

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 9 月 6 日 (06.09.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/165809 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 209/30 (2006.01) **C07D 209/42** (2006.01)
C07D 209/36 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/117543

(22) 国际申请日: 2018 年 11 月 26 日 (26.11.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810171850.6 2018年3月1日 (01.03.2018) CN

(71) 申请人: 南通纺织丝绸产业技术研究院 (NANTONG TEXTILE & SILK INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE) [CN/CN]; 中国江苏省南通市高新区新世纪大道266号江海智汇园D1号楼, Jiangsu 226300 (CN)。苏州大学 (SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。

(72) 发明人: 邹建平(ZOU, Jianping); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。钱海峰(QIAN, Haifeng); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。苏布·达莫拉(SHOBERU, Adedamola); 尼日利亚, (NG)。李成坤(LI, Chengkun); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。陶泽坤(TAO, Zekun); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市姑苏区干将西路93号5楼陶海峰, Jiangsu 215002 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 2-NITROINDOLE DERIVATIVES

(54) 发明名称: 一种制备2-硝基吲哚衍生物的方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing 2-nitroindole derivatives. The invention adopts pyridine formyl indole as a starting material, a raw material that is easily available and widely distributed. The product obtained by the method of the invention has various types and has wide application. The product can be used both directly and for drug synthesis. The method disclosed has simple steps, mild reaction conditions, high yield of the target product, is low polluting, has a simple reaction operation and post-treatment process, and is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明公开了一种制备2-硝基吲哚衍生物的方法。本发明使用吡啶甲酰基吲哚为起始物, 原料易得, 种类广泛; 利用本发明方法得到的产物类型多样, 用途广泛, 既可直接使用, 又可用于合成药物; 此外, 本发明公开的方法步骤简单、反应条件温和、目标产物的收率高、污染小、反应操作和后处理过程简单, 适合于工业化生产。



WO 2019/165809 A1

说明书

发明名称：一种制备2-硝基吲哚衍生物的方法

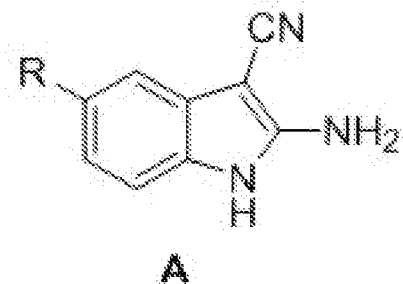
技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物的制备技术领域，具体涉及一种2-硝基吲哚衍生物及相关衍生产品的制备方法。

背景技术

[0002] 2-氨基吲哚衍生物（A）可以作为一种单胺氧化酶的抑制剂，用于治疗阿茨海默病（参考：Ondrej Benek., Ondrej Soukup., Marketa Pasdiorova., Lukas Hr°Ch..., Vendula Sepsova., Petr Jost., Martina Hrabínová, Daniel Jun., Kamil Kuca., Dominykas Zala., Rona R. Ramsay., Jos Marco-Contelles., Kamil Musilek. ChemMedChem. **2016**, 11, 1264 – 1269）。

[]



[0003] 在自然界中，2-氨基吲哚衍生物是许多天然生物碱的基本结构单元或重要组成部分。现有技术中，2-氨基吲哚衍生物的合成方法以2-硝基吲哚衍生物为原料，但是现有合成2-硝基吲哚衍生物的路线原料难以得到、适用范围较窄、步骤多、成本高；此外需要用到叠氮化钠和硫化氢，因而具有一定的爆炸和中毒风险。因此需要研发新的方法以温和、高效、低成本的制备2-硝基吲哚衍生物。

发明概述

技术问题

[0004] 本发明的目的是提供一种制备2-硝基吲哚衍生物及相关衍生产品的方法，其具有原料来源简单、反应条件温和、后处理简单、产率高等优点。

问题的解决方案

技术解决方案

[0005] 为达到上述发明目的，本发明采用的技术方案是：

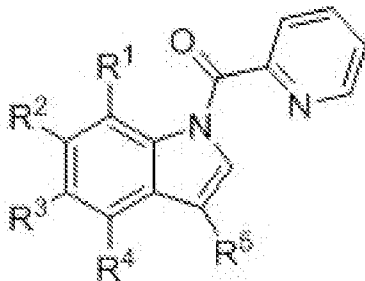
[0006] 一种制备2-硝基吡啶衍生物的方法，包括以下步骤，将吡啶甲酰基吡啶衍生物、亚硝酸叔丁酯、铜催化剂溶于溶剂中，于室温~100°C下反应，获得2-硝基吡啶衍生物。

[0007] 以本发明制备的2-硝基吡啶衍生物为原料，在三氯化铁/活性碳、水合肼存在下，可以制备2-氨基吡啶衍生物。

[0008] 本发明还公开了铜催化剂在制备2-硝基吡啶衍生物中的应用。

[0009] 本发明中，所述吡啶甲酰基吡啶衍生物如下列化学结构通式所示：

[]



[0010] 其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的选择采取以下方案之一：

[0011] (1) R¹为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时，R²、R³、R⁴和R⁵都为氢；

[0012] (2) R²

为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时，R¹、R³、R⁴和R⁵都为氢；

[0013] (3) R³

为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时，R¹、R²、R⁴和R⁵都为氢；

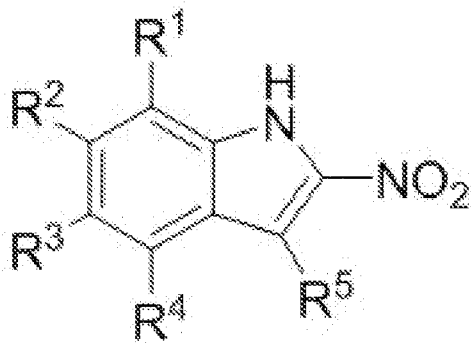
[0014] (4) R⁴

为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时，R¹、R²、R³和R⁵都为氢；

[0015] (5) R⁵为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、醛基或甲酸甲酯基中的一种时，R¹、R²、R³和R⁴都为氢；

[0016] 所述2-硝基吲哚衍生物的结构通式为:

[0017]



[0018] 所述铜催化剂的化学式为 CuX_n , 其中X为Cl、Br、I、CN、 $(\text{OAc})_2$ 中的一种; n为1或2;

[0019] 所述溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、水、1,2-二氯乙烷, 甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环中的一种。

[0020] 上述技术方案中, 所述吡啶甲酰基吲哚衍生物选自:

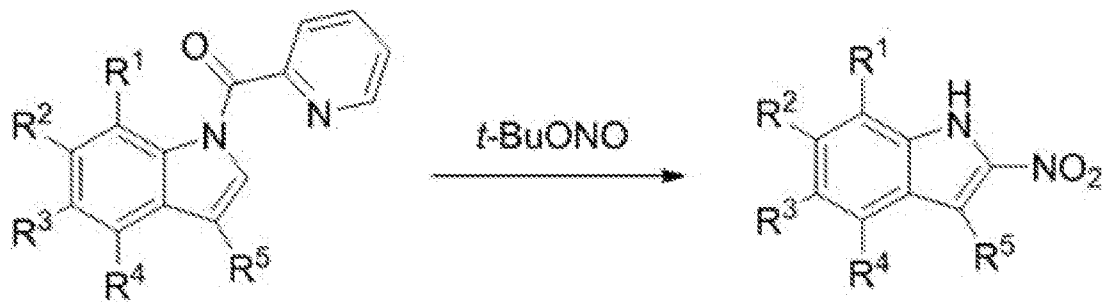
1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-6-甲基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-7-甲基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲氧基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-苄氧基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-4-氟吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氟吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氯吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氯吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-4-溴吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-溴吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚-4-甲酸甲酯、1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚-5-甲酸甲酯、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氰基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-硝基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲氧基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-苯基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚-3-甲醛、1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚-3-甲酸甲酯、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基吲哚、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-氯、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-羟基吲哚中的一种。

[0021] 上述技术方案中, 所述反应在空气下进行; 利用薄层层析色谱 (TLC) 跟踪反应直至完全结束。

[0022] 上述技术方案中, 按摩尔比, 吡啶甲酰基吲哚衍生物:亚硝酸叔丁酯:铜催化剂为1: (1~3) : (0.05~0.15)。优选的比例为吡啶甲酰基吲哚衍生物:亚硝酸叔丁酯:铜催化剂为1:2:0.10。

[0023] 上述技术方案的反应过程可表示为:

[0024]



发明的有益效果

有益效果

[0025] 由于上述技术方案的运用, 本发明与现有技术相比具有下列优点:

[0026] 1、本发明使用吡啶甲酰基吲哚衍生物为起始物, 原料易得、成本低廉、种类多。

[0027] 2、本发明所用的试剂便宜易得、成本低廉。

[0028] 3、本发明公开的方法中, 反应条件温和、目标产物收率高、反应操作和后处理过程简单, 适合于工业化生产。

发明实施例

本发明的实施方式

[0029] 下面结合实施例对本发明作进一步描述:

[0030] 实施例一: 2-硝基吲哚的合成

[0031] 以 1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚作为原料, 其反应步骤如下:

[0032] (1) 在反应瓶中加入 1-(吡啶-2-甲酰基)吲哚 (0.111 克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.2 ml, 1.5 mmol), 醋酸铜 (0.00453 g, 0.025 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C 反应;

[0033] (2) TLC 跟踪反应直至完全结束;

[0034] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率 92%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.66 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 2H)。

[0035] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶 (0.111克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C反应;

[0036] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0037] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率96%)。

[0038] 实施例二: 2-硝基-5-甲基吡啶的合成

[0039] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲基吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0040] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲基吡啶 (0.118克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.07 ml, 0.5 mmol), 醋酸铜(0.014 g, 0.075 mmol)和甲醇 (2 mL), 40°C反应;

[0041] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0042] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率84%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.59 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.49-7.51(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20-7.22 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。

[0043] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲基吡啶 (0.118克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和甲醇 (2 mL), 40°C反应;

[0044] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0045] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率91%)。

[0046] 实施例三: 2-硝基-6-甲基吡啶的合成

[0047] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-6-甲基吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0048] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-6-甲基吡啶 (0.118克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和乙醇 (2 mL), 室温反应;

[0049] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

- [0050] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率87%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.55 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.98-8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21-7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。
- [0051] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-6-甲基吡啶 (0.118克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和乙醇 (2 mL), 70°C反应;
- [0052] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;
- [0053] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率93%)。
- [0054] 实施例四: 2-硝基-7-甲基吡啶的合成
- [0055] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-7-甲基吡啶作为原料, 其反应步骤如下:
- [0056] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-7-甲基吡啶 (0.118克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 氰化亚铜(0.005g, 0.05 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL), 90°C反应;
- [0057] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;
- [0058] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率88%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.01-8.02(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.99 (s, 3H)。
- [0059] 实施例五: 2-硝基-5-甲氧基吡啶的合成
- [0060] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲氧基吡啶作为原料, 其反应步骤如下:
- [0061] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲氧基吡啶 (0.126克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 氯化铜(0.0067 g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C反应;
- [0062] (1) TLC跟踪反应直至完全结束;
- [0063] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率82%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ

12.59 (s, 1H), 8.59-8.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.49-7.58 (dd, $J = 31.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.10-7.40 (m, 1H), 6.98-7.01 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[0064] 实施例六：2-硝基-5-苄氧基吡啶的合成

[0065] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-苄氧基吡啶作为原料，其反应步骤如下：

[0066] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-苄氧基吡啶 (0.164克, 0.5 mmol)，亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol)，溴化亚铜(0.0071 g, 0.05 mmol)和乙腈 (2 mL)，60°C反应；

[0067] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0068] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物 (产率78%)。产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.58 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.48-7.51 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 3H), 7.39-7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32-7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.83 (s, 2H)。

[0069] 实施例七：2-硝基-4-氟吡啶的合成

[0070] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-4-氟吡啶作为原料，其反应步骤如下：

[0071] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-4-氟吡啶 (0.120克, 0.5 mmol)，亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol)，碘化亚铜(0.0095 g, 0.05 mmol)和甲苯 (2 mL)，80°C反应；

[0072] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0073] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物 (产率91%)。产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.92 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.41-7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.342-7.37(td, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (dd, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 1H)。

[0074] 实施例八：2-硝基-6-氟吡啶的合成

[0075] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氟吡啶作为原料，其反应步骤如下：

[0076] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氟吡啶 (0.120克, 0.5 mmol)，亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol)，碘化亚铜(0.0095 g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL)，70°C反应；

[0077] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0078] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率90%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.71 (s, 1H), 8.67-8.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08-8.10 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.40-7.42(dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 1H)。

[0079] 实施例九: 2-硝基-5-氯吡啶的合成

[0080] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氯吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0081] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氯吡啶 (0.128克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 溴化铜(0.11 g, 0.05 mmol)和丙酮 (2 mL), 50°C反应;

[0082] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0083] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率89%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55-7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H)。

[0084] 实施例十: 2-硝基-6-氯吡啶的合成

[0085] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氯吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0086] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氯吡啶 (0.128克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), CuCl_2 (0.07g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C反应;

[0087] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0088] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率86%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06-8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39-7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

[0089] 实施例十一: 2-硝基-4-溴吡啶的合成

[0090] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-4-溴吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0091] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-4-溴吡啶 (0.149克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 氯化铜(0.0067 g, 0.05

mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 80°C反应;

[0092] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0093] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率85%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.82 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (ddd, $J = 15.5, 7.9, 0.8$ Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H)。

[0094] 实施例十二: 2-硝基-5-溴吡啶的合成

[0095] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-溴吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0096] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-溴吡啶 (0.149克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和乙酸乙酯 (2 mL), 60°C反应;

[0097] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0098] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率92%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.47-8.56 (dt, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 2H)。

[0099] 实施例十三: 2-硝基吡啶-4-甲酸甲酯的合成

[0100] 以1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-4-甲酸甲酯作为原料, 其反应步骤如下:

[0101] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-4-甲酸甲酯 (0.140克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 100°C反应;

[0102] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0103] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率95%)。产物的分析数据如下: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51-7.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

[0104] 实施例十四: 2-硝基吡啶-5-甲酸甲酯的合成

[0105] 以1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-5-甲酸甲酯作为原料, 其反应步骤如下:

- [0106] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)咪唑-5-甲酸甲酯 (0.140克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C反应;
- [0107] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;
- [0108] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率88%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.96 (s, 1H), 8.73-8.81 (d, *J* = 30.8 Hz, 2H), 7.69-7.95 (d, *J* = 104.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。
- [0109] 实施例十五: 2-硝基-5-氰基咪唑的合成
- [0110] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氰基咪唑作为原料, 其反应步骤如下:
- [0111] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氰基咪唑 (0.123克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 溴化亚铜(0.0071 g, 0.05 mmol)和1,2-二氯乙烷 (2 mL), 60°C反应;
- [0112] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;
- [0113] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率92%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76-8.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)。
- [0114] 实施例十六: 2, 5-二硝基咪唑的合成
- [0115] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-5-硝基咪唑作为原料, 其反应步骤如下:
- [0116] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-5-硝基咪唑 (0.133克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和水 (2 mL), 70°C反应;
- [0117] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;
- [0118] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率75%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81-8.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)。
- [0119] 实施例十七: 2-硝基-3-甲基咪唑的合成
- [0120] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲基咪唑作为原料, 其反应步骤如下:

[0121] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲基吡啶 (0.118克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol), 和1,4-二氧六环 (2 mL), 空气下70°C反应;

[0122] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0123] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率75%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.21 (s, 1H), 7.51-7.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10-7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H)。

[0124] 实施例十八: 2-硝基-3-甲氧基吡啶的合成

[0125] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲氧基吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0126] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲氧基吡啶 (0.126克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C反应;

[0127] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0128] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率78%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (s, 1H), 7.50-7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09-7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02-7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

[0129] 实施例十九: 2-硝基-3-苯基吡啶的合成

[0130] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-3-苯基吡啶作为原料, 其反应步骤如下:

[0131] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-3-苯基吡啶 (0.149克, 0.5 mmol), 亚硝酸叔丁酯 (0.14 ml, 1.0 mmol), 氯化铜(0.0067 g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环 (2 mL), 70°C反应;

[0132] (2) TLC跟踪反应直至完全结束;

[0133] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4), 得到目标产物 (产率81%)。产物的分析数据如下: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.25 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H)。

[0134] 实施例二十：2-硝基吡啶-3-甲醛的合成

[0135] 以1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-3-甲醛作为原料，其反应步骤如下：

[0136] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-3-甲醛（0.125克，0.5 mmol），亚硝酸叔丁酯（0.14 ml，1.0 mmol）， CuI_2 (0.16g, 0.05 mmol) 和1,4-二氧六环（2 mL），70°C反应；

[0137] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0138] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物（产率83%）。产物的分析数据如下： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.66 (s, 1H), 8.65-8.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.57-7.59 (dd, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.32–7.39 (m, 2H)。

[0139] 实施例二十一：2-硝基吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[0140] 以1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-3-甲酸甲酯作为原料，其反应步骤如下：

[0141] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-3-甲酸甲酯（0.140克，0.5 mmol），亚硝酸叔丁酯（0.14 ml，1.0 mmol），醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)和1,4-二氧六环（2 mL），70°C反应；

[0142] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0143] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物（产率85%）。产物的分析数据如下： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.59 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.41-8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15-8.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.07-8.10 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[0144] 实施例二十二：2-硝基-3-氰基吡啶的合成

[0145] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基吡啶作为原料，其反应步骤如下：

[0146] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基吡啶（0.123克，0.5 mmol），亚硝酸叔丁酯（0.14 ml，1.0 mmol），醋酸铜(0.0091g, 0.05 mmol)，和1,4-二氧六环（2 mL），空气下70°C反应；

[0147] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0148] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物（产率83%）。产物的分析数据如下： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

12.86 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11-8.13 (dd, $J = 8.8$, 1.9 Hz, 1H), 7.87-7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

[0149] 实施例二十三：2-硝基-3-氰基-6-氯吡啶的合成

[0150] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-氯吡啶为原料，其反应步骤如下：

[0151] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-氯吡啶（2.8克，10 mmol），亚硝酸叔丁酯（2.8 ml，20 mmol），醋酸铜(0.182g, 1.0 mmol)，和1,4-二氧六环（40 mL），70°C反应；

[0152] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0153] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物（1.86克，产率84%）。产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.87 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.8$, 1.9 Hz, 1H)。

[0154] 以2-硝基-3-氰基-6-氯吡啶为原料制备2-氨基-3-氰基-6-氯吡啶，其反应步骤如下：

[0155] (1) 在反应瓶中加入2-硝基-3-氰基-6-氯吡啶（1.86克），95%乙醇（15毫升），三氯化铁/活性碳（0.10克）和水合肼（1.5毫升），70°C反应；

[0156] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0157] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物（1.50克，产率93%）。产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.83 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.3$, 1.9 Hz, 1H)。

[0158] 实施例二十四：2-硝基-3-氰基-6-羟基吡啶的合成

[0159] 以1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-羟基吡啶为原料，其反应步骤如下：

[0160] (1) 在反应瓶中加入1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-羟基吡啶（2.62克，10.0 mmol），亚硝酸叔丁酯（2.8 ml，20.0 mmol），醋酸铜(0.182g, 1.0 mmol)，和1,4-二氧六环（40 mL），70°C反应；

[0161] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0162] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标

产物（1.73克，产率85%）。产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H).

[0163] 以2-硝基-3-氰基-6-羟基吡啶的合成作为原料制备2-氨基-3-氰基-6-羟基吡啶，其反应步骤如下：

[0164] (1) 在反应瓶中加入2-硝基-3-氰基-6-羟基吡啶（1.73克），95%乙醇（15毫升），三氯化铁/活性碳（0.10克）和水合肼（1.5毫升），70°C反应；

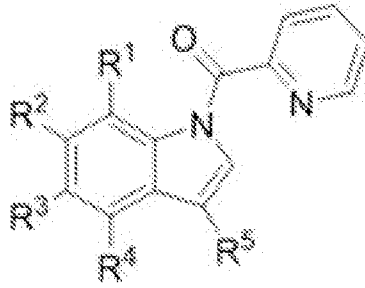
[0165] (2) TLC跟踪反应直至完全结束；

[0166] (3) 反应结束后得到的粗产物经柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:4)，得到目标产物（1.40克，产率95%）。产物的分析数据如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H)。

[0167] 本发明公开了一种制备2-硝基吡啶衍生物的方法，从2-硝基吡啶出发，经还原可一步合成2-氨基吡啶衍生物；该合成方法路线短，底物适用范围广，产率高，适合于工业化生产。

权利要求书

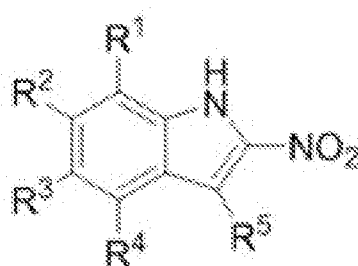
[权利要求 1] 一种制备2-硝基吡啶衍生物的方法，其特征在于，包括以下步骤：将吡啶甲酰基吡啶衍生物、亚硝酸叔丁酯、铜催化剂溶于溶剂中，于室温 $\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下反应，获得2-硝基吡啶衍生物；
所述吡啶甲酰基吡啶衍生物如下列化学结构通式所示：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的选择采取以下方案之一：

- (1) R^1 为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时， R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都为氢；
- (2) R^2 为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时， R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都为氢；
- (3) R^3 为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时， R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 都为氢；
- (4) R^4 为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 都为氢；
- (5) R^5 为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酯基或甲酸甲酯基中的一种时， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为氢；

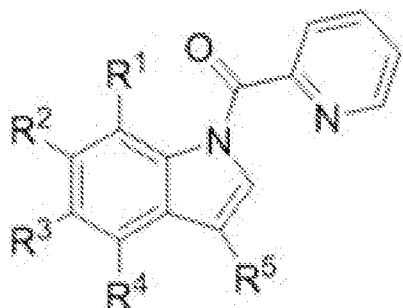
所述2-硝基吡啶衍生物的结构通式为：



所述铜催化剂的化学式为 CuX_n ，其中X为Cl、Br、I、CN、 $(\text{OAc})_2$ 中的一种；n为1或2。

- [权利要求 2] 根据权利要求1所述2-硝基吡啶衍生物的制备方法，其特征在于：按摩尔比，吡啶甲酰基吡啶衍生物:亚硝酸叔丁酯:铜催化剂为1: (1~3) : (0.05~0.15) 。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述2-硝基吡啶衍生物的制备方法，其特征在于：反应结束后对产物进行柱层析分离提纯处理。
- [权利要求 4] 根据权利要求1所述2-硝基吡啶衍生物的制备方法，其特征在于：所述溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、水、1,2-二氯乙烷，甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环中的一种。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述2-硝基吡啶衍生物的制备方法，其特征在于：所述吡啶甲酰基吡啶衍生物选自1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-6-甲基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-7-甲基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-甲氧基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-苄氧基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-4-氟吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氟吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氯吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-6-氯吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-4-溴吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-溴吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-4-甲酸甲酯、1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-5-甲酸甲酯、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-氰基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-5-硝基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-甲氧基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-苯基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-3-甲醛、1-(吡啶-2-甲酰基)吡啶-3-甲酸甲酯、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基吡啶、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-氯、1-(吡啶-2-甲酰基)-3-氰基-6-羟基吡啶中的一种。
- [权利要求 6] 根据权利要求1所述2-硝基吡啶衍生物的制备方法，其特征在于：利用薄层层析色谱跟踪反应直至完全结束。
- [权利要求 7] 根据权利要求1所述2-硝基吡啶衍生物的制备方法，其特征在于：所述反应在空气中进行。
- [权利要求 8] 铜催化剂在制备2-硝基吡啶衍生物中的应用。

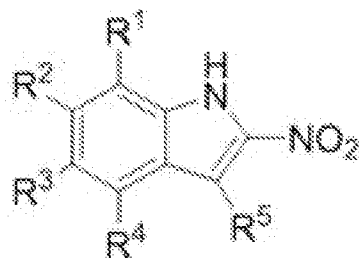
[权利要求 9] 根据权利要求8所述的应用, 其特征在于, 制备2-硝基吡啉衍生物的方法包括以下步骤: 将吡啶甲酰基吡啉衍生物、亚硝酸叔丁酯、铜催化剂溶于溶剂中, 于室温~100°C下反应, 获得2-硝基吡啉衍生物
所述吡啶甲酰基吡啉衍生物如下列化学结构通式所示:



其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的选择采取以下方案之一:

- (1) R¹为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时, R²、R³、R⁴和R⁵都为氢;
- (2) R²为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时, R¹、R³、R⁴和R⁵都为氢;
- (3) R³为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时, R¹、R²、R⁴和R⁵都为氢;
- (4) R⁴为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲酸甲酯基或硝基中的一种时, R¹、R²、R³和R⁵都为氢;
- (5) R⁵为甲基、甲氧基、氟、氯、溴、氰基、甲醛基或甲酸甲酯基中的一种时, R¹、R²、R³和R⁴都为氢;

所述2-硝基吡啉衍生物的化学结构通式为:



所述铜催化剂的化学式为 CuX_n ，其中X为Cl、Br、I、CN、 $(\text{OAc})_2$ 中的一种；n为1或2。

[权利要求 10] 根据权利要求1的制备方法制备的2-硝基吡啉衍生物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/117543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/30(2006.01)i; C07D 209/36(2006.01)i; C07D 209/42(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 209/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN; CNABS; CNKI: 铜, 硝基吡啶, 亚硝酸叔丁酯, nitro+, indole, butyl+, nitrite, copper, cupric

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 108689907 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 23 October 2018 (2018-10-23) entire document, particularly claims 1-10	1-10
PX	CN 108440496 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 24 August 2018 (2018-08-24) entire document	1-10
X	KIDWAI, M. et al. "Nitration of Nitrogen Heterocycles Using Microwaves" <i>Indian Journal of Chemistry</i> , Vol. vol. 36B, 30 November 1997 (1997-11-30), pp. 1071-1073	8, 10
A	JONES, A.W. et al. "The Nitration of Some 4, 6-Dimethoxyindoles" <i>Tetrahedron</i> , Vol. vol. 60, 31 December 2004 (2004-12-31), pp. 10779-10786	1-7, 9
A	CN 105601555 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 25 May 2016 (2016-05-25) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2019

Date of mailing of the international search report

30 January 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/117543

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108689907	A	23 October 2018	None			
CN	108440496	A	24 August 2018	None			
CN	105601555	A	25 May 2016	CN	105601555	B	31 July 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/117543

A. 主题的分类

C07D 209/30(2006.01)i; C07D 209/36(2006.01)i; C07D 209/42(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 209/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

VEN;CNABS;CNKI:铜, 硝基吡啶, 亚硝酸叔丁酯, nitro+, indole, butyl+, nitrite, copper, cupric

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 108689907 A (苏州大学) 2018年 10月 23日 (2018 - 10 - 23) 全文, 尤其是权利要求1-10	1-10
PX	CN 108440496 A (苏州大学) 2018年 8月 24日 (2018 - 08 - 24) 全文	1-10
X	Mazaahir Kidwai等. "Nitration of nitrogen heterocycles using microwaves" Indian Journal of Chemistry, 第36B卷, 1997年 11月 30日 (1997 - 11 - 30), 第1071-1073页	8, 10
A	Ashley W. Jones等. "The nitration of some 4, 6-dimethoxyindoles" Tetrahedron, 第60卷, 2004年 12月 31日 (2004 - 12 - 31), 第10779-10786页	1-7, 9
A	CN 105601555 A (苏州大学) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 1月 14日

国际检索报告邮寄日期

2019年 1月 30日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

赵凤阁

电话号码 62086334

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/117543

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	108689907	A	2018年 10月 23日	无	
CN	108440496	A	2018年 8月 24日	无	
CN	105601555	A	2016年 5月 25日	CN 105601555 B	2018年 7月 31日