

# (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  
2012年3月1日 (01.03.2012)

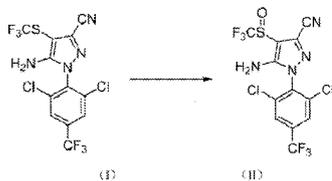
PCT

(10) 国际公布号  
WO 2012/024920 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 231/44 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/071577
- (22) 国际申请日: 2011年3月7日 (07.03.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201010263034.1 2010年8月25日 (25.08.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京颖新泰康国际贸易有限公司 (NUTRICHEM INTERNATIONAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 赵永长 (ZHAO, Yongchang) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。于慧梅 (YU, Huimei) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。宋蕾 (SONG, Lei) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。朱笑坤 (ZHU, Xiaokun) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。陈建伟 (CHEN, Jianwei) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。王文军 (WANG, Wenjun) [CN/CN]; 中国北京市海淀区西小口路66号D-1楼, Beijing 100192 (CN)。
- (74) 代理人: 北京润平知识产权代理有限公司 (RUNPING & PARTNERS); 中国北京市海淀区北四环西路9号银谷大厦515室, Beijing 100190 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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))。  
— 包括经修改的权利要求及声明(条约第19条(1))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 5-AMINO-3-CYANO-1-(2,6-DICHLORO-4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-4-TRIFLUOROMETHYLSULFINYLPIRAZOLE

(54) 发明名称: 一种制备5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的方法



(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole (Fipronil) (II). This method comprises oxidating 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylthiopyrazole (formula (I)) used as a material by a solid oxidant in an acidic medium, recovering the reaction medium and obtaining Fipronil.

(57) 摘要:

公开了一种制备5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑(氟虫腴)(II)的方法。该方法包括以5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基硫基吡唑式(I)为原料,在酸性介质中,使用固体氧化剂进行氧化,在回收反应介质后,得到氟虫腴。



WO 2012/024920 A1

## 一种制备 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的方法

### 技术领域

5 本发明涉及一种制备 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的方法。

### 背景技术

10 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑，商品名为锐劲特，通用名氟虫腓，是法国罗纳-普朗克公司于 1987-1989 年研制开发的苯基吡唑类杀虫剂。

15 氟虫腓结构新颖，作用机理独特，其机理主要是以  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体为靶标控制氯化物代谢，具有触杀、胃毒和中度内吸作用，对鳞翅目、蝇类和鞘翅目等一系列害虫具有很高的杀虫活性。而且具有与现有杀虫剂无交互抗性、使用安全等多个优点。该药剂可施于土壤，也可叶面喷雾：施于土壤能有效防治玉米根叶甲、金针虫和地老虎；叶面喷洒时，对小菜蛾、菜粉蝶、稻蓟马等均有高水平防效，且持效期长。

20 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲硫基吡唑是制备氟虫腓的重要中间体，将该中间体的三氟甲硫基氧化为三氟甲基亚磺酰基后，即得到氟虫腓。

早期的文献报道中，采用间氯过氧苯甲酸和/或双氧水作氧化剂，二氯甲烷作溶剂，将 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲硫基吡唑氧化成氟虫腓，这种方法的缺点是，所需时间较长，大约需要 2 天，同时使用的间氯过氧苯甲酸相当昂贵，难以进行大规模工业化生产。

25 文献 CN1332730A 公开了采用三氟乙酸作溶剂，双氧水作氧化剂，发现有较好的选择性和收率。但是三氟乙酸溶剂本身相当昂贵，使用时必须回收套用，才能实现真正的工业化生产。然而，实验证明，该方法中三氟乙酸的回收相当困难。

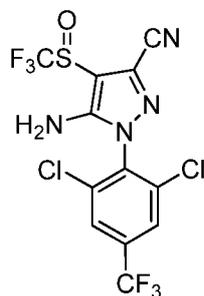
### 发明内容

30 本发明的目的在于克服现有技术溶剂回收困难的缺点，提供一种溶剂回收容易的制备 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的方法。

35 本发明的发明人发现，尽管 CN1332730A 提出了通过加入氯苯，蒸去三氟乙酸的方法来回收三氟乙酸，但由于采用双氧水作氧化剂，不可避免地在反应体系中引入大量的水，三氟乙酸和水容易形成共沸混合物，使得回收的三氟乙酸中含

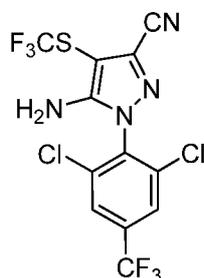
大量的水，再加上三氟乙酸与水互溶，回收的三氟乙酸含水量在 8% 以上。同时，用含水的三氟乙酸作溶剂进行氟虫腴的氧化反应，以及使用双氧水作氧化剂，都会在氧化反应体系中引入大量的水，从而导致反应转化率和选择性较低。因此，难以实现三氟乙酸的循环利用。

- 5 本发明提供了一种 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的制备方法，该 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑具有如下式 (II) 所示的结构：



(II)。

- 10 其中，该 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的制备方法包括在酸性介质中，在氧化反应条件下，使固态氧化剂与式 (I) 所示的化合物接触。

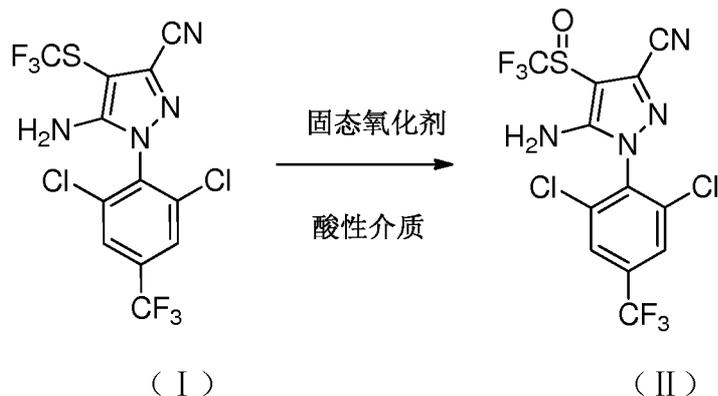


(I)

- 15 本发明采用固态氧化剂代替双氧水做氧化剂，降低了回收的酸性介质（如三氟乙酸）中的含水量，实现了酸性介质（如三氟乙酸）的循环使用，适于进行工业化生产。并且，本发明的方法通过采用固态氧化剂代替双氧水做氧化剂，具有反应条件温和、安全性高的优点。

## 20 具体实施方式

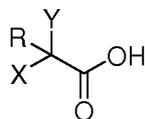
按照本发明，在酸性介质存在下，将下式 (I) 所示的化合物与固态氧化剂接触，回收反应介质，分离得到式 (II) 所示的化合物，反应过程如下式所示：



按照本发明, 所述式 ( I ) 化合物与固态氧化剂的摩尔比可以 1: 0.9-6.0, 优选可以为 1: 1-3, 进一步优选为 1: 1.2-1.7, 更进一步优选为 1: 1.3-1.5。

- 5 按照本发明, 固态氧化剂可以为各种能够将三氟甲硫基氧化为三氟甲基亚磺酰基的常温下成固态的氧化剂, 优选可以包括过硼酸钠、过一硫酸氢钾、过碳酸钠、过氧化钙、过氧化镁中的一种或多种, 进一步优选为过一硫酸氢钾和/或过硼酸钠, 其中过硼酸钠可以为具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠。

10 所述酸性介质可以为液态酸性介质, 可以选自具有如下结构式的有机羧酸中的一种或多种:



R 表示 C<sub>1</sub> 到 C<sub>6</sub> (优选 C<sub>1</sub> 到 C<sub>4</sub>) 的烷基、C<sub>1</sub> 到 C<sub>6</sub> (优选 C<sub>1</sub> 到 C<sub>4</sub>) 的卤代烃基、卤素或者氢, X 和 Y 表示卤素或者氢。更优选 R、X 和 Y 中至少之一为卤素。

- 15 当 R 为卤素或者为氢时, R、X、Y 可以相同, 也可以不同。

所述卤素可以为氟、氯、溴或碘, 优选为氟。

优选情况下, 所述酸性介质可以为三氟乙酸、二氟乙酸、二氯乙酸、一氟二氯乙酸和二氟一氯乙酸中的一种或多种, 进一步优选为三氟乙酸、二氟乙酸和二氟一氯乙酸中的一种或多种。

- 20 本发明人发现, 在使用所述 R、X 和 Y 中的至少一者为氟的酸性介质的同时, 使用具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠作为固态氧化剂, 在降低了回收的酸性介质的含水量的同时, 还降低了玻璃容器的腐蚀。原因可能是因为副产物硼酸钠的存在, 或者也可能是因为反应体系中较低含水量, 抑制了由含氟酸性介质产生少量氢氟酸副产物, 从而减少了对玻璃容器的腐蚀。因此, 本发明优选酸性
- 25 介质为 R、X 和 Y 中的至少一者为氟的酸性介质, 固态氧化剂为水合过硼酸钠。

本发明人还发现, 在使用二氯乙酸为酸性介质时, 与使用含氟酸性介质相比,

降低了玻璃容器的腐蚀。原因可能是因为由含氟酸性介质产生的小量氢氟酸副产物，会对玻璃容器的腐蚀，而使用二氯乙酸由于不存在上述氢氟酸副产物，从而不会对玻璃容器产生腐蚀，由此也可以看出，二氯乙酸与各种固态氧化剂配合使用均不存在玻璃容器腐蚀的问题。因此，本发明也可以优选酸性介质为二氯乙酸。

5 本发明人又发现，在使用硫酸水溶液为酸性介质时，也具有较好的选择性和收率，而且，相比三氟乙酸、二氟乙酸、二氯乙酸、一氟二氯乙酸、二氟一氯乙酸等酸性介质，硫酸水溶液的获得要容易得多，而且价格较为低廉，因此更适于进行工业化生产。因此，所述酸性介质也可以为硫酸水溶液，所述硫酸水溶液的浓度可以为 70-90 重量%，优选可以为 80-88 重量%。

10 按照本发明，所述式 (I) 化合物与酸性介质的重量比可以为 1: 2-10，优选为 1: 3-8，进一步优选为 1: 3.5-5。

按照本发明，将式 (I) 所示的化合物与固态氧化剂的氧化反应条件可以为，在 -10℃ 到 50℃ 下，将式 (I) 化合物加入酸性介质中，待其充分溶解后，加入固态氧化剂，反应温度可以为 -10℃ 到 50℃，优选 5-20℃，进一步优选为 8-12℃。

15 反应时间可以为 1-48 小时，优选为 4-6 小时。

在固体氧化剂的加入过程中，将氧化剂分批加入，更有利于提高反应的选择性。例如，可以分 3-6 批加入固体氧化剂，其中第 1 次的加入与式 (I) 所示的化合物等摩尔的固体氧化剂，剩余量的固体氧化剂可以平均分为 2-5 份。

按照本发明，固态氧化剂与式 (I) 所示的化合物接触后所得混合物可以与还原剂接触，以去除过量的氧化剂。

其中，所述还原剂可以为保险粉、亚硫酸钠、二氧化硫及其它还原剂中的一种或多种，优选为保险粉和/或亚硫酸钠。

其中，所述还原剂的加入方式和加入量以能够恰好去除过量的氧化剂为准，例如可以加入还原剂使得所述混合物恰好不能够让淀粉碘化钾试纸变色为准。

25 按照本发明，当所述酸性介质为上述结构式所示有机羧酸时，可以在去除过量的氧化剂后，减压蒸出酸性介质。

按照本发明，当所述酸性介质为硫酸水溶液时，可以在去除过量的氧化剂后，在 -5℃ 到 5℃ 的温度下，用水稀释去除过量的氧化剂后的反应液，然后过滤得到固体产物，其中，稀释用的水的用量与硫酸水溶液的重量比为 1-3:1。

30 本发明提供的方法还可以包括将减压蒸出酸性介质后的产物进行重结晶。

其中，所述重结晶所用溶剂可以为甲苯、氯苯、乙酸乙酯和碳原子数为 1-4 的醇中的一种或多种。

所述重结晶的方法可以为：先用水清洗减压蒸出酸性介质的固体产物，以去除其中的残余酸和无机盐，再用溶剂加热溶解固体产物直到固体全部溶解，将该澄清溶液缓慢冷却至 0-5℃，然后在 0-5℃ 下保温 2 小时进行重结晶，过滤得晶

体产物。其中，相对于 1 重量份的所述减压蒸出酸性介质后的产物，清洗用的水的用量可以为 0.8-3 重量份，重结晶时所用溶剂的用量可以为 0.2-2 重量份。

本发明由于使用固态氧化剂进行氧化，体系中不存在大量的水，因此与双氧水和三氟乙酸体系相比，更有利与三氟乙酸的回收套用。

5 下面的实施例将对本发明作进一步的说明。需要说明的是，以下实施例只给出了本发明的优选或特定的实施方式，本发明的范围并不局限于以下实施例中。

#### 实施例 1

向 1000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol)，三氟乙酸 500g，搅拌溶解，冷却至 10  
10 °C。将反应体系的温度维持在 10-12°C，一次加入一水过硼酸钠 (NaBO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) 41.9g (0.42mol) 后，反应 6h，气相色谱 (GC) 监测反应进行程度，直至原料转化率大于 98%，分批加入亚硫酸钠以去除氧化物 (每批 0.1g)，以终止反应，亚硫酸钠的加入总量使反应体系恰好不能使淀粉碘化钾试纸变色为准，再搅拌 5  
15 分钟，减压蒸馏回收三氟乙酸，得到含水量小于 1 重量%的三氟乙酸 410g，向蒸除溶剂后的固体中加入 500g 水，搅拌 30min，降温至 0°C 以下，过滤，将过滤所得固体在 300g 氯苯中加热至完全溶解，再缓慢冷却 0-5°C，再保温 2 小时，过滤并干燥，得到白色固体 122g，通过 GC 检测，该白色固体主要成分为 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑，纯度为 95%，收率为 93%。采用上述 1000ml 反应瓶重复上述实验 10 次，发现该反应瓶底部内壁  
20 仍然非常光滑，没有磨痕和发毛现象，说明反应瓶没有发生明显的腐蚀作用。

#### 对比例 1

向 1000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol)，三氟乙酸 500g，搅拌溶解，冷却至 10  
25 °C。将反应体系的温度维持在 10-12°C，缓慢滴加 49.9g (浓度为 30%，0.44mol) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，时间控制在 2h；保持温度在 10-12°C 搅拌 5h，GC 监测反应完成程度，直至原料转化率大于 98%；加入氯苯 350g，减压共沸蒸馏回收三氟乙酸、氯苯与水的混合液，分液得到含水量为 8.5%的三氟乙酸 440g，减压共沸蒸馏结束后，  
30 继续减压蒸馏氯苯到无馏分，向蒸除溶剂后的固体中加入 500g 水，搅拌 30min，降温至 0°C 以下，过滤，将过滤所得固体在浓度为 95 重量%的乙醇水溶液中加热至完全溶解，再缓慢冷却 0-5°C，再保温 2 小时，再过滤得到白色固体，烘干得到固体产物 112.5g 白色固体，提供 GC 检测，该白色固体主要成分为备 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑，纯度 94%，收率  
35 86%。采用上述 1000ml 反应瓶重复上述实验 10 次，发现该接触反应液的反应瓶

底部不再透明，边缘模糊，说明反应体系对玻璃有一定腐蚀作用。

## 实施例 2

向 1000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol)，三氟乙酸 500g，搅拌溶解，冷却至 10℃。将反应体系的温度维持在 10-12℃，先加入 29.95g 一水合过硼酸钠 (NaBO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) (0.3mol)，保温搅拌 3 小时，再将 12.8g (0.13mol) 一水合过硼酸钠平均分成 4 份，分 4 次加入。再保温反应 3h，GC 监测反应进行程度，直至原料转化率大于 98%，分批加入亚硫酸钠以去除氧化物，(每批 0.1g)，以终止反应。亚硫酸钠的加入总量使反应体系恰好不能使淀粉碘化钾试纸变色为准，再搅拌 5 分钟，减压蒸馏回收三氟乙酸，得到含水量小于 1 重量%的三氟乙酸 415g，向蒸除溶剂后的固体中加入 500g 水，搅拌 30min，降温至 0℃以下，过滤，将过滤所得固体在 120g 甲醇中加热至完全溶解，再缓慢冷却至 0-5℃，再保温 2 小时，过滤并干燥，得到白色固体 119g，通过 GC 检测，该白色固体主要成分为 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑，纯度 96%，收率 91%。采用上述 1000ml 反应瓶重复上述实验 10 次，发现该反应瓶底部内壁仍然非常光滑，没有磨痕和发毛现象，说明反应瓶没有发生明显的腐蚀作用。

## 实施例 3

向 1000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol)，三氟乙酸 500g，搅拌溶解，冷却至 10℃。在 3 小时内平均分 5 次加入 64.7g 四水合过硼酸钠(NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O)(0.42mol)。将反应体系的温度维持在 10-12℃，再保温反应 3h，GC 监测反应完成程度，直至原料转化率大于 99%，分批加入亚硫酸钠以去除氧化物 (每批 0.1g)，以终止反应。控制亚硫酸钠加入的批次或总量，以使反应体系恰好不能使淀粉碘化钾试纸变色为准，再搅拌 5 分钟，减压蒸馏回收三氟乙酸，得到含水量少于 1 重量%的三氟乙酸 405g，向蒸除溶剂后的固体中加入 500g 水，搅拌 30min，降温至 0℃以下，过滤，将过滤所得固体在 250g 的浓度为 95 重量%的乙醇水溶液中加热至完全溶解，再缓慢冷却至 0-5℃，再保温 2 小时，过滤并干燥，得到白色固体 124.5g，通过 GC 检测，该白色固体主要成分为 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑，纯度 97%，收率 94%。

采用上述 1000ml 反应瓶重复上述实验 10 次，发现该反应瓶底部内壁仍然非常光滑，没有磨痕和发毛现象，说明反应瓶没有发生明显的腐蚀作用。

## 实施例 4

向 1000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol), 二氯乙酸 ( $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$ ) 500g, 搅拌溶解, 冷却至  $10^\circ\text{C}$ 。在 3 小时内平均分 4 次加入过一硫酸氢钾 (5  $2\text{K}_2\text{SO}_5\cdot\text{KHSO}_4\cdot\text{K}_2\text{SO}_4$ ) 240g (0.39mol)。将反应体系的温度维持在  $10\text{-}12^\circ\text{C}$ , 再保温反应 5h, GC 监测反应完成程度, 直至原料转化率大于 98%, 分批加入亚硫酸钠以去除氧化物 (每批 0.1g), 以终止反应。控制亚硫酸钠加入的批次或总量, 以使反应体系恰好不能使淀粉碘化钾试纸变色为准, 再搅拌 5 分钟, 减压蒸馏回收二氯乙酸, 得到无水二氯乙酸 420g, 向蒸除溶剂后的固体中加入 10  $500\text{g}$  水, 搅拌 30min, 降温至  $0^\circ\text{C}$  以下, 过滤, 将过滤所得固体在 250g 的 95 重量%浓度的乙醇水溶液中加热至完全溶解, 再缓慢冷却至  $0\text{-}5^\circ\text{C}$ , 再保温 2 小时, 过滤并干燥, 得到白色固体 110g, 通过 GC 检测, 该白色固体主要成分为 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑, 纯度 92%, 收率 84%。采用上述 1000ml 反应瓶重复上述实验 10 次, 发现该反应瓶底部内壁仍然 15 非常光滑, 没有磨痕和发毛现象, 说明反应瓶没有发生明显的腐蚀作用。

## 实施例 5

向 1000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol), 一氟二氯乙酸 100g 和氯乙酸 20 ( $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ ) 500g 的混合液, 搅拌到溶解, 冷却至  $10^\circ\text{C}$ 。一次加入过碳酸钠 ( $2\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$ ) 114.24g (0.42mol)。将反应体系的温度维持在  $10\text{-}12^\circ\text{C}$ , 再保温反应 6h, GC 监测反应完成程度, 直至原料转化率大于 98%, 分批加入亚硫酸钠以去除氧化物 (每批 0.1g), 以终止反应。控制亚硫酸钠加入的批次或总量, 以使反应体系恰好不能使淀粉碘化钾试纸变色为准, 再搅拌 5 分钟, 减压蒸馏回收得到含水量少于 2 重量%三氟乙酸和氯乙酸的混合溶剂 430g, 向蒸除溶剂后的 25 固体中加入 500g 水, 搅拌 30min, 降温至  $0^\circ\text{C}$  以下, 过滤, 将过滤所得固体在 250g 的浓度为 95 重量%乙醇水溶液中加热至完全溶解, 再缓慢冷却至  $0\text{-}5^\circ\text{C}$ , 再保温 2 小时, 过滤并干燥, 得到白色固体 117g, 通过 GC 检测, 该白色固体主要成分为 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑, 30 纯度 96%, 收率 89.2%。采用上述 1000ml 反应瓶重复上述实验 10 次, 发现接触反应液的反应瓶底部不再透明, 边缘模糊, 说明反应体系对玻璃有一定腐蚀作用。

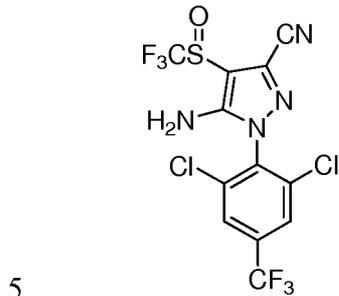
## 实施例 6

向 2000ml 反应瓶中依次加入 5-(氨基-3 氰基-1-(2,6-二氯-4 三氟甲基苯胺苯基)-4-三氟甲硫基吡唑 126.3g (0.3mol), 浓度为 80 重量%的硫酸 900g, 搅拌到 35

溶解，冷却至 10℃。一次加入一水过硼酸钠 ( $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) 41.9g (0.42mol)。  
将反应体系的温度维持在 10-12℃，再保温反应 6h，GC 监测反应完成程度，直至原料转化率大于 98%，通入  $\text{SO}_2$  气体以去除氧化物，以终止反应。控制  $\text{SO}_2$  气体通入的总量，以使反应体系恰好不能使淀粉碘化钾试纸变色为准，再搅拌 5  
5 分钟，将反应瓶置于冰水浴中，向反应液滴加入 1800g 水，在反应液温度降至 0℃后过滤，得到白色固体 110g，通过 GC 检测，该白色固体主要成分为 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑，纯度 91%，收率 84%。

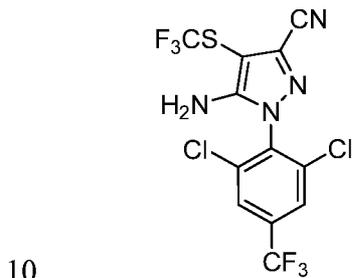
## 权利要求书

1、一种制备下式(II)所示的5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的方法，



(II)

其特征在于，该5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的制备方法包括在酸性介质中，在氧化反应条件下，使用固态氧化剂与式(I)所示的化合物接触，



(I)。

2、根据权利要求1所述的方法，其中，所述式(I)化合物与固态氧化剂的摩尔比为1: 0.9-6.0。

15

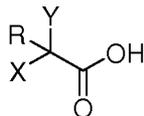
3、根据权利要求1或2所述的方法，其中，所述固态氧化剂为过硼酸钠、过一硫酸氢钾、过碳酸钠、过氧化钙、过氧化镁中的一种或多种。

4、根据权利要求3所述的方法，其中，所述过硼酸钠为具有1个或者4个结晶水的水合过硼酸钠。

20

5、根据权利要求1所述的方法，其中，酸性介质与式(I)化合物的重量比为2-10: 1。

6、根据权利要求 1 或 5 所述的方法，其中，所述酸性介质选自具有如下结构式的有机羧酸中的一种或多种：



5 其中，R 表示 C1 到 C6 的烷基、C1 到 C6 的卤代烃基、卤素或者氢，X 和 Y 各自表示卤素或者氢。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其中，所述酸性介质为三氟乙酸、二氟乙酸、二氯乙酸、一氟二氯乙酸和二氟一氯乙酸中的一种或多种。

10 8、根据权利要求 6 所述的方法，其中，所述 R、X 和 Y 为氟，所述固态氧化剂为具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠。

9、根据权利要求 1 或 5 所述的方法，其中，所述酸性介质为硫酸水溶液，所述硫酸水溶液的浓度为 70-90 重量%。

15

10、根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述氧化反应条件包括，反应温度为 -10℃ 到 50℃，反应时间为 1-48 小时。

11、根据权利要求 6 所述的方法，其中，该方法还包括将固态氧化剂与式(I) 20 所示的化合物接触后所得混合物与还原剂接触，然后减压蒸出酸性介质。

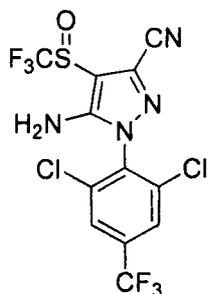
12、根据权利要求 11 所述的方法，其中，所述还原剂为保险粉、亚硫酸钠和二氧化硫中的一种或多种。

25 13、根据权利要求 11 所述的方法，其中，该方法还包括将减压蒸出酸性介质后的产物进行重结晶，所述重结晶所用溶剂为甲苯、氯苯、乙酸乙酯和碳原子数为 1-4 的醇中的一种或多种。

## 经修改的权利要求

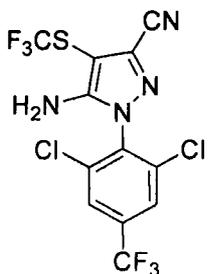
国际局收到日：2011年7月18日(18.07.2011)

1、一种制备下式 (II) 所示的 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的方法，



(II)

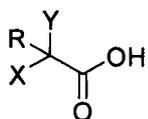
其特征在于，该 5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑的制备方法包括在酸性介质中，在氧化反应条件下，使用固态氧化剂与式 (I) 所示的化合物接触，



(I)；

所述固态氧化剂为具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠；

所述酸性介质选自具有如下结构式的有机羧酸中的一种或多种：



其中，R 表示 C<sub>1</sub> 到 C<sub>6</sub> 的烷基、C<sub>1</sub> 到 C<sub>6</sub> 的卤代烃基、卤素或者氢，X 和 Y 各自表示卤素或者氢；所述 R、X 和 Y 中的至少一者为氟。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述式 (I) 化合物与固态氧化剂的摩尔比为 1：0.9-6.0。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其中，酸性介质与式 (I) 化合物的重量比为 2-10：1。

4、根据权利要求 1-3 中任意一项所述的方法，其中，所述 R、X 和 Y 为氟，所述固态氧化剂为具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠。

5、根据权利要求 1-3 中任意一项所述的方法，其中，所述氧化反应条件包括，反应温度为-10°C 到 50°C，反应时间为 1-48 小时。

6、根据权利要求 1-3 中任意一项所述的方法，其中，该方法还包括将固态氧化剂与式 (I) 所示的化合物接触后所得混合物与还原剂接触，然后减压蒸出酸性介质。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其中，所述还原剂为保险粉、亚硫酸钠和二氧化硫中的一种或多种。

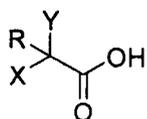
8、根据权利要求 6 或 7 所述的方法，其中，该方法还包括将减压蒸出酸性介质后的产物进行重结晶，所述重结晶所用溶剂为甲苯、氯苯、乙酸乙酯和碳原子数为 1-4 的醇中的一种或多种。

## 根据 PCT 条约第 19 (1) 条修改的声明

根据 PCT 条约第 19 条的规定对原始提交的权利要求书进行如下修改：

1、根据原权利要求 3 和 4 的记载，在权利要求 1 中增加如下技术特征“所述固态氧化剂为具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠”。

2、根据原权利要求 6 和 7 以及说明书第 3 页第 20-25 行的记载，在权利要求 1 中进一步增加如下技术特征“所述酸性介质选自具有如下结构式的有机羧酸中的一种或多种：



其中，R 表示 C<sub>1</sub> 到 C<sub>6</sub> 的烷基、C<sub>1</sub> 到 C<sub>6</sub> 的卤代烃基、卤素或者氢，X 和 Y 各自表示卤素或者氢；所述 R、X 和 Y 中的至少一者为氟。

3、删除原权利要求 3、4、6 和 7，并调整其它权利要求的编号和引用关系。

修改后的文件请见权利要求替换页。

基于修改后的权利要求，提出如下意见陈述：

1、由于对比文件 D1、D2 和 D3 均未公开使用含氟的有机羧酸和水合过硼酸钠的技术方案，因此修改后的权利要求 1-8 具有新颖性。

2、修改后的权利要求 1-8 具有创造性，理由如下：

D3 作为最接近的现有技术，其公开了：使化合物 A 在 TFA 中，和氧化剂(oxone)进行氧化反应制备化合物 B 的方法，其中，所述氧化剂为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Tf<sub>2</sub>O、亚环己基二过氧化氢、硝酸铈铵/溴酸钠，四氯金(III)酸水合物存在下的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 或过硫酸氢钾。

修改后的权利要求 1 和 D3 的区别在于，使用具有 1 个或者 4 个结晶水的水合过硼酸钠作为氧化剂。

上述区别特征要解决的技术问题是：如何在降低回收的酸性介质的含水量的同时，还降低玻璃容器的腐蚀。

对比文件 D1、D2 和 D3 没有公开特定酸性介质与过硼酸钠或水合过硼酸钠的组合使用能够具有降低玻璃容器腐蚀的功能，因此上述区别特征对本领域技术人员是非显而易见的，因而具有突出的实质性特点。

此外，根据说明书中实施例 1-3 和 6 与实施例 5 之间的对比，可以看出使用水合过硼酸钠为固态氧化剂，相比其它固态过氧化剂（如过碳酸钠（本领域技术人员可以预期过硫酸氢钾与过碳酸钠具有相同的使用效果）），能够达到在降低回收的酸性介质的含水量的同时，还降低玻璃容器的腐蚀的效果。该效果是本领域技术人员无法预期的，因此具有显著的进步。

修改后的权利要求 1 具有突出的实质性特点和显著的进步，因此具有创造性。

由于修改后的权利要求 1 具有创造性，其从属权利要求 2-8 也具有创造性。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/071577

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 231/44 (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)

IPC: C07D

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)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS; REGISTRY; CASREACT  
Fipronil, pyrazole, structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN101955460A (BEIJING NUTRICHEM LAB CO. LTD.), 26 January 2011 (26.01.2011), see the whole document, especially claims 1-13, examples	1-13
X	CN101544607A (SINOCHEM NINGBO CHEMICALS CO. LTD.), 30 September 2009 (30.09.2009), see the whole document, especially claims 1-7, examples 1-4, the scheme on page 3 of the description	1-13
X	CN101250158A (HUNAN RES. INST. OF CHEMICAL IND.), 27 August 2008 (27.08.2008), see the whole document, especially claims 1-6, examples 2-5, the scheme on page 2 of the description	1-13
X	WO2009077853A1 (VETOQUINOL et al), 25 June 2009 (25.06.2009), see the whole document, especially claims 1-16, examples 4 and 8, paragraph 0067	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search

04 May 2011(04.05.2011)

Date of mailing of the international search report

**16 Jun. 2011 (16.06.2011)**

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

LI Jie

Telephone No. (86-10)62084368

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2011/071577
--

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101955460A	26.01.2011	None	
CN101544607A	30.09.2009	None	
CN101250158A	27.08.2008	None	
WO2009077853A	25.06.2009	CA2709751A	25.06.2009
		AU2008337227A	25.06.2009
		FR2925493A	26.06.2009
		EP2231616A	29.09.2010
		MX2010006822A	02.12.2010
		KR20100130586A	13.12.2010
		CN101970413A	09.02.2011
		US2011034530A	10.02.2011
		JP2011507828T	10.03.2011



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2011/071577**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101955460A	26.01.2011	无	
CN101544607A	30.09.2009	无	
CN101250158A	27.08.2008	无	
WO2009077853A	25.06.2009	CA2709751A	25.06.2009
		AU2008337227A	25.06.2009
		FR2925493A	26.06.2009
		EP2231616A	29.09.2010
		MX2010006822A	02.12.2010
		KR20100130586A	13.12.2010
		CN101970413A	09.02.2011
		US2011034530A	10.02.2011
		JP2011507828T	10.03.2011