

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680019637.9

[51] Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 5 月 28 日

[11] 公开号 CN 101189227 A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 17/16 (2006.01)

[22] 申请日 2006.6.6

[21] 申请号 200680019637.9

[30] 优先权

[32] 2005.6.3 [33] ES [31] P-200501334

[86] 国际申请 PCT/EP2006/062937 2006.6.6

[87] 国际公布 WO2006/128920 英 2006.12.7

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.3

[71] 申请人 医姿挺有限公司

地址 西班牙巴塞罗纳

[72] 发明人 C·特鲁利亚斯 C·佩莱赫罗

D·潘耶拉 J·科尔韦拉

J·霍伦茨 D·巴尼奥

[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 王 健

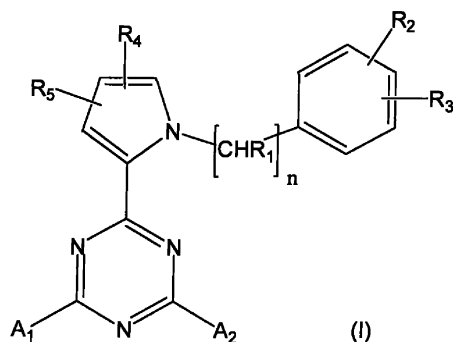
权利要求书 14 页 说明书 38 页

[54] 发明名称

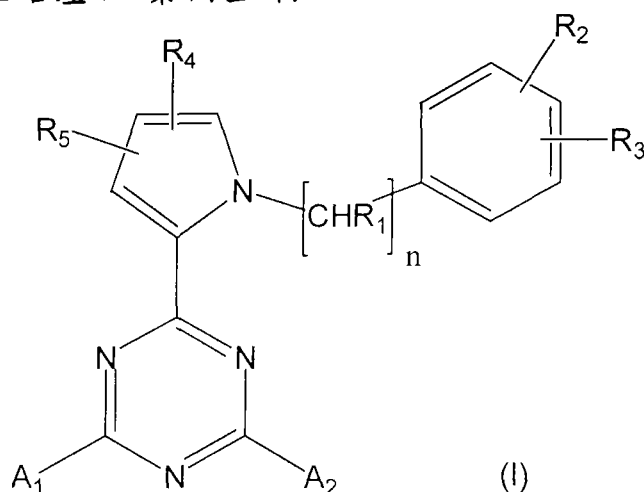
新的吡咯基三嗪衍生物以及用于获得它们的方法和它们作为抗 UV 辐射保护剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及新的式 (I) 的吡咯基三嗪衍生物以及用于获得它们的方法。所述化合物的物理-化学性质使得它们可被用作 UV 辐射的吸收剂。



1. 式 (I) 的吡咯基三嗪衍生物:



其中

$n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

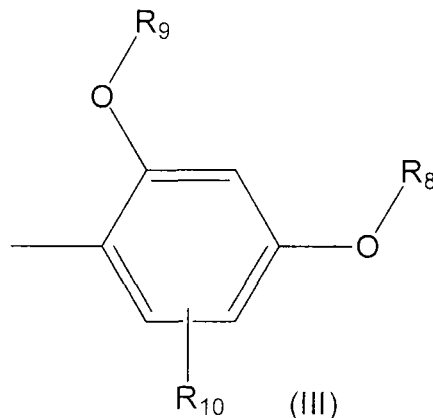
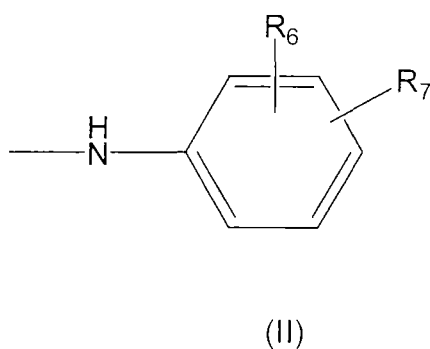
R_1 代表氢原子; 任选被取代的具有 1-3 个原子的直链或支链烷基; 或取代的 R_2' , R_3' 苯基;

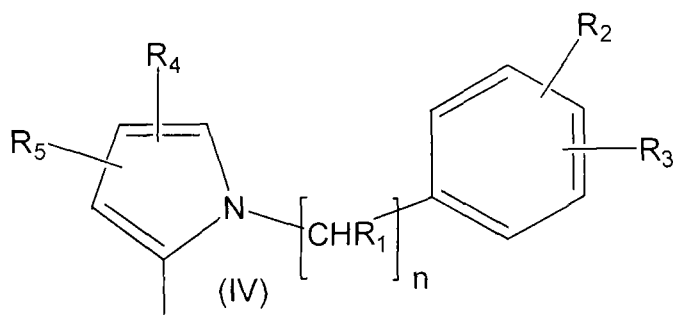
R_2 , R_2' , R_3 和 R_3' 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基; 具有 1-3 个碳原子的烷氧基; 芳基; 卤素或羟基, 条件是当 $n = 0$ 时, R_2 或 R_3 不是丙烯基衍生物; 或

R_2 和 R_3 是任选取代的、与苯基形成萘环的缩合物;

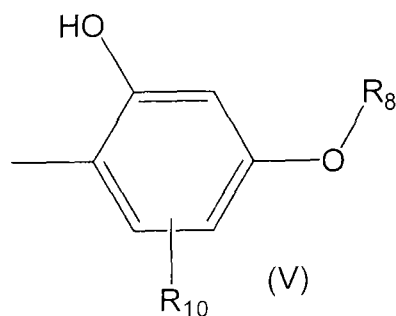
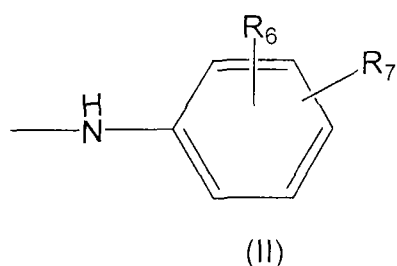
R_4 和 R_5 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基; 或任选取代的芳基;

A_1 是通式 (II), (III) 或 (IV) 的基团



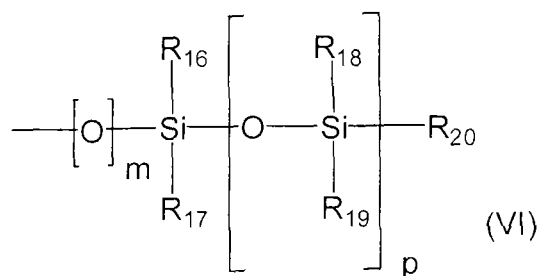


A₂是通式(II)或(V)的基团



R₆代表氢原子；任选取代的含有1-6个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基；或羟基；

R₇代表氢原子；任选取代的芳基；任选取代的具有5-10个原子且可含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子的饱和、不饱和或芳香杂环基团；-COOR₁₁基团；-CONR₁₂R₁₃基团；任选取代的具有1-18个碳原子的烷氧基；任选取代的芳氧基；任选取代的-COR₁₄基团；C₃-C₆环烷基；含有1-18个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烷基，其任选被至少一个羟基、SO₃M或-N(R₁₅)₃⁺基团或通式(VI)的基团取代，



其中

m= 0 或 1;

$p = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

$R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ 和 R_{20} 彼此相同或不同且代表任选取代的具有 1-6 个碳原子的烷基; 具有 1-6 个碳原子的烷氧基, 任选取代的芳基或 $-\text{OSi}(R_{21})_3$ 基团;

R_{21} 代表 1-6 个碳原子的烷基, 1-6 个碳原子的烷氧基或任选取代的芳基;

R_{11}, R_{12} 和 R_{13} 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基; $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 或

R_{12} 和 R_{13} 与氮原子共同形成具有 5-7 个碳原子且可含有 1、2 或 3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的饱和杂环化合物;

R_{14} 是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

R_{15} 是任选取代的烷基;

M 是 H, Na 或 K;

R_6 和 R_7 或, R_6 和 R_{14} 是任选取代的、与苯基形成具有 9-15 个原子的多环系统的缩合物;

R_8 和 R_9 可彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-18 个碳原子的酰基; 含有 1-18 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基, 其任选被至少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(R_{15})_3^+$ 基团或如上面所限定的通式 (VI) 的基团取代;

R_{10} 代表氢原子或 SO_3M 基团, 其中 M 是如上面所限定的。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

$n = 1, 2, 3$ 或 4 , 优选 $n = 1$;

R_1 代表氢原子; 任选取代的具有 1-3 个原子的直链或支链烷基; 或取代的 R_2' , R_3' 苯基;

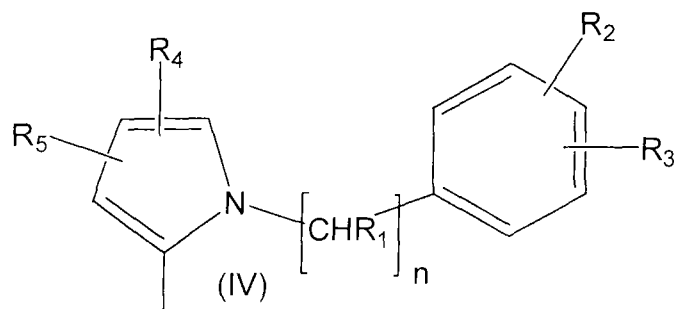
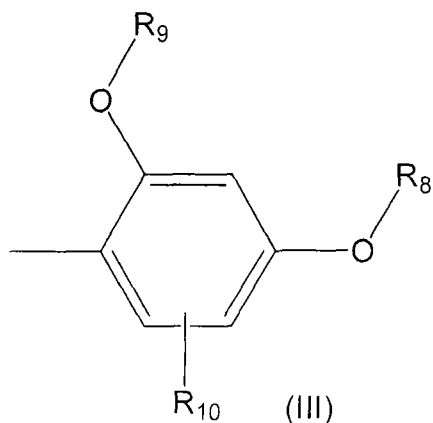
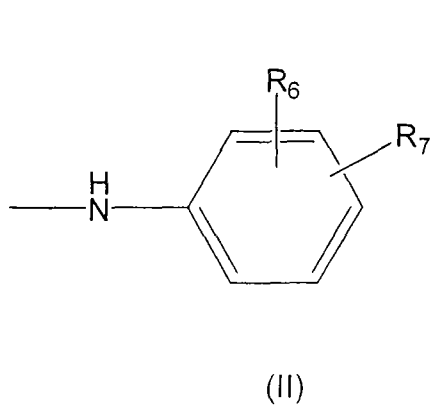
R_2, R_2', R_3 和 R_3' 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基; 具有 1-3 个碳原子的烷氧基; 芳基; 卤素或羟基; 或

R_2 和 R_3 是任选取代的、与苯基形成萘环的缩合物;

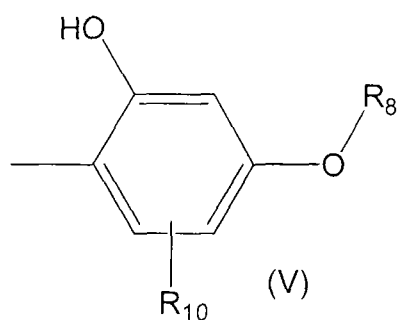
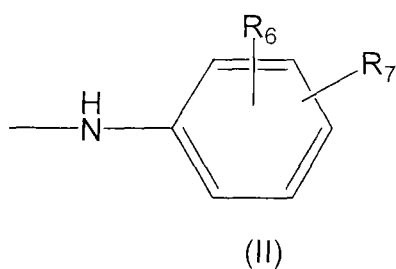
R_4 和 R_5 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-4 个碳

原子的直链或支链烷基；或任选取代的芳基；

A_1 是通式 (II), (III) 或 (IV) 的基团



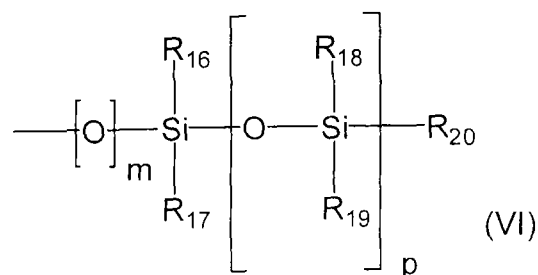
A_2 是通式 (II) 或 (V) 的基团



R_6 代表氢原子；任选取代的含有 1-6 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基；或羟基；

R_7 代表氢原子；任选取代的芳基；任选取代的具有 5-10 个原子且可含有 1、2 或 3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的饱和、不饱和或芳香杂环基团； $-COOR_{11}$ 基团； $-CONR_{12}R_{13}$ 基团；任选取代的具有 1-18 个碳

原子的烷氧基；任选取代的芳氧基；任选取代的 $-\text{COR}_{14}$ 基团； C_3 - C_6 环烷基；含有1-18个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基，其任选被至少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团或通式(VI)的基团取代；



其中

$m = 0$ 或 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 和 R_{20} 彼此相同或不同且代表任选取代的具有1-6个碳原子的烷基；具有1-6个碳原子的烷氧基，任选取代的芳基或 $-\text{OSi}(\text{R}_{21})_3$ 基团；

R_{21} 代表1-6个碳原子的烷基；1-6个碳原子的烷氧基或任选取代的芳基；

R_{11} , R_{12} 和 R_{13} 彼此相同或不同且代表氢原子；任选取代的具有1-18个碳原子的直链或支链烷基； C_3 - C_6 环烷基或

R_{12} 和 R_{13} 与氮原子共同形成具有5-7个碳原子且可含有1, 2或3个选自O, N和S的杂原子的饱和杂环化合物；

R_{14} 是任选取代的烷基或任选取代的芳基；

R_{15} 是任选取代的烷基；

M 是 H, Na 或 K;

R_6 和 R_7 或, R_6 和 R_{14} 是任选取代的、与苯基形成具有9-15个原子的多环系统的缩合物；

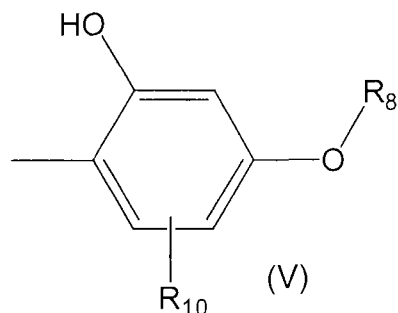
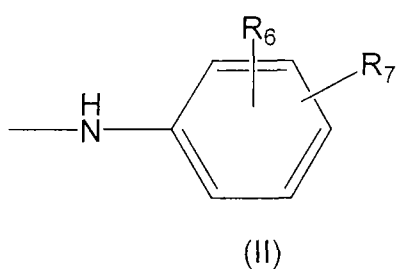
R_8 和 R_9 可彼此相同或不同且代表氢原子；任选取代的具有1-18个碳原子的酰基；含有1-18个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基，其任选被至少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团或如上面所限定

的通式(VI)的基团取代;

R_{10} 代表氢原子或 SO_3M 基团, 其中 M 是如上面所限定的。

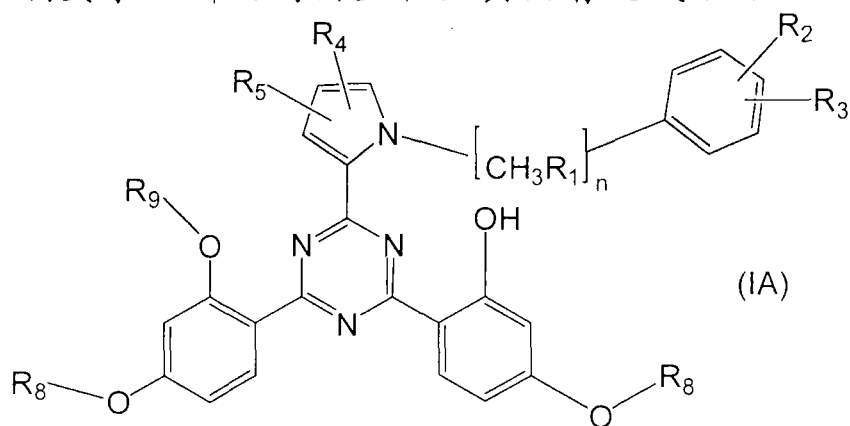
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 $n=1$ 且其它基团是如权利要求 1 中所限定的。

4. 如权利要求 1 中所限定的衍生物, 其中 A_1 和 A_2 相同且代表通式(II)的基团或通式(V)的基团:



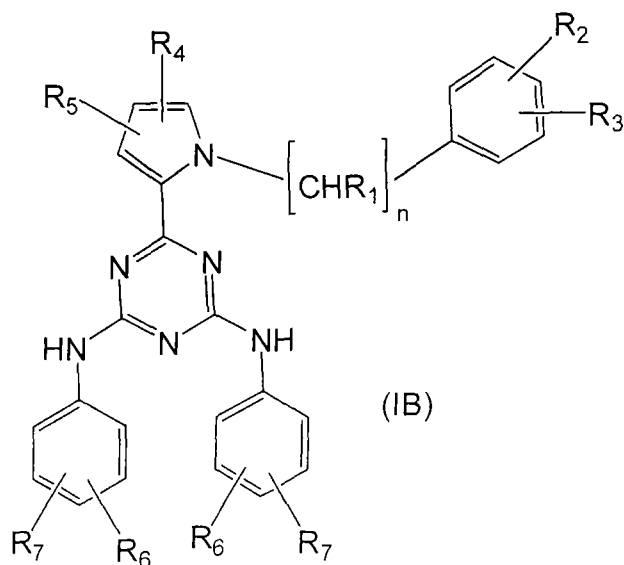
其中 R_6 , R_7 , R_8 和 R_{10} 是如权利要求 1 中所限定的。

5. 根据权利要求 1 所述的衍生物, 其具有通式(IA):



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 和 n 是如权利要求 1 中所限定的。

6. 根据权利要求 1 所述的衍生物, 其具有通式(IB):



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 n 是如权利要求 1 中所限定的。

7. 根据权利要求 1-6 所述的衍生物, 其中 R_1 代表氢、烷基、苯基或苯烷基, 其中在至少一个位置上任选被苯基、氯、溴、氟、烷氧基或烷基取代。

8. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_2 和 R_3 代表氢、苯基、甲基或乙基。

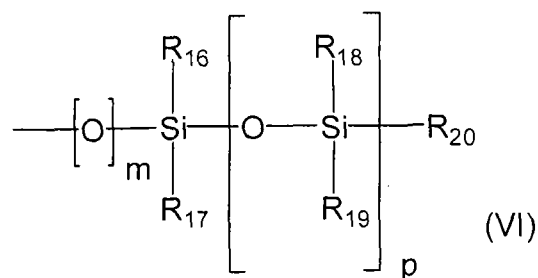
9. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_4 和 R_5 代表氢、苯基、甲基或乙基。

10. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_2 和 R_3 形成萘环。

11. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_4 和 R_5 彼此相同或不同且代表氢、甲基或苯基。

12. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_6 代表氢、羟基、甲基或乙基。

13. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_7 代表氢、羟基、甲基、乙基、叔-丁基、苄基、环己基、甲氧苯基、联苯基、 COOR_{11} 、 $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 或



其中 R_{11} - R_{13} , R_{16} - R_{20} , m 和 p 是如权利要求 1 中所限定的。

14. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_8 和 R_9 彼此相同或不同且代表乙基己基或含有 1-18 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基, 其任选被至少一个 $-\text{SO}_3\text{M}$ 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团取代。

15. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_{11} 代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基、戊基、己基或 2-乙基己基。

16. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_{12} 代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基、戊基、己基或 2-乙基己基。

17. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_{13} 代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基、戊基、己基或 2-乙基己基。

18. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_{14} 代表甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基或苯基。

19. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_{16} - R_{20} 代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基。

20. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 其中 R_{21} 代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基。

21. 根据前面权利要求任何一项所述的衍生物, 选自:

- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双(2, 4-二羟基苯基)-1, 3, 5-三嗪;

- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双[4-(2-乙基己氧基)-2-羟基苯基]-1, 3, 5-三嗪;

- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1, 3, 5-三嗪;

- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双(联苯基-4-基氨基)

-1, 3, 5-三嗪;

- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双(4-苯甲酰基苯基氨基)-1, 3, 5-三嗪;

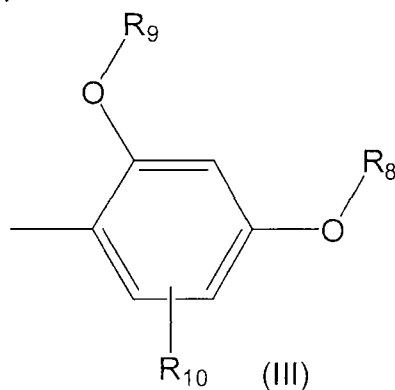
- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双(9-氧代-9H-芴-3-基氨基)-1, 3, 5-三嗪;

- 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双[4-(咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基)苯基氨基]-1, 3, 5-三嗪;

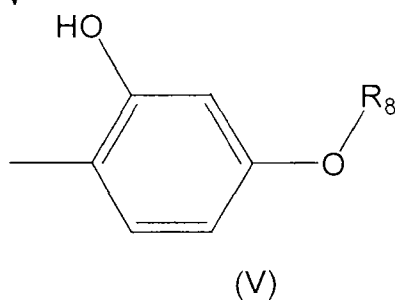
- 2-(1-benzyl-1H-吡咯-2-基)-4, 6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1, 3, 5-三嗪。

22. 用于制备权利要求 1 所述通式(I)的吡咯基三嗪衍生物的方法, 其中

A^1 是通式(III)的基团

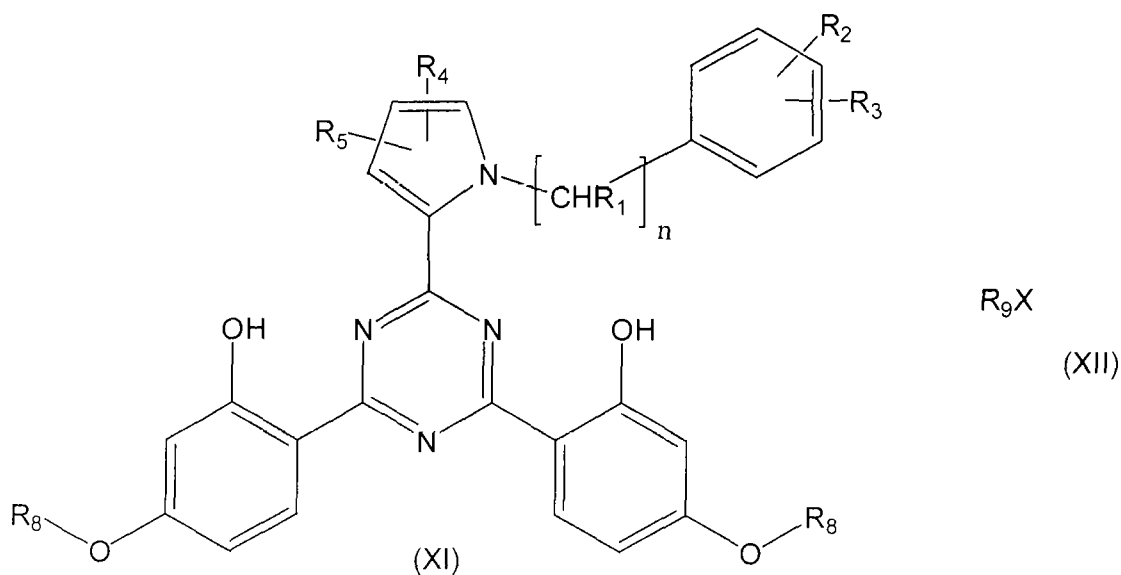


且 A_2 是通式(V)的基团



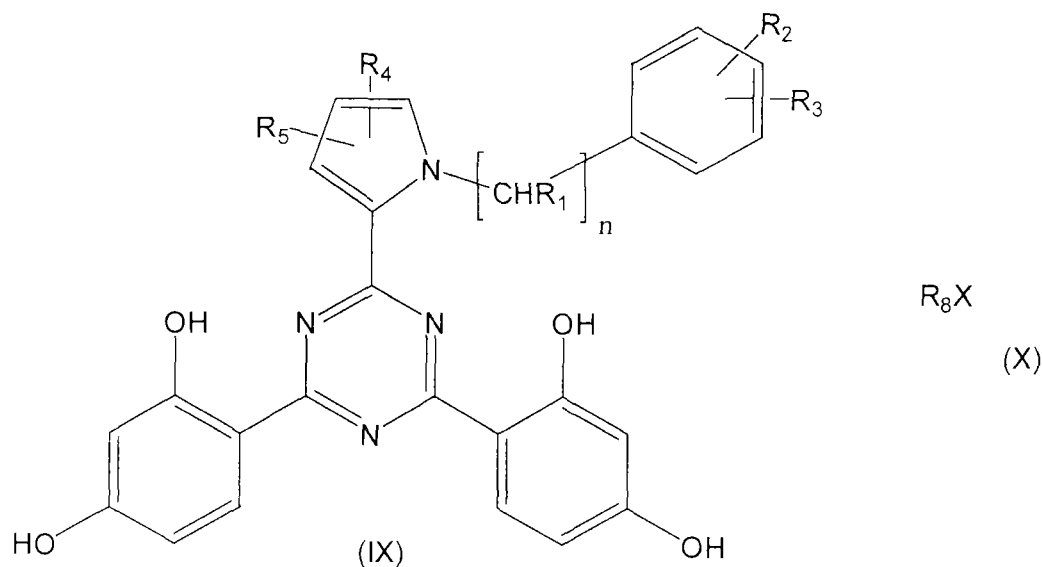
$R_{10} = H,$

其包括通式(XI)的化合物与通式(XII)的化合物在含有极性溶剂的碱性介质中的烷基化反应



其中 R₁-R₅, R₈, R₉和 n 是如权利要求 1 中所限定的, X 是离去基团如氯、溴、甲苯磺酰基或甲磺酰基, 所述碱优选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾、叔-丁醇钠和叔-丁醇钾且极性溶剂选自 2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、二甲基甲酰胺或乙醇。

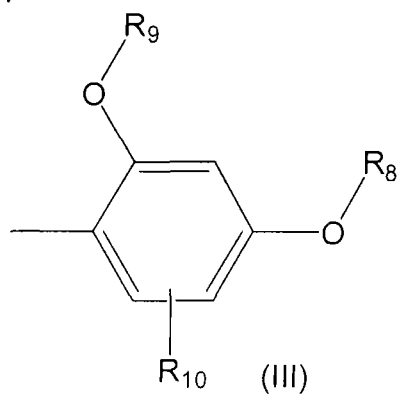
23. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中通式 (XI) 的化合物是通过通式 (IX) 的化合物与通式 (X) 的化合物在含有极性溶剂的碱性介质中烷基化而获得的



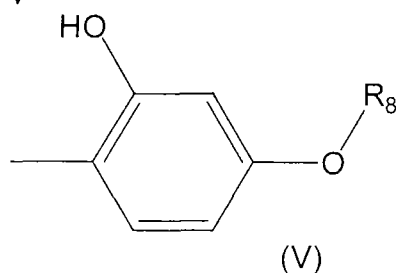
其中 R₁-R₅, R₈和 n 是如权利要求 1 中所限定的且 X 是如权利要求 20 中所限定的, 所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾、

叔-丁醇钠和叔-丁醇钾且极性溶剂选自 2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、二甲基甲酰胺和乙醇。

24. 用于获得权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的方法, 其中 A_1 是通式 (III) 的基团



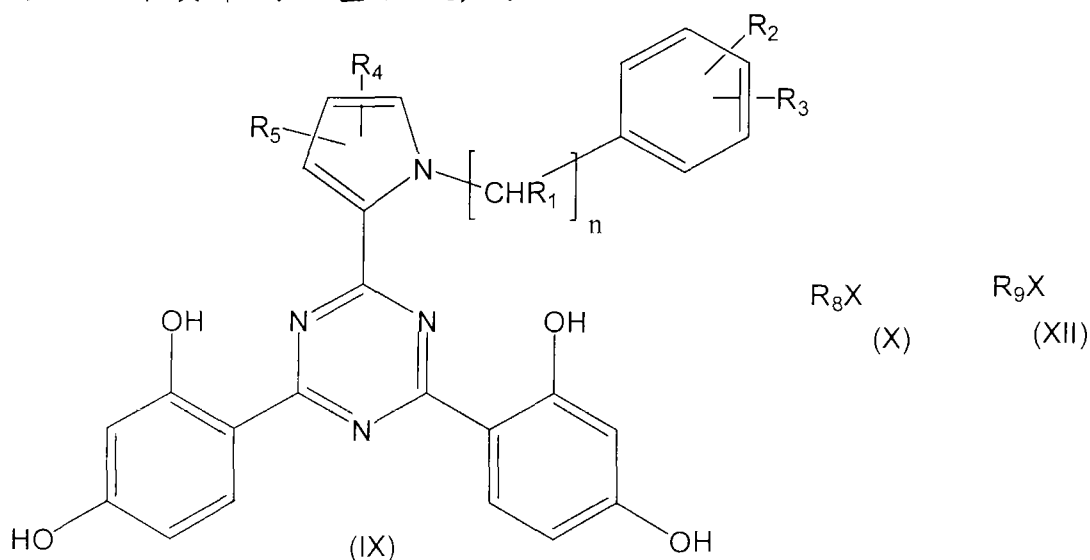
且 A_2 是通式 (V) 的基团



其中:

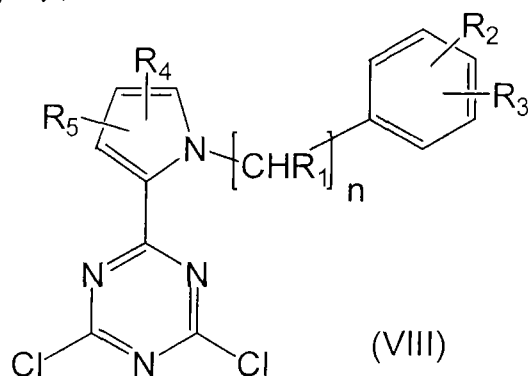
R_8 和 R_9 相同且 $R_{10} = H$,

其包括通式 (IX) 的化合物与通式 (X) 或 (XII) 的化合物在含有极性溶剂的碱性介质中的烷基化反应,



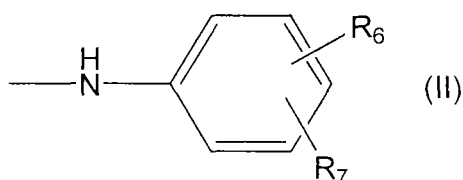
R_1 - R_5 , R_8 , R_9 和 n 是如权利要求 1 中所限定的, X 是如权利要求 20 中所限定的, 且 R_8 和 R_9 相同, 所述碱优选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾和叔-丁醇钾且所述极性溶剂选自 2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、二甲基甲酰胺或乙醇。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的方法, 其中通式 (IX) 的化合物是通过 1, 3-二羟基苯与通式 (VIII) 的化合物在有路易斯酸存在下, 于惰性溶剂中酰化而获得的,



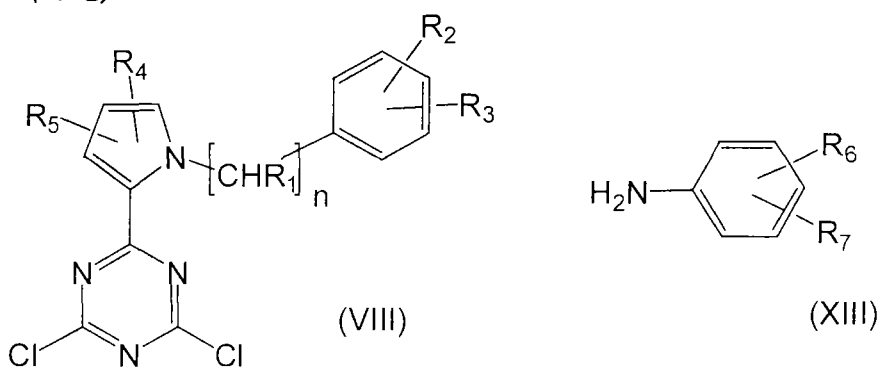
其中 R_1 - R_5 和 n 是如权利要求 1 中所限定的, 路易斯酸优选三氯化铝且所述惰性溶剂是二甲苯。

26. 合成权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的方法, 其中 A_1 和 A_2 是



R_6 和 R_7 是如权利要求 1 中所限定的,

使通式 (VIII) 的化合物与通式 (XIII) 的化合物在有碱和极性溶剂存在的条件下反应



其中 R_1 - R_7 和 n 是如权利要求 1 中所限定的,

所述碱优选自 N,N-二异丙基乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化钾；且极性溶剂选自二噁烷、甲苯、二甲苯(异构体的混合物)、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和丙酮，所述反应在 0℃至溶剂的沸腾温度之间，优选室温至溶剂的沸腾温度之间进行。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，其中所述温度范围在 50℃至溶剂的沸腾温度之间。

28. 用作 UV 辐射吸收剂的权利要求 1-19 任何一项所述的吡咯基三嗪衍生物。

29. 包含权利要求 1 所述的一种或多种衍生物和至少一种化妆品上可接受的载体或赋形剂的化妆用制剂。

30. 包含权利要求 1 所述的一种或多种衍生物和至少一种皮肤病学上可接受的载体或赋形剂的皮肤用制剂。

31. 包含权利要求 1 所述的一种或多种衍生物和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药用制剂。

32. 根据权利要求 29-31 任何一项所述的制剂，其还包含至少一种抗日光辐射的有机、微粉化的有机或无机滤剂。

33. 根据权利要求 29-32 任何一项所述的制剂，其还包含至少一种活性物质。

34. 根据权利要求 1-21 任何一项所述的吡咯基三嗪衍生物作为 UV 辐射滤剂在化妆用、皮肤用和/或药用组合物中的用途。

35. 根据权利要求 1-21 任何一项所述的吡咯基三嗪衍生物用于制备保护哺乳动物的皮肤、嘴唇和/或相关组织免受紫外线辐射的制剂中的用途。

36. 根据权利要求 1-21 任何一项所述的吡咯基三嗪衍生物用于制备治疗由紫外线辐射哺乳动物的皮肤、嘴唇和/或相关组织所引起的病变的预防性制剂、联合佐剂的用途。

37. 根据权利要求 34-36 任何一项所述的用途，其中所述哺乳动物是人。

38. 权利要求 1-21 任何一项所述的衍生物作为合成聚合物的光

稳定剂的用途。

39. 权利要求 1-21 任何一项所述的衍生物在织物纤维中作为紫外辐射滤剂的用途。

新的吡咯基三嗪衍生物以及用于获得 它们的方法和它们作为抗 UV 辐射保护剂的用途

发明领域

本发明涉及化妆品、皮肤病学和药物领域。具体而言，本发明涉及新的吡咯基三嗪衍生物，由于它们的物理-化学性质，用作抗 UV 辐射的保护剂，还涉及它们用于制备保护皮肤、嘴唇、指甲和毛发免受 UV 辐射的化妆用、皮肤用和药用制剂的用途。

技术背景

阳光，特别是紫外线辐射，可在特定情况下引起对皮肤的有害作用，导致病理表现如灼伤、光照性皮肤病和光老化等。

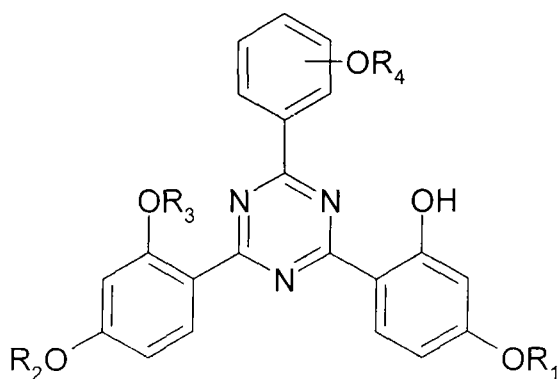
导致这种病理表现的主要因素是紫外线辐射，它的能量与它的波长成反比。因此，波长越短则辐射越多的能量。紫外线辐射可分为 UV-C, UV-B 和 UV-A，其中 UV-C 是最有害的，虽然它可被臭氧层吸收。

为了阻碍 UV-A 和 UV-B 辐射可能引起的损害，人们的皮肤具有各种天然保护系统，它们吸收或者使辐射偏斜，如黑色素、毛发、皮肤的脂肪层等。

目前使用光滤剂来减少光辐射的作用。这种光滤剂是这样的化合物，即涂抹于皮肤、嘴唇、指甲或毛发上，且可包括在化妆用、皮肤用和药用制剂以及其它化妆用制剂中，来保护免受光辐射，防止对辐射敏感的活性物质或组分的分解。

近年来，已经对其物理-化学性质作为光滤剂或遮光剂更有效的化合物进行了研究。

例子可在文献 WO 03/075875 中找到，其公开了吸收 UV 辐射、含有通式 (1) 的羟苯基三嗪化合物的组合物：



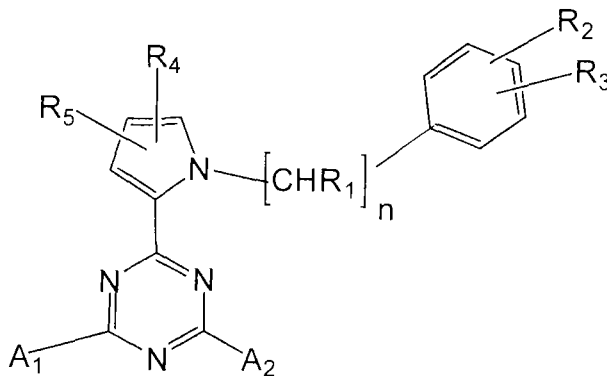
(1)

其中 R_1 , R_2 和 R_3 独立地是 C_{1-18} 烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{1-4} 苯烷基, 且 R_4 是氢或 C_1-C_5 烷基。

尽管光滤剂或遮光剂有很多种, 但仍然需要一种新的组合物, 其物理-化学性质使得它们成为适宜的、同时保护免受 UV-A 和 UV-B 辐射的光滤剂。

发明内容

本发明第一方面是通式 (I) 的吡咯基三嗪衍生物:



(I)

其中

$n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

R_1 代表氢原子; 任选被取代的具有 1-3 个原子的直链或支链烷基; 或取代的 R_2' , R_3' 苯基;

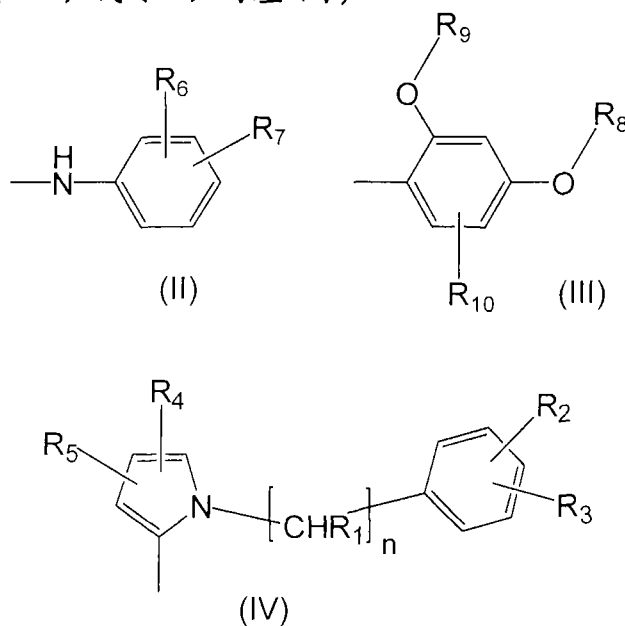
R_2 , R_2' , R_3 和 R_3' 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基; 具有 1-3 个碳原子的烷氧基; 芳基;

卤素或羟基，条件是当 $n=0$ 时， R_2 或 R_3 不是丙烯基衍生物；或

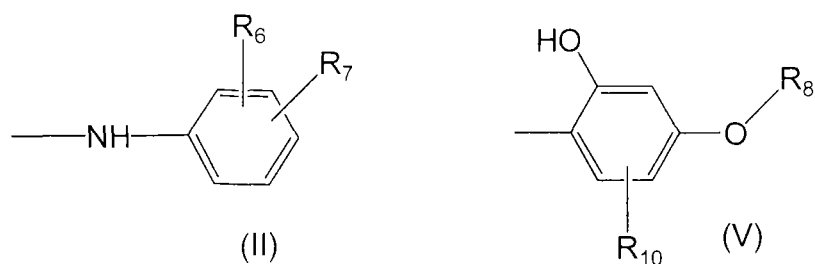
R_2 和 R_3 与苯基形成任选取代的萘环；

R_4 和 R_5 彼此相同或不同且代表氢原子；任选取代的具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基；或任选取代的芳基；

A_1 是通式 (II)，(III) 或 (IV) 的基团；



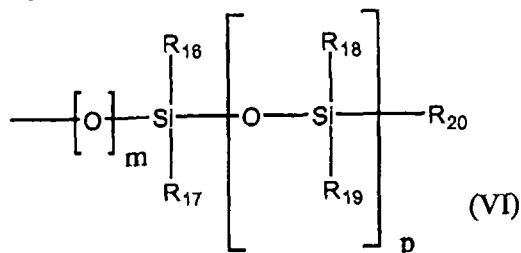
A_2 是通式 (II) 或 (V) 的基团



R_6 代表氢原子；任选取代的含有 1-6 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基；或羟基；

R_7 代表氢原子；任选取代的芳基；任选取代的具有 5-10 个原子且可含有 1、2 或 3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的饱和、不饱和或芳香杂环基团； $-COOR_{11}$ 基团； $-CONR_{12}R_{13}$ 基团；任选取代的具有 1-18 个碳原子的烷氧基；任选取代的芳氧基；任选取代的 $-COR_{14}$ 基团； C_3-C_6 环烷基；含有 1-18 个碳原子的直链或支链，饱和或不饱和的烷基，其任选被至

少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团或通式 (VI) 的基团取代



其中 $m = 0$ 或 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$, 或 4 ;

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 和 R_{20} 彼此相同或不同且代表任选取代的具有 1-6 个碳原子的烷基; 具有 1-6 个碳原子的烷氧基, 任选取代的芳基或 $-\text{OSi}(\text{R}_{21})_3$ 基团;

R_{21} 代表具有 1-6 个碳原子的烷基, 具有 1-6 个碳原子的烷氧基或任选取代的芳基;

R_{11} , R_{12} 和 R_{13} 彼此相同或不同且代表氢原子; 或任选取代的具有 1-18 个碳原子的直链或支链烷基; $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 或

R_{12} 和 R_{13} 与氮原子共同形成具有 5-7 个碳原子且可含有 1、2 或 3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的饱和杂环化合物, 其任选被取代;

R_{14} 是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

R_{15} 是任选取代的烷基;

M 是 H, Na 或 K;

R_6 和 R_7 或, R_6 和 R_{14} 是任选取代的、与苯基形成的具有 9-15 个原子的多环系统的缩合物;

R_8 和 R_9 可彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-18 个碳原子的酰基; 含有 1-18 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基, 其任选被至少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团或如上面所限定的通式 (VI) 的基团取代;

R_{10} 代表氢原子或 SO_3M 基团, 其中 M 是如上面所限定的。

另一方面, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 $n = 1, 2, 3$ 或 4 , 优选 $n = 1$;

R_1 代表氢原子; 任选取代的具有 1-3 个原子的直链或支链烷基; 或取

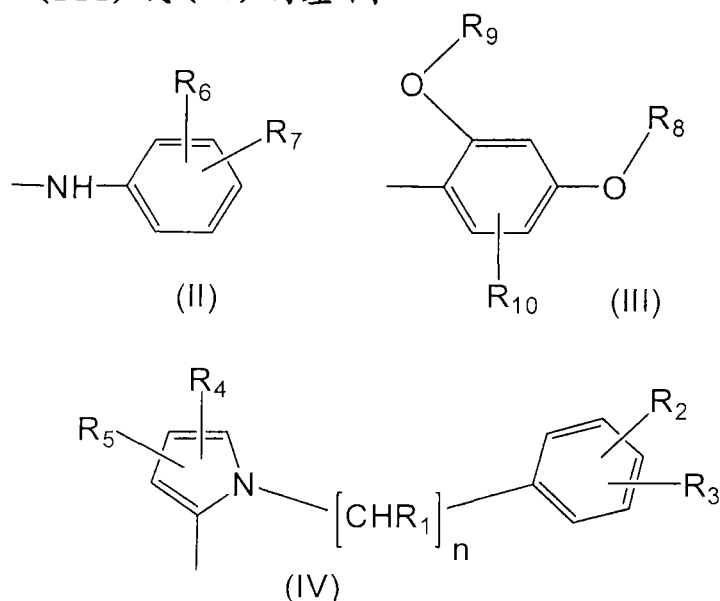
代的 R_2' , R_3' 苯基;

R_2 , R_2' , R_3 和 R_3' 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基; 具有 1-3 个碳原子的烷氧基; 芳基; 卤素或羟基; 或

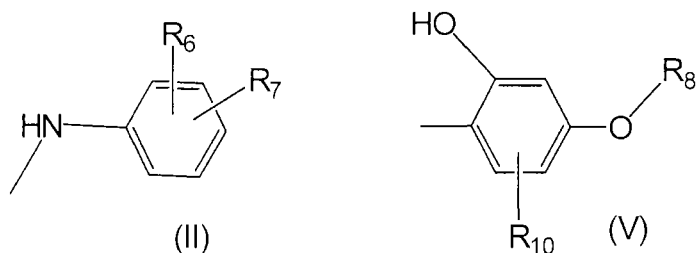
R_2 和 R_3 是任选取代的、与苯基形成萘环的缩合物;

R_4 和 R_5 彼此相同或不同且代表氢原子; 任选取代的具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基; 或任选取代的芳基;

A_1 是通式 (II), (III) 或 (IV) 的基团



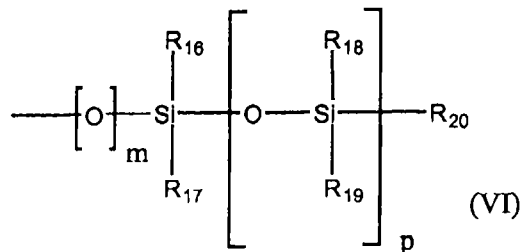
A_2 是通式 (II) 或 (V) 的基团



R_6 代表氢原子; 任选取代的含有 1-6 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基; 或羟基;

R_7 代表氢原子; 任选取代的芳基; 任选取代的具有 5-10 个原子且可含有 1、2 或 3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的饱和、不饱和或芳香杂环基团; $-COOR_{11}$ 基团; $-CONR_{12}R_{13}$ 基团; 任选取代的具有 1-18 个碳原子的

烷氧基；任选取代的芳氧基；任选取代的 $-\text{COR}_{14}$ 基团； $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基；含有1-18个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基，其任选被至少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团或通式(VI)的基团取代；



其中

$m = 0$ 或 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} 和 R_{20} 彼此相同或不同且代表任选取代的具有1-6个碳原子的烷基；具有1-6个碳原子的烷氧基，任选取代的芳基或 $-\text{OSi}(\text{R}_{21})_3$ 基团；

R_{21} 代表1-6个碳原子的烷基；1-6个碳原子的烷氧基或任选取代的芳基；

R_{11} , R_{12} 和 R_{13} 彼此相同或不同且代表氢原子；任选取代的具有1-18个碳原子的直链或支链烷基； $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基或

R_{12} 和 R_{13} 与氮原子共同形成具有5-7个碳原子且可含有1, 2或3个选自O, N和S的杂原子的饱和杂环化合物；

R_{14} 是任选取代的烷基或任选取代的芳基；

R_{15} 是任选取代的烷基；

M 是 H, Na 或 K;

R_6 和 R_7 或, R_6 和 R_{14} 是任选取代的、与苯基形成具有9-15个原子的多环系统的缩合物；

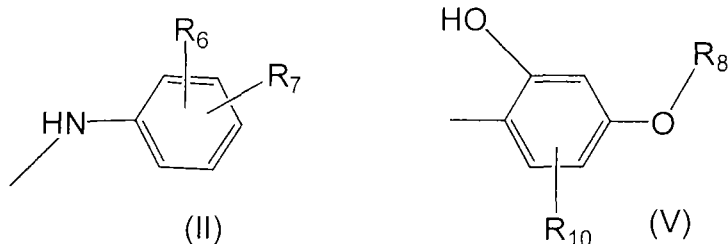
R_8 和 R_9 可彼此相同或不同且代表氢原子；任选取代的具有1-18个碳原子的酰基；含有1-18个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的烷基，其任选被至少一个羟基、 SO_3M 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团或如上面所限定的通式(VI)的基团取代；

R_{10} 代表氢原子或 SO_3M 基团，M是如上面所限定的。

另一方面, 本发明涉及其中 $n=1$ 且其它基团是如上面所限定的通式(I)的化合物。

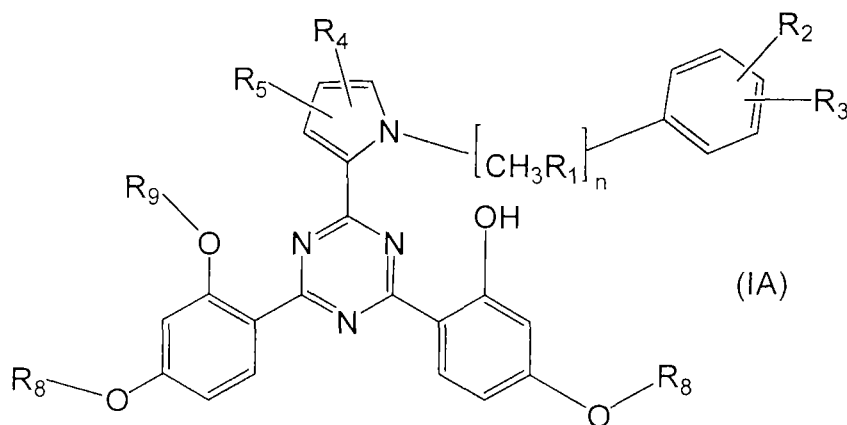
在本发明中, 术语“任选取代的”, 如果没有别的限定, 是指可在至少一个位置被取代的基团, 取代基是 C_1-C_6 烷基; C_2-C_6 烯基; 芳基; 具有 5-10 个碳原子且可含有 1、2 或 3 个选自 O, N 和 S 的杂原子的饱和、不饱和或芳香杂环; 羟基; C_1-C_8 醇盐; 或卤素如氯或氟。

在本发明第一方面的优选实施方案中, A_1 和 A_2 相同且代表通式(II)的基团或通式(V)的基团



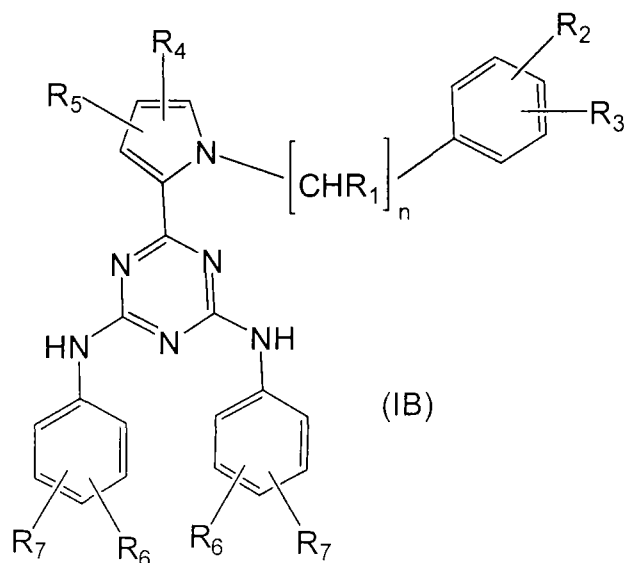
其中 R_6 , R_7 , R_8 和 R_{10} 是如上面所限定的。

在本发明第一方面的另一优选实施方案中, 吡咯基三嗪衍生物与通式(IA)相对应:



其中 R_1-R_5 , R_8-R_9 和 n 是如上面所限定的。

在本发明第一方面的另一优选实施方案中, 吡咯基三嗪衍生物与通式(IB)相对应:



其中 R_1 - R_7 和 n 是如上面所限定的。

在本发明第一方面的另一优选实施方案中, R_1 代表氢、烷基、苯基和苄基, 其在至少一个位置任选被苯基、氯、溴、氟、烷氧基或烷基取代。

在另一优选实施方案中, R_2 和 R_2' 代表氢、苯基、甲基或乙基。

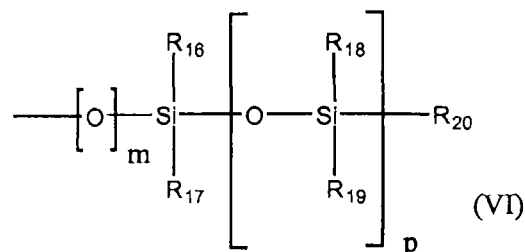
在另一优选实施方案中, R_3 和 R_3' 代表氢、苯基、甲基或乙基。

在另一优选实施方案中, R_2 和 R_3 形成萘基团。

在另一优选实施方案中, R_4 和 R_5 彼此相同或不同且代表氢、甲基或苯基。

在另一优选实施方案中, R_6 代表氢、羟基、甲基或乙基。

在另一优选实施方案中, R_7 代表氢、羟基、甲基、乙基、叔-丁基、苄基、环己基、甲氧苯基、联苯基、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{COR}_{14}$ 或通式 (VI) 的基团:



在另一优选实施方案中, R_8 和 R_9 彼此相同或不同且代表乙基己基或含有 1-18 个碳原子, 任选被至少一个 $-\text{SO}_3\text{M}$ 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})_3^+$ 基团取代的直链或支链、饱和或不饱和的烷基。

在另一优选实施方案中， R_{11} 代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基、戊基、己基或 2-乙基己基。

在另一优选实施方案中， R_{12} 代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基、戊基、己基或 2-乙基己基。

在另一优选实施方案中， R_{13} 代表氢、甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基、戊基、己基或 2-乙基己基。

在另一优选实施方案中， R_{14} 代表甲基、乙基、丙基、丁基、叔-丁基或苯基。

在另一优选实施方案中， R_{16} - R_{20} 代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基。

在另一优选实施方案中， R_{21} 代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或苯基。

A_1 和 A_2 是根据上面提及的任何限定所选择的。有利地，本发明第一方面的所述通式 (I) 衍生物选自：

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(2,4-二羟基苯基)-1,3,5-三嗪；

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(2-乙基己氧基)-2-羟基苯基]-1,3,5-三嗪；

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪；

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(联苯基-4-基氨基)-1,3,5-三嗪；

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(4-苯甲酰基苯基氨基)-1,3,5-三嗪；

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(9-氧代-9H-芴-3-基氨基)-1,3,5-三嗪；

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪；

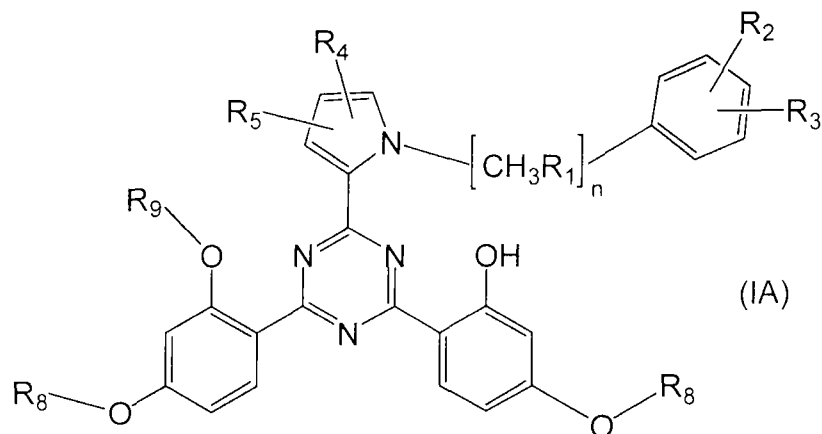
2-(1-benzyl-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]

基]-1, 3, 5-三嗪。

令人吃惊的是, 本发明人发现通式 (I) 的吡咯基三嗪衍生物可同时吸收 A 和 B 型的紫外线辐射, 所述衍生物因此可用作 UV 辐射吸收剂且可同时有效保护免受 UV-A 和 UV-B 辐射。

本发明另一方面是制备本发明第一方面的吡咯基三嗪衍生物的方法。

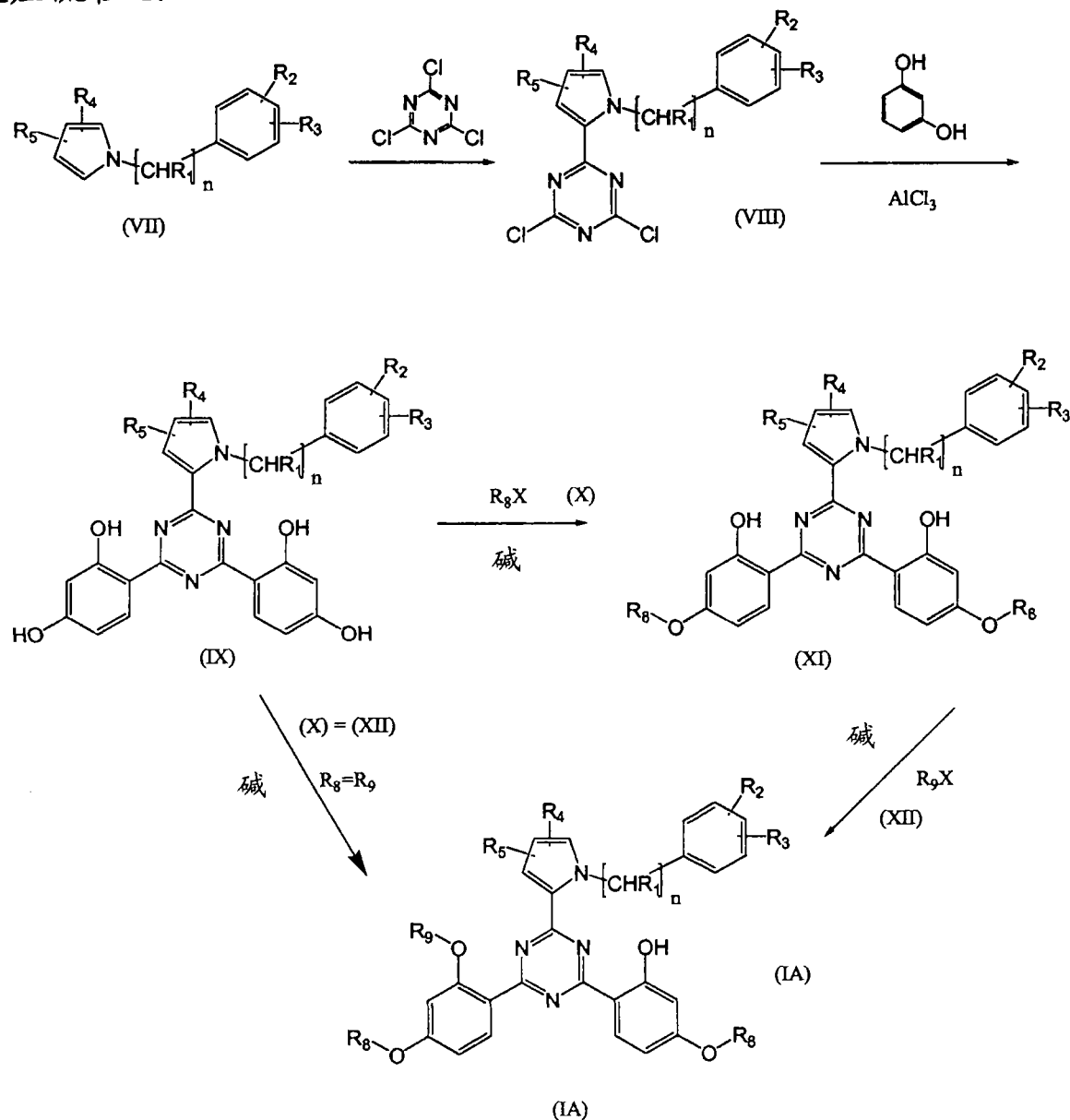
具体而言, 上面限定的通式 I 的吡咯基三嗪衍生物可按照反应流程 1 所示制备, 其中 A_1 是通式 (III) 的基团且 A_2 是通式 (V) 的基团, R_{10} 是氢:



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 和 n 具有上面所述的含义。

该反应流程 1 中所述的方法显示出非常好的可能性, 从而获得了工业数量的化合物并生产出通式 (IA) 的化合物, 所述通式 (IA) 的化合物显示出非常好的稳定性且可对 UV-A 和 UV-B 辐射, 特别是 UV-A 辐射提供非常好的保护。

反应流程 1:



简单地说, 通式 (VIII) 的化合物是按照美国专利 US 5,955,060 和 Chakrabarti, J. K. 和 Tupper, D. E., J. Het. Chem. 1974, 11 (3), 417-421 制备的。

通式 (IX) 的化合物是通过间苯二酚与通式 (VIII) 的化合物, 在有路易斯酸, 特别是氯化铝存在的条件下, 于惰性溶剂如二甲苯 (异构体的混合物) 中和 60°C - 100°C 的温度下, 根据美国专利 US 5,955,060 中描述的过程进行 Friedel-Crafts 酰化反应而获得的。

产生通式 (XI) 化合物的对-羟基的酯化是通过通式 (IX) 的化合物

与通式(X)的化合物在有碱,如氢氧化钠、碳酸铯、碳酸钾、叔-丁醇钠和叔-丁醇钾存在的条件下,于适宜的极性溶剂如 2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和乙醇中,在 80℃-120℃的温度下烷基化而进行的,其中 R_8 是如上面所限定的,且 X 是离去基团如氯、溴、甲苯磺酰基或甲磺酰基。

通式(IA)的三烷基化化合物是通过通式(XI)的化合物与通式(XII)的化合物在有碱如碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、叔-丁醇钠和叔-丁醇钾存在的条件下,于极性溶剂如 2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和乙醇中,在 120℃-溶剂沸腾温度的温度下烷基化而获得的,其中 R_9 和 X 是如上面所限定的。

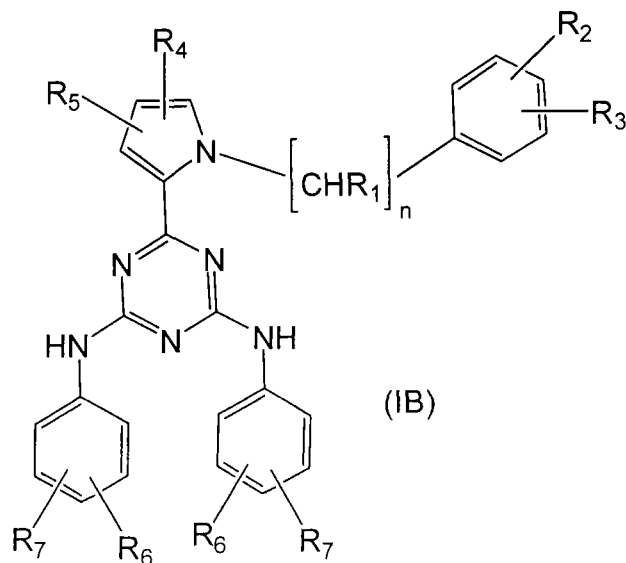
当 R_8 和 R_9 基团相同时,相应的通式(IA)的化合物是从通式(IX)的化合物直接获得的。

其中 R_{10} 是 $-SO_3M$, M 是如上面所定义通式(I)化合物可按照例如美国专利 US 6,090,370,特别是第 5 栏第 59 行-第 6 栏第 8 行描述的操作获得。

烷基链中具有 $-SO_3M$ 基团,且 M 是如上面所限定的通式(I)化合物可按照例如 Lewin, G. 等人, J. Nat. Prod., 58 (1995) 12, 1840-1847 描述的操作获得。

烷基链中具有 $-N(R_{15})_3^+$ 基团, R_{15} 是如上面所限定的通式(I)化合物可按照例如 Sharma, M. L. 等人, J. Indian Chem. Soc., 74 (1997) 4, 343-344 描述的操作获得。

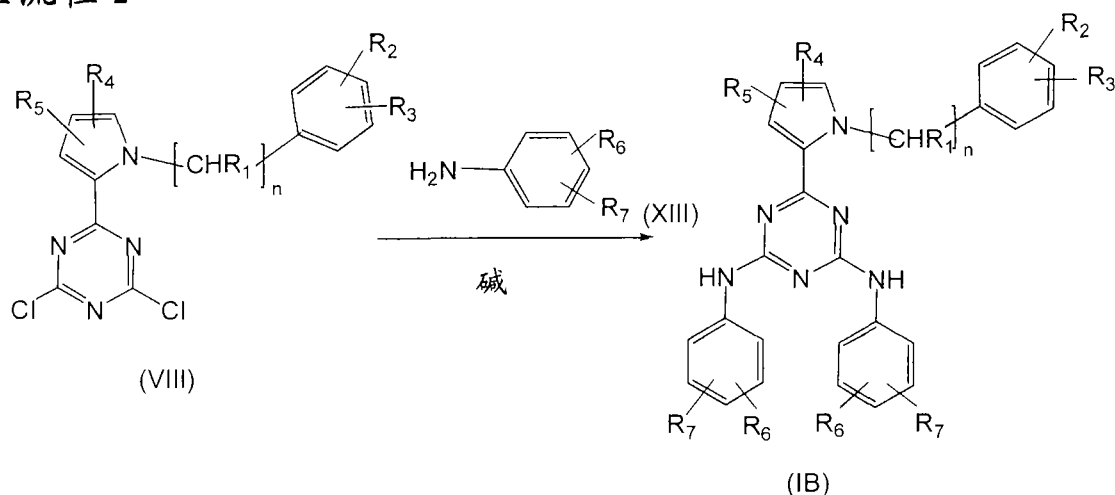
在该方法的另一实施方案中,其中 A_1 和 A_2 相同且与通式(II)的基团相对应的通式(I)的三嗪衍生物可按照反应流程 2 制备:



且其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 n 具有上面所述含义。

该反应流程 2 所述的方法也显示出非常好的可能性, 从而获得工业数量的通式 (IB) 化合物。

反应流程 2



简单地说, 按照上面所述制备的通式 (VIII) 的化合物, 与至少 2 个当量的通式 (XIII) 的苯胺在有碱如 N,N-二异丙基乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾存在的条件下, 于溶剂如二噁烷、甲苯、二甲苯(异构体的混合物)、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或丙酮中, 在 0℃ 到溶剂的沸腾温度, 优选室温到溶剂的沸腾温度, 且更优选 50℃ 到溶剂的沸腾温度下反应, 其中 R_6 和 R_7 是如上面所限定

的。

如上所述,本发明第一方面的通式(I)的吡咯基三嗪衍生物具有吸收紫外光的物理-化学性质,从而使得它们可用作抗UV辐射的保护剂。

因此,本发明目的还在于包括本发明第一方面的一种或多种通式(I)的衍生物,以及至少一种化妆、皮肤或药物上可接受的载体或赋型剂的化妆用、皮肤用或药用制剂。

在优选实施方案中,所述化妆用、皮肤用或药用制剂还包括至少一种抗光辐射的有机、微粉化有机或无机滤剂。

在另一优选实施方案中,所述制剂还包括至少一种活性物质。

所述化妆用、皮肤用或药用制剂可适于以下列形式涂抹于皮肤和嘴唇上:非-离子泡状分散液、乳液、霜剂、洗剂、凝胶、气溶胶、霜剂-凝胶、凝胶-霜剂、混悬液、分散液、粉剂、固体棒、泡沫、喷雾剂、油、软膏或流体等。

类似地,所述制剂适于以香波、洗剂、凝胶、流体、漆、泡沫、染料、乳液、霜剂或喷雾剂等 forms 涂抹于毛发上,以指甲油、油或凝胶等形式涂抹于指甲上。

此外,有机的、微粉化的有机和无机滤剂选自国家法律可接受的那些。

例如,有机滤剂可选自由 Council of the European Community (revised text of European Directive 76/768/EEC Annex-7. 76-81 页,公开于 15.10.2003)和 U.S. Food and Drug Administration (见,例如, "Food and Drugs, Sunscreen drug products for over-the-counter human use", title 21, volume 5 of the Code of Federal Regulations, revised on 1 April 2004)批准的那些,如 antranilates; 樟脑衍生物; 二苯甲酰基甲烷衍生物; 苯并三唑衍生物; 二苯基丙烯酸盐衍生物; 肉桂酸衍生物; 水杨酸衍生物; 三嗪衍生物如专利 EP-863145, EP-517104, EP-570838, EP-796851, EP-775698 和 EP-878469 中描述的那些; 二苯酮衍生物; benzalmalonate 衍生物; 苯并咪唑,咪唑啉衍生物; 对-氨基苯甲酸

衍生物；聚合物的和硅氧烷滤剂。

无机滤剂可选自：金属氧化物和处理的及未处理的颜料，纳米颜料，如二氧化钛(无定形或结晶的)、氧化铁、锌、锆或铈。此外，氧化铝和/或硬脂酸铝是常规的涂层剂。作为(未-涂层的)无机滤剂的未处理的金属氧化物的例子是在专利申请 EP518772 和 EP518773 中描述的那些。

本发明的化妆用、皮肤用和药用制剂还可含有添加剂和佐剂，其可选自脂肪酸、有机溶剂、增稠剂、软化剂、抗氧剂、遮光剂、稳定剂、缓和剂、羧酸、防泡沫剂、湿润剂、维生素、香料、防腐剂、表面活性剂、掩蔽剂、聚合物、推进剂、酸化或碱化剂、着色剂、染料、二羟基丙酮、驱虫剂或通常用于化妆用制剂，且特别是用于光保护组合物的生产中的任何其它成分

物质/脂肪酸的例子包括，另外的油或蜡或其混合物且它们可包括脂肪酸、脂肪醇和脂肪酸酯。有利地，油选自动物、植物或合成油，且特别选自液体凡士林、液体石蜡、挥发性和不挥发性硅油、异链烷烃、聚 α 烯烃、或氟化或全氟化油。类似地，蜡有利地选自本领域技术人员熟知的动物、植物、矿物或合成的蜡。

有机溶剂的例子包括短链醇和多元醇。

有利地，增稠剂选自丙烯酸交联聚合物、改性和未改性的槐树豆胶、纤维素和黄原胶，如羟丙基化的槐树豆胶、甲基羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素。

当选择赋形剂、佐剂等时，本领域技术人员应确保它们不会影响本发明通式(I)的吡咯基三嗪衍生物的活性。

第四方面，本发明涉及本发明第一方面的吡咯基三嗪衍生物作为UV辐射滤剂在化妆用、皮肤用或药用制剂中的用途。

第五方面，本发明涉及本发明第一方面中的吡咯基三嗪衍生物用于制备保护哺乳动物的皮肤、嘴唇和/或相关组织免受光辐射的制剂的用途。

第六方面，本发明涉及本发明第一方面中至少一种吡咯基三嗪衍

生物用于制备制剂的用途，该制剂可用于预防性用途，作为由紫外线辐射对哺乳动物的皮肤、嘴唇和/或相关组织引起的病变，如多形态的光照性疹、光老化、光化性角膜炎、白斑、日光性荨麻疹、慢性光化性皮炎和着色性干皮病的治疗中的联合佐剂。优选，所述制剂是局部涂抹。

在优选实施方案中，所述哺乳动物是人。

通式(I)吡咯基三嗪衍生物的性质使得这些化合物还可用作合成聚合物的光稳定剂和织物纤维的光滤剂。

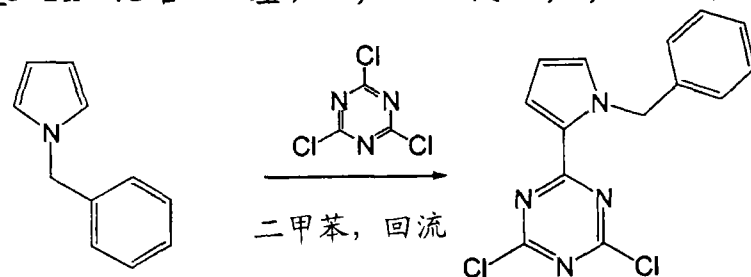
下面的一些实施例可作为本发明的非-限制性举例说明。

实施例

实施例 1

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(2-乙基己氧基)-2-羟基苯基]-1,3,5-三嗪的合成

a) 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪的合成

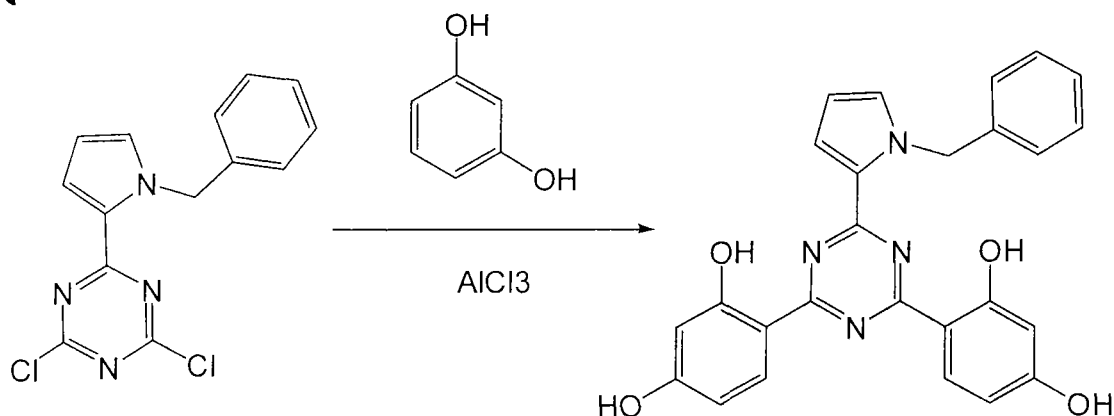


将 1-苄基吡咯 (5.0 g, 31.8 mmol) 和 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (6.8 g, 36.9 mmol) 的混合物在二甲苯 (35 mL) 中回流 26 小时。蒸发溶剂至干，室温下冷却粗产物并加入甲醇 (35 mL)，搅拌该混合物 25 分钟。过滤所得固体，用甲醇洗涤并干燥，得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (8.35 g, 27.4 mmol, 86%, m. p. = 150-151°C)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.72 (s, 2H), 6.36 (dd, $J = 4.1$ Hz,

$J' = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.23–7.33 (m, 3H), 7.59 (dd, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J' = 1.8 \text{ Hz}$, 1H).

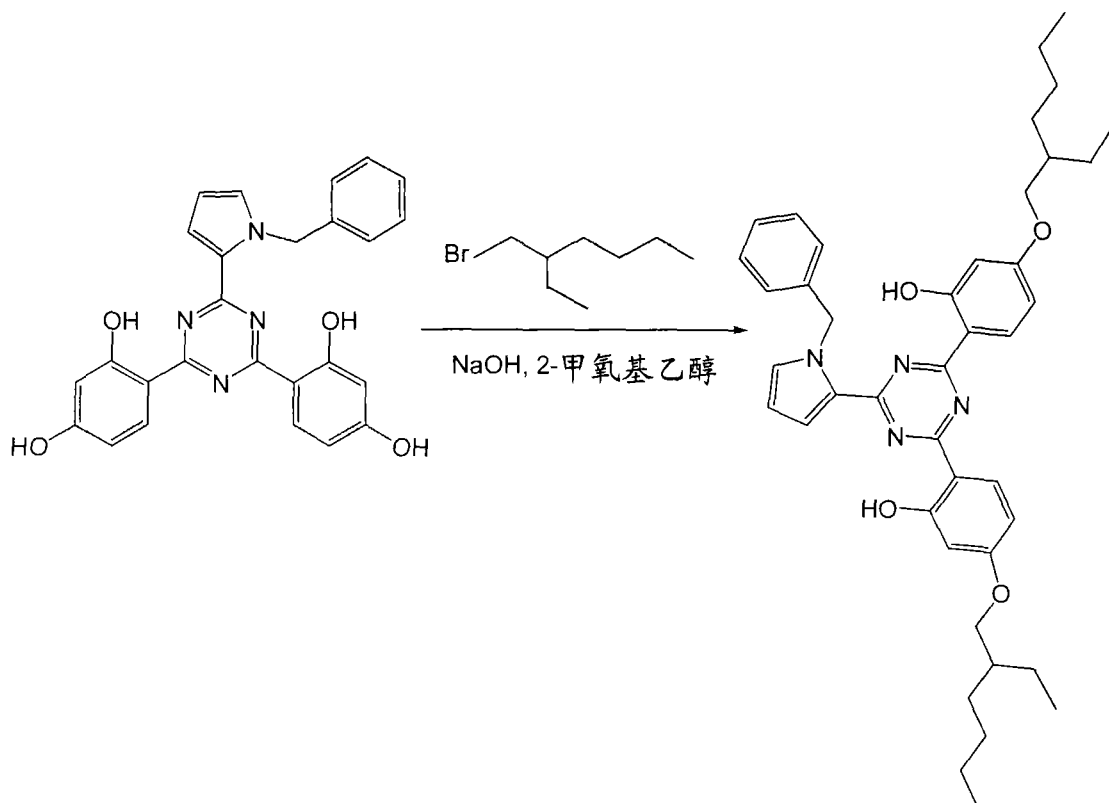
b) 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(2,4-二羟苯基)-1,3,5-三嗪的合成



向间苯二酚(2.2 g, 20 mmol)溶于加热至 50°C 的二甲苯(50 mL)的混合物中加入 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪(3 g, 9.8 mmol)和三氯化铝(2.6 g, 19.5 mmol)并在 $80\text{--}85^{\circ}\text{C}$ 下保持 3 小时。冷却混合物,倾去二甲苯,加入 HCl 2N (50 mL)并搅拌。过滤所得固体,用 HCl 2N 和水洗涤并干燥。用丙酮处理所得粗产物,过滤固体并干燥得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(2,4-二羟苯基)-1,3,5-三嗪(4.6 g, 定量产率, m. p. $> 275^{\circ}\text{C}$)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.95 (s, 2H), 6.30–6.46 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H).

c) 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(2-乙基己氧基)-2-羟苯基]-1,3,5-三嗪的合成



向 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(2,4-二羟苯基)-1,3,5-三嗪 (2.3 g, 5.1 mmol) 和、溶于加热至 80℃ 的 2-甲氧基乙醇 (40 mL) 中的 NaOH (1.5 g, 11.2 mmol) 的 30% 溶液的混合物中, 缓慢加入溶于 2-甲氧基乙醇 (8 mL) 的 3-(溴甲基)庚烷 (2.1 g, 10.8 mmol) 溶液中。一旦加入完成, 在 TLC 反应之后, 将它加热至 110-115℃ 共 16 小时。冷却混合物至 70-80℃, 再次加入 30% 的 NaOH (1.5 g, 11.2 mmol) 溶液和溶于 2-甲氧基乙醇 (8 mL) 的 3-(溴甲基)庚烷 (2.1 g, 10.8 mmol), 并加热至 110-115℃ 共 8 小时。减压蒸发溶剂, 并将残渣在二乙醚中稀释。用乙酸的稀释溶液和 NaHCO₃ 的稀释溶液洗涤有机相并减压蒸发。通过硅胶柱色谱纯化所得粗产物, 得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(2-乙基己氧基)-2-羟苯基]-1,3,5-三嗪 (1.2 g, 1.77 mmol, 35%, m. p. = 66-68℃, 白色固体)。

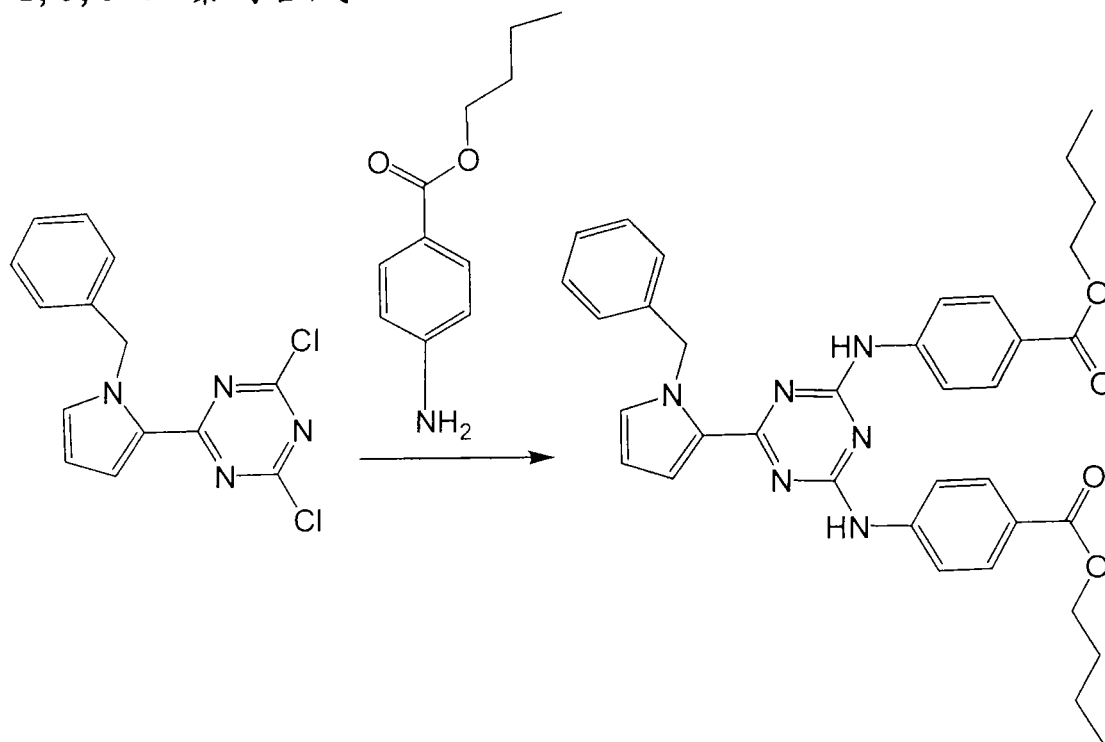
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (m, 12H), 1.28-1.66 (m, 16H), 1.75 (m, 2H), 3.90 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 5.94 (s, 2H), 6.38 (dd, J = 4.0 Hz, J' = 2.6 Hz, 1H), 6.42-6.54 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.93

(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 13.56 (m, 2H).

$\lambda_{\max} = 350\text{--}352$ nm $\epsilon_{\max} = 66000$ M⁻¹ cm⁻¹ (氯仿)

实施例 2

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



TLC 反应之后,使 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (150 mg, 0.49 mmol), 丁基 4-氨基苯甲酸酯 (190 mg, 0.98 mmol) 和碳酸钾 (136 mg, 0.98 mmol) 溶于二噁烷 (10 mL) 的混合物回流 5 小时。减压蒸发溶剂,将残渣在乙酸乙酯和二乙醚的混合物中稀释并用水洗涤。分离有机相,干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱纯化产物,得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪 (98 mg, 0.16 mmol, 32%, m.p. = 173-174°C)。

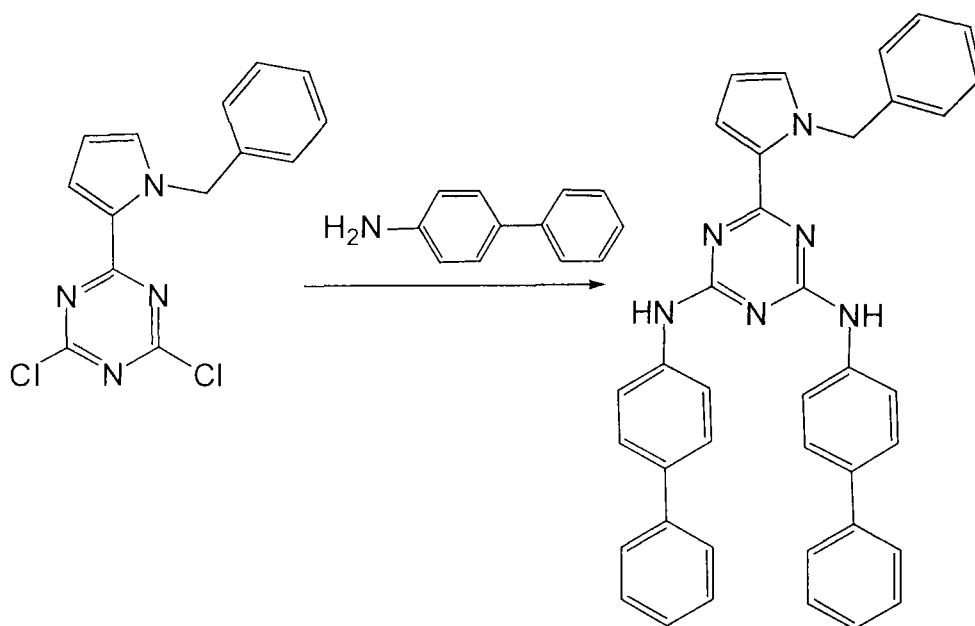
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.32

(m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.63 (d, J= 8.5 Hz, 4H), 7.99 (d, J= 8.5 Hz, 4H).

UV $\lambda_{\max}$ = 312 nm; $\epsilon_{\max}$ = 64000 M⁻¹ cm⁻¹ (氯仿)

实施例 3

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(联苯基-4-基氨基)-1,3,5-三嗪的合成



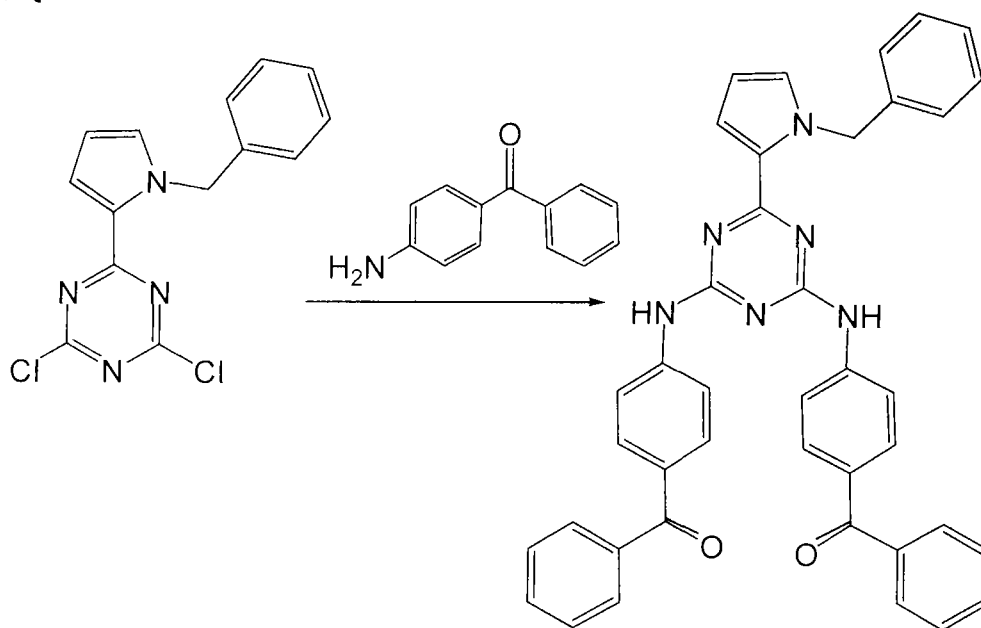
TLC 反应之后,使 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (92 mg, 0.30 mmol), 4-氨基联苯基 (110 mg, 0.65 mmol) 和碳酸钾 (100 mg, 0.72 mmol) 溶于二噁烷 (4 mL) 的混合物回流 4 小时。减压蒸发溶剂,向残渣中加入水并过滤沉淀。将所得固体在热 MeOH 中加热浸提,冷却并过滤得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(联苯基-4-基氨基)-1,3,5-三嗪 (97 mg, 0.17 mmol, 57%, m. p. = 185-186 °C)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.97 (br s, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.14-7.34 (m, 7H), 7.44 (m, 4H), 7.63 (m, 8H), 7.82 (m, 4H), 9.69 (br s, 2H).

UV $\lambda_{\max}$ = 309 nm; $\epsilon_{\max}$ = 73000 M⁻¹ cm⁻¹ (乙醇)

实施例 4

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(4-苯甲酰基苯基氨基)-1,3,5-三嗪的合成



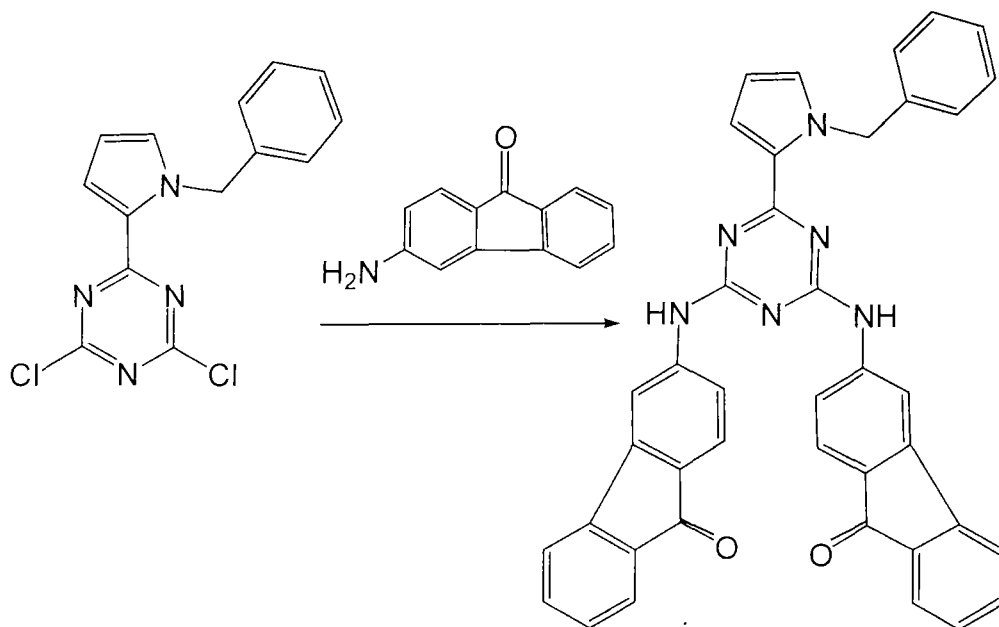
TLC 反应之后,使 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (153 mg, 0.50 mmol), 4-氨基二苯酮 (200 mg, 1.01 mmol) 和碳酸钾 (200 mg, 1.45 mmol) 溶于二噁烷 (8 mL) 的混合物回流 6 小时。减压蒸发溶剂并将残渣在二乙醚中稀释,用稀 HCl 洗涤。使有机相蒸发至干,使用 MeOH 使残渣结晶,得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(4-苯甲酰基苯基氨基)-1,3,5-三嗪 (40 mg, 0.06 mmol, 12%, m. p. = 115-118°C)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.86 (s, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.66-7.82 (m, 12H).

UV $\lambda_{\max}$ = 330 nm; $\epsilon_{\max}$ = 80000 M⁻¹ cm⁻¹ (乙醇)

实施例 5

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(9-氧代-9H-芴-3-基氨基)-1,3,5-三嗪的合成



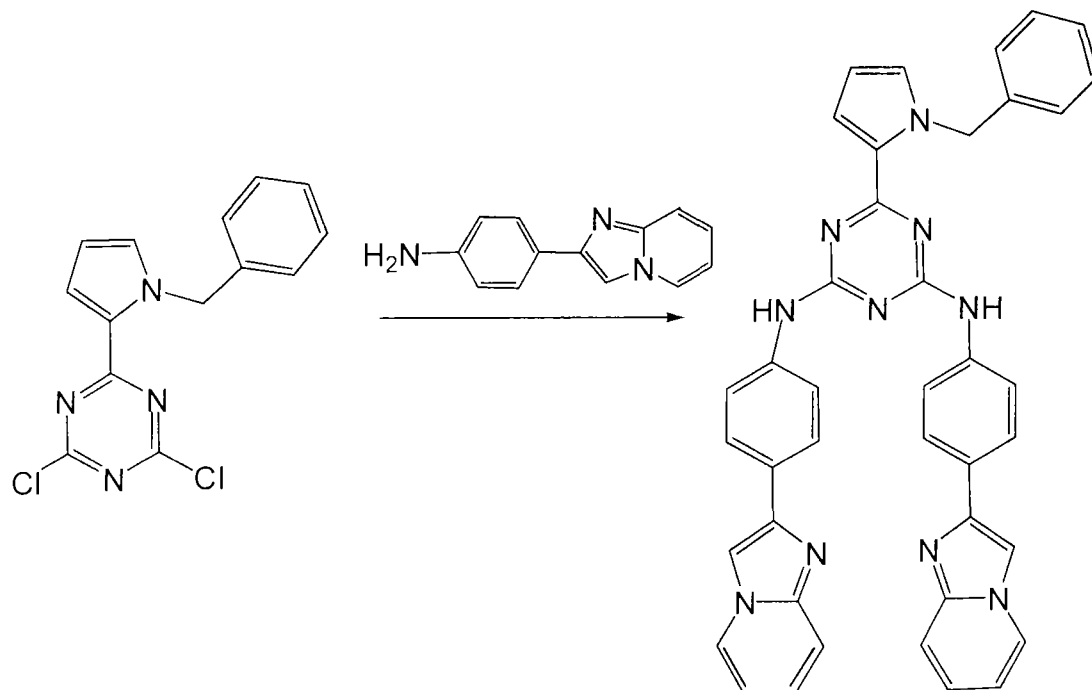
TLC 反应之后,使 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (153 mg, 0.50 mmol), 3-氨基-9H-芴-9-酮 (200 mg, 1.02 mmol) 和碳酸钾 (200 mg, 1.45 mmol) 溶于二噁烷 (8 mL) 的混合物回流 6 小时。冷却反应物并过滤沉淀,用 AcOEt 洗涤。使所得固体从 EtOH 中重结晶,得到 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双(9-氧代-9H-芴-3-基氨基)-1,3,5-三嗪 (160 mg, 0.26 mmol, 52%, m. p. = 140-142℃)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (s, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.10-7.70 (m, 16H), 7.95 (m, 2H)。

$\text{UV } \lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}; \epsilon_{\text{max}} = 77000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (乙醇)。

实施例 6

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



TLC 反应之后, 115-120℃加热 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (150 mg, 0.49 mmol), 4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯胺 (210 mg, 1.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (130 mg, 1.0 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 的混合物 5 小时。冷却该混合物, 然后逐滴倾倒入水上。过滤沉淀, 用水洗涤并通过硅胶色谱纯化。用乙醇 (4 mL) 和丙酮 (3 mL) 处理从所述级分蒸发获得的残渣, 使 2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪 (115 mg, 0.18 mmol, 37%, m.p. = 147-148℃) 结晶。

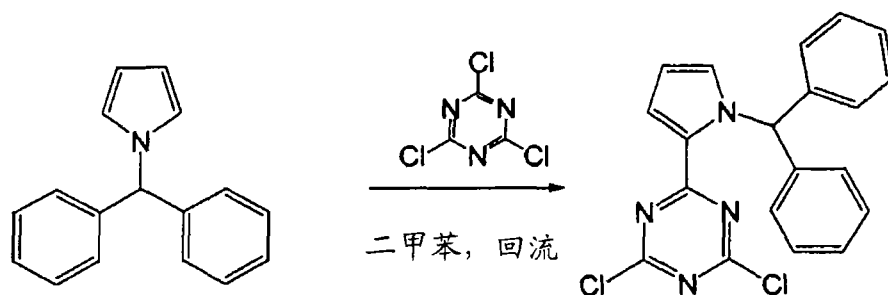
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.98 (br s, 2H), 6.23 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.12-7.29 (m, 7H), 7.56 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.72-7.94 (m, 8H), 8.32 (s, 2H), 8.50 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 9.67 (br s, 2H).

UV λ_{max} = 332 nm ϵ_{max} = 71000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (乙醇)

实施例 7

2-(1-benzydryl-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成

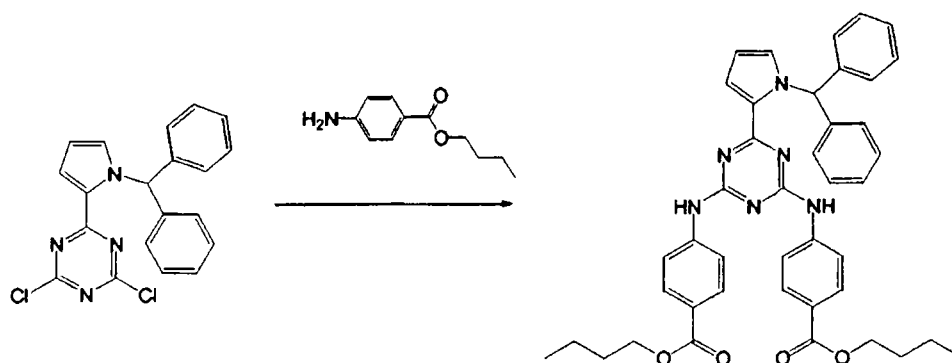
a) 2-(1-benzydryl-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪的合成



TLC 反应之后, 使 1-benzydryl-1H-吡咯 (1.8 g, 7.7 mmol) 和 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (1.7 g, 9.2 mmol) 溶于二甲苯 (50 mL) 的混合物回流 14 小时。蒸发溶剂至干, 加入石油醚并过滤所得固体, 用石油醚和甲醇洗涤得到 2-(1-benzydryl-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (1.5 g, 3.9 mmol, 51%, m. p. = 127-129 °C, 淡黄色固体)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.29 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J' = 2.6$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.29-7.37 (m, 6H), 7.65 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J' = 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

b) 2-(1-benzydryl-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



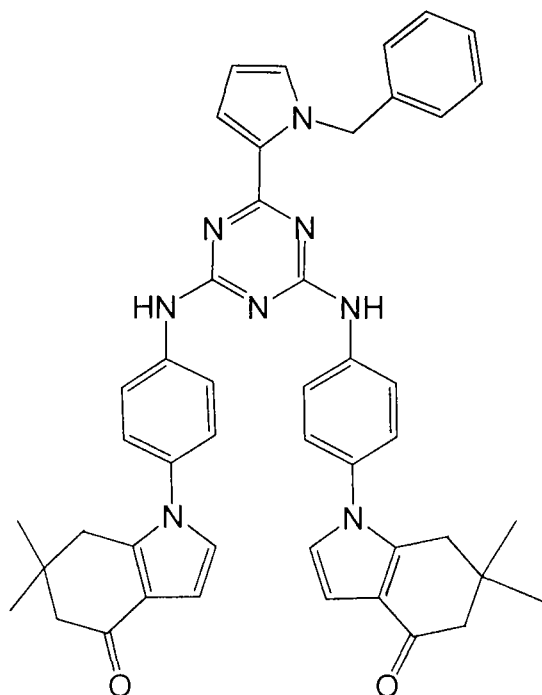
TLC 反应之后，使 2-(1-benzyl-1H-吡咯-2-基)-4,6-二氯-1,3,5-三嗪 (100 mg, 0.26 mmol)，丁基 4-氨基苯甲酸酯 (101 mg, 0.52 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (135 μ L, 0.78 mmol) 溶于二噁烷 (5 mL) 的混合物回流 16 小时。减压蒸发溶剂，将残渣溶于乙酸乙酯中并用饱和 NaCl 溶液洗涤。分离有机相，干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱纯化所得粗产物，得到 2-(1-benzyl-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(丁氧基羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪 (150 mg, 0.22 mmol, 83%, m. p. = 80-82 $^{\circ}$ C, 白色固体)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 6.25 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 6H), 7.42 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 8.33 (s, 1H).

UV λ_{max} = 315 nm ϵ_{max} = 81000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (乙醇)

实施例 8

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成

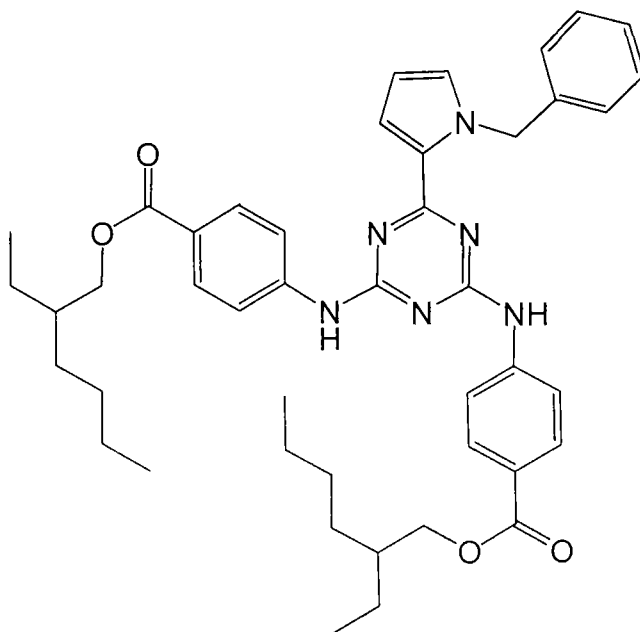


产率：44%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (s, 12H), 2,05 (s, 6H), 2,38 (m, 8H), 5,86 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H). MS-EI (m/z): 769 (M+1).

实施例 9

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-((2-乙基己氧基)羰基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



产率: 44%.

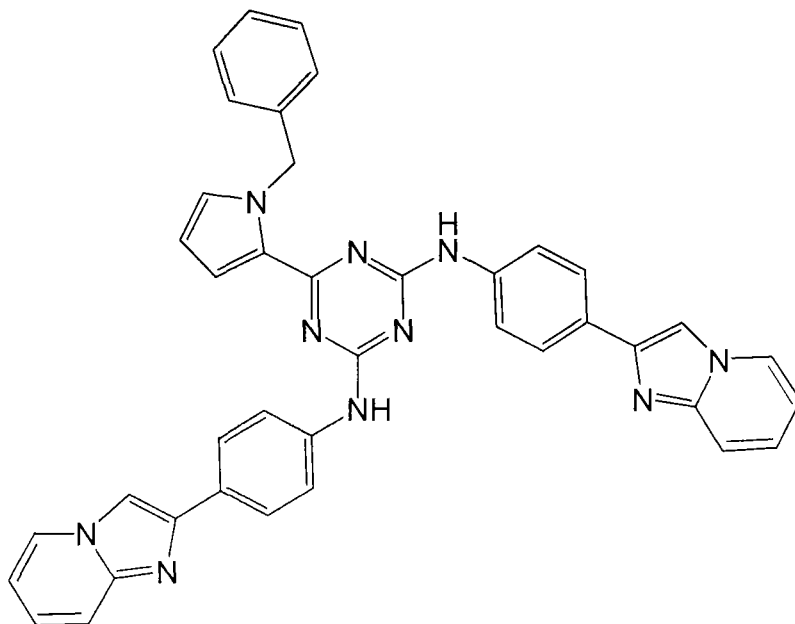
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (m, 12H), 1,40 (m, 16H), 1,72 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 5,83 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H).

MS-EI (m/z): 731 ($M+1$).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 315$ nm, $\epsilon_{\text{max}} = 76000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

实施例 10

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



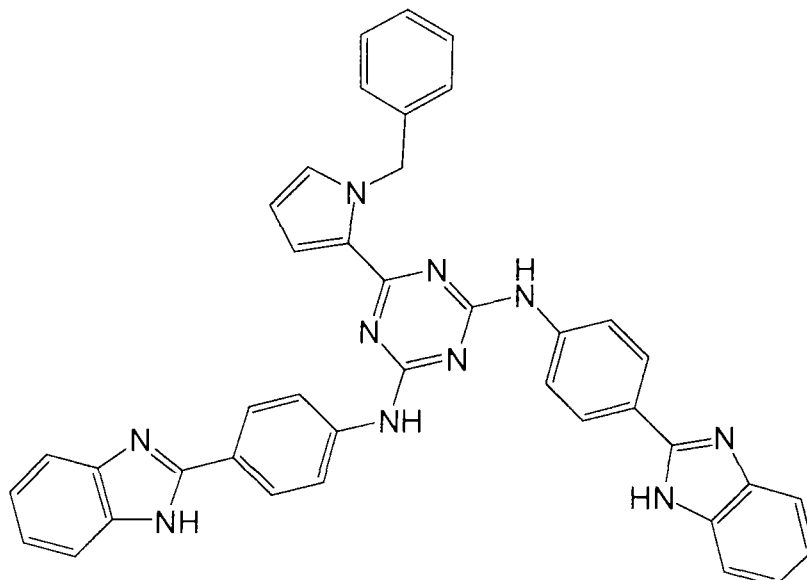
产率：14%.

MS-EI (m/z) : 727 ($M+1$) .

UV: $\lambda_{\max} = 338 \text{ nm}$, $\epsilon_{\max} = 55000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (DMSO) .

实施例 11

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基]氨基的合成



产率: 65%.

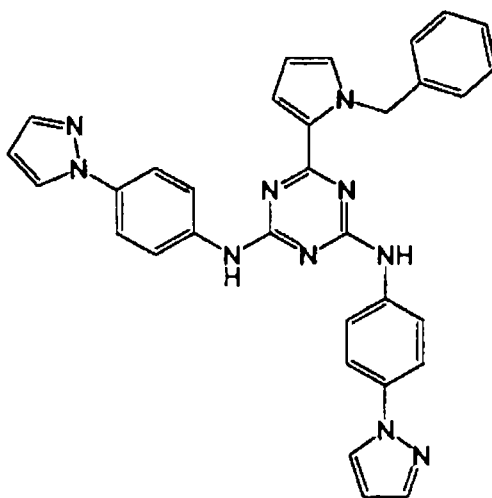
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,99 (s, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,23 (m, 9H), 7,62 (m, 4H), 8,00 (m, 4H), 8,17 (m, 4H), 9,99 (s, 2H).

MS-EI (m/z): 651 (M+1).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 327 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 100000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

实施例 12

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



产率: 33%.

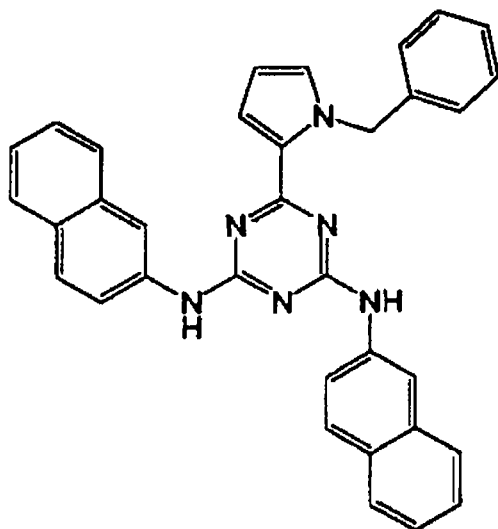
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,95 (s, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,51 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,23 (m, 5H), 7,75 (m, 8H), 7,82 (m, 2H), 8,42 (m, 2H), 9,70 (s, 2H).

MS-EI (m/z): 551 (M+1).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 307 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 67000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (MeOH).

实施例 13

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[萘-2-基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



产率: 65%.

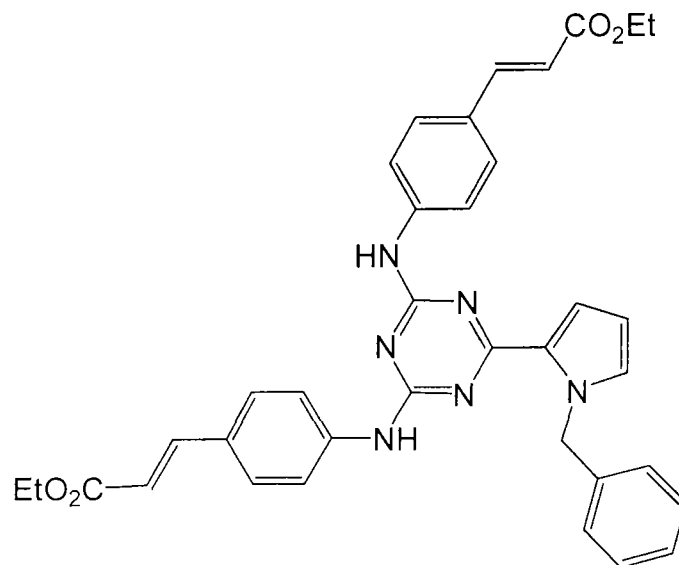
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,87 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,41 (m, 6H), 7,58 (m, 4H), 7,79 (m, 4H), 8,16 (s, 2H).

HPLC-MS/ES (m/z): 519 (M+1).

UV: λ_{max} = 263 nm, ϵ_{max} = 54000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$, λ_{max} = 308 nm, ϵ_{max} = 52000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (MeOH).

实施例 14

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



产率: 16%.

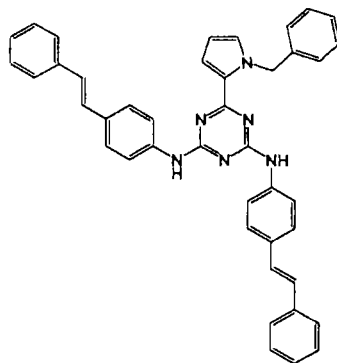
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (m, 6H), 4,17 (m, 4H), 5,80 (m, 4H), 6,30 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 7,58 (m, 8H), 10,60 (s, 2H).

HPLC-MS/ES (m/z): 615 (M+1).

UV: λ_{max} = 336 nm, ϵ_{max} = 57000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (MeOH).

实施例 15

2-(1-苄基-1H-吡咯-2-基)-4,6-双[4-(E)-苯乙烯基苯基氨基]-1,3,5-三嗪的合成



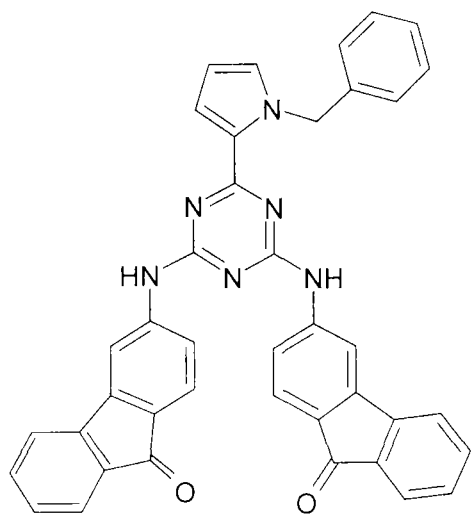
产率: 50%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 5,97 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (m, 12H), 7,36 (m, 4H), 7,59 (m, 8H), 7,75 (m, 4H), 9,95 (s, 2H).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 336 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 102000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3).

实施例 16: 油状制剂

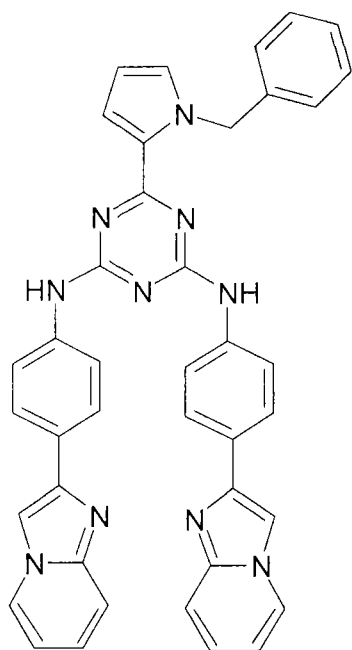
	% w/w
矿物油 (液体石蜡)	59.85
Arlamol HD (Uniqema) (异十六烷)	16.00
Arlamol S7 (Uniqema) (环甲硅油, PPG-15 硬脂醚)	16.00
	% w/w
ParsolMCX (DSM) (乙基己基甲氧基桂皮酸酯)	5.00
香料	0.15



3.00

实施例 17: 油/水霜剂形式的制剂

	重量%
A) PEG-100 硬脂酸盐 (Simulsol M59 (Seppic))	2.00
硬脂酸甘油酯 (Cutina MS (Henkel))	1.00
鲸蜡硬脂混合醇 (Lanette 0 (Henkel))	2.50
硬脂酸	5.00
丙二醇	
二辛酸盐 (酯) / 二癸酸盐 (酯) (Estol 1526 PDCC)	7.50
甘油三酯 (Myritol 318 (Henkel))	
辛酸 / 癸酸	3.00
二甲聚硅氧烷 (SF 18-350 (General Electric))	0.50
醋酸生育酚	0.50



6.00

B) 二氧化钛 (y)

氢氧化铝 (y)

硬脂酸 (MT-T100 TV (Tayca)) 4.00

异十六烷 (Permethyl 101A (Presperse) 5.00

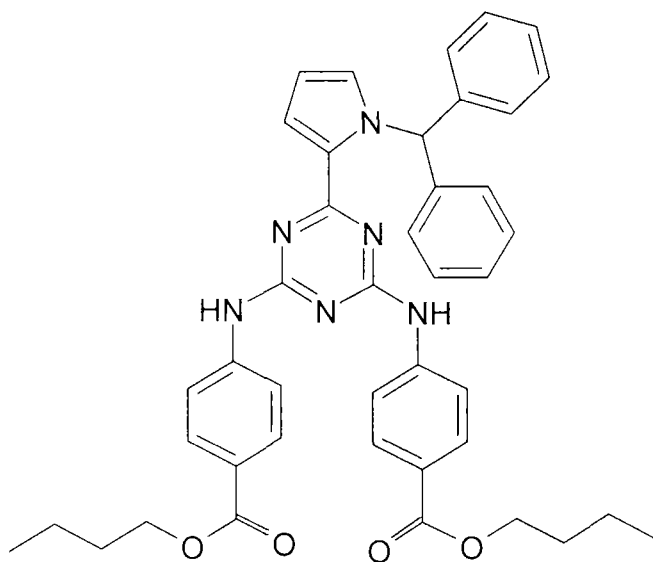
环甲硅油 (SF 1204 (General Electric) 2.50

C) 水 最多为 100

十六烷基磷酸钾 (Amphisol K (Roche))	0.50
D) PNC 30 (丙烯酸钠/交联聚合物 异癸酸乙烯酯)	0.15
E) 丁二醇	1.50
咪唑烷基脲	0.30
对羟基苯甲酸甲酯	0.20
对羟基苯甲酸丙酯	0.10
F. 香料	0.30

实施例 18: 凝胶形式的制剂

	重量%
A) 乙醇 (95℃) (CTFA: SD Alcohol)	50.00
Klucel HF (CTFA: 羟丙基纤维素)	2.00
B) 乙醇 (95℃) (CTFA: SD Alcohol)	27.50



1.00

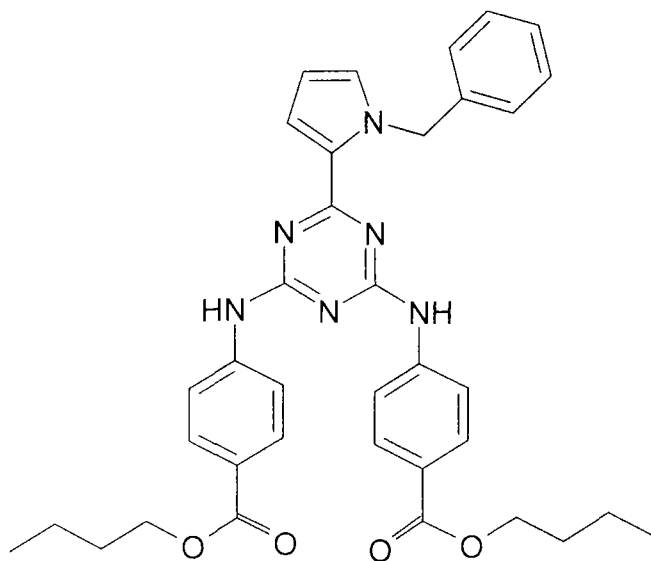
PARSOL® MCX (CTFA: 辛基甲氧基桂皮酸酯)	7.50
Uvinul M-40 (CTFA: 3-二苯酮)	4.00
Finsolv TN (CTFA: C12-15 烷基苯甲酸酯)	5.00

Fluied Silicone 556 (CTFA: 苯基二甲聚硅氧烷)	1.00
C) 香料、防腐剂、去离子水	加量至 100

实施例 19: 固体棒状形式的制剂

重量%

A)



2.00

PARSOL MCX (CTFA: 辛基甲氧基桂皮酸酯)	7.50
RICINOL (CTFA: 蓖麻油)	7.50
Cutina HR (CTFA: 氢化蓖麻油)	7.50
SATOL (CTFA: 油醇) 纯化且稳定的	20.00
Multiwax MH 180 (CTFA: 微晶蜡)	30.00
矿物油 (30-40 ce) (CTFA)	7.35
凡士林 (CTFA: 凡士林)	8.53
Silicone 200 流体 (200 cs) (CTFA: 二甲聚硅氧烷)	3.50
丁基羟基甲苯 (CTFA: BHT)	0.02
Betacarotene (sol'n at 1%)	0.30
B) d-PANTENOL (CTFA: 泛醇)	0.80

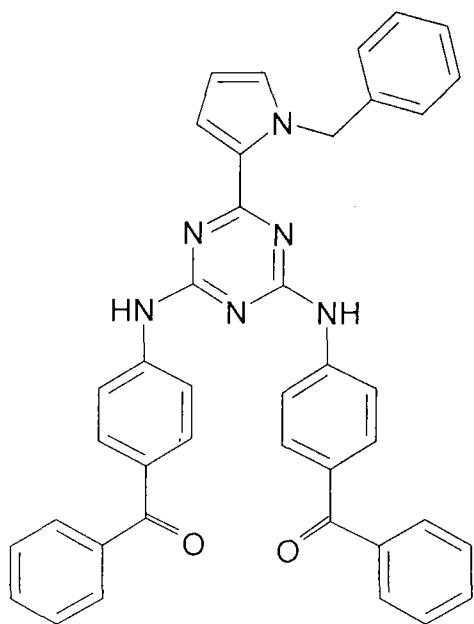
丙二醇 (CTFA: 丙二醇) 3.00

C) 香料、防腐剂、凡士林 e. q. f. 100

实施例 20: 流体形式的制剂

重量%

A)



1.00

PARSOL® MCX (CTFA: 辛基甲氧基桂皮酸酯) 6.00

Uvinul M-40 (CTFA: 3-二苯酮) 0.50

Silicone 344 流体 (CTFA: 环甲硅油) 45.00

Silicone Q2-1401 (CTFA: 环甲硅油 (y) 二甲聚硅氧烷) 20.00

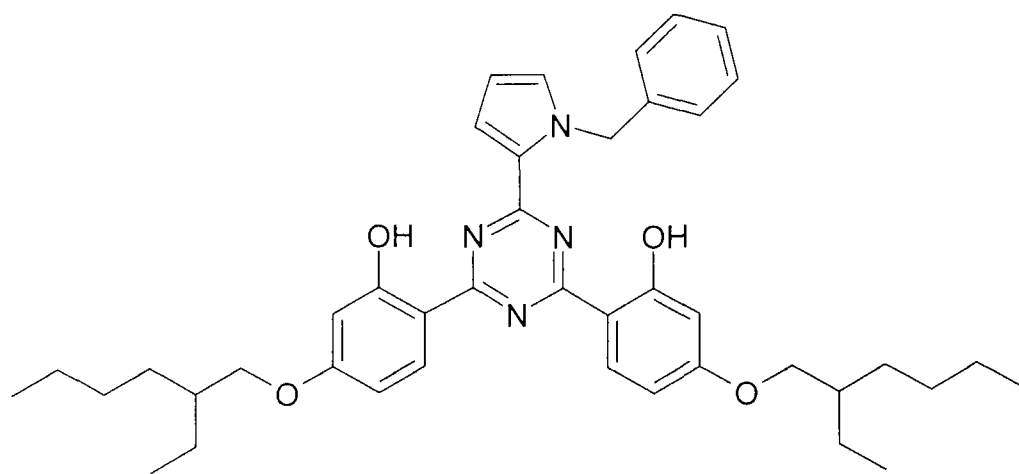
Finsolv TN (CTFA: C₁₂-C₁₅ 苯甲酸醇酯) 10.00

Crodamol DA (CTFA: 二异丙基己二酸酯) 15.50

B) 香料, Finsolv TN 加量至 100

实施例 21: 水/油乳液形式的制剂

	重量%
A) Arlacel P135 (PEG-30 二豚羟基硬脂酸酯(Dipolyhydroxyestearate))	4.00
Arlamol HD (异十六烷)	6.00
矿物油(液体石蜡)	3.00
Tioveil 50 FCM (二氧化钛, C ₁₂ -C ₁₅ 烷基苯甲酸酯, 环甲硅油, 聚羟基硬脂酸, 硬脂酸铝, 氧化铝)	12.00



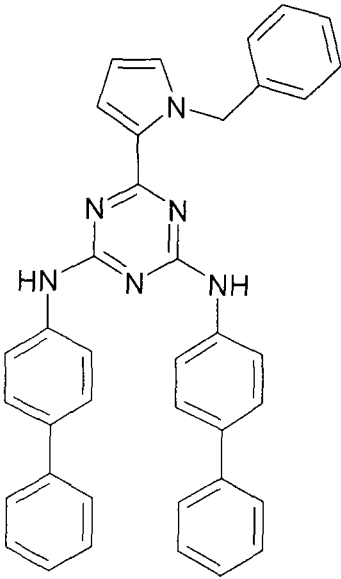
6.00

B) 加水至	100.00
Pricerine 9091 (甘油)	3.00
MgSO ₄ · 7H ₂ O (硫酸镁)	0.70
Alpantha (泛酰醇, 尿囊素)	0.30

C) Kemaben 2 (丙二醇, 双咪唑烷基(diazolidinyl)脲, 对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸丙酯) 1.00

D) 香料 e. q.

实施例 22: 用于黑斑病预防和/或治疗中的联合佐剂的霜剂:



重量%

10.00

Parsol MCX (乙基己基甲氧基桂皮酸酯)	6.00
氢醌	4.00
Uvinul M-40 (二苯酮-3)	2.00
Parsol 1789 (丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷)	1.50
挥发性基础霜剂	加量至 100