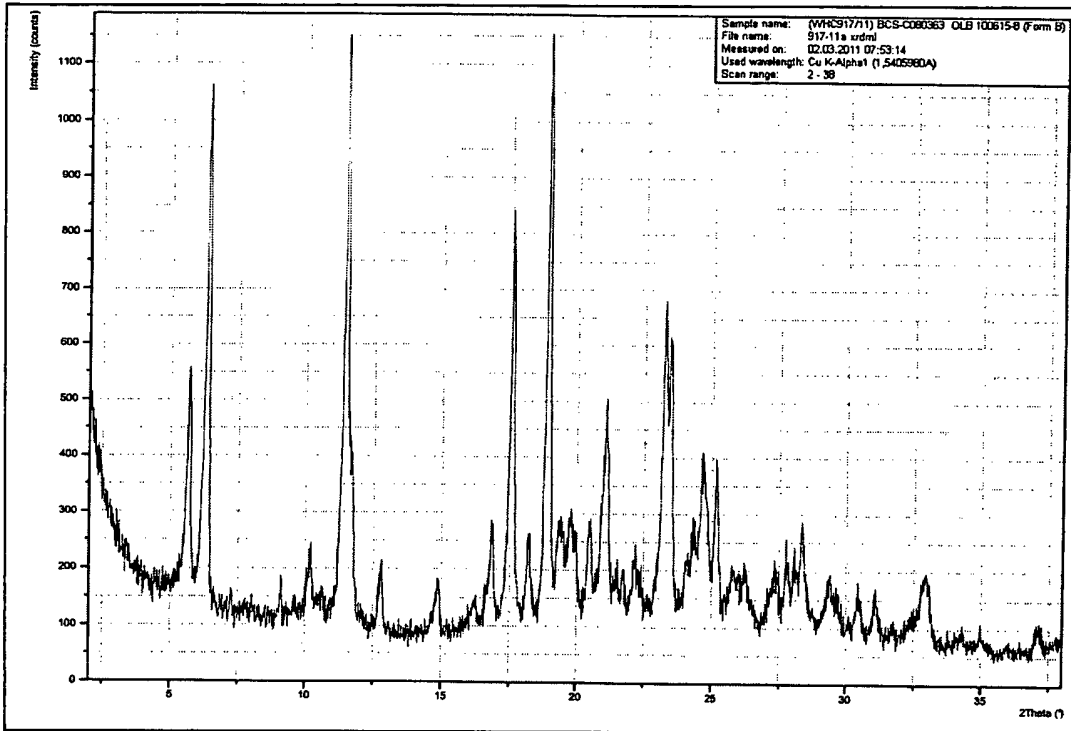


圖 2 比較多形體 A(上)與 B(下)

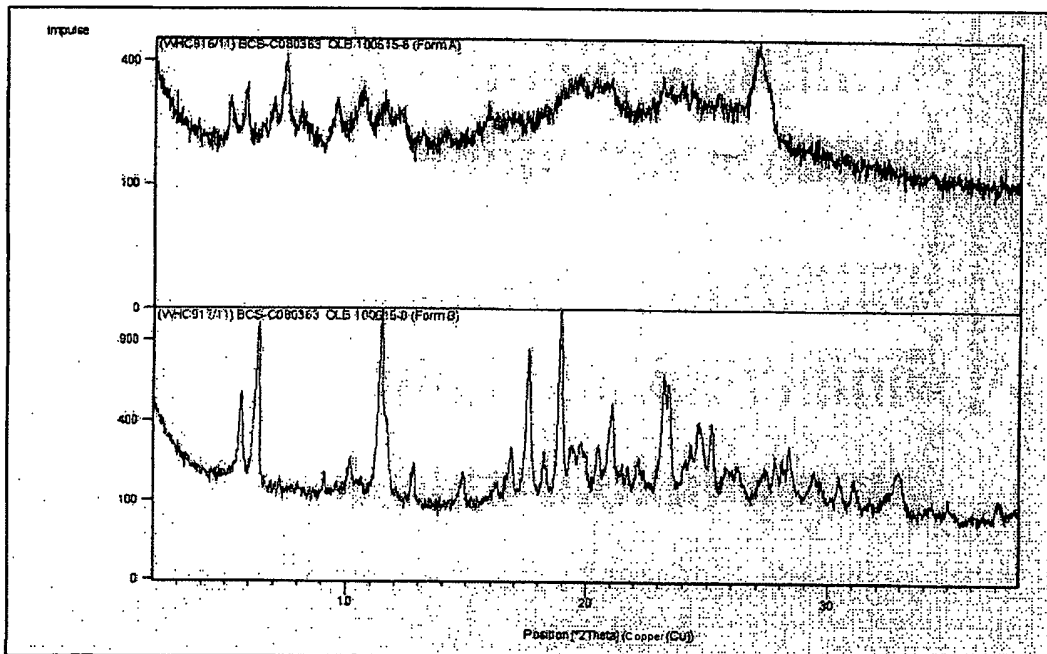


圖 3 多形體 A 之拉曼光譜

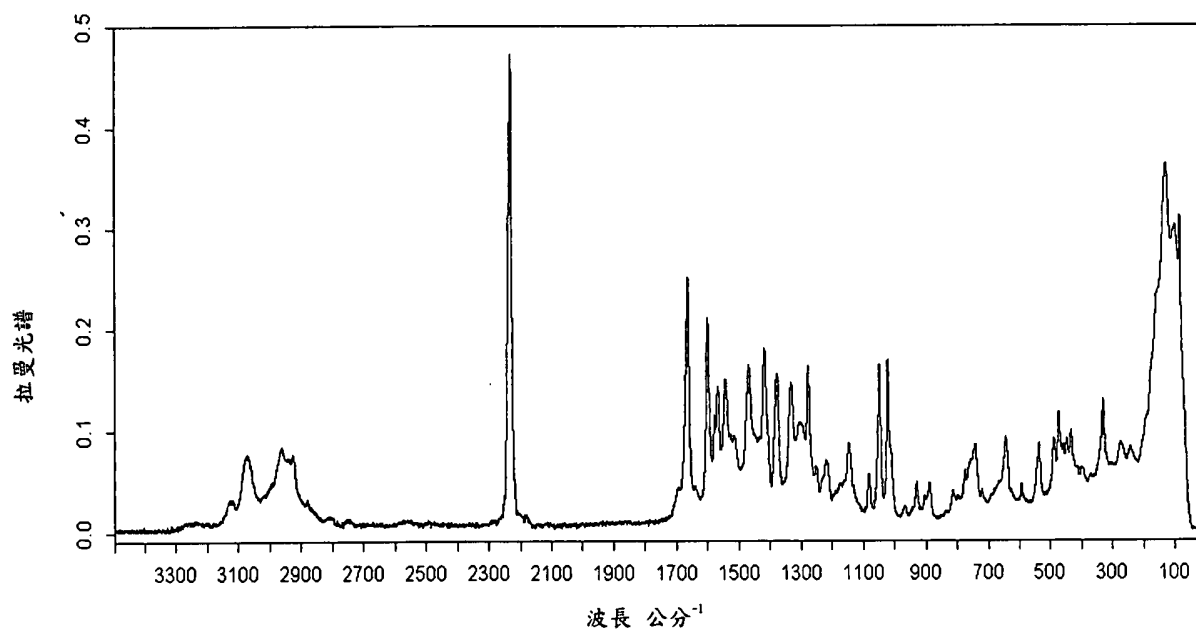


圖 4 多形體 B 之拉曼光譜

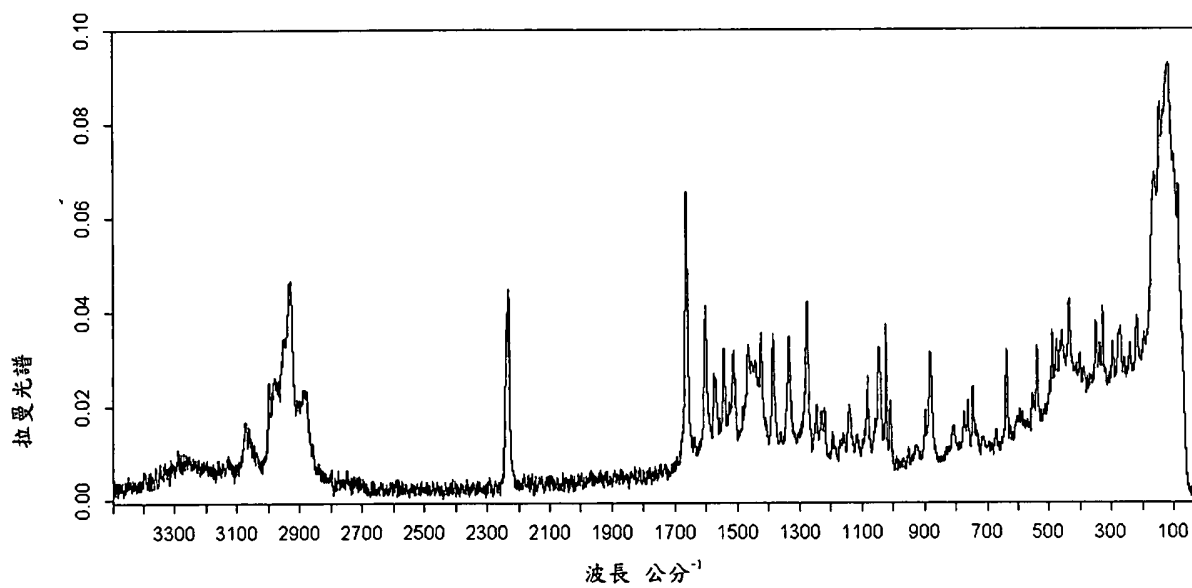


圖 5 多形體 A 之 IR 光譜

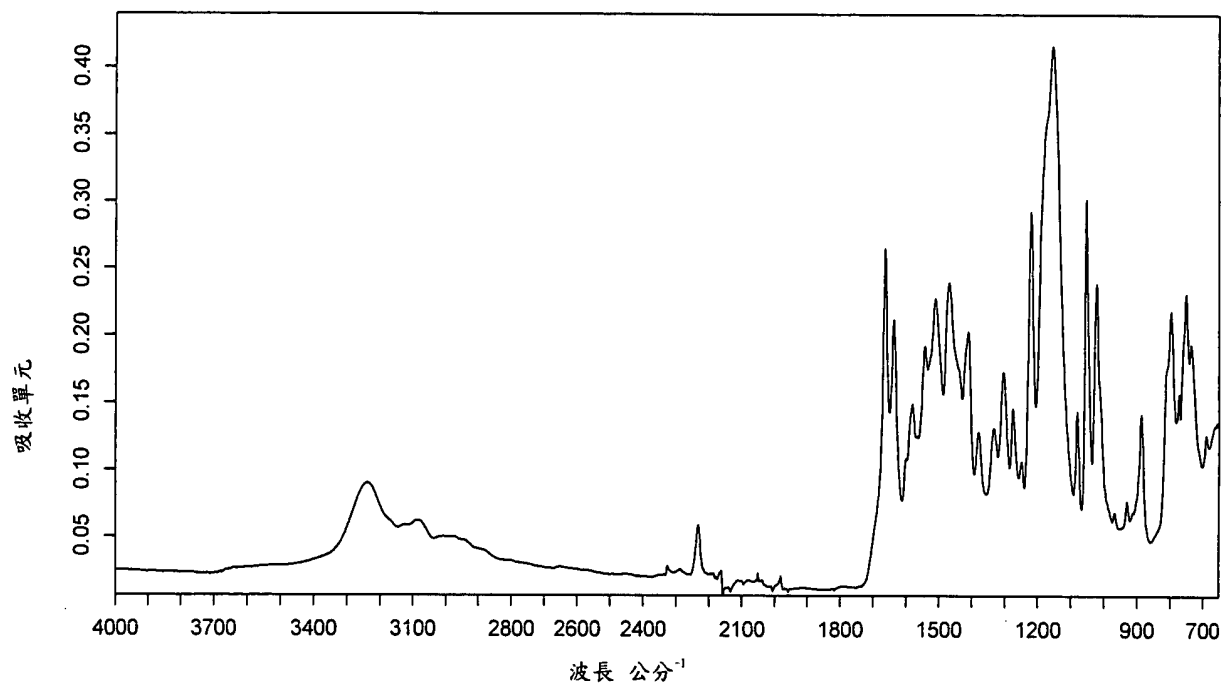
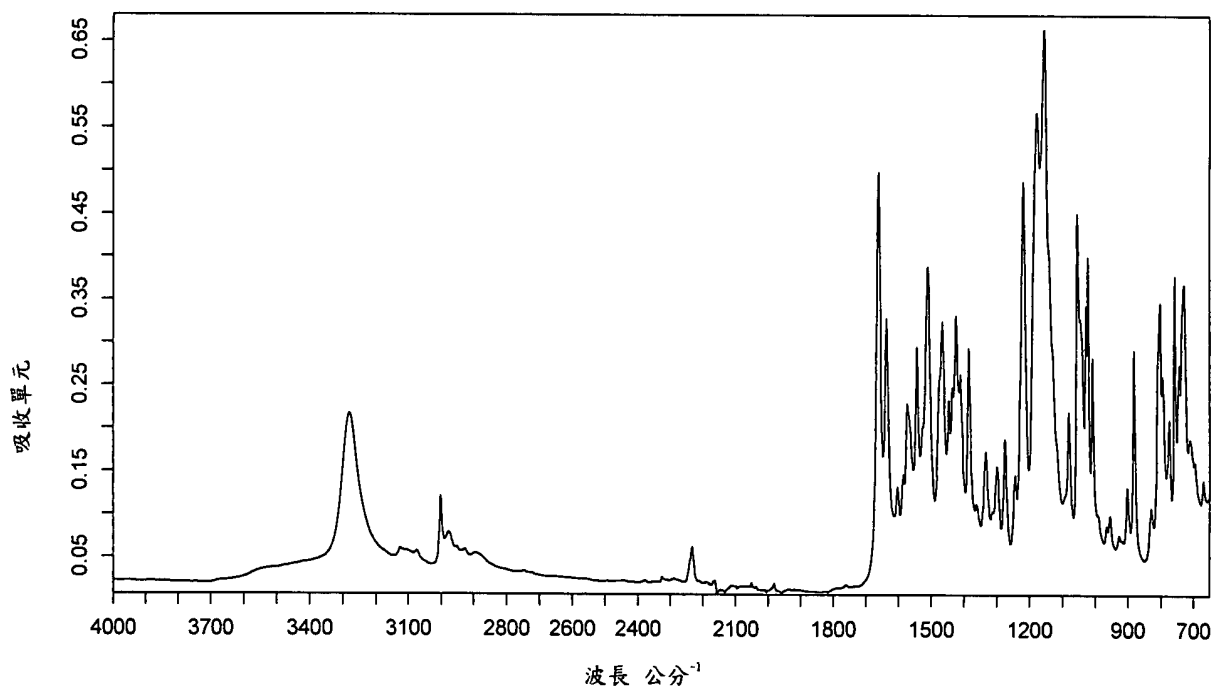


圖 6 多形體 A 之 IR 光譜



四、指明代表圖：

(一)本案指明代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無