

(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
2020 年 6 月 11 日 (11.06.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/114376 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 319/24 (2006.01) *C07C 323/64* (2006.01)
C07C 323/62 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/122597

(22) 国际申请日: 2019 年 12 月 3 日 (03.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811477449.1 2018 年 12 月 5 日 (05.12.2018) CN

(71) 申请人: 上海交通大学 (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市闵行区东川路 800 号, Shanghai 200240 (CN)。

(72) 发明人: 张万斌 (ZHANG, Wanbin); 中国上海市闵行区东川路 800 号, Shanghai 200240 (CN)。
申杰峰 (SHEN, Jiefeng); 中国上海市闵行区东川路 800 号, Shanghai 200240 (CN)。 刘德龙 (LIU, Delong); 中国上海市闵行区东川路 800 号, Shanghai 200240 (CN)。

(74) 代理人: 上海恒慧知识产权代理事务所 (特殊普通合伙) (SHANGHAI HENGHUI INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国上海市闵行区剑川路 953 弄 322 号 1 楼, Shanghai 200240 (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: PREPARATION METHOD FOR CHEMICAL INTERMEDIATE 2,2'-DITHIOCARBAMIDES COMPOUND

(54) 发明名称: 一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法

(57) Abstract: The present invention provides a preparation method for a chemical intermediate 2,2'-dithiocarbamides compound. A 2-position substituted benzamides compound is reacted with a sulfur reagent in an aprotic solvent of a high boiling point under the combined action of metal salt and a ligand to generate the 2,2'-dithiocarbamides compound. The 2,2'-dithiocarbamides compound of the present invention is an important chemical intermediate. The synthesis route is simple, and the pollution of three wastes to the environment is reduced while lowering the cost.

(57) 摘要: 本发明提供一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法, 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与硫试剂, 在金属盐与配体的共同作用下, 在高沸点、非质子溶剂中反应, 生成 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物; 本发明 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物为一种重要的化工中间体, 合成工艺路线简单, 在降低成本的同时减少三废对环境的污染。



WO 2020/114376 A1

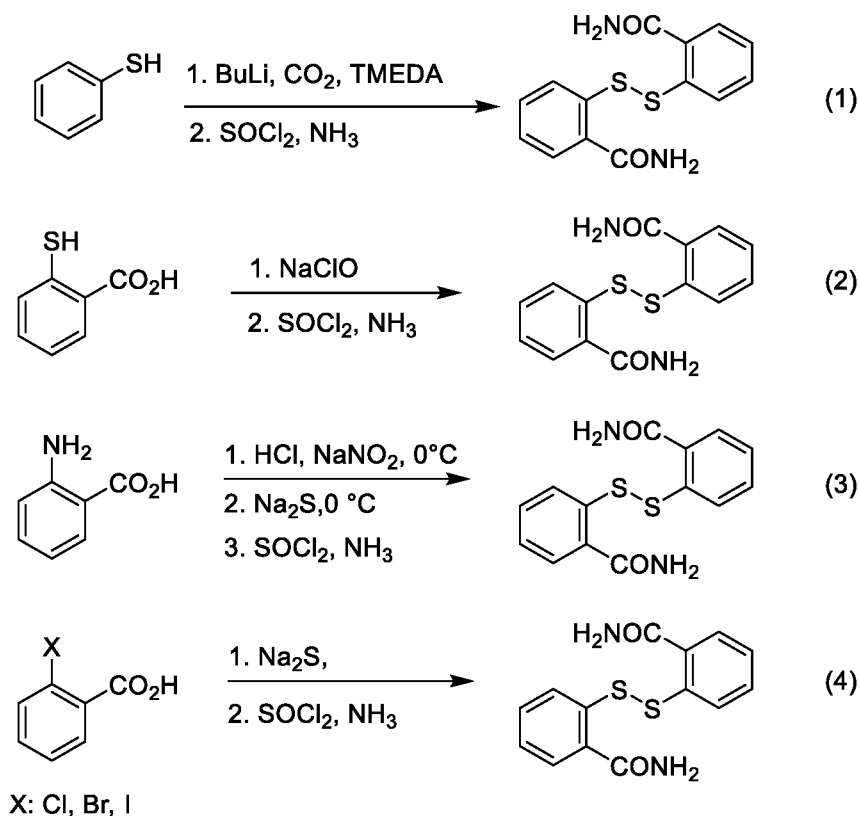
一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法

技术领域

本发明涉及化合物是一类重要的化工中间体，具体地，涉及一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法。

背景技术

2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物是一类重要的化工中间体，是多种化工产品的重要中间体。合成 2,2'-二硫代二苯类化合物的方法有很多，如以下反应式所示：



但这些方法都存在很多不足，不能满足大规模、低成本、低污染的生产需求。方法一（J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 665）的原料有剧毒，并且试剂昂贵，操作复杂，不能满足大规模生产的需求。方法二（Synth. Commu., 1995, 25, 227）的原料昂贵，生产成本过高，不适合大规模的应用。方法三（ChemMedChem, 2017,12, 714）的原料为易制毒品，不但价格贵，生产工艺复杂，生产过程中会产生大量含金属离子的废水，污染环境，不适应发展需要。方法四(中国医药工业杂志, 1993, 24, 418; Adv. Synth. Catal., 2015,

357,2205) 的原料昂贵, 且反应条件苛刻, 无法重复, 不适合规模化生产。

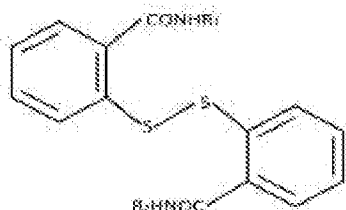
因此, 开发新的生产工艺取代传统的生产工艺, 在降低成本的同时减少三废对环境的污染是绿色化学必须面临和解决的问题。

发明内容

针对现有技术中的不足, 本发明的目的是提供一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法, 通过 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与硫试剂反应生成化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物, 制备方法成本低廉、污染少、对环境友好。

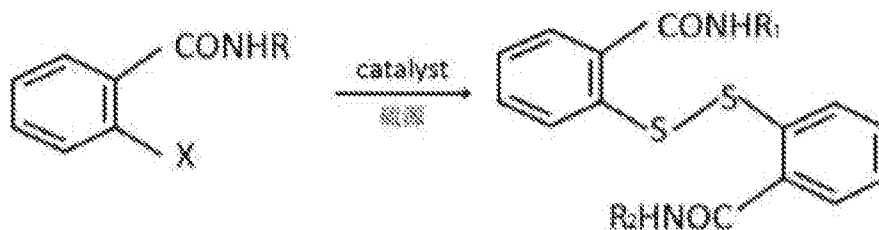
本发明提供一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法, 在高沸点、非质子溶剂中, 在金属盐与配体的共同作用下, 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与硫试剂反应, 生成 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物,

所述 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的结构式为:



其中, 所述 R1 和 R2 相同或者不同, 分别表示为 H、C₁-C₈ 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环中的任意一种取代基。

反应式如下:



X: Cl, Br, F, I, NO₂, SO₃R'; R 为 H、C₁-C₈ 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环。

2-位取代的苯甲酰胺的取代基 X 为 Cl, Br, F, I, NO₂, SO₃R' 中的任一取代基; 其中磺酰基可以是甲磺基、苯磺酰基或甲苯磺酰基中任一基团; 酰胺 R 取代基为 H、C₁-C₈ 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环中的任一取代基。

更加优选地, 制备化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的 2-位取代的苯甲酰胺类化合物优选化合物为 2-碘苯甲酰胺或 2-溴苯甲酰胺类化合物。

优选地, 所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述硫试剂的摩尔比为 1:1~10。

更加优选地, 所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述硫试剂的摩尔比为 1:3~8。

优选地, 所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与金属盐的摩尔比为 1:0.001~10。更加优选地, 所述苯甲酰胺类化合物与所述金属盐的摩尔比 1: 0.01~2.0。

优选地, 所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述配体的摩尔比为 1:0.001~10。更加优选地, 苯甲酰胺类化合物与所述配体的摩尔比为 1: 0.01~2.0。

优选地, 所述硫试剂为硫化钠、硫化钠水合物、硫化钾、硫化锂、硫化铵、硫单质、二硫化碳、甲硫醇、乙硫醇、丙硫醇、硫酚、丁硫醇或硫代试剂其中任意一种或两种以上混合。更加优选地, 所述硫试剂为硫化钠或甲硫醇。

优选地, 所述金属盐为氯化亚铜、氯化铜、溴化亚铜、溴化铜、氧化亚铜、氧化铜、碘化亚铜、碘化铜、硫酸铜、醋酸铜、氯化镍或过渡金属盐类化合物中的任意一种。更加优选地, 所述金属盐为碘化亚铜。

优选地, 所述配体为三苯基膦、乙二醇、氨基醇、氨基酸、甘氨酸、草酸胺、取代草酸胺、含磷的化合物或含氮的化合物中的任意一种。更加优选地, 所述配体为氨基醇。

优选地, 所述溶剂为甲苯、二甲苯、DMF(二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲基亚砷)、DMAc(N,N-二甲基乙酰胺)、NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮)、HMPA(六甲基磷酰三胺)、乙酰胺、1,2-二甲基咪唑、1,3-二甲基咪唑、DMPU(1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-嘧啶酮)中任意一种或两种以上的混合溶剂。更加优选地, 所述溶剂为二甲苯。

优选地, 所述反应的反应条件为: 反应温度 80~200 °C, 反应时间 4~24 小时。更加优选地, 反应条件为: 反应时间 6-12 小时。

优选地, 所述反应中重结晶所用溶剂包括: 乙醇, 甲醇, 异丙醇, 甲苯, 丙酮, 乙酸乙酯, 二氯甲烷, 氯仿, 甲基叔丁基醚, 异丙醚, 乙醚, 石油醚, 环戊烷, 环己烷, 环庚烷, 正戊烷, 正己烷及正庚烷中一种或任几种溶剂的混合溶剂, 重结晶温度 50~100 °C。更加优选地, 重结晶的溶剂为乙醇, 重结晶温度 60 °C。

与现有技术相比, 本发明具有如下的有益效果:

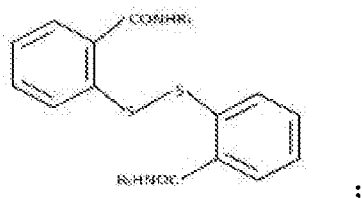
2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物是一类重要的化工中间体, 是多种化工产品的重要中间体; 传统的方法包括: 1、它以苯酐为原料经过酰胺化反应、酯化反应、霍夫曼降解、重氮化反应、取代置换多步反应才能上硫; 2、以价格昂贵的碘代或溴代试剂为原料, 进行上硫偶联反应。这两者在成本、环境上都不符合实际生产需求, 无法满足市场的需求。本发明制备化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的合成工艺路线简单, 采用的原料成本低, 适合大规模、低成本, 污染小的生产需求, 具有分离高效、污染小等优点,

更符合绿色化学。

具体实施方式

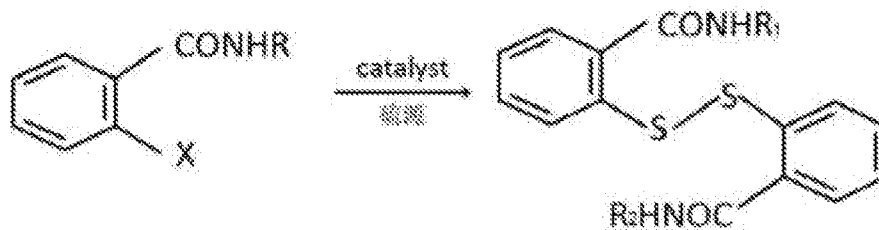
下面结合具体实施例对本发明进行详细说明。以下实施例将有助于本领域的技术人员进一步理解本发明，但不以任何形式限制本发明。应当指出的是，对本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进。这些都属于本发明的保护范围。

本发明提出一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，在高沸点、非质子溶剂中，在金属盐与配体的共同作用下，将 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与硫试剂反应，生成 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物，化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的结构式为：



其中， R_1 和 R_2 相同或者不同，分别表示为 H、 C_1 - C_8 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环中的任意一种取代基。

反应式如下：



X: Cl, Br, F, I, NO_2 , SO_3R' ; R 为 H、 C_1 - C_8 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环。

2-位取代的苯甲酰胺的取代基 X 为 Cl, Br, F, I, NO_2 , SO_3R' 中的任一取代基；其中磺酰基可以是甲磺基、苯磺酰基或甲苯磺酰基中任一基团；酰胺 R 取代基为 H、 C_1 - C_8 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环中的任意一取代基。

该化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物制备方法在具体实施例操作，按照以下执行：

S1：将硫试剂和 2-位取代的苯甲酰胺类化合物加入三口烧瓶中，升温至 $60-80^{\circ}C$ ，搅拌 30-60 min，再加入金属盐、配体、溶剂加热至 $120-160^{\circ}C$ ，反应 6-12 小时；

S2：蒸出溶剂，加入水，室温下滴加浓盐酸，调节 pH 3-5，搅拌，加热直至没有硫

化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体；

S3：将母液萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色粗品；

S4：将所述粗品采用溶剂重结晶，得淡黄色固体。

实施例 1

将 48.0 g (0.20 mol) 硫化钠水合物和 160 g NMP (N-甲基-2 吡咯烷酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70 °C，搅拌 40min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01 mol) 加热至 120 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL×3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺 (C₁₄H₁₂N₂O₂S₂) 粗品 18.7 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 8.6 淡黄色固体，收率为 56.6%。

实施例 2

将 21.8 g (0.2 mol) 硫化钾和 160 g NMP (N-甲基-2 吡咯烷酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 65 °C，搅拌 30 min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺 (C₁₄H₁₂N₂O₂S₂) 粗品 20.7 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 11.3 淡黄色固体，收率为 74.3%。

实施例 3

将 9.6 g (0.2 mol) 甲硫醇和 160 g NMP (N-甲基-2 吡咯烷酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70 °C，搅拌 35 min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 5，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺 (C₁₄H₁₂N₂O₂S₂) 粗品 17.7 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 8.2 淡黄色固体，收率为 53.4%。

实施例 4

将 15.6 g (0.2 mol)硫化钠和 160 g DMF (二甲基甲酰胺)加入 500 mL 三口烧瓶中,升温至 65°C,搅拌 55 min,加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol),氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol),乙二醇 0.62 g (0.01)加热至 120 °C,反应 6 小时。蒸出大部分溶剂,加入 200 mL 水,室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3,搅拌,加热直至没有硫化氢气体逸出,用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3,合并有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液旋蒸浓缩,得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 16.8 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶,得 8.1 淡黄色固体,收率为 53.2%。

实施例 5

将 21.8 g (0.2 mol)硫化钾和 160 g DMAc (N,N-二甲基乙酰胺)加入 500 mL 三口烧瓶中,升温至 60 °C,搅拌 30min,加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol),碘化亚铜 0.98 g (0.01 mol),乙二醇 0.62 g (0.01)加热至 120 °C,反应 4 小时。蒸出大部分溶剂,加入 200 mL 水,室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4,搅拌,加热直至没有硫化氢气体逸出,用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3,合并有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液旋蒸浓缩,得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.7 g。将粗品用 150 mL 异丙醇重结晶,得 12.6 淡黄色固体,收率为 82.9%。

实施例 6

将 15.6 g (0.2 mol)硫化钠和 160 g 甲苯加入 500 mL 三口烧瓶中,升温至 65°C,搅拌 35min,加入 2-氟苯甲酰胺 13.9 g (0.1 mol),碘化亚铜 0.98 g (0.01 mol),三苯基膦 2.62 g (0.01)加热至 120 °C,反应 8 小时。蒸出大部分溶剂,加入 200 mL 水,室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4,搅拌,加热直至没有硫化氢气体逸出,用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3,合并有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液旋蒸浓缩,得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 20.1g。将粗品用 150 mL 甲基叔丁醚重结晶,得 13.4 淡黄色固体,收率为 88.1%。

实施例 7

将 21.8 g (0.2 mol)硫化钾和 160 g 二甲苯加入 500 mL 三口烧瓶中,升温至 60°C,搅拌 45min,加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol),碘化亚铜 0.98 g (0.01 mol),草酸胺 1.16 g (0.01)加热至 140 °C,反应 8 小时。蒸出大部分溶剂,加入 200 mL 水,室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4 搅拌,加热直至没有硫化氢气体逸出,用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3,合并有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液旋蒸浓缩,得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 19.7 g。将粗品用

150 mL 丙醇重结晶，得 10.6 淡黄色固体，收率为 90.7%。

实施例 8

将 15.6 g (0.2 mol) 硫化钠和 160 g N-甲基-2 吡咯烷酮 (NMP) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70 °C，搅拌 60 min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，加热至 170 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺(C₁₄H₁₂N₂O₂S₂)粗品 17.2 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 4.7 淡黄色固体，收率为 30.1%。

实施例 9

将 15.6 g (0.20 mol) 硫化钠水和 160 g DMSO (二甲基亚砷) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70 °C，搅拌 55 min，加入 2-氯苯甲酰胺 15.5 g (0.1 mol)，溴化亚铜 1.42 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 140 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺(C₁₄H₁₂N₂O₂S₂)粗品 19.2 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 8.6 淡黄色固体，收率为 56.5%。

实施例 10

将 23.4 g (0.20 mol) 硫化钠水合物和 160 g DMF (二甲基甲酰胺) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70 °C，搅拌 60 min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，氧化亚铜 1.41 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺(C₁₄H₁₂N₂O₂S₂)粗品 18.7 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 6.6 淡黄色固体，收率为 43.4%。

实施例 11

将 23.4 g (0.2 mol) 硫化钠水合物和 160 g 六甲基磷酰胺加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70 °C，搅拌 40 min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，醋酸铜 1.49 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 140 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 5，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠

溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.2 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶, 得 7.9 淡黄色固体, 收率为 51.2%。

实施例 12

23.4 g (0.2 mol)硫化钠和 160 g 二甲苯加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 70°C, 搅拌 35 min, 加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol), 溴化亚铜 0.142 g (0.001 mol), 乙二醇 0.062 g (0.001) 加热至 120 °C, 反应 5 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.3 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶, 得 12.6 淡黄色固体, 收率为 82.3%。

实施例 13

23.4 g (0.18 mol)硫化钠和 160 g 二甲苯加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 60°C, 搅拌 30min, 加入 2-甲酰胺苯磺酸甲酯 21.5 g (0.1 mol), 溴化亚铜 1.42 g (0.01 mol), 乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.6 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶, 得 12.2 淡黄色固体, 收率为 80.2%。

实施例 14

21.8 g (0.2 mol)硫化钾和 160 g 二甲苯加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 65 °C, 搅拌 40min, 加入 2-氯苯甲酰胺 15.5 g (0.1 mol), 氯化镍 1.28 g (0.01 mol), 乙二醇 0.62 g (0.001) 加热至 150 °C, 反应 8 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.8 g。将粗品用 150 mL 乙醚重结晶, 得 12.5 淡黄色固体, 收率为 82.2%。

实施例 15

23.4 g (0.2 mol)硫化钠和 160 g 二甲苯加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 65 °C, 搅拌 30min, 加入 2-碘苯甲酰胺 24.7 g (0.1 mol), 氯化亚铜 0.098 g (0.001 mol), 乙二醇

0.062 g (0.001) 加热至 110 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.4 g。将粗品用 150 mL 甲醇重结晶, 得 12.7 淡黄色固体, 收率为 83.5%。

实施例 16

23.4 g (0.2 mol) 硫化钠和 160 g DMPU (1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-嘧啶酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 70 °C, 搅拌 40min, 加入 2-碘苯甲酰胺 24.7 g (0.1 mol), 溴化亚铜 0.141 g (0.001 mol), 乙二醇 0.062 g (0.001) 加热至 120 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.9 g。将粗品用 150 mL 甲醇重结晶, 得 13.6 淡黄色固体, 收率为 89.4%。

实施例 17

23.4 g (0.2 mol) 硫化钠和 160 g DMF (二甲基甲酰胺) 和二甲苯的混合物加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 65°C, 搅拌 45 min, 加入 2-碘苯甲酰胺 24.7 g (0.1 mol), 氯化亚铜 0.098 g (0.001 mol), 乙二醇 0.062 g (0.001) 加热至 140 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 5, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.9 g。将粗品用 150 mL 甲醇重结晶, 得 12.9 淡黄色固体, 收率为 84.8%。

实施例 18

23.4 g (0.2 mol) 硫化钠和 160 g DMF (二甲基甲酰胺) 和二甲苯的混合物加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 70°C, 搅拌 35 min, 加入 2-氯苯甲酰胺 15.5 g (0.1 mol), 溴化亚铜 0.141 g (0.001 mol), 甘氨酸 0.075 g (0.001) 加热至 130 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺

($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.9 g。将粗品用 150 mL 甲醇重结晶，得 12.6 淡黄色固体，收率为 82.8%。

实施例 19

23.4 g (0.2 mol)硫化钠和 160 g DMSO (二甲基亚砷)和二甲苯的混合物加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 70°C，搅拌 40min，加入 2-氯苯甲酰胺 15.5 g (0.1 mol)，溴化亚铜 0.141 g (0.001 mol)，甘氨酸 0.075 g (0.001) 加热至 130 °C，反应 8 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.9 g。将粗品用 150 mL 甲醇重结晶，得 12.3 淡黄色固体，收率为 80.9%。

实施例 20

23.4 g (0.2 mol)硫化钠和 160 g DMAc (N,N-二甲基乙酰胺)和二甲苯的混合物加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 60°C，搅拌 40min，加入 2-溴苯甲酰胺 24.7 g (0.1 mol)，溴化亚铜 0.141 g (0.001 mol)，甘氨酸 0.075 g (0.001) 加热至 150 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 5，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.9 g。将粗品用 150 mL 甲醇重结晶，得 13.1 淡黄色固体，收率为 86.1%

实施例 21

将 48.0 g (0.20 mol)硫化钠水合物，3.2 g (0.1 mol)硫酚和 160 g NMP (N-甲基-2 吡咯烷酮)加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 75 °C，搅拌 50min，加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol)，氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 5，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺($C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$)粗品 18.9 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 8.8 淡黄色固体，收率为 57.9%。

实施例 22

将 110.0 g (1.0 mol) 硫化钾和 160 g DMAc (N,N-二甲基乙酰胺) 加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 60 °C, 搅拌 30min, 加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol), 碘化亚铜 0.98 g (0.01 mol), 乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C, 反应 4 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺(C₁₄H₁₂N₂O₂S₂) 粗品 18.7 g。将粗品用 150 mL 异丙醇重结晶, 得 12.8 淡黄色固体, 收率为 84.2%。

实施例 23

将 44.0 g (0.4 mol) 硫化钾、7.8 g (0.1 mol) 硫化钠和 160 g DMAc (N,N-二甲基乙酰胺) 加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 60 °C, 搅拌 30min, 加入 2-溴苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol), 碘化亚铜 0.98 g (0.01 mol), 乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 120 °C, 反应 4 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 4, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺(C₁₄H₁₂N₂O₂S₂) 粗品 18.7 g。将粗品用 150 mL 异丙醇重结晶, 得 12.6 淡黄色固体, 收率为 83.1%。

实施例 24

将 48.0 g (0.20 mol) 硫化钠水合物, 9.12 g (0.12 mol) 二硫化碳和 160 g NMP (N-甲基-2 吡咯烷酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 70 °C, 搅拌 50min, 加入 2-溴苯甲酰胺 21.3 g (0.1 mol), 氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol), 乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 100 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3, 搅拌, 加热直至没有硫化氢气体逸出, 用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL*3, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋蒸浓缩, 得到棕黄色 2,2'-二硫代二苯甲酰胺(C₁₄H₁₂N₂O₂S₂) 粗品 19.2 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶, 得 9.6 淡黄色固体, 收率为 63.1%。

实施例 25

将 48.0 g (0.20 mol) 硫化钠水合物, 160 g NMP (N-甲基-2 吡咯烷酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中, 升温至 70 °C, 搅拌 40min, 加入 2-溴-N-甲基苯甲酰胺 19.9 g (0.1 mol), 氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol), 乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 100 °C, 反应 6 小时。蒸出大部分溶剂, 加入 200 mL 水, 室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 5, 搅拌, 加热直至没有

硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL×3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代-N,N'-二甲基二苯甲酰胺(C₁₆H₁₆N₂O₂S₂)粗品 20.2 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 11.6 淡黄色固体，收率为 69.8%。

实施例 26

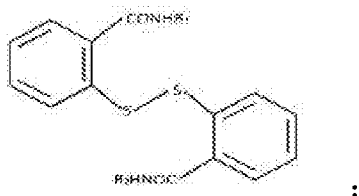
将 48.0 g (0.20 mol)硫化钠水合物，9.12 g(0.12 mol)二硫化碳和 160 gNMP (N-甲基-2 吡咯烷酮) 加入 500 mL 三口烧瓶中，升温至 80 °C，搅拌 30min，加入 2-溴-N-乙基-苯甲酰胺 22.7 g (0.1 mol)，氯化亚铜 0.98 g (0.01 mol)，乙二醇 0.62 g (0.01) 加热至 100 °C，反应 6 小时。蒸出大部分溶剂，加入 200 mL 水，室温下滴加浓盐酸调节 pH 值到 3，搅拌，加热直至没有硫化氢气体逸出，用氢氧化钠溶液吸收硫化氢气体。母液用乙酸乙酯萃取 200 mL×3，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液旋蒸浓缩，得到棕黄色 2,2'-二硫代-N,N'-二乙基二苯甲酰胺(C₁₈H₂₀N₂O₂S₂)粗品 22.3 g。将粗品用 150 mL 乙醇重结晶，得 12.4 淡黄色固体，收率为 68.8%。

上述实施例表明，通过本发明制备化工中间体2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物，在后处理和反应条件上的温和，工艺更适合生产。

以上对本发明的具体实施例进行了描述。需要理解的是，本发明并不局限于上述特定实施方式，本领域技术人员可以在权利要求的范围内做出各种变形或修改，这并不影响本发明的实质内容。

权 利 要 求 书

1、一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：
2-位取代的苯甲酰胺类化合物与硫试剂反应，生成 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物，所述 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的结构式为：



其中，所述 R_1 和 R_2 相同或者不同，分别表示为 H、 C_1-C_8 的直链烷基或支链烷基、苯环或芳环中的任意一种取代基。

2、根据权利要求 1 所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述反应在金属盐与配体的催化作用下，在溶剂中反应。

3、根据权利要求 2 所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述金属盐的摩尔比为 1:0.001~10。

4、根据权利要求 2 所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述配体的摩尔比为 1:0.001~10。

5、根据权利要求 2 所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述金属盐为氯化亚铜、氯化铜、溴化亚铜、溴化铜、氧化亚铜、氧化铜、碘化亚铜、碘化铜、硫酸铜、醋酸铜、氯化镍或过渡金属盐类化合物中的任意一种。

6、根据权利要求 2 所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述配体为三苯基膦、乙二醇、氨基醇、氨基酸、甘氨酸、草酸胺、取代草酸胺、含磷的化合物或含氮的化合物中的任意一种。

7、根据权利要求 2 所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述溶剂为甲苯、二甲苯、DMF、DMSO、DMAc、NMP、HMPA、乙酰胺、1,2-二甲基咪唑、1,3-二甲基咪唑、DMPU 中任意一种或两种以上的混合溶剂。

8、根据权利要求 1-7 项中任意一项所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述硫试剂的摩尔比为 1:1-10。

9、根据权利要求 1-7 项中任意一项所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述 2-位取代的苯甲酰胺类化合物与所述硫试剂的摩尔比为 1:1-7。

10、根据权利要求 1-7 中任意一项所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述硫试剂为硫化钠、硫化钠水合物、硫化钾、硫化锂、硫化铵、硫单质、二硫化碳、甲硫醇、乙硫醇、丙硫醇、硫酚、丁硫醇或硫代试剂其中任意一种或两种以上混合。

11、根据权利要求 1-7 中任意一项所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述反应，反应条件为：反应温度 80~200 °C，反应时间 4~24 小时。

12、根据权利要求 1-7 中任意一项所述的一种化工中间体 2,2'-二硫代二苯酰胺类化合物的制备方法，其特征在于：所述方法包括：将得到的粗品进行重结晶，用于重结晶的溶剂为乙醇、甲醇、异丙醇、甲苯、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、甲基叔丁基醚、异丙醚、乙醚、石油醚、环戊烷、环己烷、环庚烷、正戊烷、正己烷或正庚烷中一种或两种以上的混合溶剂，所述重结晶温度 50~100°C。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/122597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 319/24(2006.01)i; C07C 323/62(2006.01)i; C07C 323/64(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)

C07C

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; STN CAPLUS: 二硫代, 芳基酰胺, 酰胺, 卤代, 硫, benz, isothiazolone, benzamide, sulfur, preparation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1155278 A (WARNER LAMBERT CO., LTD.) 23 July 1997 (1997-07-23) description, p. 15, formula IIIa and p. 19, paragraphs 2 and 3, and embodiment 7	1-12
A	WO 9965871 A2 (US HEALTH et al.) 23 December 1999 (1999-12-23) entire document	1-12



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

24 February 2020

Date of mailing of the international search report

28 February 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

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

China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/122597

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	1155278	A	23 July 1997	None		
WO	9965871	A2	23 December 1999	EP	1087941	B1 16 August 2006
				DE	69932820	T2 29 March 2007
				AT	336483	T 15 September 2006
				AU	4697299	A 05 January 2000
				JP	2002518370	A 25 June 2002
				DE	69932820	D1 28 September 2006
				EP	1087941	A2 04 April 2001
				WO	9965871	A3 23 November 2000
				EP	1087941	B9 07 November 2007
				AU	763729	B2 31 July 2003
				DE	69932820	T4 12 June 2008
				BR	9911385	A 13 March 2001
				CA	2335464	A1 23 December 1999

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/122597

A. 主题的分类 C07C 319/24(2006.01)i; C07C 323/62(2006.01)i; C07C 323/64(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) C07C 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; STN CAPLUS: 二硫代, 芳基酰胺, 酰胺, 卤代, 硫, benz, isothiazolone, benzamide, sulfur, preparation											
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1155278 A (沃尼尔 朗伯公司) 1997年 7月 23日 (1997 - 07 - 23) 说明书15页式IIIa, 第19页第2-3段, 实施例7</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>W0 9965871 A2 (US HEALTH等) 1999年 12月 23日 (1999 - 12 - 23) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1155278 A (沃尼尔 朗伯公司) 1997年 7月 23日 (1997 - 07 - 23) 说明书15页式IIIa, 第19页第2-3段, 实施例7	1-12	A	W0 9965871 A2 (US HEALTH等) 1999年 12月 23日 (1999 - 12 - 23) 全文	1-12
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	CN 1155278 A (沃尼尔 朗伯公司) 1997年 7月 23日 (1997 - 07 - 23) 说明书15页式IIIa, 第19页第2-3段, 实施例7	1-12									
A	W0 9965871 A2 (US HEALTH等) 1999年 12月 23日 (1999 - 12 - 23) 全文	1-12									
☐ 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 2020年 2月 24日		国际检索报告邮寄日期 2020年 2月 28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		授权官员 刘彦明 电话号码 010-62084405									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/122597

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	1155278	A	1997年 7月 23日	无		
WO	9965871	A2	1999年 12月 23日	EP	1087941	B1 2006年 8月 16日
				DE	69932820	T2 2007年 3月 29日
				AT	336483	T 2006年 9月 15日
				AU	4697299	A 2000年 1月 5日
				JP	2002518370	A 2002年 6月 25日
				DE	69932820	D1 2006年 9月 28日
				EP	1087941	A2 2001年 4月 4日
				WO	9965871	A3 2000年 11月 23日
				EP	1087941	B9 2007年 11月 7日
				AU	763729	B2 2003年 7月 31日
				DE	69932820	T4 2008年 6月 12日
				BR	9911385	A 2001年 3月 13日
				CA	2335464	A1 1999年 12月 23日