

(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
2016 年 12 月 22 日 (22.12.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/202254 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 231/12 (2006.01) C07C 225/14 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) C07C 49/255 (2006.01)
C07D 251/30 (2006.01) C07D 295/125 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/085814

(22) 国际申请日: 2016 年 6 月 15 日 (15.06.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510346308.6 2015 年 6 月 19 日 (19.06.2015) CN
201510348921.1 2015 年 6 月 19 日 (19.06.2015) CN

(71) 申请人: 浙江永太科技股份有限公司 (ZHEJIANG YONGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省浙江省化学原料药基地临海园区东海第五大道 1 号, Zhejiang 317016 (CN)。

(72) 发明人: 邵鸿鸣 (SHAO, Hongming); 中国浙江省浙江省化学原料药基地临海园区东海第五大道 1 号, Zhejiang 317016 (CN)。何人宝 (HE, Renbao); 中国浙江省浙江省化学原料药基地临海园区东海第五大道 1 号, Zhejiang 317016 (CN)。金逸中 (JIN, Yizhong); 中国浙江省浙江省化学原料药基地临海园区东海第五大道 1 号, Zhejiang 317016 (CN)。王雷 (WANG, Lei); 中国浙江省浙江省化学原料药基地临海园区东海第五大道 1 号, Zhejiang 317016 (CN)。

(74) 代理人: 北京精金石专利代理事务所 (普通合伙) (JJS PATENT ATTORNEYS); 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 3 号楼 2 单元 18D 刘晔, Beijing 100086 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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。

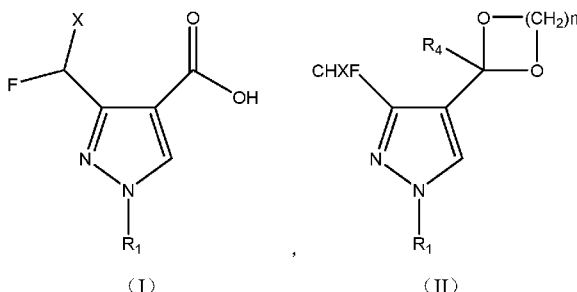
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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 PYRAZOLECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE, AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种用于制备吡唑甲酸衍生物的方法及其中间体



(57) Abstract: Provided are a preparation method for synthesizing a pyrazolecarboxylic acid derivative of the following formula (I), which is suitable for industrial production, and an intermediate as shown by the following formula (II). The method is high in reaction yield in each step, low in waste gas and waste water and low in cost, and requires no special reaction equipment.

(57) 摘要: 一种适宜于工业化生产的合成下式 (I) 的吡唑甲酸衍生物的制备方法以及下式 (II) 所示的中间体, 该方法各步反应收率高, 废气、废水少且成本低, 无需特殊反应设备。

一种用于制备吡唑甲酸衍生物的方法及其中间体

技术领域

本发明涉及一种用于制备吡唑甲酸衍生物的方法及其中间体。

背景技术

吡唑甲酸衍生物，如 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸是用于制备农药杀菌剂的关键中间体。

文献 JP-2000-044541 报道，在碱存在下，相应的取代吡唑与羧酸二烷基酯如硫酸二甲酯，硫酸二乙酯进行 N-甲基化，得 N-取代吡唑，再经一系列反应得到吡唑甲酸衍生物。但是硫酸二烷基酯由于其毒性，大工厂上难以大规模应用。

中国专利 CN101044116A 采用磷酸三烷基酯代替剧毒的硫酸二烷基酯，但是需要在高温 180-200℃ 下，反应 18-24 小时，且后处理产生大量废水，不符合环保要求。

JACS, 73,3684 (1951) 描述，将 4,4-二氟-3-氧丁酸乙酯与原甲酸三乙酯和醋酐反应制备 (2-乙氧基亚甲基)-4,4-二氟甲基乙酰乙酸乙酯，再与胍衍生物反应得到 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯，再经水解得到。但是所用的 4,4-二氟-3-氧丁酸乙酯价格昂贵且收率低于 70%。

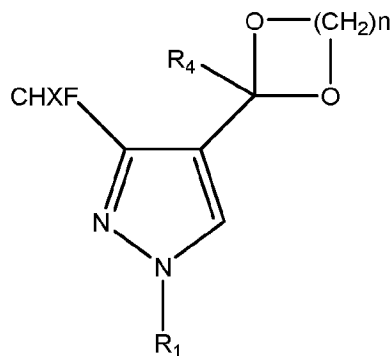
如上现有工艺均存在使用毒性原料、废物难以处理导致污染环境等问题。

发明内容

针对现有技术中存在的上述问题，本发明所要解决的技术问题是提供一种简单经济环保的吡唑甲酸衍生物的制备方法，该方法采用新的中间体，各步反应收率高，废气，废水少且成本低，无需特殊反应设备。

根据本发明，上述目的通过如下实施方案实现。

根据本发明的一个实施方案，本发明提供了一种下式 (II) 化合物，



(II)

其中

R₁ 选自甲基或乙基，优选甲基；

R₄ 为氢或甲基，优选甲基；

n 为 0-4，优选 0 或 1；

X 为 F、Cl 或 CF₃，优选 F。

根据本发明的一个实施方案，R₁ 为甲基，R₄ 为甲基，n 为 1，X 为 F。

根据本发明的一个实施方案，R₁ 为乙基，R₄ 为氢，n 为 1，X 为 F。

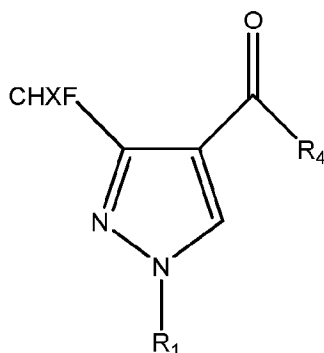
根据本发明的一个实施方案，R₁ 为甲基，R₄ 为氢，n 为 1，X 为 F。

根据本发明的一个实施方案，R₁ 为甲基，R₄ 为甲基，n 为 0，X 为 F。

根据本发明的一个实施方案，R₁ 为乙基，R₄ 为氢，n 为 0，X 为 F。

根据本发明的一个实施方案，R₁ 为甲基，R₄ 为氢，n 为 0，X 为 F。

根据本发明的一个实施方案，式（II）化合物中 $n=0$ 时，式（II）化合物结构如下所示：



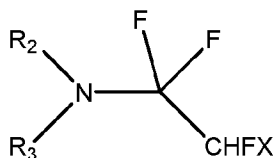
(II)

此时， R_1 选自甲基或乙基，优选甲基； R_4 为氢或甲基，优选甲基。

5 根据本发明的一个实施方案，本发明提供了前述式（II）化合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：

（1）在路易斯酸的存在下，将式（III）的 α -氟胺与式（IV）的乙烯衍生物反应，生成式（V）的 *vinamidinium* 盐（即 1,5-二氮杂戊二烯盐），

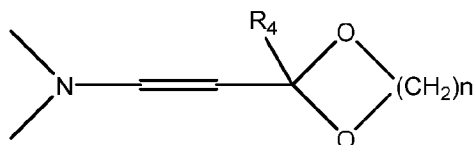
式（III）的 α -氟胺如下所示：



(III)

其中 X 的定义如前所述， R_2 和 R_3 独立地选自 C_1 - C_4 烷基，优选甲基；

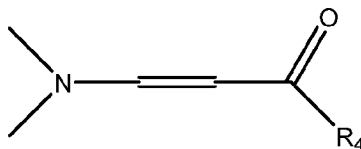
式（IV）的乙烯衍生物如下所示：



(IV)

其中 R_4 为氢或甲基，优选甲基， n 为 0-4，优选 0 或 1；

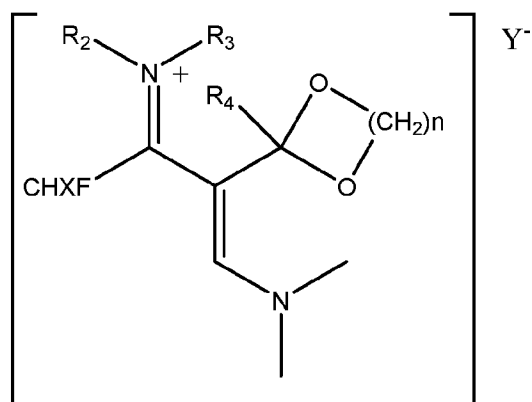
并且其中当 $n=0$ 时，式（IV）的乙烯衍生物如下所示：



(IV)

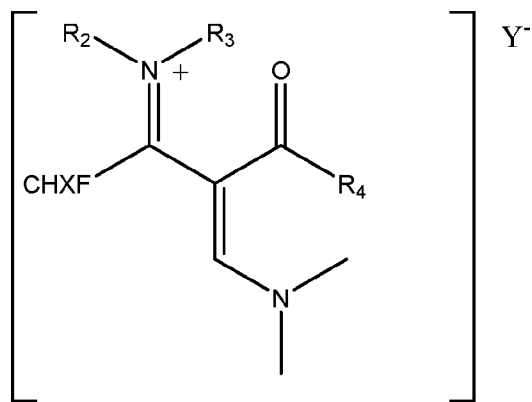
20 其中 R_4 为氢或甲基。

式（V）的 1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示：



(V)

其中 n 、 R_2 和 R_3 、 R_4 的定义如前所述， Y^- 为阴离子，所述阴离子选自 $[BF_4]^-$ 、 $[AlCl_3F]^-$ 、 $[AlF_4]^-$ 、 $[ZnCl_2F]^-$ 、 $[SbF_6]^-$ 、 $[SnCl_4F]^-$ 、 $[BiCl_3F]^-$ 、 $[GaCl_3F]^-$ 和 $[SiCl_4F]^-$ 。来自相应的路易斯酸。
并且其中当 $n=0$ 时，式 (V) 的 1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示：

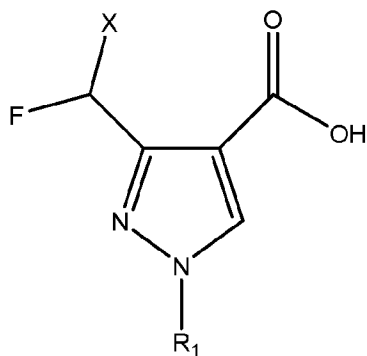


(V)

R_2 、 R_3 、 R_4 和 Y^- 的定义如前所述。

(2) 式 (V) 的 1,5-二氮杂戊二烯盐与肼反应，得到式 (II) 的化合物。

根据本发明的一个实施方案，本发明提供了一种以下式 (I) 化合物的制备方法，



(I)

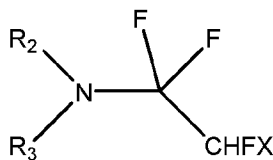
其中 R_1 选自甲基或乙基，优选甲基；

X 为 F、Cl 或 CF_3 ，优选 F；

所述方法包括以下步骤：

(1) 在路易斯酸的存在下，将式 (III) 的 α -氟胺与式 (IV) 的乙烯衍生物反应，生成式 (V) 的 vinamidinium 盐（即 1,5-二氮杂戊二烯盐），

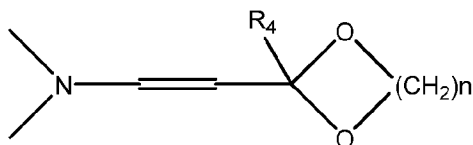
式(III)的 α -氟胺如下所示:



(III)

其中 X 的定义如前所述, R_2 和 R_3 独立地选自 C_1 - C_4 烷基, 优选甲基;

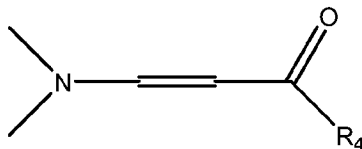
式(IV)的乙烯衍生物如下所示:



(IV)

其中 R_4 为氢或甲基, 优选甲基, n 为 0-4, 优选 0 或 1;

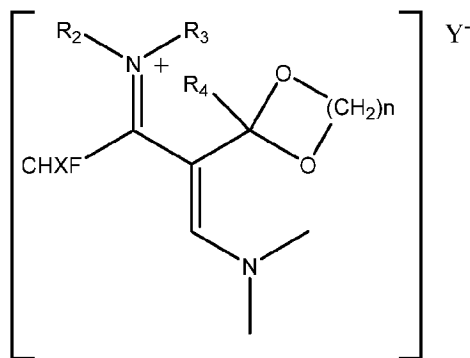
并且其中当 $n=0$ 时, 式(IV)的乙烯衍生物如下所示:



(IV)

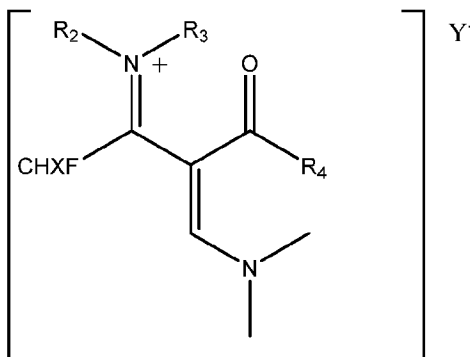
其中 R_4 为氢或甲基, 优选甲基。

式(V)的 1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示:



(V)

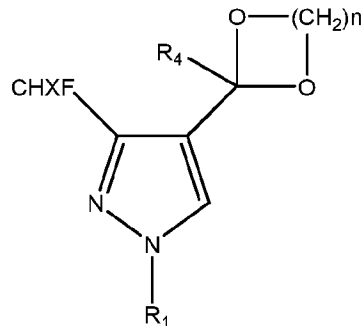
其中 n 、 R_2 和 R_3 、 R_4 的定义如前所述, Y^- 为阴离子, 所述阴离子选自 $[BF_4]^-$ 、 $[AlCl_3F]^-$ 、 $[AlF_4]^-$ 、 $[ZnCl_2F]^-$ 、 $[SbF_6]^-$ 、 $[SnCl_4F]^-$ 、 $[BiCl_3F]^-$ 、 $[GaCl_3F]^-$ 和 $[SiCl_4F]^-$ 。来自相应的路易斯酸。并且其中当 $n=0$ 时, 式(V)的 1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示:



(V)

其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 Y 的定义如前所述。

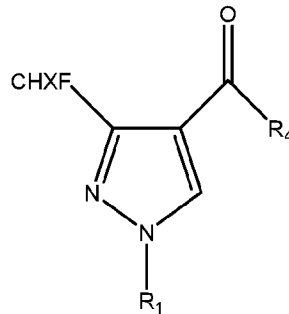
(2) 式 (V) 的 1,5-二氮杂戊二烯盐与肼反应, 得到式 (II) 的化合物, 式 (II) 的化合物如下所示:



(II)

其中 X 、 n 、 R_1 和 R_4 的定义如前所述;

并且其中, $n=0$ 时, 式 (II) 化合物结构如下所示:



(II)

其中 X 、 R_1 和 R_4 的定义如前所述;

(3) $n=1-4$ 的式 (II) 的化合物经过水解和氧化, 或者 $n=0$ 的式 (II) 的化合物经过氧化, 得到式 (I) 的化合物。

根据本发明的一个实施方案, 步骤 (1) 中路易斯酸选自 BF_3 、 $AlCl_3$ 、 AlF_3 、 $ZnCl_2$ 、 PF_5 、 SbF_5 、 $SnCl_4$ 、 $BiCl_3$ 、 $GaCl_3$ 、 $SiCl_4$ 的化合物, 优选 BF_3 。

根据本发明的一个实施方案, 步骤 (1) 中反应温度可在 $-20^\circ C$ 至 $60^\circ C$, 优选 $-10^\circ C$ 至 $40^\circ C$, 更优选 $0^\circ C$ 至 $30^\circ C$ 。由于经济原因, 步骤 (1) 中反应优选在室温下实施。

根据本发明的一个实施方案, 步骤 (1) 中使用的 α -氟胺选自 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲基胺、1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二乙基胺、1,1,2-三氟-2-(三氟甲基)乙基-N,N-二甲基胺、1,1,2-三氟-2-(三氟甲基)乙基-N,N-二乙基胺、1,1,2-三氟-2-氯代乙基-N,N-二甲基胺和 1,1,2-三氟-2-氯代乙基-N,N-二乙基胺, 所述 α -氟胺优选 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲基胺和 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二乙基胺, 并且特别优选 1,1,2,2-四氟乙基-N,N-二甲基胺。

路易斯酸的使用量无需特别限定, 根据本发明的一个实施方案, 步骤 (1) 中路易斯酸与 α -氟胺的摩尔比在 1:1 至 10:1 之间, 优选 1:1 至 5:1, 更优选 1:1 至 1.3:1 之间。 α -氟胺与乙烯衍生物的比例在 1:10 至 10:1 之间, 优选 1:5 至 5:1 之间, 更优选 1.3:1 至 1:1.3 之间。

根据本发明的一个实施方案, 前述方法步骤 (2) 在溶剂的存在下进行反应。合适的溶剂例如选自脂肪族的和芳香族的烃, 例如正己烷、环己烷、苯或甲苯。被氟和氯原子取代的脂肪族的和芳香族的烃, 例如二氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、氟代苯、氯代苯或二氯代苯。还可使用醚作为溶剂, 合适的醚例如二乙醚、二苯醚、甲基叔丁基醚、异丙基乙基醚、二噁烷、二甘醇二甲醚、二甲基乙二醇或 THF。还可使用腈作为溶剂, 合适的腈例如

甲基胍、丁胍或苯胍。所述溶剂优选选自乙醚、乙腈、二氯甲烷和四氢呋喃，尤其优选乙腈或四氢呋喃。

根据本发明的一个实施方案，步骤（2）中使用的胍为甲基胍或乙基胍，优选甲基胍。

根据本发明的一个实施方案，步骤（2）中式（V）的 1,5-二氮杂戊二烯盐与前述胍的摩尔比在 1:10 至 10:1 之间，优选 1:5 至 5:1 之间，更优选 1.3:1 至 1:1.3 之间。

根据本发明的一个实施方案，步骤（2）中反应温度可在 -20℃ 至 60℃，优选 -10℃ 至 40℃，更优选 0℃-30℃。由于经济原因，步骤（2）中反应优选在室温下实施。

根据本发明的一个实施方案，步骤（3）中式（II）的水解反应在溶剂的存在下进行，水解反应使用的溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃等与水的混合液，或使用单一的水作为溶剂，优选使用水作溶剂。

根据本发明的一个实施方案，水解反应可在碱性或酸性的条件下进行。优选酸性水解，所用的酸可为有机酸或无机酸，优选无机酸。无机酸可为盐酸、硫酸、氢溴酸、磷酸等，优选盐酸或硫酸。水解反应温度可在 30℃ 至 100℃，优选 30℃ 至 70℃，更优选 50℃-60℃。在酸的存在下进行水解时，式（II）化合物与酸的摩尔比可为酸过量，例如式（II）化合物与酸的摩尔比在 1:2 至 1:10 之间，优选 1:3 至 1:5 之间，更优选 1:2 至 1:3 之间。

根据本发明的一个实施方案，氧化反应中使用的氧化剂可为双氧水、次氯酸钠、高锰酸钾、氯酸钠、氯酸钾等，优选双氧水或次氯酸钠。氧化反应中，氧化剂过量使用。

根据本发明的一个实施方案，氧化反应在水解反应相同的溶剂中进行，所述溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃等与水的混合液，或单一的水作溶剂，优选为水作溶剂。

根据本发明的一个实施方案，水解反应和氧化反应连续进行，基于每摩尔式（II）化合物的量，氧化剂的用量为 1:2 至 1:10 摩尔，优选 1:3 至 1:5 摩尔，更优选 1:2 至 1:3 摩尔。氧化反应中，反应温度可在 30℃ 至 100℃，优选 50℃ 至 100℃，更优选 70℃ 至 100℃。

附图说明

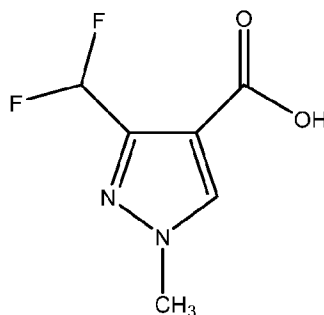
- 图 1: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 2: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的 ^1H NMR 分析图谱。
图 3: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 4: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 5: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 6: 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 7: 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的 ^1H NMR 分析图谱。
图 8: 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 9: 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙酮的 ^1H NMR 分析图谱。
图 10: 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙醛的 ^1H NMR 分析图谱。
图 11: 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙酮的 ^1H NMR 分析图谱。
图 12: 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙醛的 ^1H NMR 分析图谱。
图 13: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 14: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 15: 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 16: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 17: 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。
图 18: 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑的 ^1H NMR 分析图谱。

具体实施方式

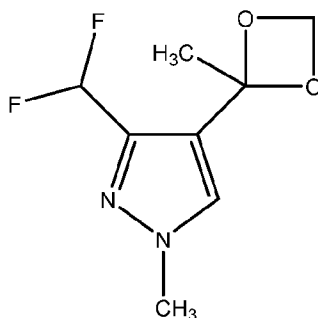
为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，本发明用以下具体实施例进行说明，以下所述仅仅用于解释本发明，并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。

应当指出的是，凡在本发明的精神和原则之内所做的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

实施例 1: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



向设置有搅拌装置和温度计的 1000ml 四口瓶中投入 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺 70g (0.48mol) 和乙腈 300g, 然后在 20℃滴加 BF_3 乙腈溶液 150g (其中相对于使用的 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺, 含有 1.2 当量的 BF_3), 滴加时间为 15-30min, 搅拌 30min。滴加 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯 81.8g (0.58mol), 30min 滴加完毕。20℃下保温反应 2 小时。保温结束后降温至 5℃左右, 滴加甲基胍的乙腈溶液 (其中相对于 1,5-二氮杂戊二烯盐, 含有 1.1 当量的胍), 30min 左右滴加完毕。慢慢升温至 20℃, 保温反应 2 小时。所得反应液 60℃以下减压蒸馏回收乙腈。加入 50-60℃热水 250g。慢慢搅拌, 降温至 0℃, 析出结晶, 析晶时间为 1-2 小时。抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 75g, 纯度 HPLC 99.3%, 收率 93.3% (以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑。



并且产物的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 204.07 (100.0%), 205.07 (9.4%)。

元素分析: C, 47.06; H, 4.94; F, 18.61; N, 13.72; O, 15.67。

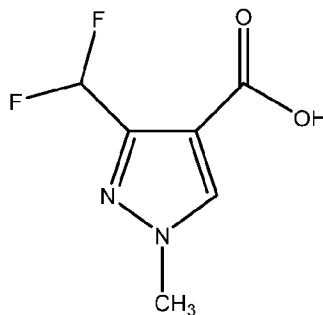
向设置有搅拌装置和温度计的 2000ml 四口瓶中投入前述化合物 (II) 75g, 水 300g, 30% 盐酸 100g (0.82mol), 升温至 50-60℃水解反应 5h, 滴加 10% 次氯酸钠溶液 480g (0.65mol), 升温至 100℃, 回流反应 5h, 慢慢降温至 10℃, 析晶 2h, 抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 57.70g, 纯度 HPLC 99.5% 收率 91.3% (以化合物 II 计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

最终产物的元素分析和质谱分析结果如下:

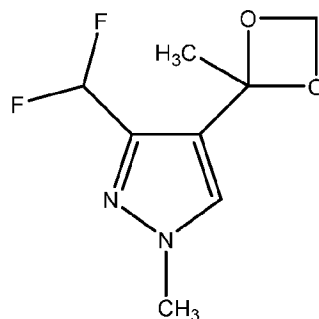
质谱分析: m/z : 176.04 (100.0%), 177.04 (7.3%)。

元素分析: C, 40.92; H, 3.43; F, 21.57; N, 15.91; O, 18.17。

实施例 2: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



- 向设置有搅拌装置和温度计的 1000ml 四口瓶中投入 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺 73g (0.50mol), 乙腈 300g。0℃下滴加 BF_3 乙腈溶液 180g (其中相对于使用的 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺, 含有 1.3 当量的 BF_3), 滴加时间为 15-30min。常温搅拌 30min。滴加 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯 78g(0.55mol), 30min 滴加完毕。30℃下保温反应 2 小时。保温结束后降温至 5℃左右。滴加甲基胍的乙腈溶液 (其中相对于 1,5-二氮杂戊二烯盐, 含有 1.1 当量的胍), 30min 左右滴加完毕。慢慢升温至 30℃, 保温反应 2 小时。所得反应液 60℃以下减压蒸馏回收乙腈。加入 50-60℃热水 250g。慢慢搅拌, 降温至 0℃, 析出结晶, 析晶时间为 1-2 小时。抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 74.3g, 纯度 HPLC 99.1% 收率 91.6% (以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑。

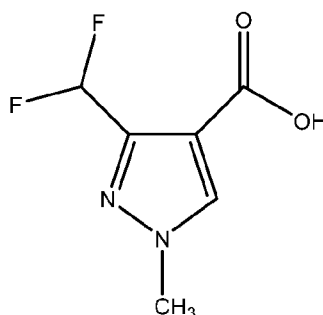


并且 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下: 质谱: m/z : 204.07 (100.0%), 205.07 (9.4%)。

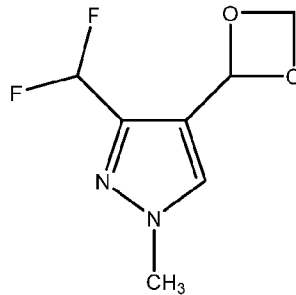
- 元素分析: C, 47.06; H, 4.94; F, 18.61; N, 13.72; O, 15.67。

- 向设置有搅拌装置和温度计的 1000ml 四口瓶中投入 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑 74.3g, 水 300g, 30%盐酸 90g(0.74mol), 升温至 50-60℃, 水解反应 5h, 滴加 30%双氧水 80g(0.70mol), 升温至 100℃, 回流反应 5h, 慢慢降温至 10℃, 析晶 2h, 抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 60g, 纯度 HPLC 99.5% 收率 95.2% (以化合物 II 计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 3: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



除了使用 0.58mol 的 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯代替实施例 1 中的 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯以外, 重复实施例 1 中制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 90.0%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑。



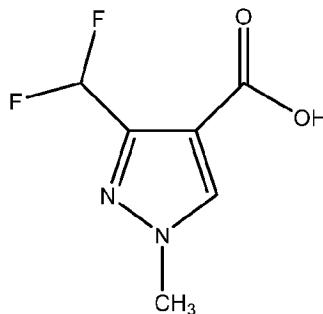
并且产物的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 190.06 (100.0%), 191.06 (7.7%)。

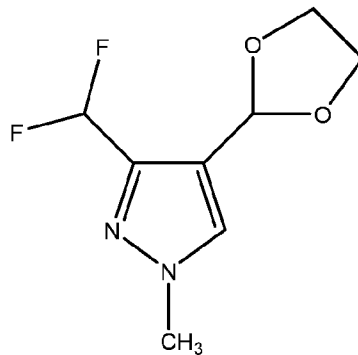
元素分析: C, 44.22; H, 4.24; F, 19.98; N, 14.73; O, 16.83。

以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 1 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 91.0%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 4: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



除了使用 0.58mol 的 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧戊烷-2-基)-乙烯代替实施例 1 中的 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯以外, 重复实施例 1 中制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 90.4%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑。



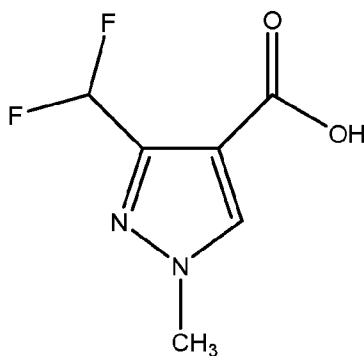
并且产物的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 204.07 (100.0%), 205.07 (9.4%)。

元素分析: C, 47.06; H, 4.94; F, 18.61; N, 13.72; O, 15.67。

以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 1 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 91.4%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

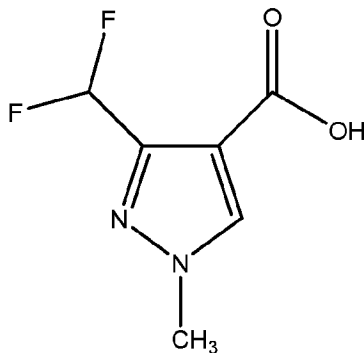
实施例 5: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



向设置有搅拌装置和温度计的 2000ml 四口瓶中投入 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺 150g(1.03mol), 四氢呋喃 800g。然后在 0℃下滴加 BF_3 四氢呋喃溶液 350g (其中相对于使用的 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺, 含有 1.3 当量的 BF_3), 滴加时间为 15-30min。常温搅拌 30min。再滴加 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧戊烷-2-基)-乙烯 175g(1.13mol), 30min 滴加完毕。0℃下保温反应 2 小时。保温结束后升温至 5℃左右, 滴加甲基胍的四氢呋喃溶液 (其中相对于 1,5-二氮杂戊二烯盐, 含有 1.3 当量的胍), 30min 左右滴加完毕。慢慢升温至 20℃, 保温反应 2 小时。所得反应液 60℃以下减压蒸馏回收四氢呋喃。尽量蒸干四氢呋喃。加入 50-60℃热水 500g。慢慢搅拌, 降温至 0℃, 析出结晶。0℃左右析晶 1-2 小时。抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 150g, 纯度 HPLC 99.5% 收率 91.6% (以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑。

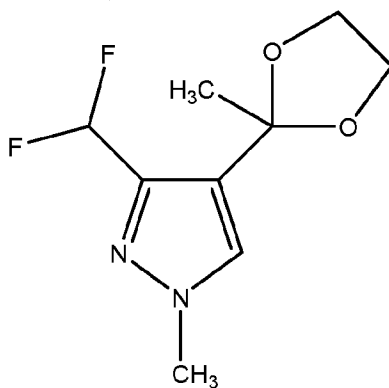
于 2000ml 四口瓶中安装搅拌, 温度计。投入化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑 150g, 水 600g, 30%盐酸 150g(1.23mol), 升温至 50-60℃, 水解反应 5h, 滴加 30%双氧水 150g(1.32mol), 升温至 100℃, 回流反应 5h, 慢慢降温至 10℃, 析晶 2h, 抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 120g, 纯度 HPLC 99.2% 收率 93.2% (以化合物 II 计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 6: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



向设置有搅拌装置和温度计的 2000ml 四口瓶中投入 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺

145g(1.0mol), 四氢呋喃 700g, 然后在 0℃下滴加 BF_3 四氢呋喃溶液 350g (其中相对于使用的 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺, 含有 1.3 当量的 BF_3), 滴加时间为 15-30min。常温搅拌 30min。再滴加 N,N-二甲基-2-(2-甲基 1,3-二氧戊烷-2-基)-乙烯 185g(1.20mol), 30min 滴加完毕。0℃下保温反应 2 小时。保温结束后升温至 5℃左右。开始滴加甲基胍的四氢呋喃溶液 (其中相对于 1,5-二氮杂戊二烯盐, 含有 1.3 当量的胍), 30min 左右滴加完毕。慢慢升温至 20℃, 保温反应 2 小时。所得反应液 60℃以下减压蒸馏回收四氢呋喃。尽量蒸干四氢呋喃。加入 50-60℃热水 500g。慢慢搅拌, 降温至 0℃, 析出结晶。0℃左右析晶 1-2 小时。抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 155g, 纯度 HPLC 99.5% 收率 93.6% (以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑。



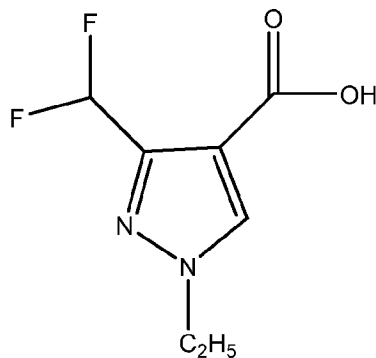
并且产物的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 218.09 (100.0%), 219.09 (9.9%)。

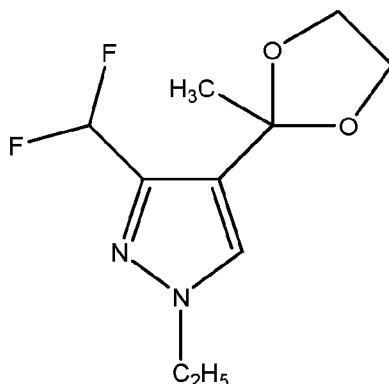
元素分析: C, 49.54; H, 5.54; F, 17.41; N, 12.84; O, 14.66。

向设置有搅拌装置和温度计的 3000ml 四口瓶中投入 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑 135g, 水 500g, 30%盐酸 180g(1.32mol), 升温至 50-60℃, 水解反应 5h, 滴加 10%次氯酸钠溶液 900g(1.21mol), 升温至 100℃, 回流反应 5h, 慢慢降温至 10℃, 析晶 2h, 抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 118g, 纯度 HPLC 99.3% 收率 91.8% (以化合物 II 计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 7: 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



除了用乙基胍的四氢呋喃溶液代替甲基胍的四氢呋喃溶液之外, 重复实施例 6 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 90.9%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 232.10 (100.0%), 233.11 (11.1%)。

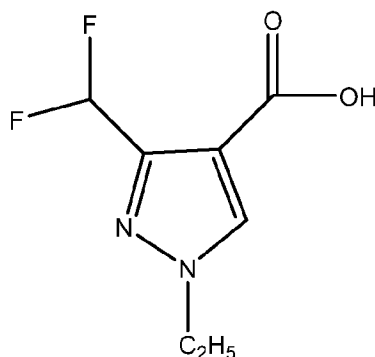
5 元素分析: C, 51.72; H, 6.08; F, 16.36; N, 12.06; O, 13.78。

以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 6 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 91.5%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸。最终产物的元素分析和质谱分析结果如下:

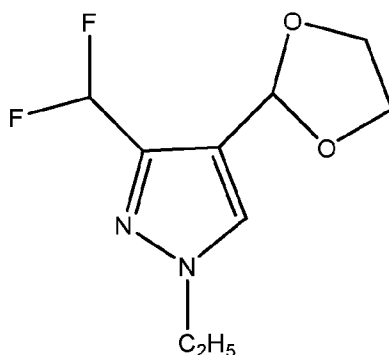
质谱分析: m/z : 190.06 (100.0%), 191.06 (7.7%)。

元素分析: C, 44.22; H, 4.24; F, 19.98; N, 14.73; O, 16.83。

实施例 8: 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



15 除了用乙基胍的四氢呋喃溶液代替甲基胍的四氢呋喃溶液之外, 重复实施例 5 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲胺计算摩尔收率, 收率为 90.6%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



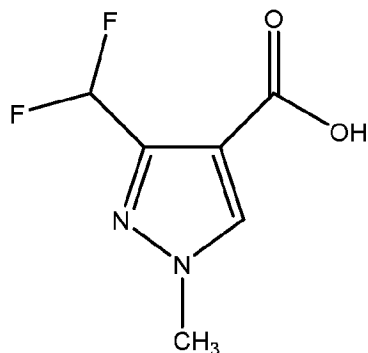
3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

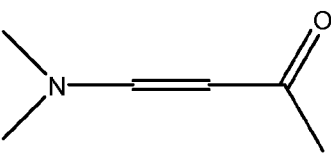
质谱分析: m/z : 218.09 (100.0%), 219.09 (9.9%)。

元素分析: C, 49.54; H, 5.54; F, 17.41; N, 12.84; O, 14.66。

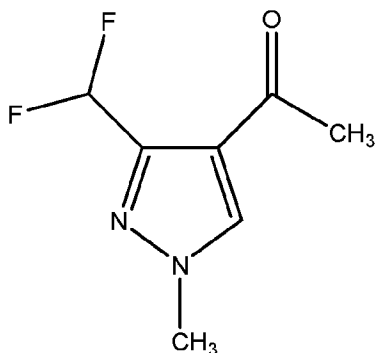
- 5 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 5 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑基准, 计算摩尔收率, 收率为 91.2%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 9: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



- 10 若 $n=0$, R_4 =甲基, 则 (IV) 为 , 即 N,N-二甲胺基丙烯酮。

- 向设置有搅拌装置和温度计的 1000ml 四口瓶中投入 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺 73g (0.5mol) 和乙腈 300g, 然后在 20℃滴加 BF_3 乙腈溶液 160g (其中相对于使用的 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺, 含有 1.2 当量的 BF_3), 滴加时间为 15-30min, 搅拌 30min。滴加 N,N-二甲胺基丙烯酮 73.5 g(0.65mol), 30min 滴加完毕。20℃下保温反应 2 小时。保温结束后降温至 5℃左右, 滴加甲基肼的乙腈溶液 (其中相对于 1,5-二氮杂戊二烯盐, 含有 1.2 当量的肼), 30min 左右滴加完毕。慢慢升温至 20℃, 保温反应 2 小时。所得反应液 60℃以下减压蒸馏回收乙腈。加入 50-60℃热水 250g。慢慢搅拌, 降温至 0℃, 析出结晶, 析晶时间为 1-2 小时。抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 72g, 纯度 HPLC 99.3%, 收率 90.3% (以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率)。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙酮。



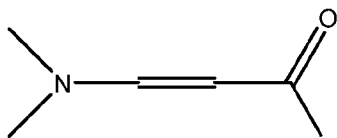
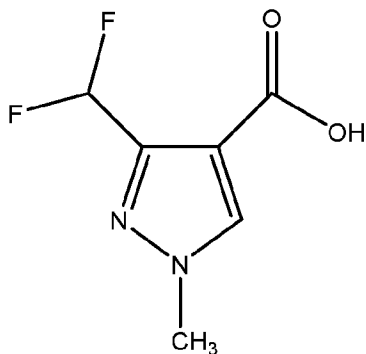
3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙酮的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 174.06 (100.0%), 175.06 (8.3%)。

元素分析: C, 48.28; H, 4.63; F, 21.82; N, 16.09; O, 9.19。

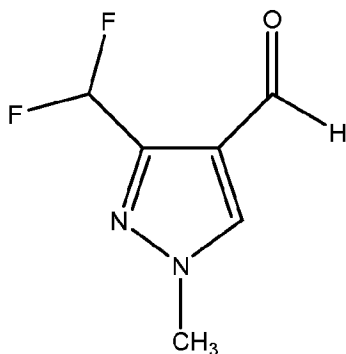
向设置有搅拌装置和温度计的 2000ml 四口瓶中投入前述化合物 (II) 72g, 滴加 10% 次氯酸钠溶液 500g(0.67mol), 升温至 100℃, 回流反应 5h, 慢慢降温至 10℃, 析晶 2h, 抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 56g, 纯度 HPLC 99.5%, 收率 91.3% (以化合物 II 计算摩尔收率)。所得产物进行 ¹H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 10: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成



若 $n=0, R_4=\text{氢}$, 则 (IV) 为 $\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 即 N,N-二甲胺基丙烯醛

向设置有搅拌装置和温度计的 2000ml 四口瓶中投入 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺 145g(1.0mol)和乙腈 700g, 然后在 20℃滴加 BF_3 乙腈溶液 1650g(其中相对于使用的 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺, 含有 1.3 当量的 BF_3), 滴加时间为 15-30min, 搅拌 30min。滴加 N,N-二甲基胺基丙烯醛 120 g(1.10mol), 30min 滴加完毕。20℃下保温反应 2 小时。保温结束后降温至 5℃左右, 滴加甲基肼的乙腈溶液 (其中相对于 1,5-二氮杂戊二烯盐, 含有 1 当量的肼), 30min 左右滴加完毕。慢慢升温至 20℃, 保温反应 2 小时。所得反应液 60℃以下减压蒸馏回收乙腈。加入 50-60℃热水 600g。慢慢搅拌, 降温至 0℃, 析出结晶, 析晶时间为 1-2 小时。抽滤, 水洗, 抽干。干燥, 得到产物 148g, 纯度 HPLC 99.3%, 收率 92.8% (以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率)。所得产物进行 ¹H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛。



3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙醛的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 160.04 (100.0%), 161.05 (8.3%)。

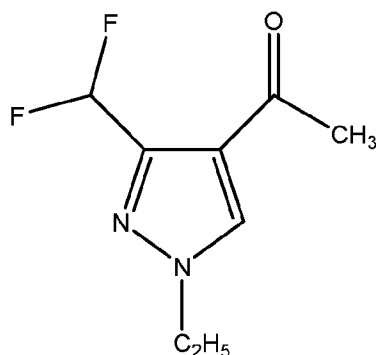
元素分析: C, 45.01; H, 3.78; F, 23.73; N, 17.50; O, 9.99。

向设置有搅拌装置和温度计的 3000ml 四口瓶中投入前述化合物 (II) 148g, 滴加 10% 次氯酸钠溶液 1000g(1.34mol), 升温至 100℃, 回流反应 5h, 慢慢降温至 10℃, 析晶 2h, 抽滤,

水洗，抽干。干燥，得到产物 115g，纯度 HPLC 99.5% 收率 91.3%（以化合物 II 计算摩尔收率）。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析，可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 11：3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

- 5 除了用乙基肼的乙腈溶液代替甲基肼的乙腈溶液之外，重复实施例 9 中制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙酮的过程，并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率，收率为 91.4%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析，可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙酮。



- 10 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙酮的元素分析和质谱分析结果如下：

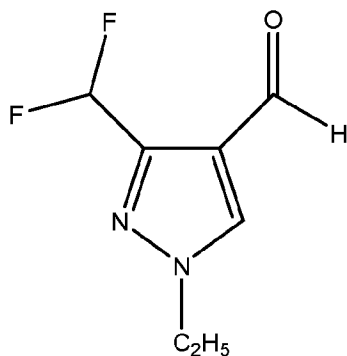
质谱分析：m/z: 188.08 (100.0%), 189.08 (8.8%)。

元素分析：C, 51.06; H, 5.36; F, 20.19; N, 14.89; O, 8.50。

- 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙酮为中间体，重复实施例 9 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程，以 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙酮为基准，计算摩尔收率，
15 收率为 91.5%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析，可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 12：3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

- 除了用乙基肼的乙腈溶液代替甲基肼的乙腈溶液之外，重复实施例 10 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-乙醛的过程，并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率，收率
20 为 92.4%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析，可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛。



3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙醛的元素分析和质谱分析结果如下：

质谱分析：m/z: 1674.06 (100.0%), 175.06 (8.3%)。

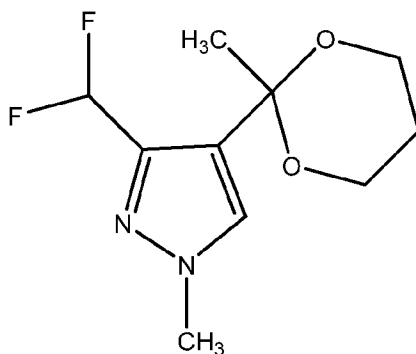
- 25 元素分析：C, 48.28; H, 4.63; F, 21.82; N, 16.09; O, 9.19。

以 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙醛为中间体，重复实施例 10 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程，以 3-(二氟甲基)-1-乙基-1H-吡唑-4-乙醛为基准，计算摩尔收率，收率为 94.1%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析，可以确定所得产品为 3-

二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 13: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

除了使用 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-乙烯代替 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯之外, 重复实施例 2 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 91.9%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

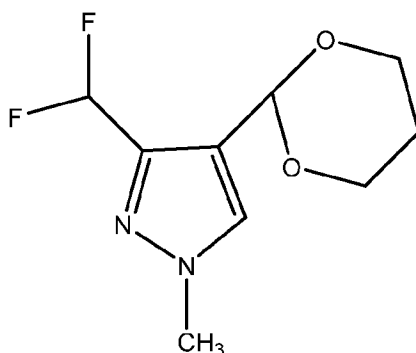
质谱分析: m/z : 232.10 (100.0%), 233.11 (11.1%)。

元素分析: C, 51.72; H, 6.08; F, 16.36; N, 12.06; O, 13.78。

以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 2 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 92.3%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 14: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

除了使用 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧己烷-2-基)-乙烯代替 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧戊烷-2-基)-乙烯之外, 重复实施例 5 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 90.9%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

质谱分析: m/z : 218.09 (100.0%), 219.09 (9.9%)。

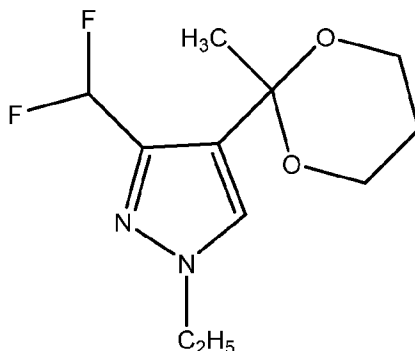
元素分析: C, 49.54; H, 5.54; F, 17.41; N, 12.84; O, 14.66。

以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 5 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑

为基准, 计算摩尔收率, 收率为 91.6%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 15: 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

- 除了使用 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-乙烯代替 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯, 并且使用除了用乙基肼的四氢呋喃溶液代替甲基肼的乙腈溶液之外, 重复实施例 2 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 91.6%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

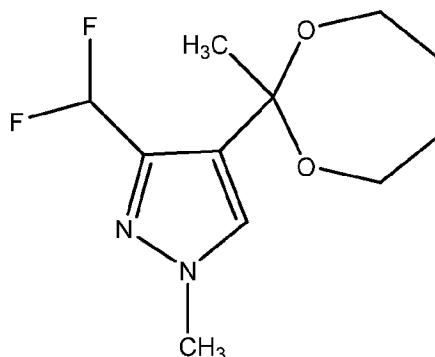
质谱分析: m/z : 246.12 (100.0%), 247.12 (12.9%), 248.12 (1.1%)。

元素分析: C, 53.65; H, 6.55; F, 15.43; N, 11.38; O, 12.99。

- 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 2 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧己烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 92.2%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸。

实施例 16: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

- 除了使用 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-乙烯代替 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯之外, 重复实施例 2 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 91.1%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

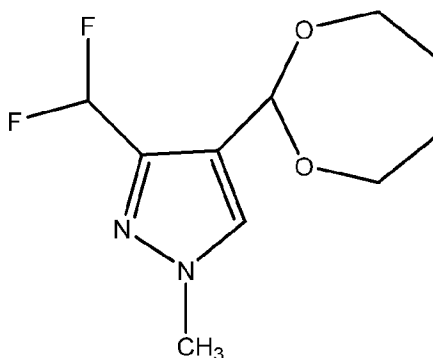
质谱分析: m/z : 246.12 (100.0%), 247.12 (12.9%), 248.12 (1.1%)。

元素分析: C, 53.65; H, 6.55; F, 15.43; N, 11.38; O, 12.99。

以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 2 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 92.0%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

5 实施例 17: 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

除了使用 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧庚烷-2-基)-乙烯代替 N,N-二甲基-2-(1,3-二氧戊烷-2-基)-乙烯之外, 重复实施例 5 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧戊烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 90.8%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

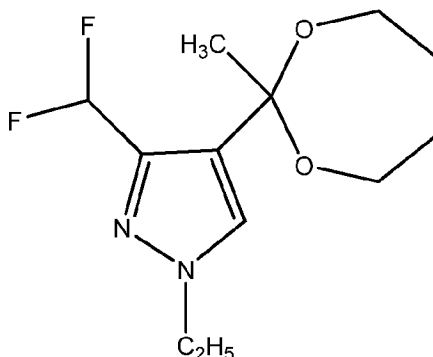
质谱分析: m/z : 232.10 (100.0%), 233.11 (11.1%)。

元素分析: C, 51.72; H, 6.08; F, 16.36; N, 12.06; O, 13.78。

15 以 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 5 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 91.5%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸。

20 实施例 18: 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸的合成

除了使用 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-乙烯代替 N,N-二甲基-2-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-乙烯, 并且使用除了用乙基肼的四氢呋喃溶液代替甲基肼的乙腈溶液之外, 重复实施例 2 制备 3-(二氟甲基)-1-甲基-4-(2-甲基-1,3-二氧丁烷-2-基)-1H-吡唑的过程, 并且以 N-1,1,2,2-四氟乙基二甲基胺计算摩尔收率, 收率为 91.7%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑。结构式如下所示:



3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑的元素分析和质谱分析结果如下:

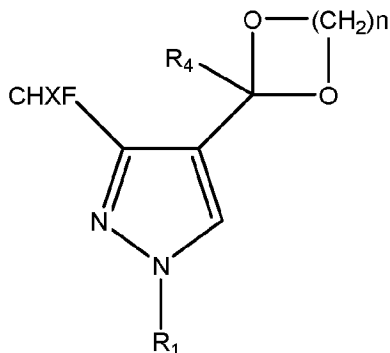
质谱分析: m/z : 260.13 (100.0%), 261.14 (13.3%), 262.14 (1.2%)。

元素分析: C, 55.37; H, 6.97; F, 14.60; N, 10.76; O, 12.29。

- 5 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑为中间体, 重复实施例 2 中制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸的过程, 以 3-(二氟甲基)-1-乙基-4-(2-甲基-1,3-二氧庚烷-2-基)-1H-吡唑为基准, 计算摩尔收率, 收率为 92.1%。所得产物进行 ^1H NMR 分析、元素分析和质谱分析, 可以确定所得产品为 3-二氟甲基-1-乙基-1H-吡唑-4-甲酸。

权利要求

1. 一种式 (II) 化合物,



(II)

其中

R_1 选自甲基或乙基, 优选甲基;

R_4 为氢或甲基, 优选甲基;

n 为 0-4, 优选 0 或 1;

X 为 F、Cl 或 CF_3 , 优选 F。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 为甲基, R_4 为甲基, n 为 1, X 为 F。

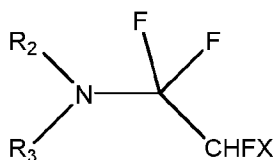
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 为甲基, R_4 为甲基, n 为 0, X 为 F。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 为乙基, R_4 为甲基, n 为 0, X 为 F。

5. 式 (II) 化合物的制备方法, 所述方法包括以下步骤:

(1) 在路易斯酸的存在下, 将式 (III) 的 α -氟胺与式 (IV) 的乙烯衍生物反应, 生成式 (V) 的 vinamidinium 盐 (即 1,5-二氮杂戊二烯盐),

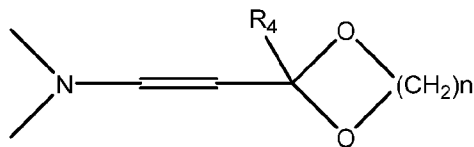
式 (III) 的 α -氟胺如下所示:



(III)

其中 X 的定义如前所述, R_2 和 R_3 独立地选自 C_1 - C_4 烷基, 优选甲基;

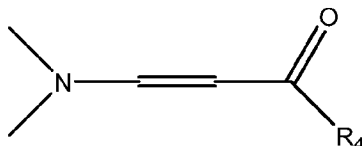
式 (IV) 的乙烯衍生物如下所示:



(IV)

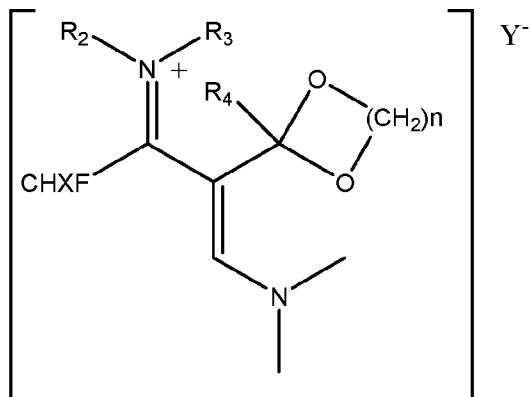
其中 R_4 为氢或甲基, 优选甲基, n 为 0-4, 优选 0 或 1;

并且其中当 $n=0$ 时, 式 (IV) 的乙烯衍生物如下所示:



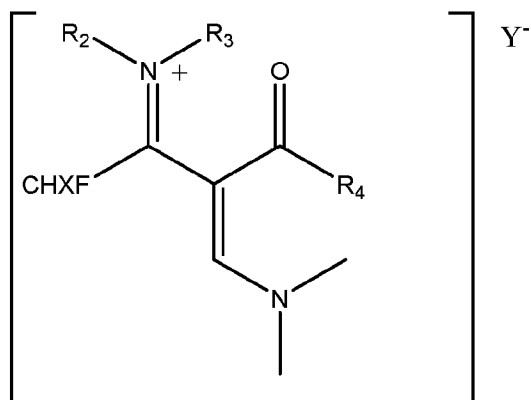
(IV)

式(V)的1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示:



(V)

- 5 其中 n 、 R_2 和 R_3 、 R_4 的定义如前所述, Y^- 为阴离子, 所述阴离子选自 $[BF_4]^-$ 、 $[AlCl_3F]^-$ 、 $[AlF_4]^-$ 、 $[ZnCl_2F]^-$ 、 $[SbF_6]^-$ 、 $[SnCl_4F]^-$ 、 $[BiCl_3F]^-$ 、 $[GaCl_3F]^-$ 和 $[SiCl_4F]^-$, 其来自相应的路易斯酸;

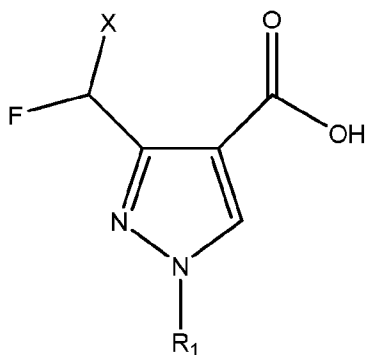
并且其中当 $n=0$ 时, 式(V)的1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示:

(V)

10

(2) 式(V)的1,5-二氮杂戊二烯盐与肼反应, 得到式(II)的化合物。

6. 一种式(I)化合物的制备方法



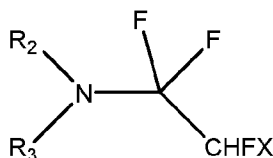
(I)

15

其中 R_1 选自甲基或乙基, 优选甲基; X 为 F 、 Cl 或 CF_3 , 优选 F ,

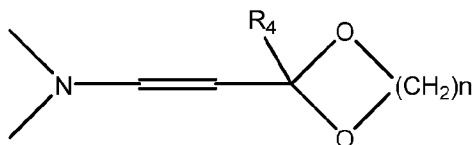
所述方法包括以下步骤:

(1) 在路易斯酸的存在下, 将式 (III) 的 α -氟胺与式 (IV) 的乙烯衍生物反应, 生成式 (V) 的 vinamidinium 盐 (即 1,5-二氮杂戊二烯盐),
式 (III) 的 α -氟胺如下所示:



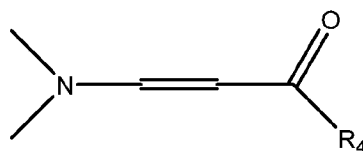
(III)

其中 X 的定义如前所述, R_2 和 R_3 独立地选自 C_1 - C_4 烷基, 优选甲基;
式 (IV) 的乙烯衍生物如下所示:



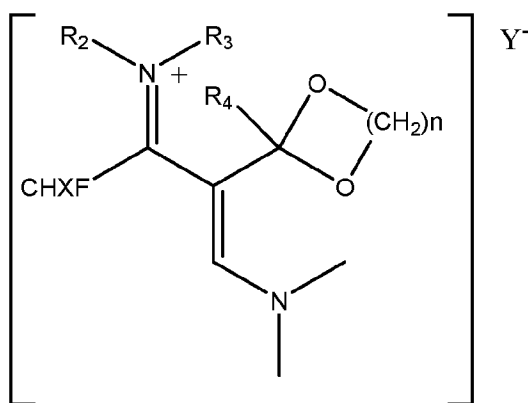
(IV)

其中 R_4 为氢或甲基, 优选甲基, n 为 0-4, 优选 0 或 1;
并且其中当 $n=0$ 时, 式 (IV) 的乙烯衍生物如下所示:



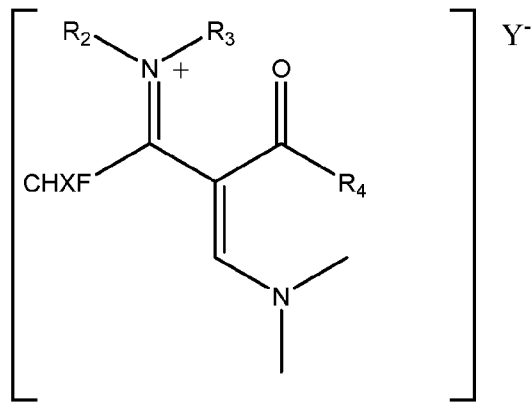
(IV)

式 (V) 的 1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示:



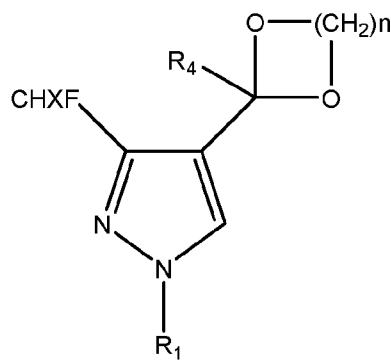
(V)

其中 n 、 R_2 和 R_3 、 R_4 的定义如前所述, Y^- 为阴离子, 所述阴离子选自 $[BF_4]^-$ 、 $[AlCl_3F]^-$ 、 $[AlF_4]^-$ 、 $[ZnCl_2F]^-$ 、 $[SbF_6]^-$ 、 $[SnCl_4F]^-$ 、 $[BiCl_3F]^-$ 、 $[GaCl_3F]^-$ 和 $[SiCl_4F]^-$;
并且其中当 $n=0$ 时, 式 (V) 的 1,5-二氮杂戊二烯盐如下所示:



(V)

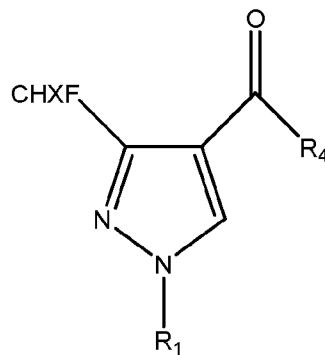
(2) 式 (V) 的 1,5-二氮杂戊二烯盐与肼反应, 得到式 (II) 的化合物, 式 (II) 的化合物如下所示:



(II)

其中 X、n、R₁ 和 R₄ 的定义如前所述;

并且其中, n=0 时, 式 (II) 化合物结构如下所示:



(II);

(3) n=1-4 的式 (II) 的化合物经过水解和氧化, 或者 n=0 的式 (II) 的化合物经过氧化, 得到式 (I) 的化合物。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法, 其特征在于步骤 (1) 中路易斯酸选自 BF₃、AlCl₃、AlF₃、ZnCl₂、PF₅、SbF₅、SnCl₄、BiCl₃、GaCl₃、SiCl₄ 的化合物, 优选 BF₃; 路易斯酸与 α-氟胺的摩尔比在 1:1 至 10:1 之间, 优选 1:1 至 5:1, 更优选 1:1 至 1.3:1 之间。

8. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法, 其特征在于步骤 (1) 和 (2) 中反应温度为 -20℃ 至 60℃, 优选 -10℃ 至 40℃, 更优选 0℃-30℃。

9. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法, 其特征在于步骤 (2) 在溶剂的存在下反应, 其中

溶剂选自乙醚、乙腈、二氯甲烷和四氢呋喃，优选乙腈或四氢呋喃。

10. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于步骤（2）中使用的肼为甲基肼或乙基肼，优选甲基肼。

11. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于步骤（2）中式（V）的 1,5-二氮杂戊二烯盐与肼的摩尔比在 1:10 至 10:1 之间，优选 1:5 至 5:1 之间，更优选 1.3:1 至 1:1.3 之间。

12. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于步骤（3）中式（II）化合物的水解反应在溶剂的存在下进行，所述溶剂选自甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃等与水的混合液，或使用单一的水作为溶剂，优选使用水或四氢呋喃作溶剂。

13. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于步骤（3）中水解反应在酸性条件下进行，所用的酸为为盐酸，硫酸，氢溴酸，磷酸等，优选盐酸或硫酸，式（II）化合物与酸的摩尔比在 1:2 至 1:10 之间，优选 1:3 至 1:5 之间，更优选 1:2 至 1:3 之间。

14. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于步骤（3）中所用的氧化剂选自双氧水、次氯酸钠、高锰酸钾、氯酸钠或氯酸钾等，优选双氧水或次氯酸钠，氧化反应温度为 30℃至 100℃，优选 50℃至 100℃，更优选 70℃至 100℃。

15. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于步骤（3）中水解反应和氧化反应连续进行，式（II）化合物与氧化剂的摩尔比在 1:2 至 1:10 之间，优选 1:3 至 1:5 之间，更优选 1:2 至 1:3 之间。

附图

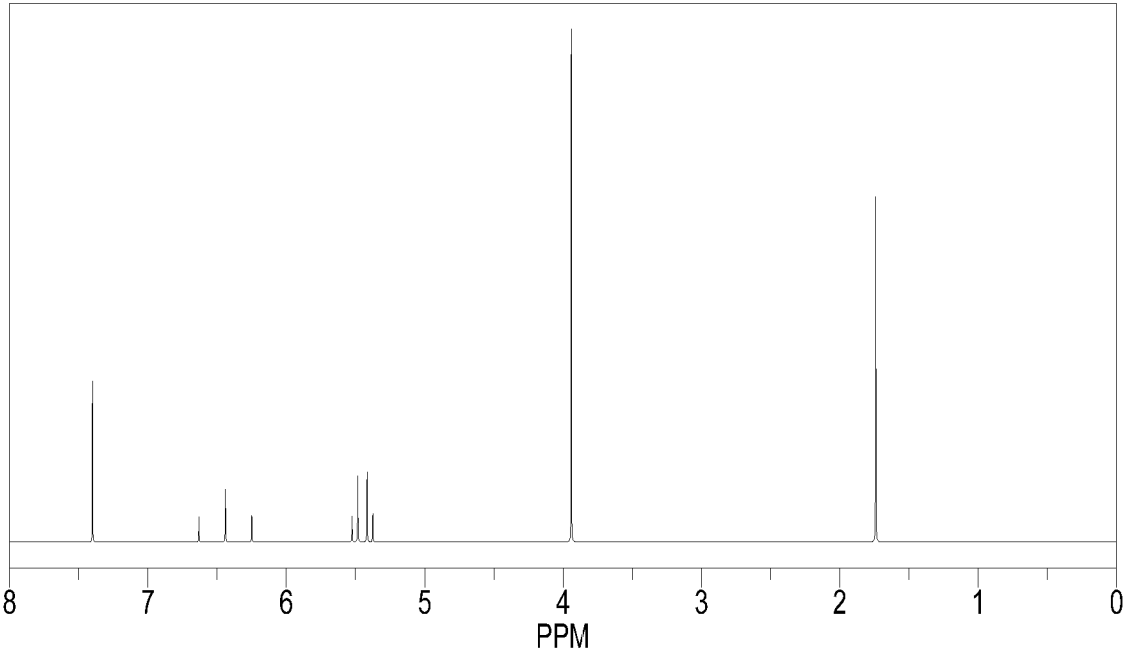


图 1

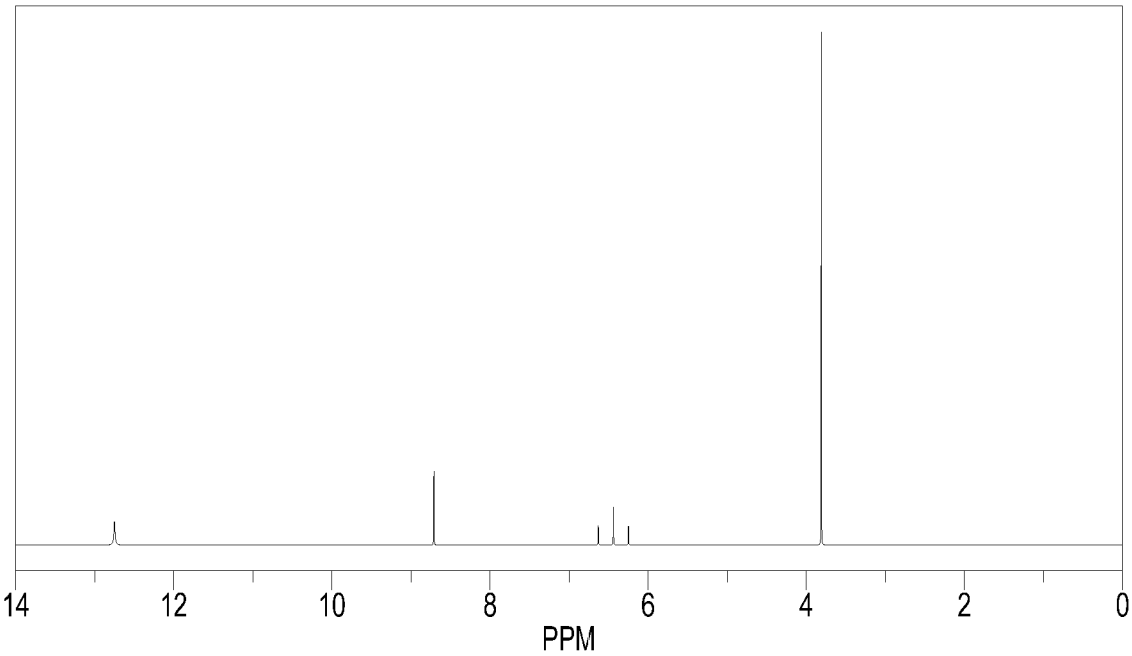


图 2

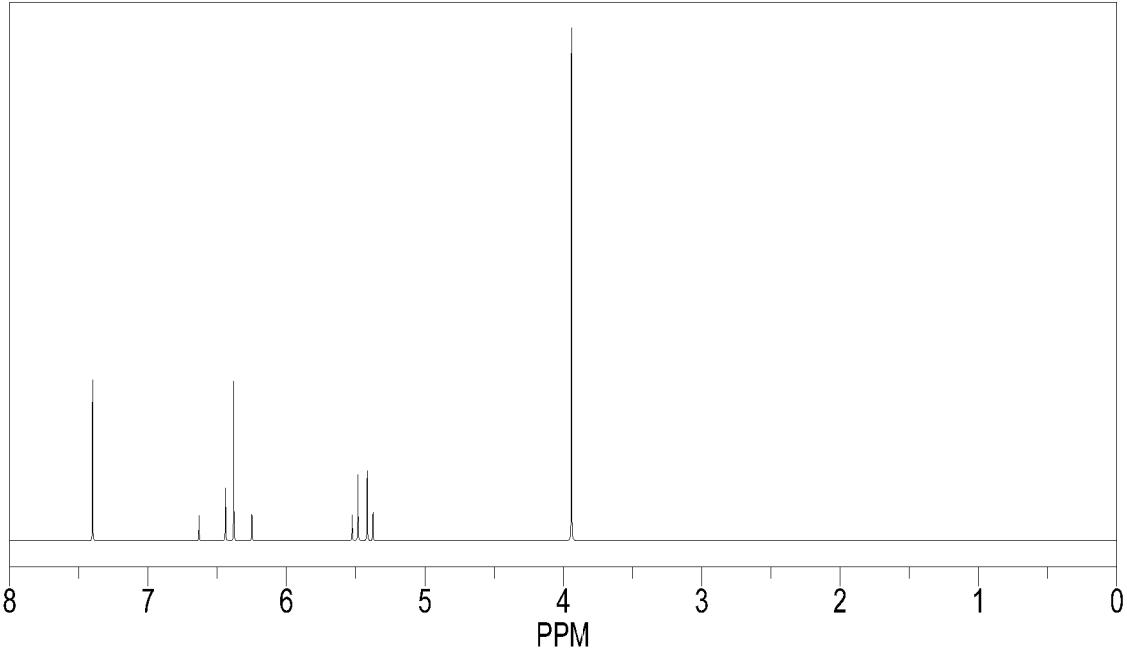


图 3

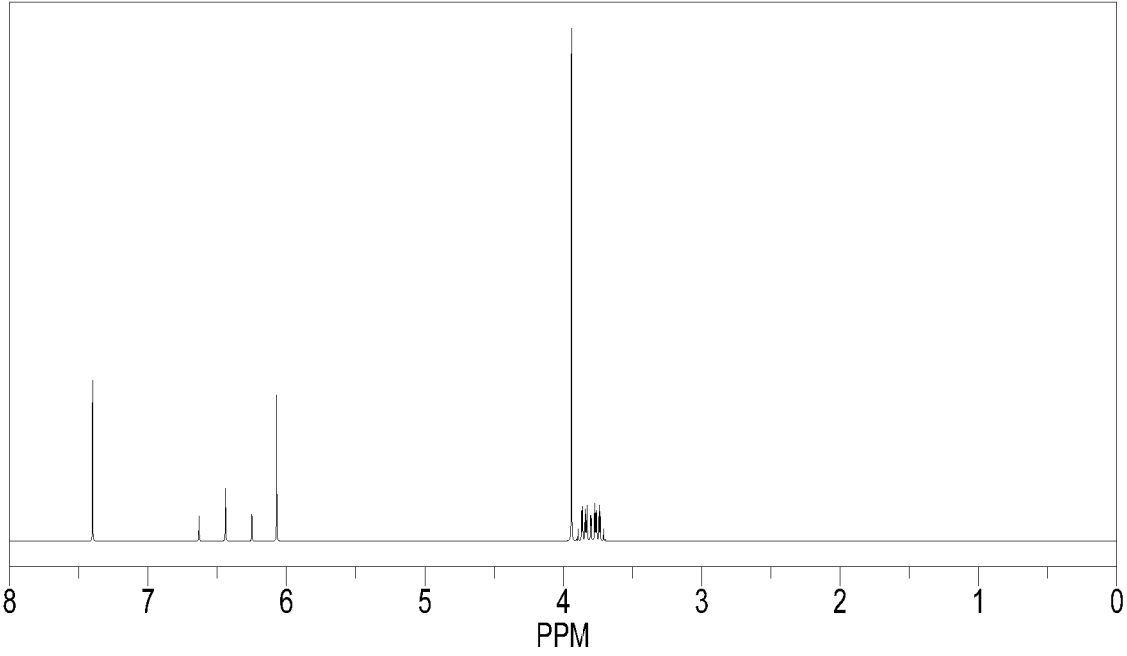


图 4

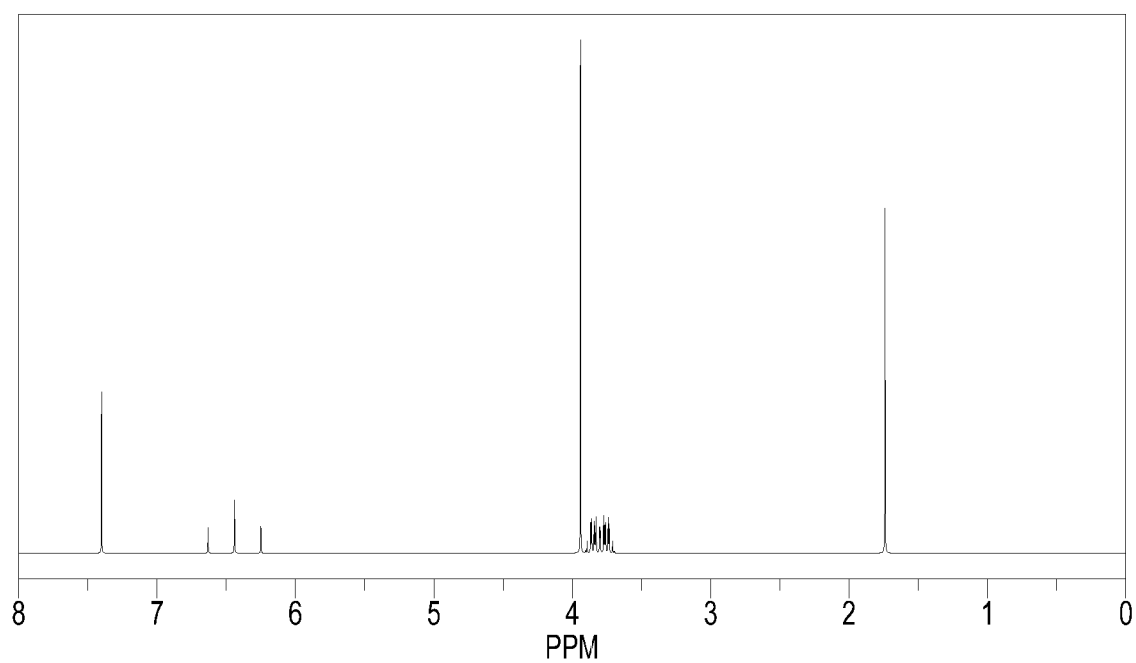


图 5

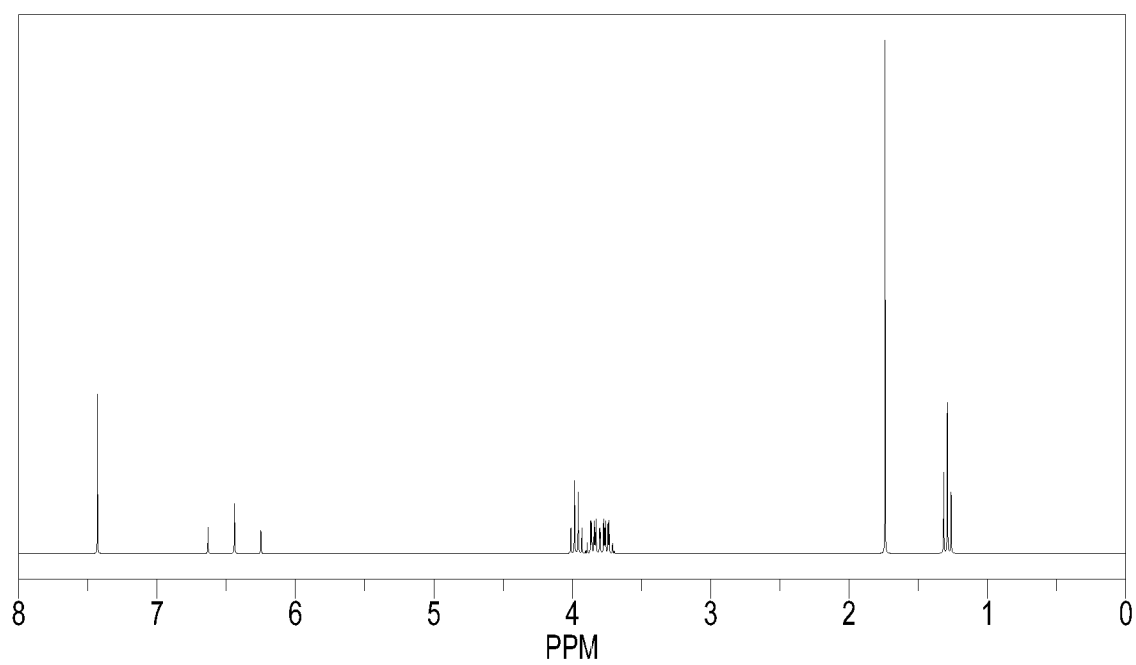


图 6

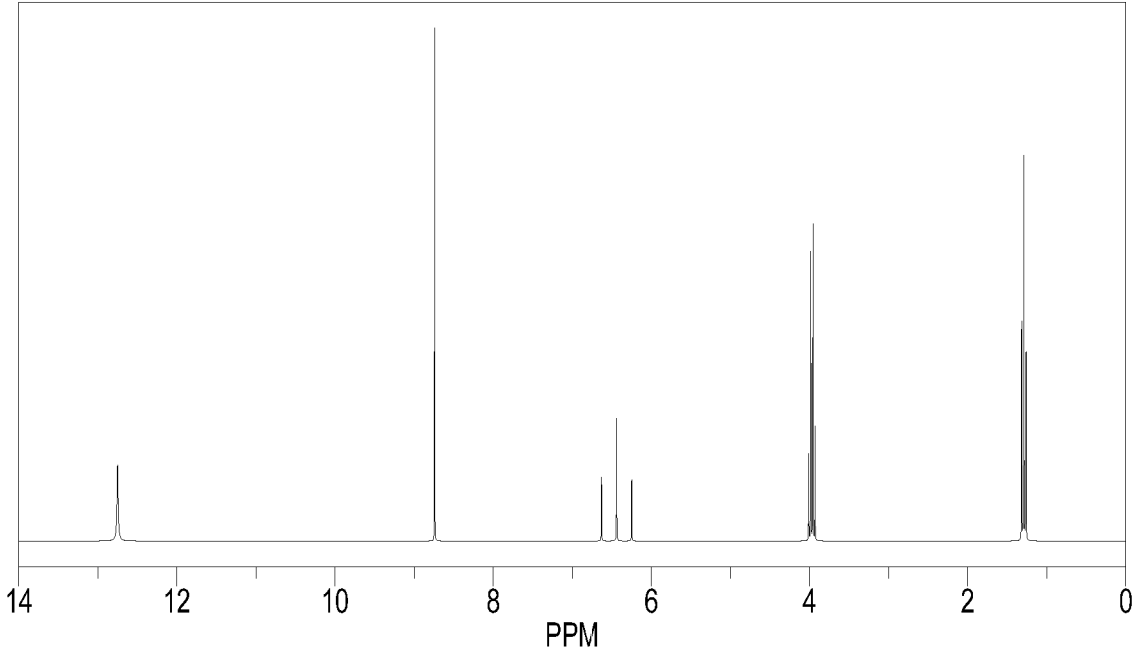


图 7

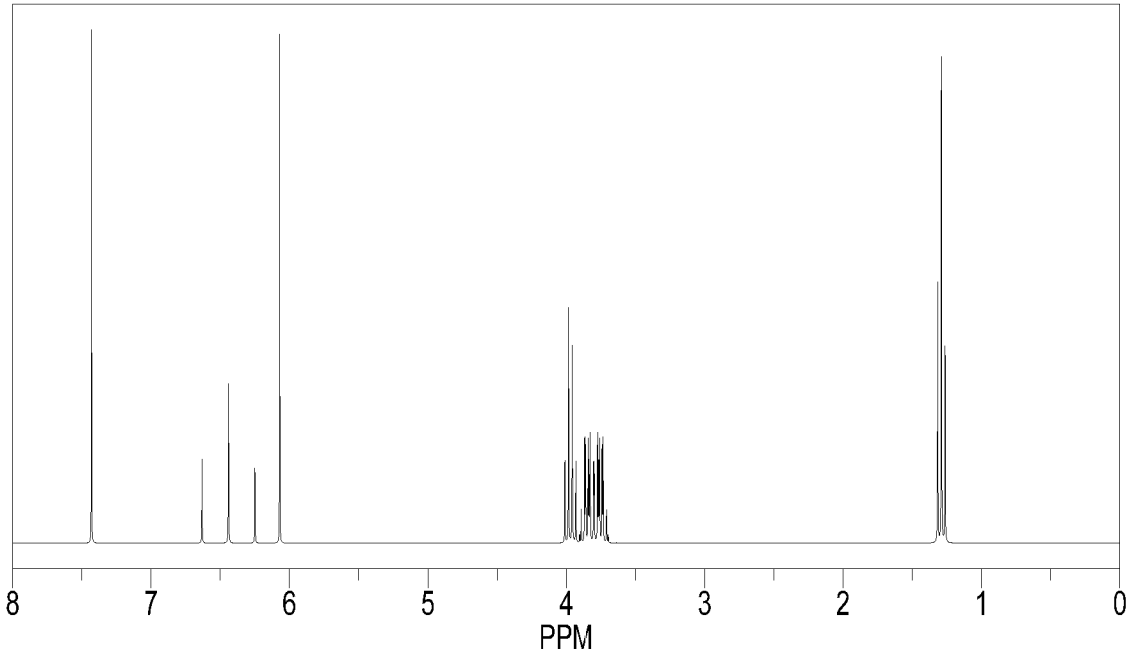


图 8:

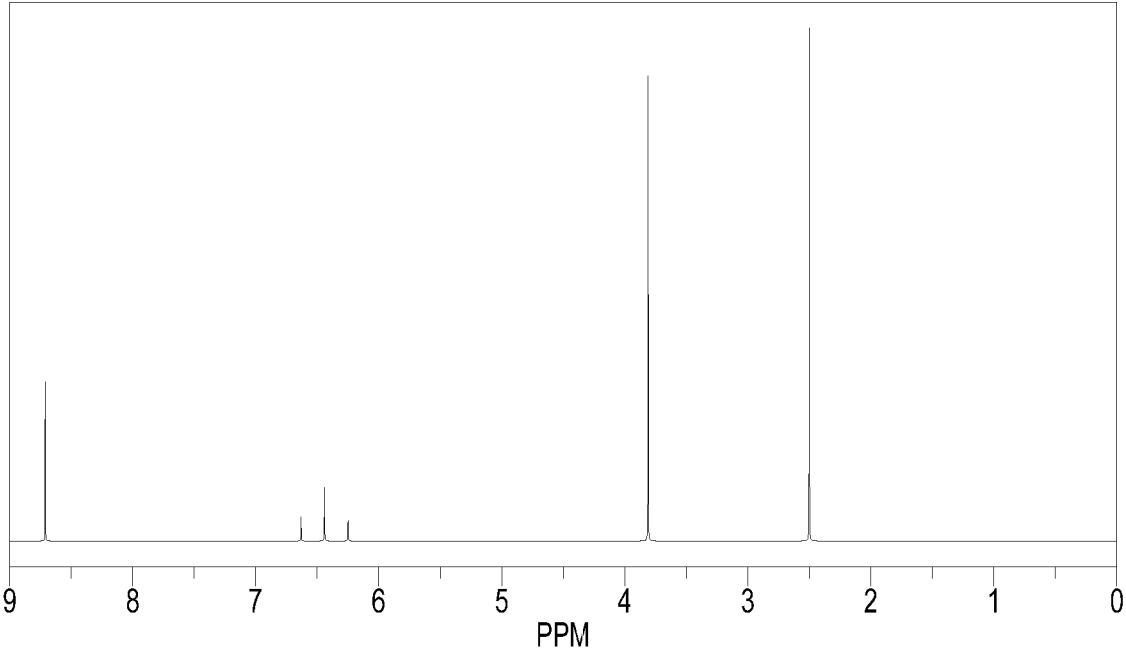


图 9

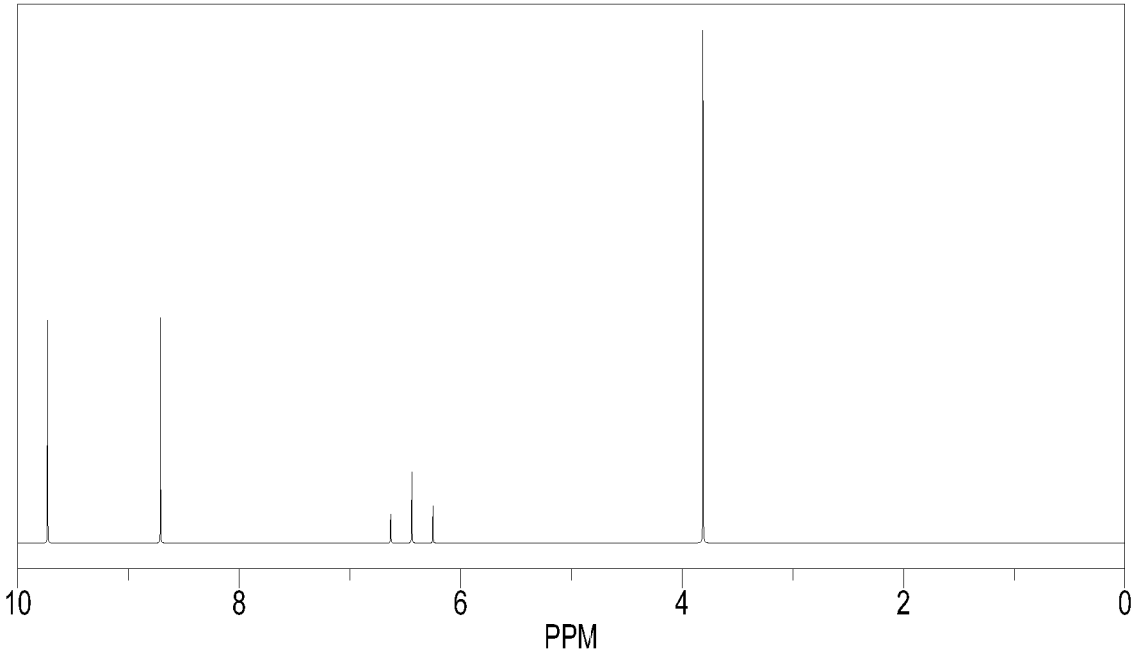


图 10

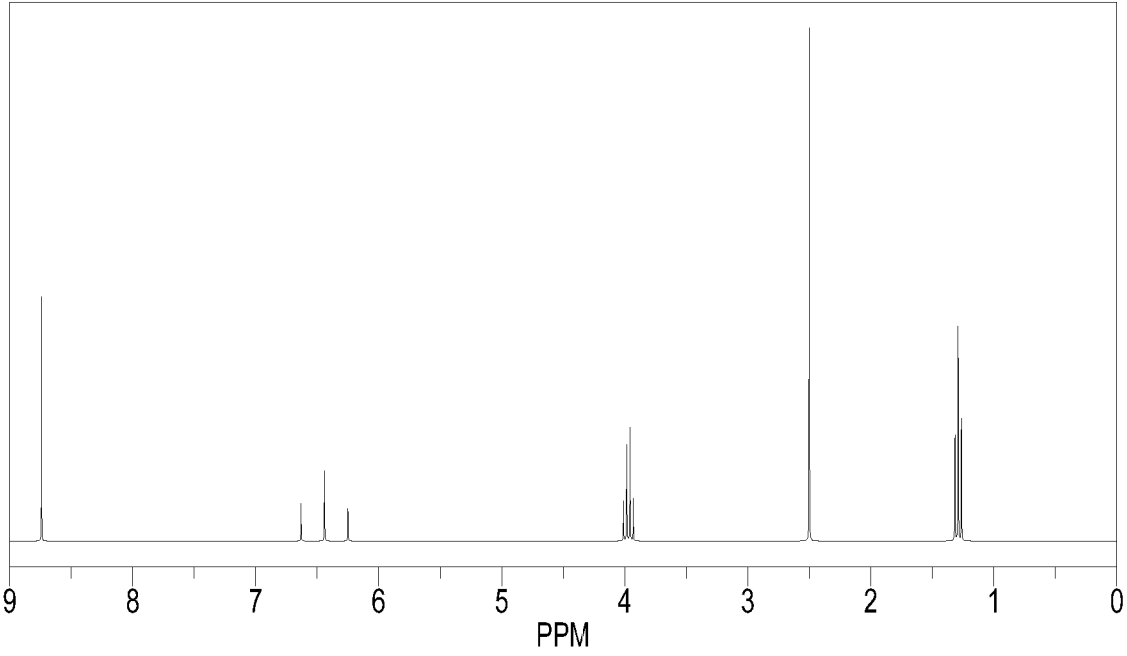


图 11

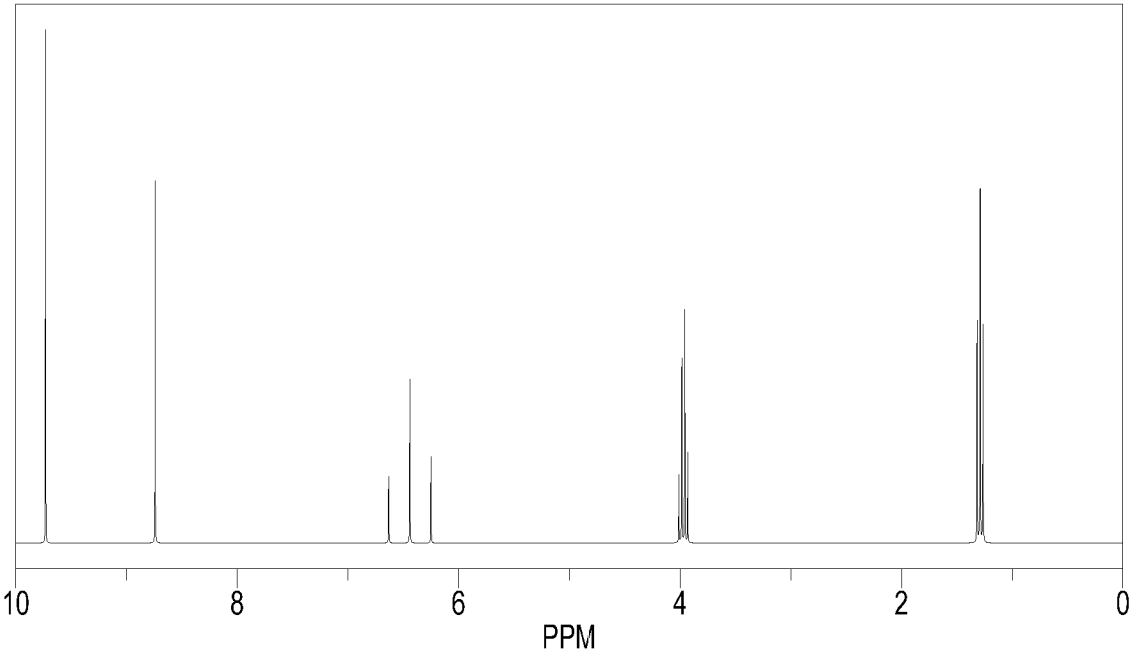


图 12

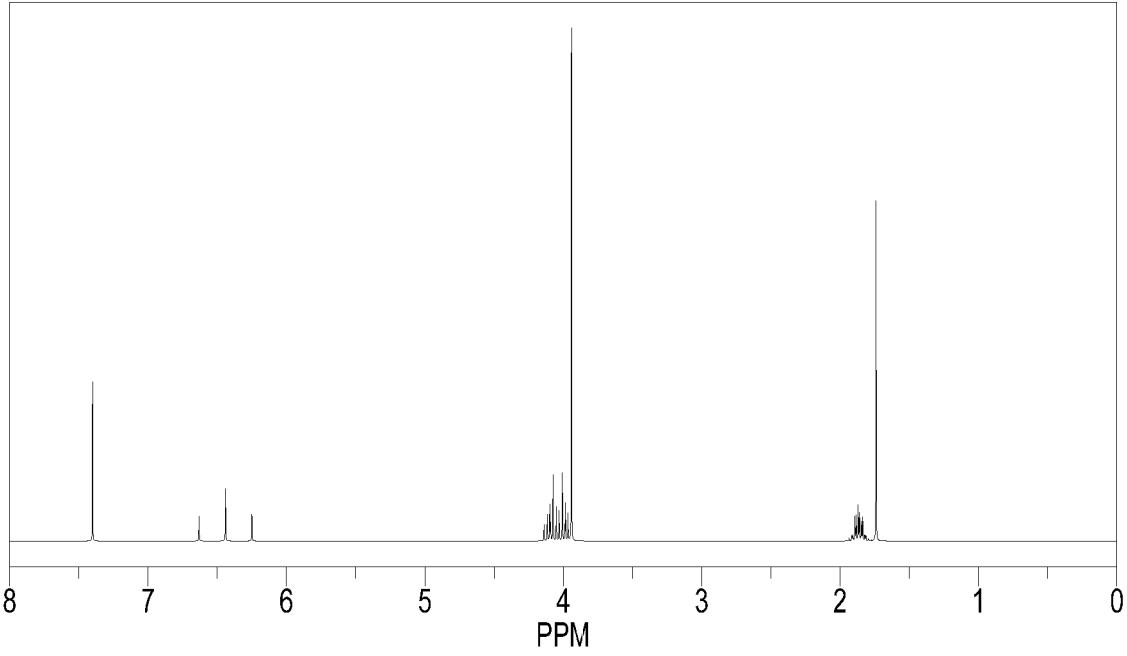


图 13

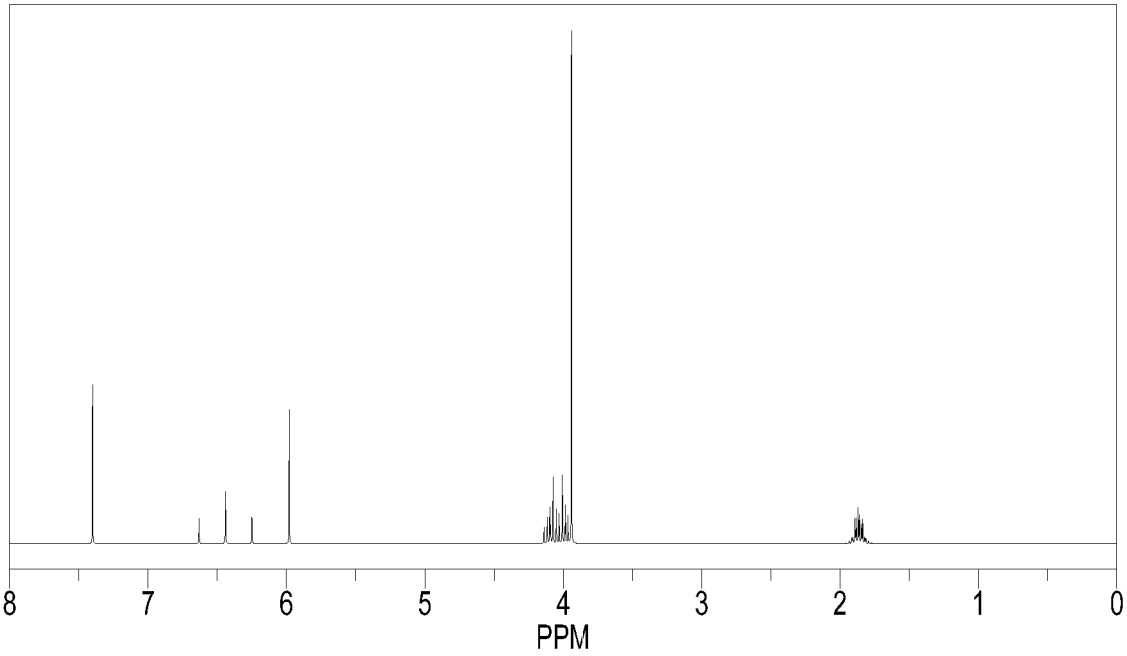


图 14

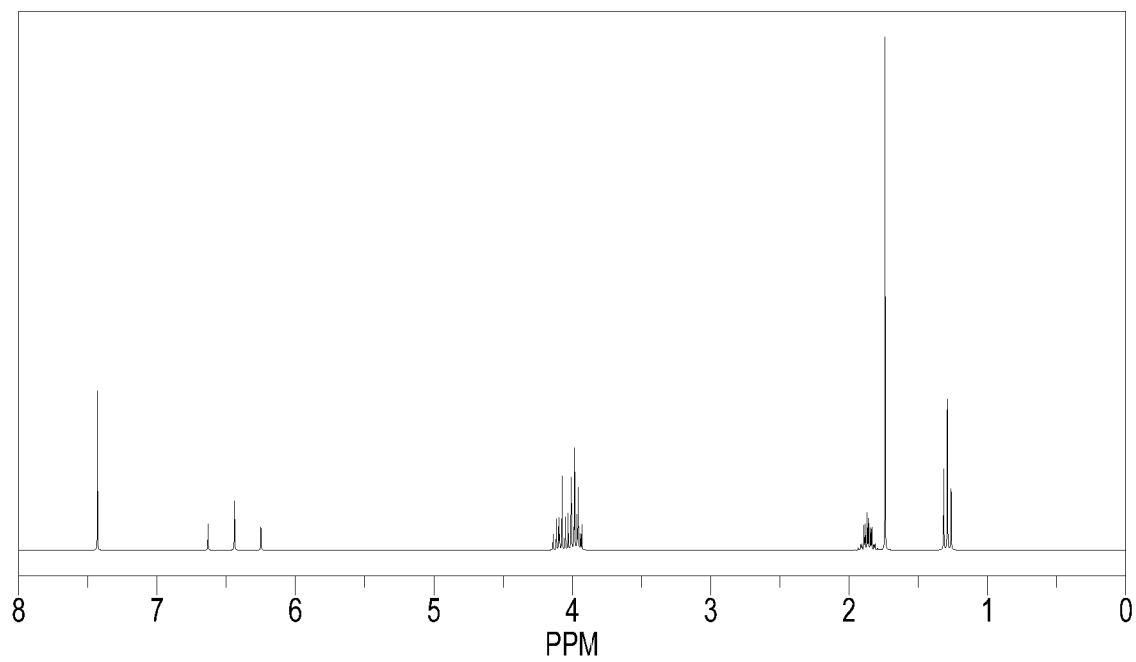


图 15

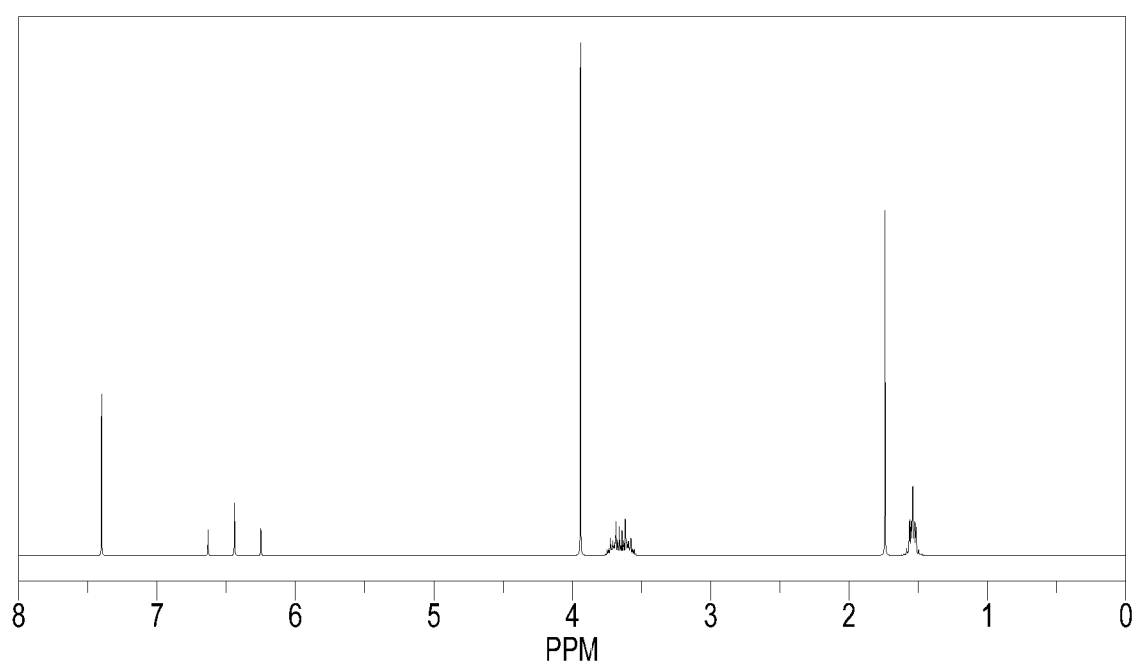


图 16

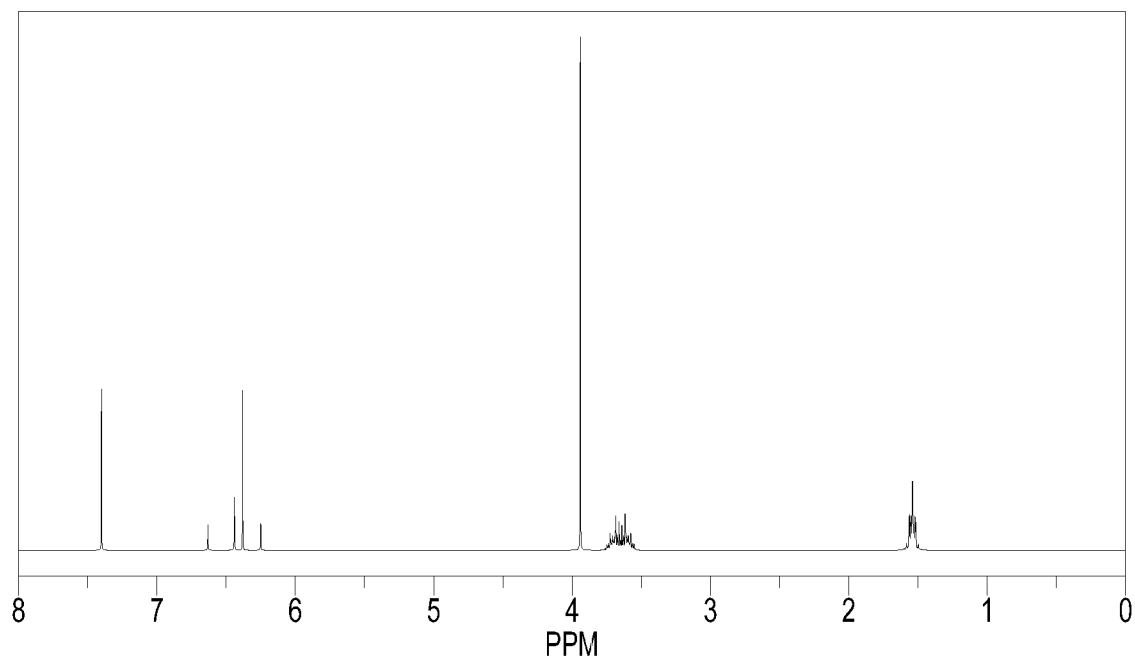


图 17

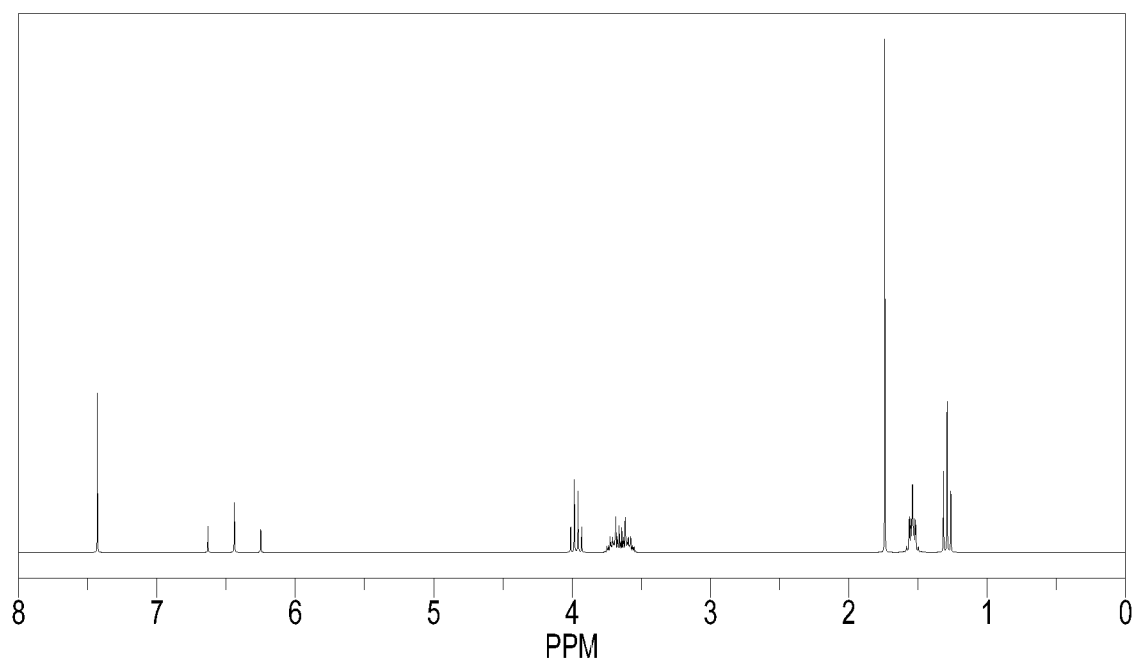


图 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/085814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 231/12 (2006.01) i; C07D 231/14 (2006.01) i; C07D 251/30 (2006.01) i; C07C 221/00 (2006.01) i; C07C 225/14 (2006.01) i;
C07C 49/255 (2006.01) i; C07D 295/125 (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 231/-; C07D 251/-; C07C 221/-; C07C 225/-; C07C 49/-; C07D 295/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, ISI Web of Knowledge, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT, CASREACT): ZHEJIANG YONGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.; BU, Hongming; HE, Renbao; JIN, Yizong; WANG, Lei; methanoic acid, carboxylic acid, pyrazol+, carbonyl, carboxyl, aldehyde, formyl, dioxo+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105541716 A (ASAHI GLASS CO., LTD.), 04 May 2016 (04.05.2016), claims 1-18, and embodiments 1-7	1-15
X	CN 101796021 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS, AG), 04 August 2010 (04.08.2010), embodiment 1, and compound IX	1, 3-4
A	CN 101796021 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS, AG), 04 August 2010 (04.08.2010), description, paragraphs 91-143, and embodiments 1-4	2, 5-15
X	CN 104254523 A (BAYER CROPS SCIENCE AG), 31 December 2014 (31.12.2014), embodiment 1, and compound (III-1)	1, 3-4
X	CN 103787977 A (ABA CHEMICALS (NANTONG) LIMITED), 14 May 2014 (14.05.2014), embodiment 4	1, 3-4
X	WO 2015040352 A1 (REDX PHARMA LIMITED), 26 March 2015 (26.03.2015), embodiment 2	1, 3-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"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	"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
"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)	"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
"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	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 11 August 2016 (11.08.2016)	Date of mailing of the international search report 01 September 2016 (01.09.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHANG, Yao Telephone No.: (86-10) 01082246759

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/085814

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105541716 A	04 May 2016	None	
CN 101796021 A	04 August 2010	TW 200914428 A	01 April 2009
		CN 102516175 A	27 June 2012
		EC SP099817 A	29 January 2010
		CR 11161 A	19 May 2010
		WO 2009000441 A1	31 December 2008
		MX 2009013591 A	20 January 2010
		CN 101687806 A	31 March 2010
		US 8269020 B2	18 September 2012
		EP 2170832 A2	07 April 2010
		EP 2167461 B1	08 August 2012
		EP 2008996 A1	31 December 2008
		RU 2010102135 A	10 August 2011
		JP 2010531315 A	24 September 2010
		WO 2009000442 A2	31 December 2008
		BR PI0813903 A2	30 December 2014
		RU 2010102137 A	10 August 2011
		WO 2009000442 A3	23 July 2009
		AR 067356 A1	07 October 2009
		BR PI0813284 A2	30 December 2014
		KR 20100025531 A	09 March 2010
		CA 2690246 A1	31 December 2008
		AR 067355 A1	07 October 2009
		EC SP099818 A	29 January 2010
		US 2013023668 A1	24 January 2013
		CO 6251313 A2	21 February 2011
		IL 202664 A	31 July 2014
		JP 5563449 B2	30 July 2014
		KR 20100025533 A	09 March 2010
		US 2010240907 A1	23 September 2010
		TW 200916445 A	16 April 2009
		CO 6251314 A2	21 February 2011
		IL 202664 D0	30 June 2010
		CR 11162 A	21 April 2010
		WO 2009000441 A8	14 January 2010
		JP 2010531314 A	24 September 2010
		MX 2009013592 A	20 January 2010
		WO 2009000442 A8	21 January 2010
		EP 2167461 A1	31 March 2010
		CA 2689218 A1	31 December 2008
		US 2010256390 A1	07 October 2010
		AU 2008267472 A1	31 December 2008
		US 8785657 B2	22 July 2014
		AU 2008267473 A1	31 December 2008
		IL 202419 D0	30 June 2010
		None	
CN 104254523 A	31 December 2014	MX 2014013812 A	04 February 2015
		JP 2015517509 A	22 June 2015
		EP 2850066 B1	16 March 2016
		DK 2850066 T3	25 April 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/085814

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO 2013171134 A1	21 November 2013
		TW 201400461 A	01 January 2014
		KR 20150008400 A	22 January 2015
		ES 2568979 T3	05 May 2016
		EP 2850066 A1	25 March 2015
		US 9145369 B2	29 September 2015
		US 2015126748 A1	07 May 2015
		None	
		WO 2015109420 A1	30 July 2015
CN 103787977 A	14 May 2014	CN 103787977 B	25 May 2016
WO 2015040352 A1	26 March 2015	None	
		None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/085814

A. 主题的分类

C07D 231/12(2006.01)i; C07D 231/14(2006.01)i; C07D 251/30(2006.01)i; C07C 221/00(2006.01)i; C07C 225/14(2006.01)i; C07C 49/255(2006.01)i; C07D 295/125(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)

C07D231/-; C07D251/-; C07C221/-; C07C225/-; C07C49/-; C07D295/-

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))

CNPAT, CNKI, WPI, ISI Web of Knowledge, STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT, CASREACT); 浙江永太科技股份有限公司, 邵鸿鸣, 何人宝, 金逸中, 王雷, 吡唑, 醛, 甲酸, 羧酸, 二氧, 羰基, pyrazol+, carbonyl, carboxyl, aldehyde, formyl, dioxo+

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 105541716 A (旭硝子株式会社) 2016年 5月 4日 (2016 - 05 - 04) 权利要求1-18, 实施例1-7	1-15
X	CN 101796021 A (先正达参股股份有限公司) 2010年 8月 4日 (2010 - 08 - 04) 实施例1化合物IX	1、3-4
A	CN 101796021 A (先正达参股股份有限公司) 2010年 8月 4日 (2010 - 08 - 04) 说明书第91-143段, 实施例1-4	2、5-15
X	CN 104254523 A (拜耳农作物科学股份公司) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 实施例1化合物(III-1)	1、3-4
X	CN 103787977 A (南通雅本化学有限公司) 2014年 5月 14日 (2014 - 05 - 14) 实施例4	1、3-4
X	WO 2015040352 A1 (REDX PHARMA LIMITED) 2015年 3月 26日 (2015 - 03 - 26) 实施例2	1、3-4

☐ 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

2016年 8月 11日

国际检索报告邮寄日期

2016年 9月 1日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

张瑶

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)01082246759

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/085814

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	105541716	A	2016年 5月 4日	无			
CN	101796021	A	2010年 8月 4日	TW	200914428	A	2009年 4月 1日
				CN	102516175	A	2012年 6月 27日
				EC	SP099817	A	2010年 1月 29日
				CR	11161	A	2010年 5月 19日
				WO	2009000441	A1	2008年 12月 31日
				MX	2009013591	A	2010年 1月 20日
				CN	101687806	A	2010年 3月 31日
				US	8269020	B2	2012年 9月 18日
				EP	2170832	A2	2010年 4月 7日
				EP	2167461	B1	2012年 8月 8日
				EP	2008996	A1	2008年 12月 31日
				RU	2010102135	A	2011年 8月 10日
				JP	2010531315	A	2010年 9月 24日
				WO	2009000442	A2	2008年 12月 31日
				BR	PI0813903	A2	2014年 12月 30日
				RU	2010102137	A	2011年 8月 10日
				WO	2009000442	A3	2009年 7月 23日
				AR	067356	A1	2009年 10月 7日
				BR	PI0813284	A2	2014年 12月 30日
				KR	20100025531	A	2010年 3月 9日
				CA	2690246	A1	2008年 12月 31日
				AR	067355	A1	2009年 10月 7日
				EC	SP099818	A	2010年 1月 29日
				US	2013023668	A1	2013年 1月 24日
				CO	6251313	A2	2011年 2月 21日
				IL	202664	A	2014年 7月 31日
				JP	5563449	B2	2014年 7月 30日
				KR	20100025533	A	2010年 3月 9日
				US	2010240907	A1	2010年 9月 23日
				TW	200916445	A	2009年 4月 16日
				CO	6251314	A2	2011年 2月 21日
				IL	202664	D0	2010年 6月 30日
				CR	11162	A	2010年 4月 21日
				WO	2009000441	A8	2010年 1月 14日
				JP	2010531314	A	2010年 9月 24日
				MX	2009013592	A	2010年 1月 20日
				WO	2009000442	A8	2010年 1月 21日
				EP	2167461	A1	2010年 3月 31日
				CA	2689218	A1	2008年 12月 31日
				US	2010256390	A1	2010年 10月 7日
				AU	2008267472	A1	2008年 12月 31日
				US	8785657	B2	2014年 7月 22日
				AU	2008267473	A1	2008年 12月 31日
				IL	202419	D0	2010年 6月 30日
				无			
CN	104254523	A	2014年 12月 31日	MX	2014013812	A	2015年 2月 4日
				JP	2015517509	A	2015年 6月 22日
				EP	2850066	B1	2016年 3月 16日
				DK	2850066	T3	2016年 4月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/085814

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)		
							WO	2013171134	A1	2013年 11月 21日		
							TW	201400461	A	2014年 1月 1日		
							KR	20150008400	A	2015年 1月 22日		
							ES	2568979	T3	2016年 5月 5日		
							EP	2850066	A1	2015年 3月 25日		
							US	9145369	B2	2015年 9月 29日		
							US	2015126748	A1	2015年 5月 7日		
							无					
CN	103787977	A	2014年 5月 14日	WO	2015109420	A1	2015年 7月 30日					
				CN	103787977	B	2016年 5月 25日					
							无					
WO	2015040352	A1	2015年 3月 26日				无					