

91.7.3 修正 補充

51742

申請日期	87.02.11
案 號	87101859
類 別	AIN 43/8.c.27D 27/82

A4
C4

中文說明書修正頁(91年7月) 509554

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	5-羰苯胺鹵烷噻唑轉變成單一形式之方法
	英 文	A METHOD TO CONVERT 5-CARBOXANILIDO-HALOALKYLTHIAZOLES TO A SINGLE FORM
二、發明 創作人	姓 名	1. 洛伊斯 摩爾 布萊門 2. 魯翁 杜 克研 3. 恩利克 路易斯 米齊洛提
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1. 美國賓州北威爾斯市冬季路129號 2. 美國賓州蘭斯戴爾市莫斯基特圓環205號 3. 美國賓州福特華聖頓市高地道1316號
	姓 名 (名 稱)	美商道禮責任有限公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市瓊斯維爾路9330號
	代 表 人 名 姓	威廉·威爾斯

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：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1997年2月24日	60/038,487	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1997年6月10日	08/872,406	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權

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

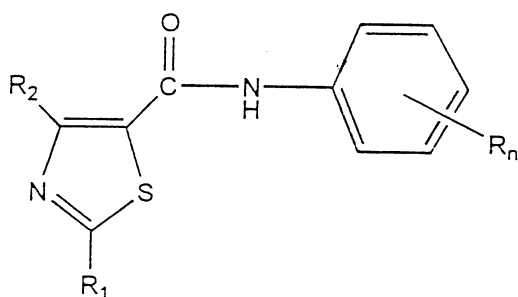
訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於一種使具有混合結構形式之5-羰基噻唑轉變成單一結構形式之方法。本發明亦提供單一結構形式之5-羰基噻唑，及調配此種化合物之方法。

美國專利 5,045,554 揭示一種具有通式 I 之經取代 5-羰基噻唑：



I

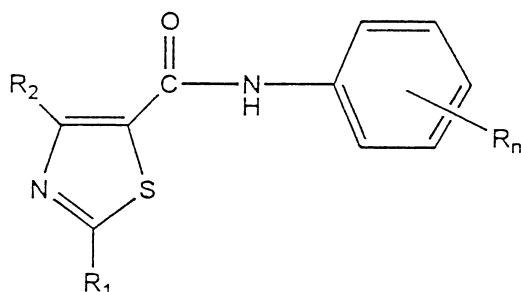
其可用以防治植物真菌疾病，該真菌例如擔子菌綱，譬如絲核菌屬、小核菌屬及伏革菌屬，以及鏈格孢屬與 *Spirothica*。吾人已發現當此種化合物被製成時，工業級之此種化合物，係以至少兩種不同化合物形式之混合物存在。此等不同形式具有相同結構式，但顯然在各種取代基之空間取向上不同。因此，此工業級化合物可以兩種或更多種不同結晶形式存在。當使用示差掃描卡計法分析時，此等形式可以在特性吸熱峰位置上之差異加以區別。諸形式之比例，典型範圍為 3 : 1 至 5 : 1，且平均約 4 : 1。由於有超過一種化合物形式存在，故此工業級產物具有類似不純混合物之特徵。於產物中具有"不純物"之問題，係為

五、發明說明 (2)

此種混合物與若此產物係以單一形式存在相較，通常較難以調配。因此，一直希望能有僅以一種形式存在之工業級產物。本發明係提供一種使含有超過一種形式之產物轉變成只含有一種形式之最後產物之方法。

本發明方法包括以下步驟：

a) 經由使下式化合物：



其中 R_1 係選自 (C_1-C_2) 鹵烷基與 (C_1-C_5) 烷基； R_2 係選自 (C_1-C_5) 烷基與 (C_1-C_2) 鹵烷基；其條件是 R_1 與 R_2 中至少一個為 (C_1-C_2) 鹵烷基； n 為一至五，各 R 為獨立選擇之拉電子基；且其中該化合物係以超過一種形式存在：

溶解在溶劑中以形成鹼性溶液，其方式是使該化合物與一或多當量之鹼接觸，以所存在化合物之當量為基準；及

b) 經由合併一種酸與該鹼性溶液，使單一化合物形式沉澱。

R_1 較佳為 (C_1-C_2) 烷基，最佳為甲基； R_2 為 (C_1-C_2) 鹵烷基，較佳為鹵甲基，更佳為全鹵甲基，最佳為三氟甲基。 n 較佳為二至四，最佳為三至四。 R 基團較佳係位於鄰位或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

對位，且最佳係在鄰位。若有任何對位取代基，則其較佳亦具有親脂特性。各R基較佳係獨立選自鹵基(較佳為氟基、溴基或碘基)、鹵基(C₁-C₅)烷基(較佳為鹵基(C₁-C₂)烷基，更佳為全鹵甲基或三氟甲基)或鹵基(C₁-C₅)烷氧基(較佳為鹵基(C₁-C₂)烷氧基，更佳為全鹵甲氧基或三氟甲氧基)。其他適當R基包括硝基、氰基、五鹵基硫(較佳為五氟基硫)、鹵甲硫基、鹵乙硫基、(C₁-C₂)烷基亞磺醯基、鹵基(C₁-C₂)烷基亞磺醯基、(C₁-C₂)烷基磺醯基及鹵基(C₁-C₂)烷基磺醯基。鹵乙基、鹵乙氧基、鹵乙硫基、鹵乙基亞磺醯基及鹵乙基磺醯基拉電子取代基，較佳係具有至少一個鹵基取代基於1-碳原子上，且最佳為兩個鹵基取代基於1-碳原子上。本發明之較佳化合物為5-(2,6-二溴基-4-三氟甲氧基羰苯胺基)-2-甲基-4-三氟甲基-1,3-噻唑，已知其一般名稱為噻氟醯胺(thifluzamide)。

鹼可為任何有機或無機鹼，其將從式I化合物擷取至少一個質子，且其可溶於溶劑中。此鹼較佳係具有pKa為10或較大。較佳鹼包括鹼金屬與鹼土金屬氫氧化物；最佳為鈉、鉀及銨之氫氧化物。

溶劑可為任何極性溶劑或溶劑混合物，酸、鹼及化合物之鹼鹽可溶於其中，但化合物本身不可溶於其中。含水溶劑係為較佳的。水為最佳的。可在此方法之不同步驟中使用不同溶劑，牢記在心的是化合物、酸、鹼及將存在之各種鹽之相對溶解度。

此方法可在多種溫度下進行，依鹽與最後產物之相對溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

解度而定。此方法較佳係在5至100°C下進行。最佳為40至60°C。此方法不同步驟之溫度不必相同。

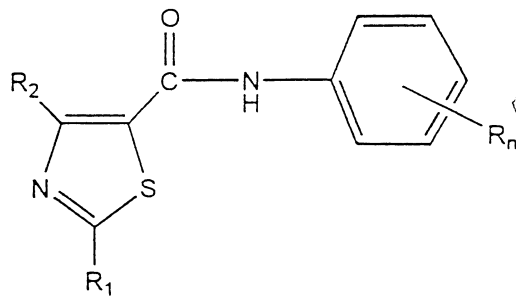
此酸可為可溶於該鹼溶液中，以及在最後產物沉澱後可溶於溶液中之任何無機或有機酸。較佳係使該酸溶解於溶劑中，較佳為水。無機礦酸係為較佳的。最佳為鹽酸水溶液。

沉澱步驟亦可以多種方式進行。可將鹼溶液添加至酸中。可將酸添加至鹼溶液中。較佳係將酸與鹼溶液兩者同時加入第三種溶劑中，其不必與使用於鹼溶液或酸中者相同之溶劑。在大規模作業下，較佳係將鹼性溶液添加至酸中。沉澱反應之溫度，較佳係在5與100°C之間進行。其不必與第一個步驟之溫度相同。

在第二個具體實施例中，本發明係提供式I化合物，其中該化合物係呈單一形式。本發明之第三個具體實施例，係提供包含式I化合物與農藝學上可接受載劑之組合物。

本發明之另一個具體實施例，係為一種製備式I化合物調配物之方法，其中該化合物係呈單一形式；其包括以下步驟：

a) 經由使下式化合物：



五、發明說明(5)

其中 R_1 係選自 (C_1-C_2) 鹵烷基與 (C_1-C_5) 烷基； R_2 係選自 (C_1-C_5) 烷基與 (C_1-C_2) 鹵烷基；其條件是 R_1 與 R_2 中至少一個為 (C_1-C_2) 鹵烷基； n 為一至五，各 R 為獨立選擇之拉電子基；且其中該化合物係以超過一種形式存在；

溶解在溶劑中以形成鹼性溶液，其方式是使該化合物與一或多當量之鹼接觸，以所存在化合物之當量為基準；及

- b) 於一或多種農藝學上可接受之載劑存在下，經由合併一種酸與該鹼性溶液，使單一化合物形式沉澱。

吾人已發現此方法允許同時轉變化合物形式成為化合物之單一形式與調配物。這提供一項獨特優點，優於製造與分離活性成份，然後在後續程序中調配活性成份之一般方法。此化合物可以無水形式或以剛製成時之潮濕濾餅物質使用，後者意即含有來自先前處理步驟之水。各調配物成份可存在於鹼性溶液中，與酸合併，或存在於第三個容器中，於其中同時、連續或逐步添加鹼性溶液與酸兩者。亦可將調配物成份區分成其中任何兩種或三種。較佳係將鹼性溶液加入酸中，此酸係在具有大部份調配物成份之溶液中。此種調配物適合直接使用，或可被進一步調配成其他調配物。

經取代之5-羰基苯胺基噻唑化合物係藉已知程序製備，包括在美國專利 5,045,554 中所揭示者(參閱特別是第4-15欄)，

五、發明說明(6)

其方式是使具有5-羰基氣取代基之經適當取代之噻唑，與經適當取代之苯胺，在適當溶劑中，於高溫下反應。

此化合物之調配物，係經由混合此化合物與一或多種農藝學上可接受之載劑而製成。"農藝學上可接受之載劑"一詞，係意謂任何下述物質，其可用以幫助殺害蟲劑組合物中之化合物在水中之分散，而不會減損化合物之有效性，且其本身對於土壤、設備、所要之植物或農藝學環境無顯著有害作用。此種載劑包括佐劑、稀釋劑、增量劑、載劑、界面活性劑、調理劑、防凍劑、消泡劑、增稠劑、潤濕劑、塗覆劑、分散劑、附著劑、黏著劑、乳化劑等，以提供呈微粒子固體、溶液、分散液或乳化液形式之組合物。此種常用於此項技藝中之佐劑，可參閱 John W. McCutcheon 公司出版之清潔劑與乳化劑年刊，Allured 出版公司 (Ridgewood, New Jersey, U.S.A)。此種組合物包括例如可潤濕粉末、顆粒、粉劑、可乳化濃縮液及可流動物。

示差掃描卡計法(DSC)-裝置與方法

DSC 分析係使用 TA 儀器 2920 示差掃描卡計，配件 #915001-902，序號 #MA2920-301，或 TA 儀器 2010 示差掃描卡計進行。此分析係使用 10°C / 分鐘溫度激升至 200°C。試樣係包含在標準鋁摺疊自動取樣盤中。沖洗氣體為氮氣，其流量為 50 毫升 / 分鐘。

實例 1-製備具有單一形式之噻氣醯胺之方法

於攪拌下，添加工業級噻氣醯胺(100克，約98%純度)至含有150毫升8%氫氧化鈉之500毫升燒瓶中。將所形成之混

五、發明說明(7)

合物另外攪拌30分鐘，然後過濾。將固體拋棄，並將濾液慢慢加入300毫升6%鹽酸水溶液中，以產生沉澱物。將所形成之混合物於室溫下攪拌30分鐘，然後過濾。將固體濾餅以150毫升冷水洗滌兩次，並乾燥而產生95克噻氣醯胺最後產物。

起始之工業級噻氣醯胺顯示吸熱峰在 133.35°C (0.1273卡/克)、 154.86°C (2.850卡/克)及 174.04°C (10.92卡/克)。噻氣醯胺最後產物之示差掃描卡計法，顯示單一吸熱峰在 176.72°C 。

實例2-呈單一形式之噻氣醯胺及調配物之同時製備

製備下列三種溶液：

	物質	%	莫耳	當量
A 部份	噻氣醯胺 (96% AI)	24.00	0.043	1.0
	氫氧化鈉 (50%)	4.12	0.052	1.2
	水	20.00	-	-
	消泡劑*	0.30	-	-
B 部份	鹽酸 (37%)	5.13	0.052	1.2
	丙二醇	6.00	-	-
	消泡劑*	0.30	-	-
	界面活性劑 A	3.00	-	-
	界面活性劑 B	2.00	-	-
	水	34.85	-	-
	C 部份	增稠劑	0.30	-
	總計	100.0%		

五、發明說明(8)

*消泡劑 = 消泡劑 CTM ; DOW Corning 公司

*界面活性劑 A = AtloxTM 4913, Imperial 化學工業

*界面活性劑 B = AtsurfTM 311, Imperial 化學工業

*增稠劑 = KelzanTM S, Monsanto 公司

將所有 A 部份之成份在個別燒瓶中混合。將 B 部份中之所有成份在裝有強攪拌器之調配燒瓶中充分混合。在強力攪拌混合物 B 時，逐滴添加 A 部份，歷經 30 分鐘期間。在添加期間，使調配物燒瓶溫度增加至 40°C。在 A 部份添加完成後，慢慢添加 C 部份。然後，使混合物均化另外 30 分鐘。所形成之懸浮濃縮液，具有噻氟醯胺之平均粒子大小為 3.2 微米。

DSC 分析：

為確認在此懸浮濃縮液中之噻氟醯胺係呈單一形式，將 10 克試樣以 250 毫升自來水，在體積計量筒中稀釋並充分混合。在室溫下沉降 4 天後，混合物分離成頂部液相與固體底部相。移除頂部液相，添加新的水，並重複上述方法。移除頂部液相，並將固體底部物質轉移至乾燥淺盤上。將淺盤置於 80°C 烘箱中過夜。收集已乾燥之固體 (2.0 克，87% 回收率)，及藉 DSC 分析。DSC 分析顯示單一吸熱峰在 177.59°C。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 5-羧苯胺基鹵烷基噻唑轉變成單一形式之方法)

本發明係關於一種使具有混合結構形式之5-羧苯胺基鹵烷基噻唑轉變成單一結構形式之方法。本發明亦提供單一結構形式之5-羧苯胺基鹵烷基噻唑，此單一結構形式5-羧苯胺基鹵烷基噻唑之組合物，及調配此種化合物之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱： A METHOD TO CONVERT 5-CARBOXANILIDO-)
HALOALKYLTHIAZOLES TO A SINGLE FORM

The present invention relates to a method for converting 5-carboxanilido-haloalkylthiazoles having mixed structural forms into a single structural form. The invention also provides single-structural form 5-carboxanilido-haloalkylthiazoles, compositions of the single-structural form 5-carboxanilido-haloalkylthiazoles, and methods to formulate such compounds.

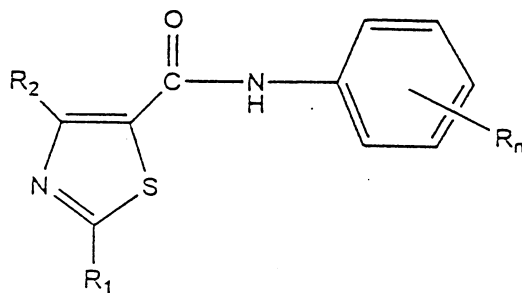
訂

錄

六、申請專利範圍

1. 一種製備單一形式之下式化合物之方法，其包括以下步驟：

a) 經由使下式化合物：



其中R₁係選自(C₁-C₂)鹵烷基與(C₁-C₅)烷基；R₂係選自(C₁-C₅)烷基與(C₁-C₂)鹵烷基；其條件是R₁與R₂中至少一個為(C₁-C₂)鹵烷基；n為一至五，各R為獨立選自氬基、溴基、碘基、鹵基(C₁-C₅)烷基、鹵基(C₁-C₅)烷氧基、硝基、氰基、鹵甲硫基、鹵乙硫基、(C₁-C₂)烷基亞磺醯基、鹵基(C₁-C₂)烷基亞磺醯基、(C₁-C₂)烷基磺醯基及鹵基(C₁-C₂)烷基磺醯基之拉電子基；且其中該化合物係以超過一種形式存在；

溶解在溶劑中以形成鹼性溶液，其方式是使該化合物與一或多當量之有機或無機鹼接觸，該鹼將從該化合物擷取至少一個質子且其可溶於該溶劑中，以所存在化合物之當量為基準；及

b) 經由合併一種酸與該鹼性溶液，使單一化合物形式沉澱。

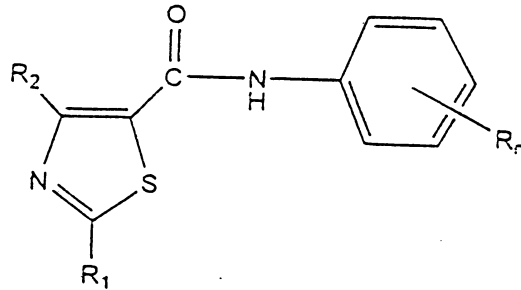
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其包括以下步驟：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

a. 經由溶解下式化合物以形成鹼性溶液：



其中：

各R為拉電子基，獨立選自氯基、溴基、碘基、鹵基(C₁-C₅)烷基、鹵基(C₁-C₅)烷氧基、硝基、氰基、鹵甲硫基、鹵乙硫基、(C₁-C₂)烷基亞磺醯基、鹵基(C₁-C₂)烷基亞磺醯基、(C₁-C₂)烷基磺醯基及鹵基(C₁-C₂)烷基磺醯基；

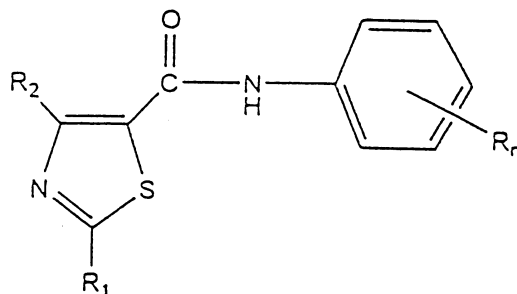
R₁與R₂各獨立選自(C₁-C₅)烷基與(C₁-C₂)鹵烷基，其條件是R₁與R₂中至少一個係選自(C₁-C₂)鹵烷基；及

n為2至4；及

b. 經由合併一種酸與該鹼性溶液，使單一化合物形式沉澱。

3. 根據申請專利範圍第2項之方法，其包括以下步驟：

a. 經由溶解下式化合物以形成鹼性溶液：



六、申請專利範圍

其中：

各R為拉電子基，獨立選自氯基、溴基及鹵基(C₁-C₅)烷氧基；

R₁為甲基；

R₂為鹵甲基；及

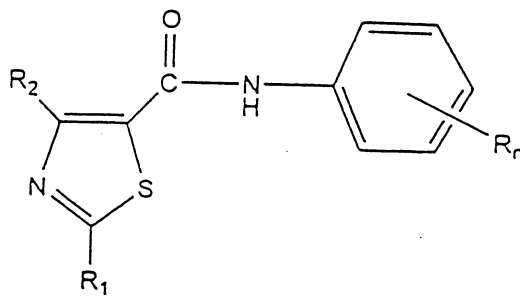
n為3；及

b. 經由合併一種酸與該鹼性溶液，使單一化合物形式沉澱。

4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該組合物之化合物為5-(2,6-二溴基-4-三氟甲氧基羰苯胺基)-2-甲基-4-三氟甲基-1,3-噻唑。

5. 一種製備化合物調配物之方法，其中該化合物係呈單一形式；其包括以下步驟：

a) 經由使下式化合物：



其中R₁係選自(C₁-C₂)鹵烷基與(C₁-C₅)烷基；R₂係選自(C₁-C₅)烷基與(C₁-C₂)鹵烷基；其條件是R₁與R₂中至少一個為(C₁-C₂)鹵烷基；n為一至五，各R為獨立選擇之拉電子基；且其中該化合物係以超過一種形式存在；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

溶解在溶劑中以形成鹼性溶液，其方式是使該化合物與一或多當量之鹼接觸，以所存在化合物之當量為基準；及

b) 於一或多種農藝學上可接受之載劑存在下，經由合併一種酸與該鹼性溶液，使單一化合物形式沉澱。

6. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中該農藝學上可接受之載劑係選自一或多種佐劑、稀釋劑、增量劑、載劑、界面活性劑、調理劑、防凍劑、消泡劑、增稠劑、潤濕劑、塗覆劑、分散劑、附著劑、黏著劑及乳化劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂