



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102822153 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201180017019. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 03. 14

C07D 275/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

2010-086377 2010. 04. 02 JP

WO 2006091858 A1, 2006. 08. 31,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 101189230 A, 2008. 05. 28,

2012. 09. 28

US 5883258 A, 1999. 03. 16,

(86) PCT国际申请的申请数据

US 4147698 A, 1979. 04. 03,

PCT/JP2011/055943 2011. 03. 14

WO 2007057407 A3, 2007. 11. 29,

(87) PCT国际申请的公布数据

JP H11199540 A, 1999. 07. 27,

W02011/125423 JA 2011. 10. 13

JP S6383085 A, 1988. 04. 13, 全文.

(73) 专利权人 住友精化株式会社

CN 101230000 A, 2008. 07. 30, 全文.

地址 日本兵库县加古郡播磨町宫西 3 4 6
番地之 1

审查员 刘静

(72) 发明人 坂上茂树 饭田幸生

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 蔡晓菡 孟慧岚

权利要求书1页 说明书4页

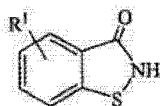
(54) 发明名称

3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法

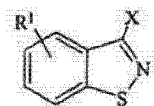
(57) 摘要

通式(2)所示的 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法, 其特征在于, 使通式(1)所示的 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类与亚硫酸卤在极性溶剂中反应, 式(1)中, R¹表示氢原子、碳原子数 1~4 的烷基、碳原子数 1~4 的烷氧基、碳原子数 2~5 的烷氧基羰基、硝基或卤素原子, 式(2)中, R¹表示与前述通式(1)中的 R¹相同的基团, X 表示卤素原子。通过本发明的方法获得的 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类适用作医药品等的制

备原料等。



(1)



(2)

1. 通式(2)所示的 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法, 其特征在于, 使通式(1)所示的 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类与亚硫酸卤在极性溶剂中反应,

[化学式 1]



式(1)中, R¹ 表示氢原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基、碳原子数 2 ~ 5 的烷氧基羰基、硝基或卤素原子,

[化学式 2]



式(2)中, R¹ 表示与前述通式(1)中的 R¹ 相同的基团, X 表示卤素原子。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 亚硫酸卤为亚硫酸氯。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中, 相对于 1 摩尔 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类, 亚硫酸卤的用量为 0.8 ~ 5 摩尔。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中, 极性溶剂为 N, N- 二甲基甲酰胺。
5. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其中, 极性溶剂为 N, N- 二甲基甲酰胺。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中, 相对于 1 摩尔 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类, 极性溶剂的用量为 1 ~ 6 摩尔。
7. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其中, 相对于 1 摩尔 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类, 极性溶剂的用量为 1 ~ 6 摩尔。

3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法

技术领域

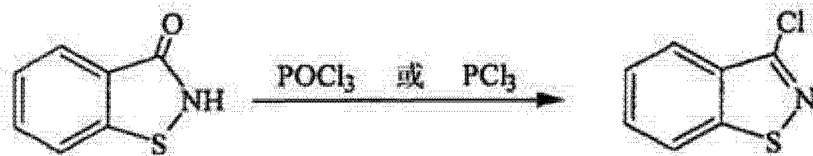
[0001] 本发明涉及 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法。进一步详细而言, 涉及作为医药品等的制备原料有用的 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法。

背景技术

[0002] 以往, 作为 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法, 已知有 (A) 使 1, 2- 苯并异噻唑与三氯氧磷或三氯化磷在无溶剂下反应, 获得 3- 氯 -1, 2- 苯并异噻唑的方法 (参照专利文献 1);

[0003] [化学式 1]

[0004]



[0005] (B) 使 1, 2- 苯并异噻唑与光气在二丁基甲酰胺等催化剂的存在下反应, 获得 3- 氯 -1, 2- 苯并异噻唑的方法 (参照专利文献 2);

[0006] [化学式 2]

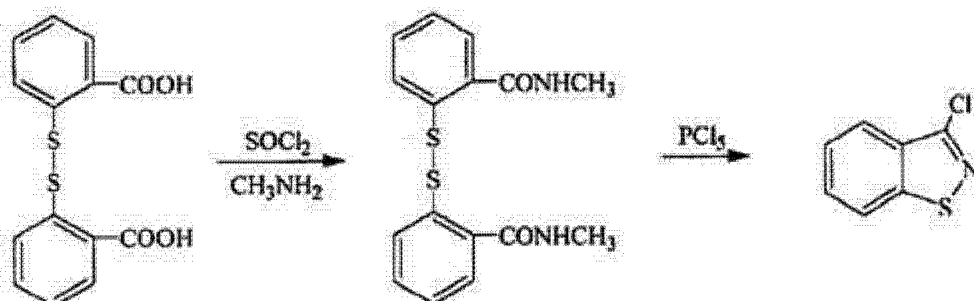
[0007]



[0008] (C) 使亚硫酰氯和甲基胺与二硫代水杨酸反应制备酰胺, 接着使其与五氯化磷反应获得 3- 氯 -1, 2- 苯并异噻唑的方法 (参照专利文献 3) 等。

[0009] [化学式 3]

[0010]



[0011] 然而, (A) 的方法存在如下问题: 难以分离作为副反应产物的磷卤化物, 需要使用废水处理方面有问题的三氯氧磷或三氯化磷, 此外收率也低。(B) 的方法由于需要使用毒性非常高、安全操作方面存在问题的光气, 因而不能说是工业上有利的方法。(C) 的方法使用高价的二硫代水杨酸, 反应工序数多, 收率也低, 因而不能说是工业上有利的方法。

- [0012] 现有技术文献
 [0013] 专利文献
 [0014] 专利文献 1：日本特开昭 61-112063 号公报(权利要求 30、第 15 页(实施例 19))
 [0015] 专利文献 2：日本特开平 10-168070 号公报(权利要求 7)
 [0016] 专利文献 3：日本特开昭 63-83085 号公报(第 8 页(参考例 4))。

发明内容

- [0017] 发明要解决的问题
 [0018] 本发明的目的在于提供一种不使用高价的原料而在工业上有利地制备 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的方法。
 [0019] 解决问题的技术手段
 [0020] 即, 本发明的要旨涉及通式 (2) 所示的 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类的制备方法, 其特征在于, 使通式 (1) 所示的 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类与亚硫酸卤在极性溶剂中反应,
 [0021] [化学式 4]
 [0022]



- [0023] (式中, R^1 表示氢原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基、碳原子数 2 ~ 5 的烷氧基羰基、硝基或卤素原子),
 [0024] [化学式 5]
 [0025]



- [0026] (式中, R^1 表示与前述通式 (1) 中的 R^1 相同的基团, X 表示卤素原子)。
 [0027] 发明的效果
 [0028] 根据本发明, 可以不使用高价的原料而在工业上有利地制备作为医药品等的制备原料有用的 3- 卤代 -1, 2- 苯并异噻唑类。

具体实施方式

- [0029] 本发明使用的 1, 2- 苯并异噻唑 -3- 酮类为前述通式 (1) 所示的化合物。
 [0030] 前述通式 (1) 中, R^1 表示氢原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基、碳原子数 2 ~ 5 的烷氧基羰基、硝基或卤素原子。
 [0031] 作为碳原子数 1 ~ 4 的烷基, 可以列举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。
 [0032] 作为碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 可以列举出甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。
 [0033] 作为碳原子数 2 ~ 5 的烷氧基羰基, 可以列举出甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基

羰基、丁氧基羰基等。

[0034] 作为卤素原子,可以列举出氟原子、氯原子、溴原子等。

[0035] 作为前述通式(1)所示的1,2-苯并异噻唑-3-酮类的具体例,可以列举出1,2-苯并异噻唑-3-酮、7-甲基-1,2-苯并异噻唑-3-酮、5-丁基-1,2-苯并异噻唑-3-酮、6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-酮、6-甲氧基羰基-1,2-苯并异噻唑-3-酮、7-硝基-1,2-苯并异噻唑-3-酮、6-氯-1,2-苯并异噻唑-3-酮等。

[0036] 1,2-苯并异噻唑-3-酮类可以通过公知的方法制备。例如可以通过使2-卤代苄腈类与烷烃硫醇类在碱的存在下以非均相系统反应获得2-(烷硫基)苄腈类,进一步在水的存在下使其与氯、磺酰氯等卤化剂反应,从而制备1,2-苯并异噻唑-3-酮类。

[0037] 作为本发明使用的亚硫酸卤,可以列举出亚硫酸氯、亚硫酸溴等。其中,从经济性和容易获得的观点出发,优选使用亚硫酸氯。

[0038] 关于亚硫酸卤的用量,从减少由于未反应而残留的1,2-苯并异噻唑-3-酮类的观点和获得与用量相称的效果的观点出发,相对于1摩尔1,2-苯并异噻唑-3-酮类,亚硫酸卤的用量优选为0.8~5摩尔,进一步优选为1~3摩尔。

[0039] 作为本发明使用的极性溶剂,可以列举出N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二丁基甲酰胺、环丁砜、吡啶等。其中,从经济性和容易获得的观点出发,优选使用N,N-二甲基甲酰胺。

[0040] 关于极性溶剂的用量,从使反应顺利进行的观点和获得与用量相称的效果的观点出发,相对于1摩尔1,2-苯并异噻唑-3-酮类,极性溶剂的用量优选为1~6摩尔,进一步优选为1.5~5.5摩尔,特别优选为2.2~5摩尔。

[0041] 本发明中,可以在前述极性溶剂的基础上混合对反应惰性的溶剂进行使用。作为对反应惰性的溶剂,可以列举出正己烷、环己烷、正庚烷等烃类;二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、三氯苯等芳香族烃类等。其中,优选使用甲苯、氯苯等。相对于100重量份极性溶剂,对反应惰性的溶剂的用量通常优选为50~2000重量份。

[0042] 关于反应温度,从使反应顺利进行的观点和防止产生副反应的观点出发,反应温度优选为0~180℃,进一步优选为40℃~150℃。反应时间根据1,2-苯并异噻唑-3-酮类的种类、反应温度的不同而不同,因而不能一概而论,但通常为1~40小时。

[0043] 作为从反应液中分离纯化作为目标的3-卤代-1,2-苯并异噻唑类的方法,可以列举出,例如在该3-卤代-1,2-苯并异噻唑类为液体的情况下,减压蒸馏的方法;为固体的情况下,进行晶析或萃取、使其重结晶的方法等。

[0044] 如此获得的3-卤代-1,2-苯并异噻唑类为前述通式(2)所示的化合物。

[0045] 前述通式(2)中, R^1 表示与前述通式(1)中的 R^1 相同的基团,X表示卤素原子。

[0046] 作为卤素原子,可以列举出氟原子、氯原子、溴原子等。

[0047] 作为前述通式(2)所示的3-卤代-1,2-苯并异噻唑类的具体例,可以列举出3-氯-1,2-苯并异噻唑、3-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑、5-丁基-3-氯-1,2-苯并异噻唑、3-氯-6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑、3-氯-6-甲氧基羰基-1,2-苯并异噻唑、3-氯-7-硝基-1,2-苯并异噻唑、3,6-二氯-1,2-苯并异噻唑、3-溴-1,2-苯并异噻唑、3-溴-7-甲基-1,2-苯并异噻唑、5-丁基-3-溴-1,2-苯并异噻唑、3-溴-6-甲氧基-1,2-苯并异

噻唑、3-溴-6-甲氧基羰基-1,2-苯并异噻唑、3-溴-7-硝基-1,2-苯并异噻唑、3,6-二溴-1,2-苯并异噻唑等。

实施例

[0048] 以下通过实施例具体说明本发明,但本发明不受这些实施例的限定。

[0049] 实施例 1

[0050] 向具备搅拌器、温度计和冷凝管的 1L 容积的四颈烧瓶中加入 1,2-苯并异噻唑-3-酮 75.6 g (0.5 摩尔)、N,N-二甲基甲酰胺 54.8 g (0.75 摩尔)和氯苯 100.0 g,一边搅拌,一边在 70 ~ 80℃下用 1 小时滴加亚硫酸氯 71.4 g (0.6 摩尔),使其在同温度下反应 8 小时。反应结束后,将反应液浓缩,将得到的粗产物在 128℃、0.93kPa 的减压下进行蒸馏,从而获得 75.1 g (0.45 摩尔)的 3-氯-1,2-苯并异噻唑。相对于 1,2-苯并异噻唑-3-酮的收率为 90%。

[0051] 实施例 2

[0052] 向具备搅拌器、温度计和冷凝管的 1L 容积的四颈烧瓶中加入 7-甲基-1,2-苯并异噻唑-3-酮 82.6 g (0.5 摩尔)、N,N-二甲基甲酰胺 80.4 g (1.1 摩尔)和甲苯 200.0 g,一边搅拌,一边在 70 ~ 80℃下用 1 小时滴加亚硫酸氯 83.3 g (0.7 摩尔),使其在同温度下反应 3 小时。反应结束后,将反应液浓缩,将得到的粗产物在 110℃、0.40kPa 的减压下进行蒸馏,从而获得 81.7 g (0.45 摩尔)的 3-氯-7-甲基-1,2-苯并异噻唑。相对于 7-甲基-1,2-苯并异噻唑-3-酮的收率为 89%。

[0053] 实施例 3

[0054] 向具备搅拌器、温度计和冷凝管的 1L 容积的四颈烧瓶中加入 6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-酮 90.6 g (0.5 摩尔)、N,N-二甲基甲酰胺 109.6 g (1.5 摩尔)和氯苯 150.0 g,一边搅拌,一边在 80 ~ 90℃下用 1 小时滴加亚硫酸氯 89.2 g (0.75 摩尔),使其在同温度下反应 5 小时。反应结束后,将反应液浓缩,用环己烷将得到的粗产物进行重结晶,从而获得 86.9 g (0.44 摩尔)的 3-氯-6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑。相对于 6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-酮的收率为 87%。

[0055] 实施例 4

[0056] 向具备搅拌器、温度计和冷凝管的 1L 容积的四颈烧瓶中加入 7-硝基-1,2-苯并异噻唑-3-酮 98.1 g (0.5 摩尔)、N,N-二甲基甲酰胺 146.2 g (2 摩尔)和氯苯 500.0 g,一边搅拌,一边在 80 ~ 90℃下用 1 小时滴加亚硫酸氯 119.0 g (1.0 摩尔),使其在同温度下反应 3 小时。反应结束后,将反应液浓缩,用甲苯将得到的粗产物进行重结晶,从而获得 91.2 g (0.43 摩尔)的 3-氯-7-硝基-1,2-苯并异噻唑。相对于 7-硝基-1,2-苯并异噻唑-3-酮的收率为 85%。

[0057] 比较例

[0058] 实施例 4 中,不使用 N,N-二甲基甲酰胺 146.2 g,除此以外与实施例 4 同样地进行反应,但反应不进行,没有获得 3-氯-7-硝基-1,2-苯并异噻唑。

[0059] 产业实用性

[0060] 通过本发明的方法得到的 3-卤代-1,2-苯并异噻唑类可以适用作医药品等的制备原料等。