

[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 200480025114.6

[51] Int. Cl.

A61L 9/04 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

C07C 217/08 (2006.01)

C07C 233/38 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402095C

[22] 申请日 2004.8.20

[21] 申请号 200480025114.6

[30] 优先权

[32] 2003.9.2 [33] GB [31] 0320441.9

[86] 国际申请 PCT/CH2004/000525 2004.8.20

[87] 国际公布 WO2005/021051 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.1

[73] 专利权人 吉万奥丹股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

[72] 发明人 F·弗拉赫曼 M·高奇

[56] 参考文献

GB2002227A 1979.2.21

US3580918A 1971.5.25

DE1793142A 1972.2.24

审查员 赵洁

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘明海

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 1 页

[54] 发明名称

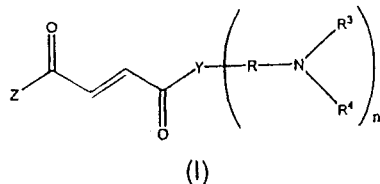
用于中和臭气的富马酸的氨烷基取代的酯和
酰胺

[57] 摘要

本发明涉及氨烷基取代的富马酸酯及其作为臭
气中和剂的用途。

1、氮烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的用途。

2、权利要求1的下式(I)氮烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的用途:



其中 n 是 1 或 2;

Z 是 $-OR^2$ 或 $-Y-(R-NR^5R^6)_n$; R 是直链或支链 C_2-C_9 烷基、直链或支链 C_3-C_{18} 烷氧基烷基、苯基、直链或支链 C_7-C_{15} 苯氧基烷基、或者直链或支链 C_8-C_{16} 苯甲酰氧基烷基; R^2 是直链或支链 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_4-C_{13} 烷基环烷基, 其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基; 或者

R^2 是含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_8 烷基, 含有至少一个氧原子的 C_3-C_{12} 环烷基并且其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基, 或含有至少一个氧原子的 C_4-C_{13} 烷基环烷基并且其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基; R^3 和 R^5 独立地是氢、苯基、直链或支链 C_1-C_{10} 烷基或含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基; R^4 和 R^6 独立地是直链或支链 C_1-C_{10} 烷基或含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基; 或者

R^3 和 R^4 , 或 R^5 和 R^6 与跟它们相连的氮原子一起形成具有 3-6 个环原子的脂族或芳族杂环体系; 该环体系可以非必须地含有一个氧原子或额外的氮原子; 和该环体系可非必须地带有一个或多个直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 环烷基或 C_5-C_6 芳基; 并且

(a) 当 n 是 1 时, Y 是氧或 NR^1 , 其中 R^1 是氢、直链或支链 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或烷基环烷基; 或者 R^1 是取代有氧原子的直链或支链 C_1-C_8 烷基、取代有氧原子的 C_3-C_{12} 环烷基或取代有氧原子的烷基环烷基; 和 (b) 当 n 是 2 时, Y 是氮。

3. 权利要求 2 的式 (I) 氮烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的

用途, 其中 Z 是 $-Y-(R-NR^5R^6)_n$ 并且 $R^3 = R^5$ 和 $R^4 = R^6$ 。

4、权利要求 1 或 3 的用途, 其中氨烷基取代的富马酸酯选自丁-2-烯二酸双-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基]酯、3-[双-(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酰基]-丙烯酸乙基酯和丁-2-烯二酸双-(2-吗啉-4-基-乙基)酯。

5、权利要求 1 或 2 的用途, 其中氨烷基取代的富马酸酯是丁-2-烯二酸 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基酯乙基酯。

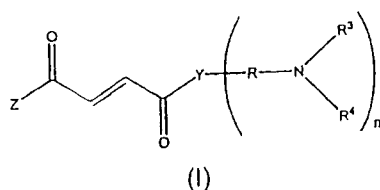
6、选自丁-2-烯二酸 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基酯乙基酯、丁-2-烯二酸双-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基]酯、3-[双-(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酰基]-丙烯酸乙基酯和丁-2-烯二酸双-(2-吗啉-4-基-乙基)酯的化合物。

7、含有 0.01-20%wt/wt 的氨烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的消费者产品, 其中所述消费者产品选自化妆品、家庭护理产品和织物护理产品。

8、权利要求 7 的消费者产品, 其中所述化妆品是除臭剂或止汗剂。

9、一种给基底赋予臭气中和效果的方法, 包括使基底与权利要求 7 或 8 定义的消费者产品接触。

10、权利要求 9 的方法, 其中氨烷基取代的富马酸酯是下式 (I) 的化合物



其中 n 是 1 或 2;

Z 是 $-OR^2$ 或 $-Y-(R-NR^5R^6)_n$; R 是直链或支链 C_2-C_9 烷基、直链或支链 C_3-C_{18} 烷氧基烷基、苯基、直链或支链 C_7-C_{15} 苯氧基烷基、或者直链或支链 C_8-C_{16} 苯甲酰氧基烷基; R^2 是直链或支链 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_4-C_{13} 烷基环烷基, 其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基; 或者

R^2 是含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_8 烷基, 含有至少一个氧原子的 C_3-C_{12} 环烷基并且其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基,

或含有至少一个氧原子的 C_4-C_{13} 烷基环烷基并且其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基; R^3 和 R^5 独立地是氢、苯基、直链或支链 C_1-C_{10} 烷基或含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基; R^4 和 R^6 独立地是直链或支链 C_1-C_{10} 烷基或含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基; 或者

R^3 和 R^4 , 或 R^5 和 R^6 与跟它们相连的氮原子一起形成具有 3-6 个环原子的脂族或芳族杂环体系; 该环体系可以非必须地含有一个氧原子或额外的氮原子; 和该环体系可非必须地带有一个或多个直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 环烷基或 C_5-C_6 芳基; 并且

(a) 当 n 是 1 时, Y 是氧或 NR^1 , 其中 R^1 是氢、直链或支链 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或烷基环烷基; 或者 R^1 是取代有氧原子的直链或支链 C_1-C_8 烷基、取代有氧原子的 C_3-C_{12} 环烷基或取代有氧原子的烷基环烷基; 和 (b) 当 n 是 2 时, Y 是氮。

11、权利要求 10 的方法, 其中氨烷基取代的富马酸酯选自丁-2-烯二酸 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基酯乙基酯、丁-2-烯二酸双-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基]酯、3-[双-(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酰基]-丙烯酸乙基酯和丁-2-烯二酸双-(2-吗啉-4-基-乙基)酯。

12、一种中和空间中臭气的方法, 包括: (a) 将氨烷基取代的富马酸酯掺入消费者产品; 和 (b) 将有效量的消费者产品分散至空间中。

用于中和臭气的富马酸的氨烷基取代的酯和酰胺

本发明涉及臭气中和化合物及含有这些化合物的组合物。更具体说，本发明涉及某些氨烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的用途。

臭气是令人不快的气味，其会在空气中和在很多基底上闻到，所述基底例如织物、硬表面、皮肤和头发。臭气来源于个人或环境。例如，汗、尿和粪便的臭气是个人来源，而厨房和烹调的臭气是环境来源。个人臭气容易沉积在织物、头发和皮肤上，环境性臭气也具有沉积在这些基底上的倾向。

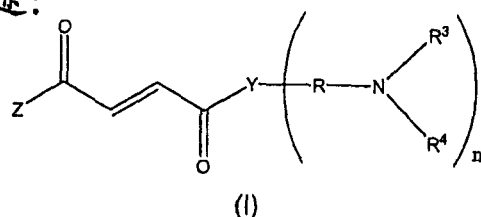
胺类、硫醇类、硫化物、短链脂族和烯属酸类（例如脂肪酸）是在汗、家庭和环境臭气中发现的且是造成这些臭气原因的典型化合物。这些臭气的类型一般来说包括卫生间和动物气味中的吲哚、粪臭素和甲硫醇；尿中存在的吡啶和吗啉；厨房和垃圾气味中的吡啶和三乙胺；及腋窝臭气中存在的短链脂肪酸，例如 3-甲基-3-羟基己酸、3-甲基己酸或 3-甲基-2-己烯酸。腋窝中存在的化合物在例如 Xiao-Nong Zeng 等. 的 *Journal of Chemical Ecology*, Vol. 17, No. 7, 1991 第 1469-1492 页中有所描述，其引入本文作为参考。

人们早就已知富马酸酯能够通过化学反应来结合臭气性物质。例如，US 3077457 描述了通过向空间喷洒含有富马酸二酯的组合物来给空间去臭，所述富马酸二酯例如富马酸二丁酯、富马酸二己酯、富马酸二香叶酯或富马酸二苺酯。据发现这些组合物可以减少烟草的烟味和厨房气味。GB 1401550 中描述了使用 C_{1-3} 二烷基富马酸酯和 C_{2-3} 二链烯基富马酸酯用于空气脱臭。US 5601809 中公开了所谓的“巯基反应剂”，即可与巯基化学反应的化合物。这种“巯基反应剂”的实例化合物是例如富马酸二乙酯、马来酸二正丁酯和 N-乙基马来酰亚胺。据说，这些化合物对抑制腋窝臭气是有效的，但没有给出任何有关造成臭气原因的个体化合物的细节。然而，人们知道，不仅硫醇（即含有

巯基的化合物)是造成腋窝臭气的原因,而且大量的酸也是造成腋窝臭气的原因,如 Xiao-Nong Zeng 等所描述的那些酸。W002/051788 中公开了使用某些芳族不饱和羧酸酯与富马酸烷基酯联用作为臭气冲消剂。虽然这些化合物在本领域中已知具有中和某些臭气的能力,但仍然需要其它的化合物能够更有效地抑制臭气。

意想不到地,发明者目前发现一类新的化合物,其能够中和臭气。以前的文献中没有描述过使用氨基烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的用途,其中所述氨基烷基取代的富马酸酯即含有富马酸骨架的化合物,其中羟基的至少一个氢被含有仲氮原子或叔氮原子的烃基所取代,或者至少一个羟基被烷基胺基团或二烷基胺基团所代替。

因此,本发明第一个方面涉及氨基烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的用途。具体说,本发明涉及下式(I)的氨基烷基取代的富马酸酯作为臭气中和剂的用途:



其中 Z 是 $-OR^2$ 或 $-Y-(R-NR^5R^6)_n$; R 是直链或支链 C_2-C_9 烷基,例如戊基、1,2-二甲基丙基和甲基乙基,优选 C_2-C_4 烷基,例如乙基和丙基;直链或支链 C_3-C_{18} 烷氧基烷基,例如乙氧基乙基和甲氧基乙基;苯基;直链或支链 C_7-C_{15} 苯氧基烷基,例如苯氧基乙基;或者直链或支链 C_8-C_{16} 苯甲酰氧基烷基; R^2 是直链或支链 C_1-C_8 烷基, C_3-C_{12} 环烷基或 C_4-C_{13} 烷基环烷基,其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基;或者

R^2 是含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_8 烷基,含有至少一个氧原子的 C_3-C_{12} 环烷基并且其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基,或含有至少一个氧原子的 C_4-C_{13} 烷基环烷基并且其中环烷基环非必须地取代有 C_1-C_6 烷基; R^3 和 R^5 独立地是氢;苯基;直链或支链 C_1-C_{10} 烷基,优选 C_1-C_3 烷基,例如乙基,甲基,异丙基;或含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基; R^4 和 R^6 独立地是直链或支链 C_1-C_{10} 烷

基, 优选 C_1-C_6 烷基, 例如甲基和乙基; 或含有至少一个氧原子的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基; 或者 R^3 和 R^4 , 或 R^5 和 R^6 与跟它们相连的氮原子一起形成具有 3-6 个环原子的脂族或芳族杂环体系, 例如哌啶基; 该环体系可以非必须地含有一个氧原子或附加的氮原子, 例如哌嗪基(piperazyl)、咪唑基(imidazyl)或吗啉基(morpholizyl); 并且该环体系可以非必须地带有一个或多个直链或支链 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 环烷基或 C_5-C_6 芳基; 并且 (a) 当 n 是 1 时, Y 是氧或 NR^1 , 其中 R^1 是氢、直链或支链 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或烷基环烷基; 或者 R^1 是取代有氧原子的直链或支链 C_1-C_8 烷基、取代有氧原子的 C_3-C_{12} 环烷基或取代有氧原子的烷基环烷基; (b) 当 n 是 2 时, Y 是氮。

特别优选的是选自以下的式 (I) 化合物: 丁-2-烯二酸 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基酯乙基酯, 丁-2-烯二酸双-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基]酯, 3-[双-(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酰基]-丙烯酸乙基酯, 丁-2-烯二酸双-(2-吗啉-4-基-乙基)酯, 丁-2-烯二酸双-(3-二甲基氨基-丙基)酯和丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基)酯。

在一个优选的实施方案中, 本发明的式 (I) 化合物是对称的, 即, Z 是 $-Y-(R-NR^5R^6)_n$ 并且 $R^3 = R^5$ 且 $R^4 = R^6$ 。其中 R 是直链或支链烷基的本发明的化合物是优选的。

本发明者发现, 本发明的化合物能够中和含有选自 $-SH$ 、 SH_2 、 $-NHR$ 、 $-NH_2$ 或 $-COOH$ 官能团的臭气化合物, 通过与所述基团化学反应, 从而中和臭气。此外, 氨基烷基取代的富马酸酯能够通过化学反应与氨反应。预想不得地, 据发现本发明的化合物对臭气化合物的活性更强于实例富马酸二己酯(DHF), 如实施例中所示的那样。由此, 只需较低浓度的本发明化合物便可达到类似于使用 DHF 所获得的臭气减少的效果。富马酸二己酯业已被长期用作臭气冲消剂, 并且由此选择作为比较实例。本发明的化合物及与臭气反应所获得的化合物是基本上无味的。

“活性”是指臭气化合物的以%计的顶空浓度的减少。据信该减少归因于本发明的臭气中和化合物与臭气化合物的化学反应。是通过

GC-MS 来分析测试样品的确定体积的顶部空间来分析顶空，实施例中有更详细的描述。

本发明的化合物可以掺入到很多消费者产品中，通过将化合物直接掺混至消费者产品中或者掺混含有式(I)化合物的组合物，例如含有其它成分例如芳香剂的含醇或含水溶液，然后可以使用常规的技术和方法将其混合入消费者产品中。

由此，本发明还提供一种含有式(I)化合物作为活性成分的组合物的制备方法。此外，本发明提供一种含有所述化合物作为活性成分的消费者的生产方法。

本发明化合物用于有效臭气中和所需要的量取决于化合物所要掺加的产品的类型。其还取决于环境条件，例如湿度和 pH。例如，如果在除臭喷剂或房间除臭喷剂中使用时，产品中可以占最终产品的约 0.01-约 10%wt/wt，优选约 0.1-约 1 % wt/wt。如果在房间除臭过滤装置（即抽油烟机罩）中使用时，则化合物的量可以为过滤器重量的约 0.1 %-约 20%wt/wt。

本发明的再一个方面是给基底赋予臭气中和效果的方法，其中所述基底例如皮肤、头发或织物，所述方法包括使基底与含有式(I)化合物的消费者产品接触的步骤。

本发明还包括将含有本发明氨烷基取代的富马酸酯的消费者产品分配至受限空间的方法，其中所述受限空间例如房屋、壁橱、衣柜和抽屉。该方法包括将式(I)化合物掺入消费者产品中，并且将有效量的消费者产品分配至空间，例如，通过喷洒、雾化和/或挥发。

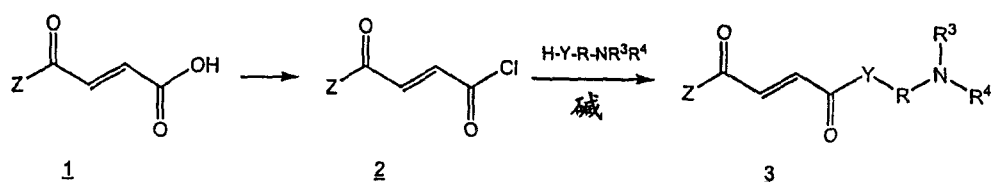
本文中“消费者产品”包括例如化妆品、除臭剂、止汗剂及家庭护理和织物护理产品，例如空气清新剂、表面清洁剂、洗涤剂、织物调理剂、织物用漂洗调理剂和施用于服装、家具装饰材料、窗帘、地毯、吸收性材料如过滤器的产品。产品可以是以液体的形式，例如，通过倾倒或喷洒施用于表面；或者是固体的形式，例如，粉末或压缩粉的形式；或者是蜡烛的形式；或者是半固体的形式，例如凝胶。

其中 Z 是 $-Y-(R-NR^1R^2)$ 并且 Y 是氧的式(I)的化合物即对称的二酯，

可以通过使马来酸酐与过量的相应醇在 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 作为催化剂的存在下，于去除水的条件下反应来制备，如 FR 1588375 所描述的。或者，使富马酸二氯化物与 2 当量的 $\text{H}-\text{Y}-\text{R}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 在例如吡啶或 N,N-二乙基乙胺的碱的存在下反应。

本发明所定义的不对称二酯 (3) 可以通过使相应的富马酸单酯 (1) 与亚硫酰氯、三氯化亚磷 (phosphorous trichloride)、三氯化磷 (phosphoric trichloride) 或草酸二氯化物反应，形成相应的富马酰氯 (2)，然后使其与 $\text{H}-\text{Y}-\text{R}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 在例如吡啶或 N,N-二乙基乙胺的碱的存在下反应，如下反应路径 1 所示。单酯 (1) 可以通过使马来酸酐与 H-Z 反应并且在本领域技术人员已知的条件下双键异构化来制备。

路径 1:



下面将参考非限定性实施例对本发明进行进一步描述。

实施例 1: 丁-2-烯二酸 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基酯乙基酯在 23°C 下用 25 分钟的时间，向 2-[2-(二甲基氨基)-乙氧基]乙醇 (13.35 g, 100 mmol, 1.9 当量) 和 4-二甲基氨基吡啶 (50 mg) 于甲苯 (80ml) 中的溶液中添加富马酸一乙基酯一氯化物 (8.50 g, 52 mmol, 1.0 当量) 于甲苯 (20 ml) 中的溶液。将温度升至 34°C 和形成橙色悬浮液。室温下搅拌 5 h 后，将混合物倾倒在冰冷却的饱和 NaHCO_3 水溶液上并且将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用 H_2O 洗涤 3 次，然后用盐水洗涤两次。然后经 MgSO_4 干燥并且在旋转蒸发器中浓缩。将残余物溶解于甲基叔丁基醚中，并且向溶液中加入 SiO_2 (6.0 g)。将悬浮液剧烈摇动，然后过滤并且再次浓缩和在高真空条件 (23°C , 0.05 毫巴) 下干燥。由此获得黄色液体状产品 (6.71 g, 50%)。

IR (film): 1719vs, 1647 w, 1295 vs, 1258 vs, 1155 vs, 1035 s.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.88 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38-4.35 (sym. m, 2H), 4.26 (q, J=7.2, 2H), 3.74-3.71 (sym. m, 2H), 3.60 (t, J=6, 2H), 2.52 (t, J=5.6, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.32 (t, J=7.2, 3H).

^{13}C -NMR : 164.8 (s), 164.8 (s), 133.9 (d), 133.2 (d), 69.3 (t), 68.6 (t), 64.3 (t), 61.2 (t), 58.7 (t), 45.8 (q), 14.0 (q).

MS (EI 70 eV) : 259 (<1, M^+), 214 (<1), 116(4), 72 (6), 58 (100).

(注: film-膜)

实施例 2: 丁-2-烯二酸 双-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基]酯

将 2-[2-(二甲基氨基)-乙氧基]乙醇 (6.65 g, 50 mmol, 2.5 当量) 和 4-二甲基氨基吡啶 (11 mg) 于甲苯 (20 ml) 中的溶液冷却至 -20°C 。借助注射器泵, 用 80 分钟的时间同时滴加富马酰氯 (2.3ml, 20mmol, 1.0 当量) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (5.0ml, 40 mmol, 2.0 当量) 于甲苯 (各自 25ml) 中的分开溶液。形成黑暗色悬浮液。完全添加完毕之后, 撤去冷却浴并且在 23°C 下继续搅拌 40 分钟。加入活性炭 (1.0 g) 并且将混合物在碱性 Al_2O_3 短垫上过滤, 将其再用甲苯/EtOAc (360ml) 漂洗。将溶液浓缩并且真空 (0.05 毫巴) 干燥, 得到黄色油状产品 (2.79 g, 40%)。

IR (film) : 1722vs, 1646w, 1294s, 1258s, 1126vs.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : 6.90 (s, 2H), 4.37-4.35 (sym. m, 4 H), 3.73-3.31 (sym. m, 4 H), 3.59 (t, $J=5.6$, 4H), 2.52 (t, $J=5.6$, 4H), 2.27 (s, 12H).

^{13}C -NMR : 164.3 (s), 133.5 (d), 69.3 (t), 68.6 (t), 64.3 (t), 58.7 (t), 45.8 (q).

MS (EI 70 eV) : 345 (<1, $[\text{M}-1]^+$), 276 (7), 72 (19), 58 (100).

实施例 3: 丁-2-烯二酸 双-(2-吗啉-4-基-乙基)酯

按照实施例 2 所述的一般方法, 在 4-二甲基氨基吡啶 (cat.) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (100mmol) 的存在下, 使 4-(2-羟基乙基)-吗啉 (105 mmol) 与存在于甲苯中的富马酰氯 (50mmol) 反应。从甲基叔丁基醚中结晶后获得纯晶状固体产品 (得率: 35%)。

IR (film) : 1715vs, 1294vs, 1150vs, 1111vs.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.00 (s, 2H), 4.34 (t, $J=4$, 4 H), 3.72-3.69 (sym. m, 8 H), 2.68 (t, $J=4$, 4H), 2.53-2.50 (sym. m, 8H).

^{13}C -NMR : 164.8 (s), 133.6 (d), 66.8 (t), 62.4 (t), 56.9 (t), 53.8 (t).

MS (EI 70 eV) : 342 (9, M^+), 113 (63), 100 (100).

实施例 4: 丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基)酯

按照实施例 2 所述的一般方法, 在 4-二甲基氨基吡啶 (cat.) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (40mmol) 的存在下, 使 N,N-二甲基氨基乙醇

(50mmol)与存在于甲苯中的富马酰氯(20mmol)反应。获得黄色油状产品(得率: 72%)。

IR (film): 1720vs, 1339s, 1257s, 1155vs.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.90 (s, 2H), 4.30 (t, J=5.6, 4 H), 2.62 (t, J=5.6, 4H), 2.29 (s, 12H).

¹³C-NMR: 164.9 (s), 133.6 (d), 63.0 (t), 57.6 (t), 45.7 (q).

MS (EI 70 eV): 258 (<1, M⁺), 188 (2), 71 (13), 58 (100).

实施例 5: 3-[双-(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酰基]-丙烯酸乙基酯

将 3, 3'-亚氨基双(N, N-二甲基-丙基胺)(10.66 g, 55mmol)和 DMAP(54 mg)溶解于甲苯(60ml)中。借助注射器泵, 用 20 分钟的时间向此溶液中添加富马酸一乙基酯一氯化物(8.15 g, 50mmol)于甲苯(20 ml)中的溶液。将混合物在 23℃下进一步搅拌 3 h, 然后倾倒入冰和饱和 NaHCO₃水溶液的混合物上。将产物用 EtOAc(100ml)萃取两次并且将有机层用盐水洗涤两次, 合并并且经 MgSO₄干燥。将粗品(黑油, 2.80 g)悬浮于甲基叔丁基醚中, 加入 SiO₂(3 g)并且将混合物剧烈摇动, 然后过滤、浓缩和在 0.01 毫巴/23℃下干燥。获得棕褐色油状产品(1.95 g, 12%)。

IR (film): 2941m, 2766m, 1721vs, 1652s, 1624s, 1267vs.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.52 (d, J=11.4, 1H), 6.81 (d, J=11.4, 1H), 4.25 (q, J=7.2, 2H), 3.45 (q, J=8, 4H), 2.33-2.20 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.32 (t, J=4, 3H).

¹³C-NMR: 165.7(s), 164.5 (s), 134.2 (d), 131.0 (d), 60.9 (t), 56.9 (t), 55.8 (t), 46.0 (t), 45.3 (q), 45.2 (q), 44.7 (t), 27.3 (t), 25.6 (t), 14.1 (q).

MS (EI 70 eV): 313 (7, M⁺), 298 (14), 269 (77), 226 (80), 176 (100), 71 (13), 58 (100).

实施例 6: 定量监测硫醇中和活性

分别向 23x75 mm 顶空小瓶中装入 0.20 ml 各测试物质于 MeOH/H₂O(9: 1)中的 5mM 溶液, 其中所述测试物质即 DHF、丁-2-烯二酸 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基酯乙基酯(1)、丁-2-烯二酸双-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-乙基]酯(2), 3-[双-(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酰基]-丙烯酸乙基酯(3)、丁-2-烯二酸 双-(2-吗啉-4-基-乙基)酯(4)、丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-丙基)酯(5)和丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基)酯(6)。除此之外, 制备含有 0.20ml

MeOH/H₂O 9: 1 的空白样品。然后将小瓶用含有橡胶隔膜的 20 mm-铝盖密封, 并且借助插管通过隔膜向各样品中加入下述的硫臭气混合物 (0.20ml)。

硫臭气混合物(于 MeOH/H₂O 9: 1 中,):

	浓度 [mM]
甲基硫醇 (A)	0.7
丙-2-烯-1-硫醇 (B)	1.0
1-丙硫醇 (C)	1.0

将样品在室温下放置 2 h, 然后使用与 GC-MS 装置相连的顶空自动取样器进行顶空分析。每种样品, 用 1: 200 的分流比将 250 μ l 的顶空注射至 Chrompack PoraBOND Q 柱 (Varian Inc.) 上。

将硫臭气混合物的每种单独化合物的峰面积 (MS-离子流) 与从空白样品中获得的相应数值进行比较, 以计算顶空浓度的减少。结果列于下表 1 中。图 1 显示了空白样品 (1A)、填充 DHF 的样品 (1B) 和填充化合物 8 的样品 (1C) 的顶空的典型 GC-MS 色谱。

表 1: 顶空减少

化合物	%顶空减少		
	甲基-SH (A)	丙基-SH (C)	烯丙基-SH (B)
DHF	71	42	100
(比较实施例)			
1	100	100	100
2	100	100	100
3	92	65	100
4	100	90	100
5	100	100	100
6	100	100	100

实验显示,二烷基氨基富马酸酯比富马酸二己酯(DHF)在中和活性方面大大增强。

实施例 7: 定量监测汗酸中和活性

如图 2 所示制备两个小室样品。其由实施例 5 所述的顶空小瓶(1')作为外部容器和标准 HPLC-自动取样小瓶(2')作为内部容器组成。

将指示量的 DHF 或化合物 8 吸附在粘性过滤器(3')上(涂敷 CH_2Cl_2 -溶液并且让其蒸发)。然后将 $50\mu\text{g}$ 3-甲基己酸吸附在纸盘(4')上(5 mm $\varnothing$, 产品涂敷 CH_2Cl_2 -溶液并且让其蒸发)。将包含螺旋帽的过滤器(3')拧紧在 HPLC-小瓶(2')上,之后放在顶空小瓶(1')中。顶空小瓶(1')用含有橡胶隔膜(5')的铝盖密封。将样品在室温下放置 16 h,然后按实施例 5 所述进行顶空分析。

酸不得不通过涂敷有 DHF 或丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基)酯(6)的过滤器(3')扩散至外部容积(6')中。结果示于下表 2 中。

表 2. 通过改变 DHF(比较实施例)和丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基)酯(6)的量 3-甲基己酸的顶空浓度的减少

化合物	量 [mg]	%顶空减少
DHF	4.5	66
DHF	0.5	29
6	4.5	100
6	0.5	100

实验显示,通过使用丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基)酯(6),臭气酸被“完全保留”,即使是在低浓度下,即富马酸二己酯(DHF)仅中和 29%臭气(3-甲基己酸)。“完全保留”是指没有可检测到量的酸穿过过滤器。

实施例 7: 对汗臭复制品 (reconstitution) 的感观评价

将腋窝臭气复制品的乙醇溶液涂敷至 1x1 cm 棉布样品上 (100 μ l, 0.1%wt/wt), 然后将 50 μ l 测试化合物丁-2-烯二酸双 (2-二甲基氨基-丙基) 酯 (5) 和丁-2-烯二酸双-(2-二甲基氨基-乙基) 酯 (6) (于乙醇中的溶液, 以 1%wt/wt) 提供给臭气处理过的样品。由 20 名顾问的专家小组给臭气强度按照 LMS 评分。然后将结果按相对于空白样品的臭气的 %减少给出。标记程度分值 (LMS) 是一种知觉强度的语义分值, 其通过其口头标记的准对数分值来表征, 如 B.G.Green 等, Chemical Senses, 第 21 卷, pp323-334, 1996 中所描述的。作为全分值长度的百分比, LMS 上的口头标记的位置是: 几乎不能察觉到, 1.4; 弱 6.1; 中等, 17.2; 强 53.2; 可想象的最强, 100。

表 3. 专家小组试验中的腋窝臭味强度的减少

化合物	%Reduction
DHF	68
5	77
6	80

该试验显示, 通过使用本发明的化合物, 相比 DHF, 获得实质上更好的“中和效果”。

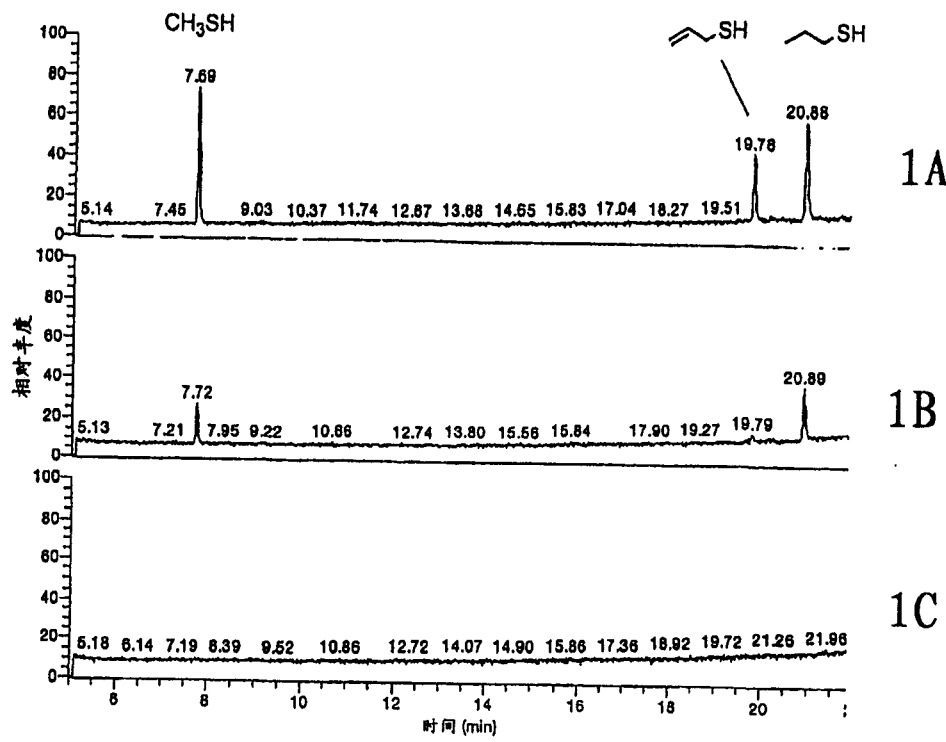


图 1

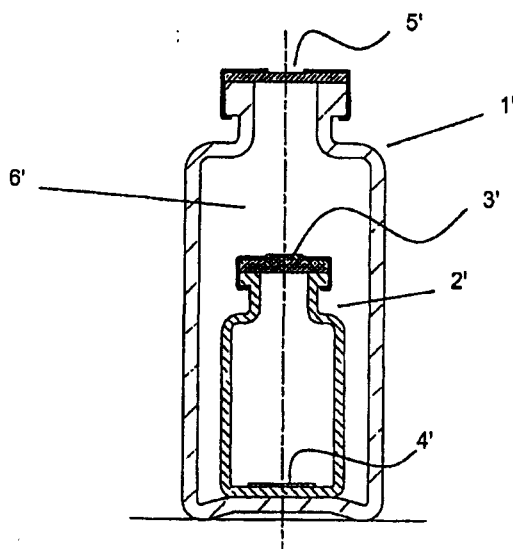


图 2