

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480021631.6

[51] Int. Cl.

A61L 2/18 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/95 (2006.01)

C11D 3/48 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100441228C

[51] Int. Cl. (续)

D06M 13/355 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.16

[21] 申请号 200480021631.6

[30] 优先权

[32] 2003.7.25 [33] EP [31] 03102296.5

[86] 国际申请 PCT/EP2004/051516 2004.7.16

[87] 国际公布 WO2005/011758 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.25

[73] 专利权人 西巴特殊化学制品控股公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 索菲·马奎斯-比尼沃尔德

沃纳·霍尔兹尔

安德烈亚·普罗伊斯

安德烈亚斯·梅林

[56] 参考文献

SYNTHESIS AND EVALUATION OF SOME 2 - , 4 - AND 2, 4 - DI - SUBSTITUTED - 6 - METHYL PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR ANTIMICROBIAL ACTIVITY. GHONEIM K M ET AL. JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, Vol. 63 No. 10. 1986

审查员 杨金辉

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 29 页

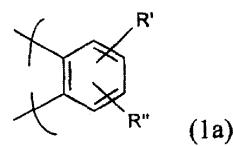
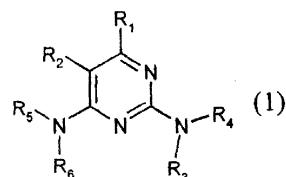
[54] 发明名称

取代的 2,4 - 双(烷基氨基)嘧啶或 - 喹唑啉作为抗菌剂的用途

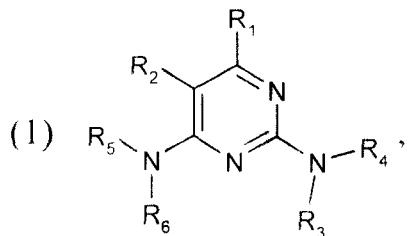
$(CH_2)_2 - OH$  或  $- (CH_2)_2 - (O - (CH_2)_2)_{1-4} - NH_2$ ; 或  $R_3$  与  $R_4$  和/或  $R_5$  与  $R_6$  一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环。

[57] 摘要

下述通式(1)的 2, 4 - 双(烷基氨基)嘧啶在表面抗菌处理中的用途: 其中  $R_1$  是  $C_1 - C_{12}$  烷基或  $C_6 - C_{10}$  芳基;  $R_2$  是氢或  $C_1 - C_{12}$  烷基; 或  $R_1$  和  $R_2$  一起形成下述通式(1a)的基团, 其中  $R'$  和  $R''$  相互独立地是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_1 - C_6$  烷氧基;  $R_3$  和  $R_5$  相互独立地是氢或  $C_1 - C_8$  烷基;  $R_4$  是  $C_1 - C_{20}$  烷基、未取代的苯基、 $C_6 - C_{10}$  芳基、 $C_6 - C_{10}$  芳基 -  $C_1 - C_6$  烷基、羟基 -  $C_1 - C_6$  烷基、二 -  $C_1 - C_6$  烷基氨基 -  $C_1 - C_6$  烷基、单 -  $C_1 - C_6$  烷基氨基 -  $C_1 - C_6$  烷基,  $- (CH_2)_2 - (O - (CH_2)_2)_{1-4} - OH$  或  $- (CH_2)_2 - (O - (CH_2)_2)_{1-4} - NH_2$ ;  $R_6$  是  $C_1 - C_{20}$  烷基、 $C_6 - C_{10}$  芳基、 $C_6 - C_{10}$  芳基 -  $C_1 - C_6$  烷基、羟基 -  $C_1 - C_6$  烷基、二 -  $C_1 - C_6$  烷基氨基 -  $C_1 - C_6$  烷基、单 -  $C_1 - C_6$  烷基氨基 -  $C_1 - C_6$  烷基、 $- (CH_2)_2 - (O -$



1. 下述通式的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶在塑料、表面涂布组合物和涂料的抗菌处理中的应用：



其中

$\text{R}_1$  是  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$  烷基或  $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基；

$\text{R}_2$  是氢或  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$  烷基；

$\text{R}_3$  和  $\text{R}_5$  相互独立地是氢或  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$  烷基；

$\text{R}_4$  是  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$  烷基、未取代的苯基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、羟基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、二- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基氨基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、单- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基氨基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{---}(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1\text{-}4}\text{---OH}$  或  $-(\text{CH}_2)_2\text{---}(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1\text{-}4}\text{---NH}_2$ ；

$\text{R}_6$  是  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20}$  烷基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、羟基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、二- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基氨基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、单- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基氨基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{---}(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1\text{-}4}\text{---OH}$  或  $-(\text{CH}_2)_2\text{---}(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1\text{-}4}\text{---NH}_2$ ；或

$\text{R}_3$  与  $\text{R}_4$  和/或  $\text{R}_5$  与  $\text{R}_6$  一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环。

2. 权利要求 1 的用途，其中

$\text{R}_1$  是  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$  烷基或苯基。

3. 权利要求 1 或 2 的用途，其中

$\text{R}_2$  是氢或  $\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$  烷基。

4. 上述权利要求中任一种的用途，其中

$\text{R}_3$  和  $\text{R}_5$  相互独立地是氢或  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$  烷基。

5. 上述权利要求中任一项的用途，其中

$\text{R}_4$  是  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$  烷基、未取代的苯基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、羟基- $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  烷基、二- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷基氨基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷基、单- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷基氨基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$  烷基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{---}(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1\text{-}2}\text{---OH}$  或  $-(\text{CH}_2)_2\text{---}(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1\text{-}2}\text{---NH}_2$ ；以及

$\text{R}_6$  是  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$  烷基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基、 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  芳基- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  烷基、羟基- $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$  烷基。

基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-OH 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-NH<sub>2</sub>。

6. 上述权利要求中任一项的用途，其中

R<sub>1</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或苯基；

R<sub>2</sub>是氢或己基；以及

R<sub>3</sub>和R<sub>5</sub>相互独立地是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；

R<sub>4</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、未取代的苯基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-OH 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-NH<sub>2</sub>；以及

R<sub>6</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-OH 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-NH<sub>2</sub>；或

R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>和/或R<sub>5</sub>与R<sub>6</sub>一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环

7. 权利要求1-6中任一项的用途，其中

R<sub>1</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或苯基；

R<sub>2</sub>是氢或己基；

R<sub>3</sub>和R<sub>5</sub>相互独立地是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；

R<sub>4</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、未取代的苯基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-OH 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-NH<sub>2</sub>；以及

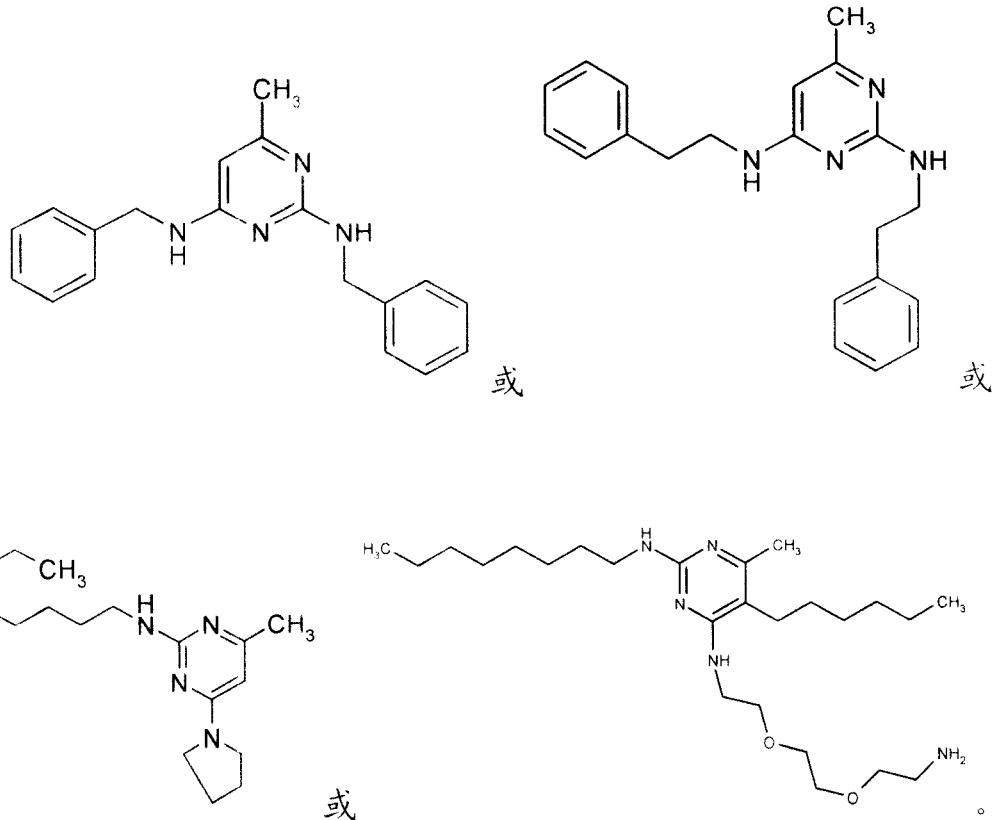
R<sub>6</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-OH 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>1,2</sub>-NH<sub>2</sub>；或

R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>一起，和R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基胺或吗啉环。

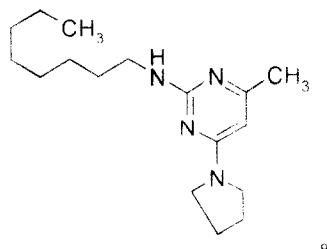
8. 权利要求1-7中任一项的用途，其中

R<sub>3</sub>和R<sub>5</sub>，和R<sub>4</sub>和R<sub>6</sub>具有相同的含义。

9. 权利要求1-6中任一项所述的下式2,4-双(烷基氨基)嘧啶的用途，



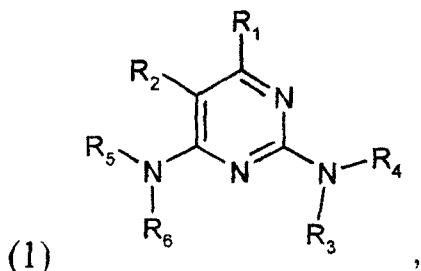
10. 下式的化合物:



## 取代的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶或-喹唑啉作为抗菌剂的用途

本发明涉及取代的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶在表面的抗菌剂处理中的用途并涉及所述化合物的制备方法。

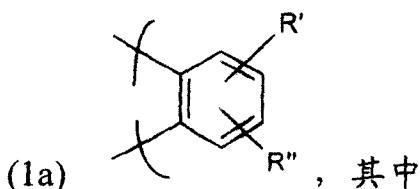
本发明涉及通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶在表面的抗菌剂处理中的用途，



其中

$R_1$  是  $C_1-C_{12}$  烷基或  $C_6-C_{10}$  芳基；

$R_2$  是氢或  $C_1-C_{12}$  烷基；或  $R_1$  和  $R_2$  一起形成下述通式(1a)的基团



$R'$  和  $R''$  相互独立地是氢、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基；

$R_3$  和  $R_5$  相互独立地是氢或  $C_1-C_8$  烷基；

$R_4$  是  $C_1-C_{20}$  烷基、未取代的苯基、 $C_6-C_{10}$  芳基、优选  $C_7-C_{10}$  芳基； $C_6-C_{10}$  芳基- $C_1-C_6$  烷基、羟基- $C_1-C_6$  烷基、二- $C_1-C_6$  烷基氨基- $C_1-C_6$  烷基、单- $C_1-C_6$  烷基氨基- $C_1-C_6$  烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$  或  $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ ；

$R_6$  是  $C_1-C_{20}$  烷基、 $C_6-C_{10}$  芳基、 $C_6-C_{10}$  芳基- $C_1-C_6$  烷基、羟基- $C_1-C_6$  烷基、二- $C_1-C_6$  烷基氨基- $C_1-C_6$  烷基、单- $C_1-C_6$  烷基氨基- $C_1-C_6$  烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$  或  $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ ；或

$R_3$  与  $R_4$  和/或  $R_5$  与  $R_6$  一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环。

$C_1-C_{20}$  烷基是直链或支化烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、己基、异己基、庚基、辛基、异辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十四烷基、十五烷基、

十六烷基、十七烷基、十八烷基或二十烷基。 $C_1-C_{12}$  烷基是直链或支化烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、己基、异己基、庚基、辛基、异辛基、壬基、癸基、十一烷基或十二烷基。

$C_1-C_8$  烷基是直链或支化烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、异己基、己基、庚基、辛基或异辛基。

$C_1-C_4$  烷基是直链或支化烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

$C_3-C_8$  烷基是直链或支化烷基，例如，正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、异己基、己基、庚基、辛基或异辛基、特别是己基。

$C_1-C_6$  烷基是直链或支化烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、己基或异己基。

$C_1-C_6$  烷氧基是直链或支化基团，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基或己氧基。

$C_6-C_{10}$  芳基表示萘基，特别是苯基。 $C_6-C_{10}$  芳基基团可以是未取代的，或携带一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)相同或不同的取代基、取代基可以位于任何位置。这些取代基的实例是  $C_1-C_4$  烷基、卤素、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三氟甲基、氰基、羟基羰基、 $C_1-C_4$ -烷氧基羰基、氨基羰基、氨基、 $C_1-C_4$  烷基氨基、二- $C_1-C_4$  烷基氨基和  $C_1-C_4$ -烷基羰基氨基。

特别优选下述通式(1)的化合物，其中

$R_1$  是  $C_1-C_8$  烷基或苯基；

或者特别优选下述通式(1)的化合物，其中

$R_2$  是氢或  $C_3-C_8$  烷基；

或者特别优选下述通式(1)的化合物，其中

$R_3$  和  $R_5$  相互独立地是氢或  $C_1-C_8$  烷基；

或者特别优选下述通式(1)的化合物，其中

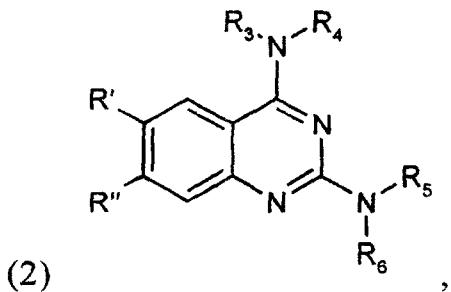
$R_4$  是  $C_1-C_{12}$  烷基、未取代的苯基、 $C_6-C_{10}$  芳基- $C_1-C_6$  烷基、羟基- $C_2-C_6$  烷基、二- $C_1-C_4$ -烷基氨基- $C_1-C_4$  烷基、单- $C_1-C_4$  烷基氨基- $C_1-C_4$  烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-OH$  或  $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-NH_2$ ；以及

$R_6$ 是 $C_1-C_{12}$ 烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、 $C_6-C_{10}$ 芳基- $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、二- $C_1-C_4$ 烷基氨基- $C_1-C_4$ 烷基、单- $C_1-C_4$ 烷基氨基- $C_1-C_4$ 烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-OH$ 或 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-NH_2$ ；

或者特别优选下述通式(1)的化合物，其中

$R_3$ 与 $R_4$ 和/或 $R_5$ 与 $R_6$ 一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环。

根据本发明，优选下述通式的化合物的用途



其中

$R'$ 是氢、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R''$ 是 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R_3$ 和 $R_5$ 相互独立地是氢或 $C_1-C_8$ 烷基；以及

$R_4$ 和 $R_6$ 相互独立地是 $C_1-C_{12}$ 烷基、苯基- $C_1-C_3$ 烷基、羟基- $C_1-C_6$ -烷基或二- $C_1-C_6$ 烷基氨基- $C_1-C_6$ 烷基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基- $C_1-C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,4}-OH$ 或 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,4}-NH_2$ ；或

$R_3$ 与 $R_4$ 和/或 $R_5$ 与 $R_6$ 一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环。

特别优选的是，下述通式(1)的化合物的用途，其中

$R_1$ 是 $C_1-C_8$ 烷基或苯基；

$R_2$ 是氢或己基；或 $R_1$ 和 $R_2$ 一起形成下述通式(1a)的基团，其中

$R'$ 是氢、 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基、以及

$R''$ 是 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基；

$R_3$ 和 $R_5$ 相互独立地是氢或 $C_1-C_8$ 烷基；

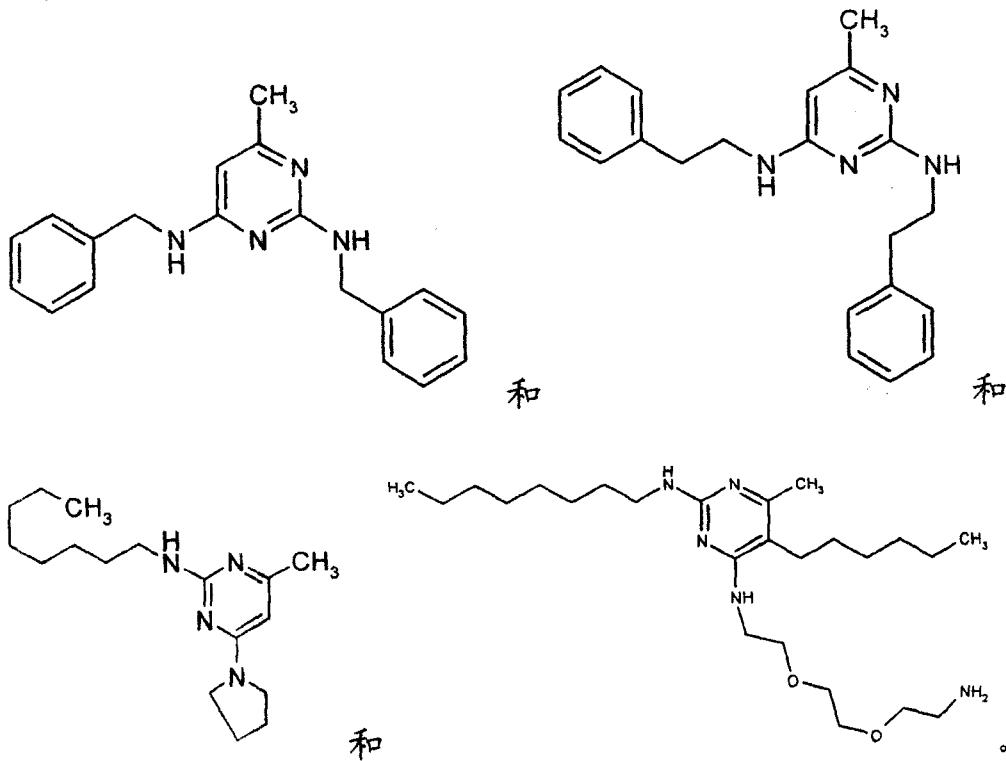
$R_4$ 是 $C_1-C_{12}$ 烷基、未取代的苯基、 $C_6-C_{10}$ 芳基- $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、二- $C_1-C_4$ 烷基氨基- $C_1-C_4$ 烷基、单- $C_1-C_4$ 烷基氨基- $C_1-C_4$ 烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-OH$ 或 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-NH_2$ ；以及

$R_6$ 是 $C_1-C_{12}$ 烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、 $C_6-C_{10}$ 芳基- $C_1-C_6$ 烷基、羟基- $C_2-C_6$ 烷基、二- $C_1-C_4$ 烷基-氨基- $C_1-C_4$ 烷基、单- $C_1-C_4$ 烷基氨基- $C_1-C_4$ 烷基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-OH$ 或 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-NH_2$ ；或

$R_3$ 与 $R_4$ 一起，以及 $R_5$ 与 $R_6$ 一起形成吡咯烷、哌啶、六亚甲基亚胺或吗啉环。

特别使用通式(1)的化合物，其中 $R_3$ 和 $R_5$ ，以及 $R_4$ 和 $R_6$ 具有相同的含义。

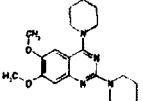
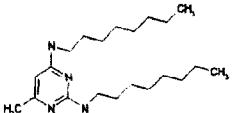
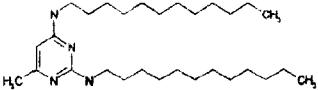
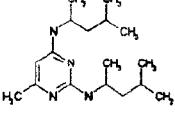
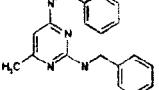
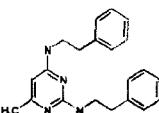
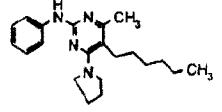
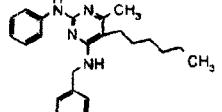
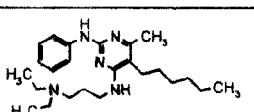
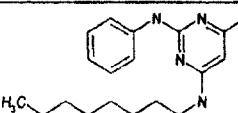
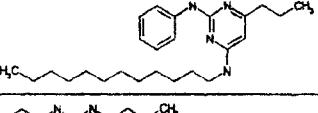
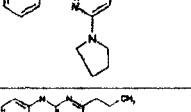
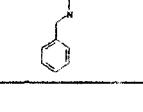
特别优选的化合物是具有下式的那些：

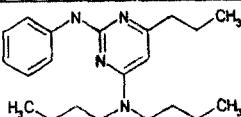
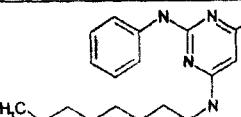
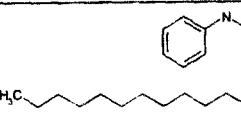
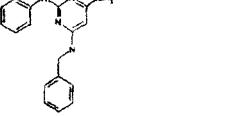
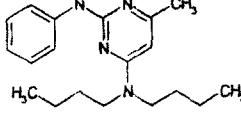
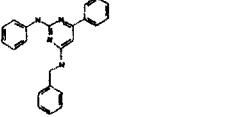
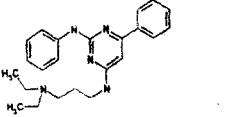
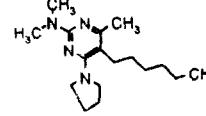
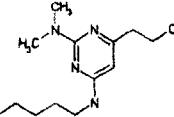
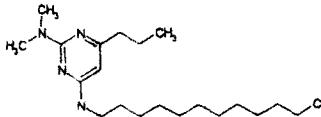
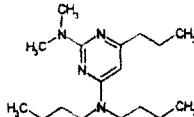
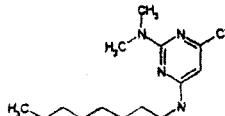


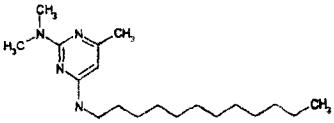
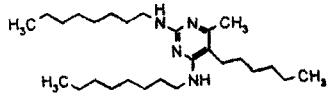
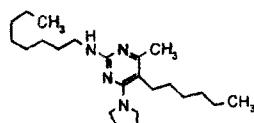
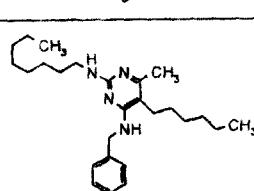
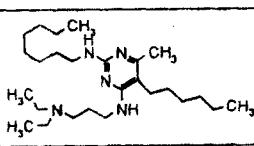
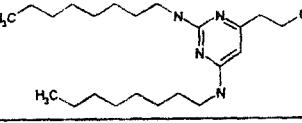
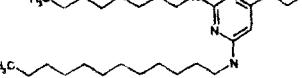
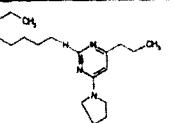
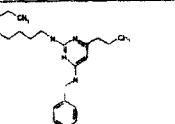
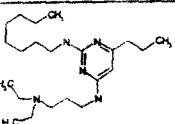
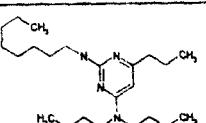
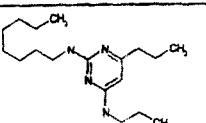
本发明所使用的化合物的实例列于表1中：

表 1

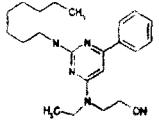
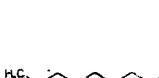
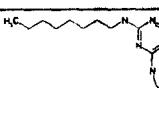
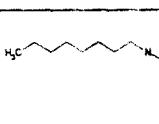
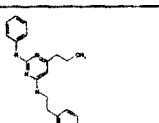
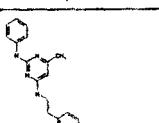
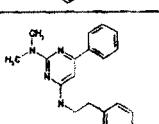
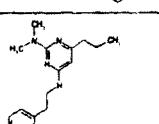
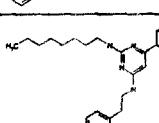
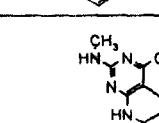
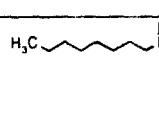
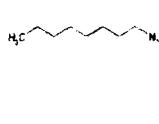
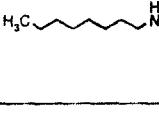
下式的化合 物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY1		400	25 (GC)	
PY2		473	80 (GC)	
PY3		385	78 (GC)	

下式的化合物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY4		356	100 (GC)	
PY5		349	98 (GC)	
PY6		461	35 (GC)	
PY7		292	100 (GC)	
PY8		304	100 (GC)	
PY9		332	100 (GC)	
PY10		339		97 (LC)
PY11		375		50 (LC)
PY12		398		70 (LC)
PY13		341		94 (LC)
PY14		397		90 (LC)
PY15		282		96 (LC)
PY16		318		82 (LC)

下式的化合物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY17		341		60 (LC)
PY18		312		98 (LC)
PY19		369		84 (LC)
PY20		290		97 (LC)
PY21		312		85 (LC)
PY22		352		89 (LC)
PY23		376		96 (LC)
PY24		290		99 (LC)
PY25		292		92 (LC)
PY26		349		88 (LC)
PY27		292		93 (LC)
PY28		264		77 (LC)

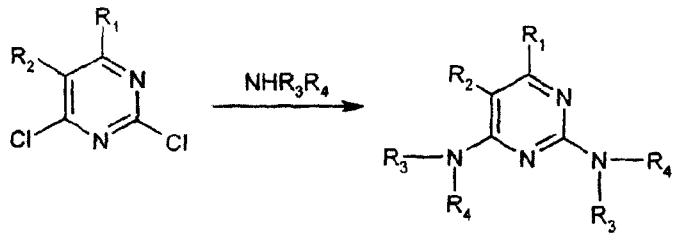
下式的化合物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY29		321		93 (LC)
PY30		433		68
PY31		375		97
PY32		411		26
PY33		434		58
PY34		377		84
PY35		433		77
PY36		319		99
PY37		355		77
PY38		378		73
PY39		377		65
PY40		306		32

下式的化合物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY41		337		91
PY42		349		90
PY43		405		83
PY44		290		99
PY45		326		51
PY46		349		72
PY47		278		55
PY48		308		90
PY49		411		87
PY50		467		90
PY51		353		97
PY52		412		94

下式的化合物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY53		371		57
PY54		335		85
PY55		452		49
PY56		430		40
PY57		332		70
PY58		304		78
PY59		318		65
PY60		284		48
PY61		403		74
PY62		310		78
PY63		409		61
PY64		387		56
PY65		449		28

下式的化合物	结构	质量	纯度 GC (%)	纯度 LC (%)
PY66		391		93
PY67		333		90
PY68		383		90
PY69		369		75
PY70		351		94
PY71		349		91
PY72		378		87
PY73		410		48
PY74		367		92

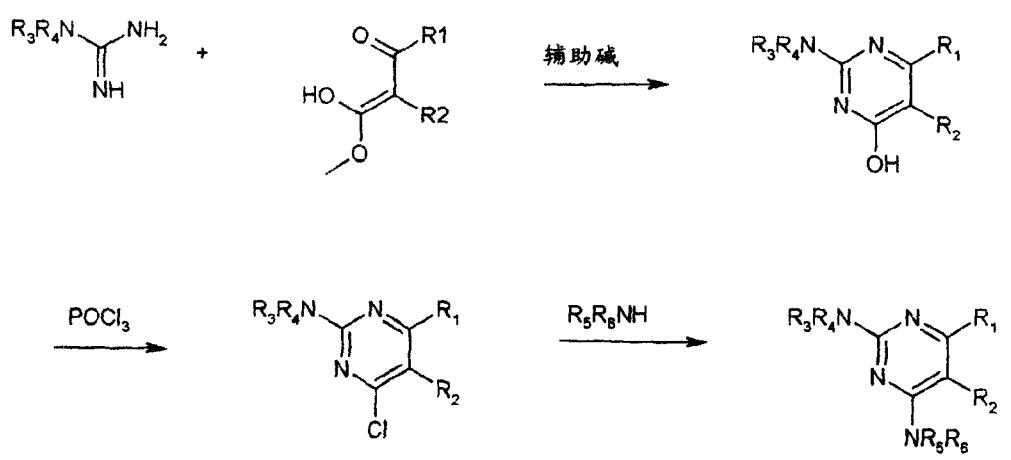
根据本发明，所使用的化合物是根据本身已知的方法制备的。取代的2,4-双(烷基氨基)嘧啶是通过以下方法获得的：在40-150°C，使相应的二氯嘧啶化合物(通式(1b))与伯胺或仲胺(取决于基团R<sub>3</sub>和R<sub>5</sub>的含义)在合适的溶剂(例如，DMF、二噁烷、甲苯、二甲苯、乙醇或丁醇)和辅助碱(auxiliary base)(例如，三乙胺、DIEA、碳酸钠、碳酸钾等)中或使用过量的胺反应达1-24小时。反应根据以下方案(I)进行：



或者

根据本发明，所使用的化合物是通过以下方法制备的：在 40-150°C，使用辅助碱(例如，碳酸钠、碳酸钾、乙醇钠、甲醇钠或叔丁醇钾)使胍化合物与合适的  $\beta$ -酮酯在合适的溶剂(例如甲醇、乙醇、丁醇、叔丁醇、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙腈、甲苯或二甲苯)中缩合 1 小时-24 小时。然后，根据常规方法，使用磷酰氯，将得到的 2-烷基氨基-4-羟基-嘧啶转变为相应的 2-烷基氨基-4-氯-嘧啶化合物。

取代的 2,4-烷基氨基-嘧啶是通过以下方法获得的：在 40-150°C，使 2-烷基氨基-4-氯-嘧啶化合物与伯胺或仲胺( $R_4R_5NH$ )在合适的溶剂(例如，甲醇、乙醇、丁醇、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二噁烷、甲苯或二甲苯)和辅助碱(例如，三乙胺、DIEA、碳酸钠、碳酸钾)或过量的胺化合物中反应 1-24 小时。反应根据以下方案(II)进行：



根据本发明，所使用的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶表现出显著的抗菌作用，特别是对抗病原性的革兰(氏)阳性(pathogenic-gram positive)和革兰(氏)阴性细菌和对抗皮肤菌群(skin flora)细菌以及对抗酵母和霉菌表现出显著的作用。因此，它们非常适合于皮肤和粘膜以及外皮附属物(integumentary

appendage)(毛发)的消毒、除臭以及一般性和抗菌处理，特别适合于手和伤口的消毒。

因此，它们适于在个人护理制剂中用作抗菌活性成分的防腐剂，例如香波、洗浴添加剂、护发产品、液体和固体香皂(基于合成表面活性剂和饱和和/或不饱和脂肪酸盐)、洗液和面霜，除臭剂，其他水性或醇溶液，例如用于皮肤清洗溶液、清洁湿巾、油或粉末。

因此，本发明还涉及个人护理制剂，包含至少一种通式(1)的化合物以及美容上可接受的(cosmetically tolerable)载体或佐剂。

本发明的个人护理制剂包含 0.01-15 重量%，优选 0.1-10 重量%(基于组合物的总重)的通式(1)的化合物以及美容上可接受的佐剂。

取决于个人护理制剂的形式，除了通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶以外，其可以进一步包含其他成分，例如掩蔽剂(sequestering agent)、着色剂、香精油、增稠或固化剂(稠度调节剂)、润肤剂、紫外吸收剂、护肤剂(skin-protective agent)、抗氧化剂，改善机械性能的添加剂，例如二羧酸和/or C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>脂肪酸的 Al、Zn、Ca 和 Mg 盐，以及任选地防腐剂。

本发明的个人护理制剂可以被配制成油包水或水包油型乳液、醇或含醇制剂、阴离子或非离子两性油脂的泡沫分散液、凝胶、固体棒或者气溶胶制剂的形式。

作为油包水或水包油型乳液，美容上可接受的佐剂含有优选 5-50 % 的油相、5-20 % 的乳化剂和 30-90 % 的水。油相可以含有任何适用于美容制剂的油，例如一种或多种烃油、蜡、天然油、硅油、脂肪酸酯或脂肪醇。优选的单-或多元醇是乙醇、异丙醇、丙二醇、己二醇、甘油和山梨醇。

本发明的美容制剂可以用在多个领域中。

特别考虑以下制剂，例如：

- 护肤制剂，例如，片剂形式或液体香皂、合成洗涤剂或洗涤膏形式的皮肤洗涤和清洗制剂；
- 沐浴制剂，例如，液体(泡沫浴、乳、沐浴制剂)或固体沐浴制剂，例如，洗浴香精块和浴盐；
- 护肤制剂，例如，皮肤乳液、多乳液或皮肤油；
- 美容个人护理制剂，例如，日霜或粉末面霜形式的面部化妆品，扑面粉(松散的或压实的)、胭脂或膏霜化妆品、眼保健制剂，例如，眼影制剂、

睫毛膏、眼线膏、眼霜或eye-fix creams；嘴唇护理制剂，例如，唇膏、润唇膏、唇线笔、护甲制剂，例如指甲油、指甲油去除剂、甲硬化剂或去角质剂；

- 个人卫生制剂，例如，个人洗液或个人喷雾；
- 脚部护理制剂，例如，足浴、足粉、足霜或足香液、特殊除臭剂和止汗药或胼胝去除制剂；
- 防光线制剂，例如防晒乳、乳液、乳膏(cream)和油、防晒乳或 tropicals 或防晒黑制剂(pre-tanning preparation)或晒后制剂；
- 皮肤变黑制剂，例如，自变黑(self-tanning)膏霜；
- 褪色制剂，例如，用于漂白皮肤的制剂或使肤色变浅的制剂；
- 驱虫剂，例如，驱虫油、乳液、喷雾或棒；
- 除臭剂，例如除臭喷雾、抽吸作用喷雾、除臭凝胶、棒或滚抹式除臭剂；
- 用于清洗和护理瑕疵皮肤的制剂，例如，合成洗涤剂(固体或液体)、剥落或擦洗制剂或剥落面膜(peeling mask)；
- 化学形式的脱毛发制剂(脱毛)，例如，脱毛发粉末、液体脱毛发制剂、乳膏状或糊状的脱毛发制剂、凝胶形式或气溶胶形式的脱毛发制剂；
- 剃须制剂，例如，剃须皂、发泡剃须膏霜、泡沫和凝胶、干法剃须的剃前制剂、须后水(after-shave)或剃须后洗剂；
- 香料制剂，例如，香料(eau de Cologue、eau de toilette、eau de parfum、parfum de toilette、香水)、芳香油或乳状香水；
- 牙齿护理、假牙护理和口腔护理制剂，例如，牙膏、凝胶型牙膏、牙粉、浓缩漱口水、防牙斑漱口水、假牙清洗剂或假牙固定剂；
- 头发处理制剂，例如，香波和调理剂形式的洗牙制剂，护发制剂，例如，预处理制剂、毛发滋补剂、造型膏霜(styling cream)、造型凝胶、润发油、护发素、处理包(treatment packs)、加强型毛发处理剂、毛发构造制剂，例如，用于形成永久波浪的烫发制剂(热烫、温烫、冷烫)、毛发拉直制剂、液体头发定型制剂、摩丝(hair foam)、头发定型剂、漂白制剂，例如，过氧化氢溶液、发光香波(lighting shampoo)、漂白膏霜、漂白粉末、漂白浆料或油、临时或半永久或永久性染发剂、含自氧化染料的制剂，或天然染发剂，例如指甲花染料或甘菊。

抗菌皂例如具有以下组成:

0.01-5 重量% 的通式(1)的化合物

0.3-1 重量% 的二氧化钛

1-10 重量% 的硬脂酸

以及加皂坯(soap base)至 100 %, 例如, 牛油脂肪酸和椰子油脂肪酸的钠盐或甘油。

香波例如具有以下组成:

0.01-5 重量% 的通式(1)的化合物

12.0 重量% 的月桂醇聚醚(sodium laureth-2-sulfate)

4.0 重量% 椰油酰胺丙基甜菜碱

3.0 重量% 的 NaCl 以及

加水至 100 %。

除臭剂例如具有以下组成:

0.01-5 重量% 的通式(1)的化合物

60 重量% 的乙醇

0.3 重量% 的芳香油, 以及

加水至 100 %。

本发明还涉及口腔组合物, 其包含 0.01-15 重量%(基于组合物的总重)的通式(1)的化合物和口腔可接受的佐剂。

口腔组合物的实例: :

10 重量% 的山梨醇

10 重量% 的甘油

15 重量% 的乙醇

15 重量% 的丙二醇

0.5 重量% 的月桂硫酸钠

0.25 重量% 的甲基椰油基牛磺酸钠

0.25 重量% 聚氧丙烯/聚氧乙烯嵌段共聚物

0.10 重量% 的薄荷油调味剂

0.1-0.5 重量% 的通式(1)的化合物, 以及

48.6 重量% 的水。

本发明的口腔组合物可以为例如凝胶、浆料、膏霜或水性制剂(漱口水)

的形式。

本发明的口腔组合物还可以包含释放氟化物离子的化合物，氟化物离子能够有效对抗龋齿的形成，例如无机氟化物盐，例如氟化钠、氟化钾、氟化铵或氟化钙，或者有机氟化物盐，例如胺的氟化物，其以商品名 Olafluor 为公众所知。

本发明所使用的通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶也可以合适地用于处理，特别是保存纺织纤维材料。合适的材料是例如丝、羊毛、聚酰胺或聚氨酯，特别是所有类型的纤维素纤维材料的未染色和染色或印刷的纤维材料。这些纤维材料例如是天然纤维素纤维，例如棉、亚麻、黄麻和大麻以及纤维素和再生纤维素。优选的合适纺织纤维材料由棉制成。

本发明所使用的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶也适用于处理塑料，特别是赋予抗菌性能或保存塑料，例如聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚酯、聚酰胺、聚碳酸酯、胶乳等。其应用领域例如是地板覆盖材料(floor covering)、塑料涂层、塑料容器和包装材料；厨房和浴室器具(例如，刷子、淋浴布；海绵，浴室防滑垫)、胶乳、过滤材料(空气和水过滤器)、医学领域使用的塑料制品，例如绷扎材料(dressing material)、注射器、导管等、所谓的"医疗器械"、手套和床垫。

还可以使用本发明的通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶，为纸(例如用于卫生目的的纸)提供抗菌性能。

根据本发明，还可以为无纺织物，例如尿布、卫生巾、裤衬里(panty liner)和用于卫生和家用目的的布提供抗菌性能。

通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶还可以用在洗涤和清洗制剂例如液体和粉末洗涤剂或软化剂中。

特别地，通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶还可以用在家用和通用清洗剂中，用于清洗和消毒硬表面。

清洗制剂例如具有以下组成：

0.01 to 5 重量% 通式(1)的化合物

3.0 重量% 的辛基醇 4EO

1.3 重量% 的脂肪醇 C8-C10 聚糖昔

3.0 重量% 的异丙醇

加水至 100 重量%。

除了保存美容和家用产品，还可以保存技术产品，为技术产品提供抗菌性能并在技术工艺中用作生物杀灭剂，例如在纸张处理中，特别是在纸张处理液体中，在由淀粉或纤维素衍生物组成的印刷油墨增稠剂中，在表面涂布组合物中，以及在涂料中。

通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶还适用于对木材进行抗菌处理，对皮革 (leather)进行抗菌处理，对皮革进行抗菌保存并为皮革提供抗菌性能。

本发明的化合物还适用于保护美容产品和家用产品不受微生物破坏。

除了它们常见的抗菌作用，本发明的通式(1)的 2,4-双(烷基氨基)嘧啶还能够渗透有生命和无生命表面上的生物膜，防止细菌粘结至表面和生物膜进一步形成，分离所述生物膜和/或抑制生物基体中形成微生物的生物膜的进一步生长，或者杀死所述微生物。

通常认为生物膜是活微生物和死微生物(特别是细菌)的聚集物，其与它们的细胞外聚合物物质(EPS 基体)形式的它们的代谢物(例如多糖)一起粘附在有生命和无生命表面。通常相对于浮游生物细胞表现出明显的生长抑制或致死作用的抗菌物质的活性相对于生物膜内有机化的微生物显著降低，例如原因是活性物质未充分地渗透进入生物基体中。

在本发明中，这特别涉及人牙齿和口腔粘膜上的生物膜，其在口腔中的变性疾病(例如牙斑或牙周炎)的发展中具有重要作用，这是由于形成生物膜的微生物或它们的代谢物的结果。

下面的实例示例而不是限制本发明。

#### 实施例：

##### 实施例 1：制备 N,N'-双(2,4-二辛基氨基)-6-甲基嘧啶 (PY5)

在 100°C 下，将 8.15 g 2,4-二氯-6-甲基-嘧啶 (50 mmol) 与存在于 20 ml 二噁烷中的 19.39 g 辛基胺 (150 mmol) 和 20.73 g 碳酸钾 (150 mmol) 一起加热 16 小时。冷却后，将产物放在 300 ml 乙酸乙酯中，用 0.5 mol/l 氢氧化钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤。在真空中浓缩产物，然后在 140°C 下，在旋转滑动阀真空下蒸出辛基胺持续 2 小时。得到 12.95 g N,N'-双(2,4-二辛基氨基)-6-甲基嘧啶 (37.15 mmol, 理论值 74.3%)。通过 NMR、HPLC-MS、GC 和 HPLC 分析最终产物。

GC: 98% 面积

$M+1=349$

NMR ( $^1H$ , 在 DMSO 中): 0.85, t, 6H; 1.25, m, 20H; 1.5, m, 4H; 2, s, 3H; 4.2, m, 4H; 5.5, s, 1H; 6.2, s, 1H; 6.6, s, 1H.

### 实施例 2: 制备 N,N'-双(2,4-二苄基氨基)-6-甲基嘧啶 (PY8)

在  $100^{\circ}\text{C}$  下, 将 8.15 g 2,4-二氯-6-甲基-嘧啶 (50 mmol) 与存在于 20 ml 二噁烷中的 16 g 苄基胺 (150 mmol) 和 20.73 g 碳酸钾 (150 mmol) 一起加热 16 小时。冷却后, 将产物放在 300 ml 乙酸乙酯中, 用 0.5 mol/l 氢氧化钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤。在真空中浓缩产物, 然后在  $105 - 120^{\circ}\text{C}$  下, 在旋转滑动阀真空下蒸出苄基胺持续 2 小时, 产物用异丙醇重结晶。N,N'-双(2,4-二苄基氨基)-6-甲基嘧啶的产率为 76%。

纯度: GC 100%

NMR ( $^1H$ , 在 DMSO 中, ppm): 2, s, 3H; 4.45, m, 4H; 5.6, s, 1H; 6.95, s, 1H; 7.25, m, 11H.

### 实施例 3: 制备 N,N'-双(2,4-二苯基乙基氨基)-6-甲基嘧啶 (PY9)

在  $100^{\circ}\text{C}$  下, 将 8.15 g 2,4-二氯-6-甲基-嘧啶 (50 mmol) 与存在于 20 ml 二噁烷中的 18.17 g 苯乙胺 (150 mmol) 和 20.73 g 碳酸钾 (150 mmol) 一起加热 16 小时。冷却后, 将产物放在 300 ml 乙酸乙酯中, 用 0.5 mol/l 氢氧化钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤。在真空中浓缩产物, 然后在  $150^{\circ}\text{C}$  下, 在旋转滑动阀真空下蒸出苯乙胺持续 2 小时, 产物用异丙醇重结晶。N,N'-双(2,4-二苯基乙基氨基)-6-甲基嘧啶的产率为 98%。

纯度: GC 100% HPLC 98%

NMR ( $^1H$ , 在 DMSO 中, ppm): 2, s, 3H; 2.9, t, 4H; 3.45, m, 4H; 5.6, s, 1H; 6.45, s, 1H; 6.8, s, 1H; 7.25, m, 10H.

### 实施例 4: 制备 4-羟基-2-苯基氨基-6-苯基嘧啶

在 5 ml 无水乙醇中, 使 7 g (20 mmol) 苯基脲碳酸盐与 27.2 g (80 mmol) 20% 乙醇钠溶液反应。在  $75^{\circ}\text{C}$  下, 在 15 分钟期间逐滴加入 11.5 g 乙基苯甲酰基乙酸酯 (59.8 mmol)。在  $70^{\circ}\text{C}$  下搅拌反应物质 15 小时, 冷却后, 使用 50 ml 二氯甲烷萃取, 并使用 40 ml 水/3 ml 乙酸洗涤三次。使用硫酸钠

干燥有机相并蒸发浓缩。得到 5.86 g (理论值 55.7%)4-羟基-2-苯基氨基-6-苯基嘧啶。

NMR ( $^1\text{H}$ , 在 DMSO 中, ppm): 6.45, s, 1H; 7.05, t, 1H; 7.4, t, 2H; 7.5, m, 3H; 7.75, d, 2H; 8, m, 2H; 9, s, 1H; 11.05, s, 1H.

#### 实施例 5: 制备 4-氯-2-苯基氨基-6-苯基嘧啶

在 10 ml 甲苯中, 使 2 g (7.6 mmol) 与 3.5 g 磷酰氯反应。在 80°C 下, 加热反应物质, 并在 20 分钟期间向其中逐滴加入 1.53 g 三乙胺(15.1 mmol)。在 80°C 下反应 2 小时, 在冰浴中冷却, 并向其中逐滴加入 28 ml 4M 氢氧化钠溶液。使用乙酸乙酯萃取有机相三次。通过蒸发浓缩有机相后, 得到 2.12 g (理论值 99.1%) 4-氯-2-苯基-氨基-6-苯基嘧啶。

NMR ( $^1\text{H}$ , 在 DMSO 中, ppm):

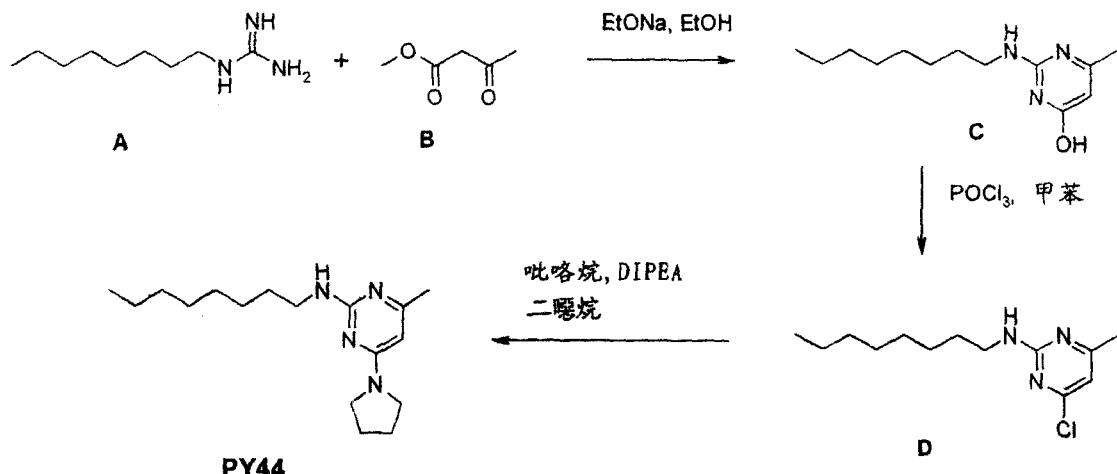
7, t, 1H; 7.3, t, 2H; 7.55, m, 4H; 7.8, d, 2H; 8.2, m, 2H; 10.05, s, 1H.

#### 实施例 6: 4-氯-2-苯基氨基-6-苯基嘧啶与胺反应

反应在自动设备中并行进行。

将 56.3 mg 4-氯-2-苯基氨基-6-苯基嘧啶 (0.2 mmol) 溶解在 0.5 ml 二噁烷中。向其中加入 38.7 mg 二异丙基胺(0.3 mmol)和 3 mmol 胺, 在 85°C 下加热反应混合物 21 小时。冷却后使用 2 ml 二氯甲烷萃取反应物, 使用 1.125 ml 乙酸(13%在水中) 和 1.2 ml 氢氧化钠溶液洗涤三次。干燥并冻干有机相。

根据本方法制备化合物 (PY10) – (PY29) (见表 1)。使用 LC-MS 进行分析。



### 实施例 7：制备式 C 的化合物

在 30 ml 乙醇中，使 34.65 g 辛基胍乙酸酯 A(0.15 mmol)与 102 g 20% 乙醇钠(sodium ethanolate)的乙醇(0.3 mol)溶液反应。将反应混合物加热至 75°C，在 1 小时内向其中加入 26.15 g 乙酸甲酯 B (0.22 mol)。搅拌混合物 12 小时。冷却后使用二氯甲烷稀释反应物，使用水/乙酸洗涤三次并使用氢氧化钠溶液洗涤两次。使用乙酸将合并的碱性水相调节至 pH 6，并用二氯甲烷萃取，使用硫酸钠干燥并蒸发浓缩。得到 30.74 g 化合物 C (理论值 87%)。

在 HPLC 中的纯度: 99%

NMR (在 CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, ppm): 0.9, t, 3H; 1.3, m, 10H; 1.6, qt, 2H; 2.2, s, 3H; 3.35, m, 2H; 5.6, s, 1H; 6.7, s, 1H.

### 实施例 8：制备式 D 的化合物

在 60 ml 甲苯中，使 18.96 g (0.08 mol) 式 C 的化合物与 36.85 g 磷酰氯反应。将反应混合物加热至 80°C。在 80°C 反应 2 小时后，在冰浴中冷却反应产物，并向其中逐滴加入氢氧化钠溶液。使用甲苯萃取水相三次。通过蒸发浓缩有机相后，得到式 D 的化合物 20.04 g (理论值 98%)。

在 GC 中的纯度: 100%

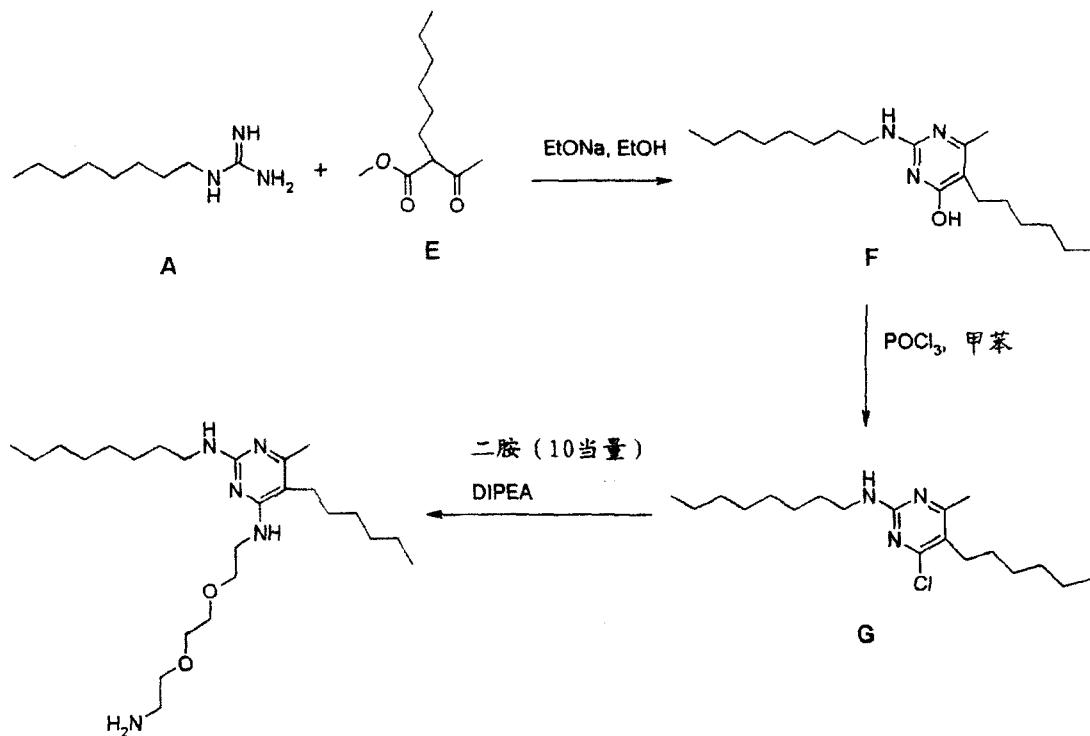
NMR (在 CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, ppm): 0.8, t, 3H; 1.3, m, 10H; 1.55, qt, 2H; 2.2, s, 3H; 3.3, q, 2H; 5.25, s, 1H; 6.35, s, 1H.

### 实施例 9：制备式 PY44 的化合物

在 60 ml 二噁烷中，使 12.96 g (0.048 mol) 化合物 D 与 6.19 g 二异丙基胺 (0.048 mol) 反应，并加热回流。历时 25 分钟向其中加入 4.9 g 吡咯烷 (0.057 mol)，回流下搅拌反应混合物 29 小时。冷却后，使用二氯甲烷稀释反应物质，并使用水/乙酸洗涤三次，使用氢氧化钠溶液洗涤两次。使用硫酸钠干燥有机相，并蒸发浓缩。得到 12.73 g 化合物 PY44 (理论值 91.4%)。

在 GC 中的纯度：100%

NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , ppm): 0.8, t, 3H; 1.2, m, 10H; 1.45, qt, 2H; 1.85, m, 4H; 2, s, 3H; 3.2-3.3, m (2 个信号), 6H; 4.7, s, 1H; 5.45, s, 1H.



#### 实施例 10：制备式 F 的化合物

在 15 ml 乙醇中，使 18.48 g (0.08 mol) 辛基胍乙酸酯 A 与 54.4 g 20% 的乙醇钠的乙醇 (0.16 mol) 溶液反应。将反应混合物加热至 75°C，历时 30 分钟向其中加入 24 g 甲基 2-己基乙酰乙酸酯 E (0.12 mol)，搅拌混合物过夜。冷却后，使用二氯甲烷稀释反应物质，并使用水/乙酸洗涤两次。使用硫酸钠干燥有机相，并蒸发浓缩。使用丙酮重结晶粗产物。得到 14.86 g 化合物 F (理论值 57.9%)。

LC-MS：化合物的  $M = 321$ 。

#### 实施例 11：制备式 G 的化合物

在 40 ml 甲苯中，使 13.16 g (0.041 mol) 式 F 的化合物与 18.89 g 磷酰氯反应。将反应混合物加热至 80°C。在 80°C 反应 2 小时后，使反应物质在冰浴中冷却，向其中逐滴加入 4M 氢氧化钠溶液。使用甲苯萃取有机相三次。通过蒸发浓缩有机相后，得到 13.65 g 式 G 的化合物 (理论值 98%)。

在 GC 中的纯度: 100%

NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ppm): 0.9, m, 6H; 1.3, m, 18H; 1.5, m, 2H; 1.6, m, 2H; 2.4, s, 3H; 2.6, t, 2H; 3.4, q, 2H; 5.6, s, 1H.

#### 实施例 12: 制备式 PY55 的化合物

在 110°C 下，将 11.88 g 化合物 G (0.035 mol) 与 51.87 g 1,8-二氨基-3,6-二氧杂辛烷 (1,8-diamino-3,6-dioxaoctane) (0.35 mol) 和 6.77 g 二异丙基胺 (0.0525 mol) 一起搅拌 23 小时。冷却后，使用二氯甲烷稀释反应物质，并用水洗三次，用水/乙酸洗涤两次。使用氢氧化钠溶液将合并的有机相调节至 pH 9，使用二氯甲烷萃取，用硫酸钠干燥，并通过蒸发浓缩。得到 14.45 g 化合物 PY55 (理论值 64.6%)。

在 GC 中的纯度: 100%

NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ppm): 0.9, m, 6H; 1.3, m, 20H; 1.55, m, 2H; 2.15, s, 3H; 2.3, t, 2H; 2.4, s, 2H; 2.8, t, 2H; 3.3, q, 2H; 3.45, t, 2H; 3.6, m, 8H; 5.1, s, 1H; 5.7, s, 1H.

#### 实施例 13: 在微量滴定板中测定最小抑制浓度(MIC 值)

营养培养基:

用于制备试验细菌和酵母的预培养物的干酪素/大豆粉胨液体培养基

试验有机物的实例:

细菌:

葡萄球菌 aureus ATCC 6583

棒状杆菌 xerosis ATCC 373 (\*\*)

放线菌 viscosus ATTC 43146

大肠杆菌 Coli ATTC 10536

步骤:

将试验物质预先溶解在二甲基亚砜(DMSO)中并在 1:2 的系列稀释液中

试验。

在 CASO 液体培养基中培养细菌和酵母过夜。

使用 0.85% 的氯化钠溶液, 将所有试验有机物悬浮液调节至有机物计数  $1\text{-}5 \times 10^6 \text{ CFU/ml}$ .

以  $8 \mu\text{l}/\text{孔}$  的量将试验物质预先吸到微量滴定板上。

将以前调节的有机物悬浮液以 1:100 在 CASO 液体培养基中稀释, 并以  $192 \mu\text{l}/\text{孔}$  的量加入至试验物质中。

将试验批样(test batches)于  $37^\circ\text{C}$  培养 48 小时。

培养后, 在微量培养板读取器中, 参考在  $620 \text{ nm}$  下试验批样的混浊度(光密度), 测定生长。

最小抑制浓度(MIC 值)是证实试验有机物的生长受到明显抑制( $\leq 20\%$  生长)时的物质浓度。

对于每个试验有机物和物质浓度使用三个微量滴定板。

表 2 示出微生物试验结果:

表 2: 测定微量滴定板中的最小抑制浓度

下式的化合物	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
(PY1)	11	>120	6	6
(PY2)	105	>120	<3.75	26
(PY3)	43	>120	11	11
(PY4)	79	>120	20	20
(PY5)	<3.75	>120	<3.75	<3.75
(PY6)	51	>120	13	51
(PY7)	32	>120	4	8
(PY8)	17	34	8	8
(PY9)	5	37	<3.75	<3.75
(PY10)	8	>120	<3.75	
(PY11)	25	>120	<3.75	
(PY12)	32	64	<3.75	
(PY13)	9	>120	<3.75	
(PY14)	58	116	29	

表 2: 测定微量滴定板中的最小抑制浓度

下式的化合物	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
(PY15)	15	>120	7	
(PY16)	37	>120	<3.75	
(PY17)	4	>120	<3.75	
(PY18)	<3.75	>120	<3.75	
(PY19)	32	8	8	
(PY20)	29	29	15	
(PY21)	<3.75	>120	<3.75	
(PY22)	40	>120	20	
(PY23)	160	>120	40	
(PY24)	>120	>120	16	
(PY25)	76	>120	10	
(PY26)	>120	>120	15	
(PY27)	>120	>120	60	
(PY28)	40	160	10	
(PY29)	10	>120	<3.75	
PY30	16.5	>120	16.5	8.25
PY31	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY32	19.5	>120	<3.75	<3.75
PY33	<3.75	9.75	<3.75	<3.75
PY34	8	>120	<3.75	<3.75
PY35	17	34	8.5	8.5
PY36	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY37	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY38	33	66	8.25	8.25
PY39	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY40	9	>120	<3.75	<3.75
PY41	64	>120	64	64

表 2: 测定微量滴定板中的最小抑制浓度

下式的化合物	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
PY42	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY43	27	54	13.5	6.75
PY44	<3.75	30	<3.75	<3.75
PY45	<3.75	58	<3.75	<3.75
PY46	7.25	>120	<3.75	<3.75
PY47	<3.75	35	<3.75	<3.75
PY48	32	128	8	8
PY49	64	>120	32	16
PY50	64	64	32	16
PY51	>120	>120	<3.75	<3.75
PY52	9.25	9.25	<3.75	<3.75
PY53	108	>120	<3.75	<3.75
PY54	<3.75	36	<3.75	<3.75
PY55	<3.75	<3.75	<3.75	<3.75
PY56	18.5	9.25	<3.75	<3.75
PY57	9.5	>120	<3.75	<3.75
PY58	17	>120	<3.75	<3.75
PY59	19.5	>120	9.75	9.75
PY60	27	>120	13.5	6.75
PY61	18.5	>120	9.25	9.25
PY62	76	>120	19	9.5
PY63	8.75	>120	<3.75	<3.75
PY64	36	>120	<3.75	<3.75
PY65	<3.75	<3.75	<3.75	<3.75
PY66	<3.75	>120	<3.75	7
PY67	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY68	6.25	>120	<3.75	<3.75
PY69	<3.75	>120	<3.75	<3.75

表 2：测定微量滴定板中的最小抑制浓度

下式的化合物	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
PY70	31	>120	<3.75	<3.75
PY71	9	>120	<3.75	<3.75
PY72	31	15.5	<3.75	<3.75
PY73	18	18	<3.75	<3.75
PY74	34	>120	8.5	8.5

实施例14：测定增宽的有机物光谱中的最小抑制浓度MIC [ppm]

培养基：

干酪素/大豆粉胨琼脂(Merck)

\*Sabouraud 4%葡萄糖琼脂(Merck)

稀释介质：

无菌 0.85% NaCl 溶液

试验有机物：

葡萄球菌 aureus ATCC 6853 和 9144

葡萄球菌 epidermidis ATCC 12228

C. xerosis ATCC 373 \*\*

C. minutissimum ATCC 23348

Propionibacterium acnes ATCC 6919 \*\*\*

大肠杆菌 coli ATCC 10536 和 NCTC 8196

变形杆菌 vulgaris ATCC 6896

Klebsiella pneumoniae ATCC 4352

沙门氏菌 choleraesuis ATCC 9184

假单胞菌 aeruginosa ATCC 15442

\*假丝酵母 albicans ATCC 10231

\*曲霉菌 niger ATCC 6275

培养：

37°C 下 24 小时

\*28°C 下 3 天

### 试验溶液:

在合适溶剂中制备所有试验物质的 1% 储备溶液，以系列稀释比 (1:10、1:100 和 1:1000 的稀释比) 稀释，其中可能稀释至在琼脂中的最终浓度为 500 ppm - 10 ppm。

### 试验原则:

将 0.3 ml 所述稀释级(dilution stage)与 15 ml 仍为液体的营养培养基混合。当营养底物固化时，将 10 µl 的试验菌株的合适有机物稀释液在 0.85% NaCl 溶液中的溶液加到琼脂培养基上：

表3：测定增宽的有机物光谱中最小抑制浓度 MIC [ppm]

微生物	下式的化合物		
	(PY5)	(PY8)	(PY9)
葡萄球菌 aureus ATCC 6538	3.91	31.25	7.8
葡萄球菌 aureus ATCC 9144	3.91	31.25	7.8
葡萄球菌 epidermidis ATCC 12228	3.91	31.25	7.8
C. xerosis ATCC 373 **	7.81	7.8	1.95
C. minutissimum ATCC 23348	3.91	15.63	3.9
Propionibacterium acnes ATCC 6919 ***	3.91	31.25	7.8
大肠杆菌 coli NCTC 8196	>1000	31.25	15.63
大肠杆菌 coli ATCC 10536	>1000	62.5	250
变形杆菌 vulgaris ATCC 6896	>1000	> 500	> 500
Klebsiella pneumoniae ATCC 4352	250	15.63	7.8
沙门氏菌 choleraesuis ATCC 9184	>1000	62.5	250
假单胞菌 aeruginosa ATCC 15442	>1000	> 500	> 500
假丝酵母 albicans ATCC 10231	>1000	250	62.5
曲霉菌 niger ATCC 6275	>1000	250	250

表 3a: 测定增宽的有机物光谱中最小抑制浓度 MIC°[ppm]

微生物	(PY44)	(PY55)
葡萄球菌 aureus ATCC 6538	7.8	7.8
葡萄球菌 aureus ATCC 9144	7.8	3.9
葡萄球菌 epidermidis ATCC 12228	3.9	7.8
C. xerosis ATCC 373 **	3.9	3.9
C. minutissimum ATCC 23348 **	3.9	3.9
Propionibacterium acnes ATCC 6919 ***	3.9	3.9
大肠杆菌 coli NCTC 8196	15.63	7.8
大肠杆菌 coli ATCC 10536	62.5	7.8*
变形杆菌 vulgaris ATCC 6896	> 500	> 500
Klebsiella pneumoniae ATCC 4352	7.8	15.63
沙门氏菌 choleraesuis ATCC 9184	62.5	7.8
假单胞菌 aeruginosa ATCC 15442	> 500	> 500
假丝酵母 albicans ATCC 10231	250	125
曲霉菌 niger ATCC 6275	500	500

\* 非常慢的生长，在下一个稀释级中没有生长

\*\* 培养 3 天

\*\*\* 在厌氧条件下培养 3 天

实施例 15: 测定增宽的有机物光谱中的最小抑制浓度 MIC [ppm]: 口腔有机物

培养基:

具有血晶素(hemin)和甲萘醌(menadione)的巯基乙酸盐液体培养基

用于 P. gingivalis 和 P. nigrescens 的具有血晶素和甲萘醌的巯基乙酸盐的哥伦比亚液体培养基

稀释培养基:

将合适量的物质直接加到培养基上。

试验有机物:

Actinobacillus actinomycetemcomitans ATCC 43718

链球菌 gordonii ATCC 10558

链球菌 mutans ATCC 33402

放线菌 viscosus ATCC 43146

梭菌属 nucleatum subsp. polymorphum ATCC 10953

Porphyromonas gingivalis ATCC 33277

Prevotella nigrescens ATCC 33563

培养:

对于 Streptococci 和 A actinomycetemcomitans, 压氧和 37°C 下 7-10 天,  
或 10% CO<sub>2</sub> 的有氧条件下 24 小时

试验溶液:

使用 1500 ppm(w/w)的所有试验物质在乙醇中的储备溶液。

试验原则:

使用棉絮芽(cotton wool buds)从血琼脂板中除去细菌, 在合适的培养基中调节合适的光密度(McFarland 0.5); 对于 F. nucleatum 和 P. nigrescens, 不经稀释而使用所述溶液; 对于其他菌株, 以 1:20 的比例稀释。每 2 ml 活性成分溶液加入 0.1 ml 细菌培养物, 如上所述进行培养。

表4: 测定增宽的有机物光谱中最小抑制浓度MIC [ppm]: 口腔有机物

微生物	下式的化合物		
	(PY5)	(PY8)	(PY9)
A.actinomycetemcomitans ATCC43718	> 15	>15	>15
S. gordonii ATCC 10558	15	>15	15
S. mutans ATCC 33402	3.75	>15	15
A. viscosus ATCC 43146	3.75	3.75	3.75
F. nucleatum subsp. Polymorphum ATCC 10953	> 15	15	15
P. gingivalis ATCC 3277	7.5	15	7.5
P. nigrescens ATCC 33563	15	15	7.5

微生物	(PY44)	(PY55)
A.actinomycetemcomitans ATCC43718	> 15	15

<i>S. gordonii</i> ATCC10558	7.5	3.8
<i>S. mutans</i> ATCC33402	7.5	7.5
<i>A. viscosus</i> ATCC43146	3.8	3.8
<i>F. nucleatum</i> subsp. <i>polymorphum</i> ATCC10953	3.8	7.5
<i>P. gingivalis</i> ATCC3277	3.8	3.8
<i>P. nigrescens</i> ATCC33563	3.8	3.8