

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A01N 43/54

A01N 43/78

C07D239/42



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03805989.4

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642422A

[22] 申请日 2003.3.10 [21] 申请号 03805989.4

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 15 [33] EP [31] 02405201. 1

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002438 2003. 3. 10

[87] 国际公布 WO2003/077656 英 2003. 9. 25

[85] 进入国家阶段日期 2004. 9. 14

[71] 申请人 西巴特殊化学品控股有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 S·马凯斯-比内瓦尔德

W·赫尔茨尔 W·哈普

A·普罗伊斯 A·梅林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

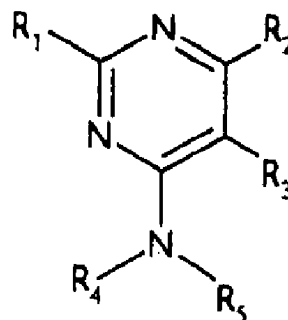
代理人 关立新 王景朝

权利要求书 6 页 说明书 57 页

[54] 发明名称 4-氨基嘧啶及其在表面抗菌处理中的应用

[57] 摘要

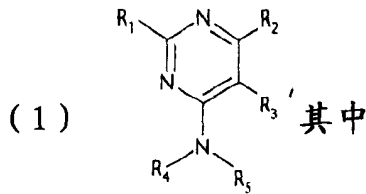
式(1)的 4-氨基嘧啶在表面抗菌处理中的应用, 其中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 如说明书所述。



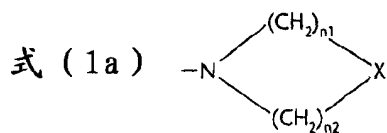
(1)

ISSN 1008-4274

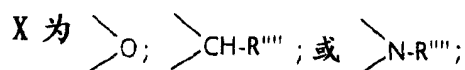
## 1. 式(1)的4-氨基嘧啶在表面抗菌处理中的应用



- 5  $R_1$  和  $R_2$  分别为氢; 未取代的或被一个或多个卤原子取代的  $C_1-C_5$  烷基; 未取代的或被卤原子、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷氧基或氨基取代的联苯基或  $C_6-C_{10}$  芳基; 5-至 7-元杂芳基; 或环- $C_3-C_7$  烷基;
- $R_3$  为氢; 未取代的或被一个或多个卤原子取代的苯基或  $C_1-C_5$  烷基;
- $R_4$  为氢;  $C_1-C_{10}$  烷基; 苯基; 或 5-至 7-元杂芳基;
- 10  $R_5$  为未取代的或被一个或多个卤原子或杂环基取代的, 或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$  基团或二价杂环基团的  $C_1-C_{20}$  烷基; 未取代的或被杂环基取代的, 或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$  基团或二价杂环基团的  $N R'' R''' -C_1-C_{20}$  烷基; 环- $C_3-C_8$  烷基; 羟基- $C_1-C_{20}$  烷基; 苯基- $C_1-C_3$  烷基; 杂环基; 或
- 15  $R_4$  和  $R_5$  与氮原子一起相连形成式(1a)的基团



- $R'$  为氢; 或  $C_1-C_3$  烷基;
- 20  $R''$  和  $R'''$  分别为氢;  $C_1-C_5$  烷基; 或羟基- $C_1-C_5$  烷基;



$R''''$  为氢;  $C_1-C_4$  烷基; 或杂芳基- $C_1-C_4$  烷基; 和

$n_1$  和  $n_2$  分别为 1 至 8。

2. 根据权利要求 1 的应用, 其中

$R_5$  为未插有或是插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R^1 \end{array}$  基团或二价杂环基团

的  $R''R'''N-C_1-C_{20}$  烷基;


5  $R'$  为氢; 或  $C_1-C_5$  烷基;

$R''$  和  $R'''$  分别为氢; 或甲基;

和

$R_1, R_2, R_3$  和  $R_4$  为如权利要求 1 所定义的基团。

3. 根据权利要求 1 或 2 的应用, 其中

10  $R_5$  为未插有或是插有  的  $R''R'''N-C_1-C_{20}$  烷基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的应用, 其中

$R_5$  为未插有或是插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R^1 \end{array}$  基团的  $R''R'''N-C_5-$

$C_{20}$  烷基;

$R'$  为氢; 或  $C_1-C_5$  烷基; 和

15  $R''$  和  $R'''$  分别为氢; 或甲基。

5. 根据权利要求 4 的应用, 其中

$R_5$  为  $R''R'''N-C_5-C_{20}$  烷基; 和

$R''$  和  $R'''$  分别为氢; 或甲基。

6. 根据权利要求 1 的应用, 其中

20  $R_4$  氢; 或  $C_1-C_5$  烷基;

$R_5$  为未取代的或插有  $-NH-$  的  $C_5-C_{20}$  烷基; 和

$R_1, R_2$  和  $R_3$  为如权利要求 1 所定义的基团。

7. 根据权利要求 6 的应用, 其中

$R_1$  为氢;  $C_1-C_5$  烷基; 未取代的或  $C_1-C_4$  烷基取代的苯基或苯基- $C_1-$

25  $C_4$  烷基; 或吡啶并基;

$R_2$  为氢; 或  $C_1-C_5$  烷基; 优选甲基;

$R_3$  为氢; 或  $C_1-C_5$  烷基;

$R_4$  为氢; 或  $C_1-C_5$  烷基; 和

$R_5$  为  $C_5-C_{20}$  烷基。

8. 根据权利要求 6 或权利要求 7 的应用, 其中

$R_1$  为氢;  $C_1-C_5$  烷基, 优选异丙基或甲基; 未取代或  $C_1-C_4$  烷基取代苯基; 或吡啶并基;

5  $R_2$  为甲基;

$R_3$  和  $R_4$  为氢; 和

$R_5$  为  $C_8-C_{18}$  烷基。

9. 根据权利要求 6 至 8 任一权利要求的应用, 其中

$R_5$  为线性  $C_8-C_{18}$  烷基。

10. 根据权利要求 1 的应用, 其中在式 (1a) 中,

$R''''$  为氢; 或吡啶基- $C_1-C_3$  烷基; 和

$n_1$  和  $n_2$  均为 2。

11. 根据权利要求 1 至 8 任一权利要求的应用, 其中

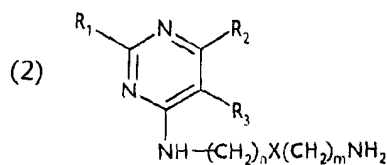
15  $R_1$  和  $R_2$  分别为氢;  $C_1-C_5$  烷基; 未取代或被卤原子、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷氧基或氨基取代的苯基; 联苯基; 环- $C_3-C_7$  烷基; 3-吡啶基; 4-吡啶基; 2-苯硫基; 3-苯硫基; 或噻唑基。

12. 根据权利要求 1 至 6 任一权利要求的应用, 其中  $R_3$  为氢; 或苯基。

13. 根据权利要求 1 至 10 任一权利要求的应用, 其中

20  $R_4$  为氢。

14. 根据权利要求 1 的用途, 其涉及下式 (2) 的化合物



其中

25 X 为  $-O-$ ; 或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$ ;

$R'$  为氢; 或  $C_1-C_3$  烷基;

$n$  为 1-3; 和

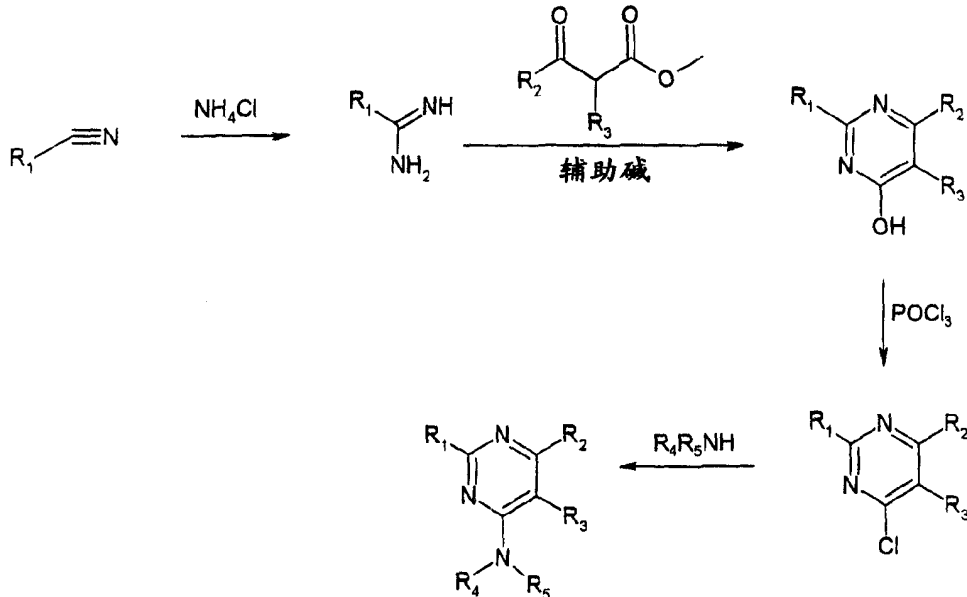
$m$  为 1-3;

和

$R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  为权利要求 1 所定义的基团。

15. 制备式 (1) 化合物的方法, 包括根据下面流程在合适溶剂中使用辅助碱使 2-氨基嘧啶与酮酯反应:

5

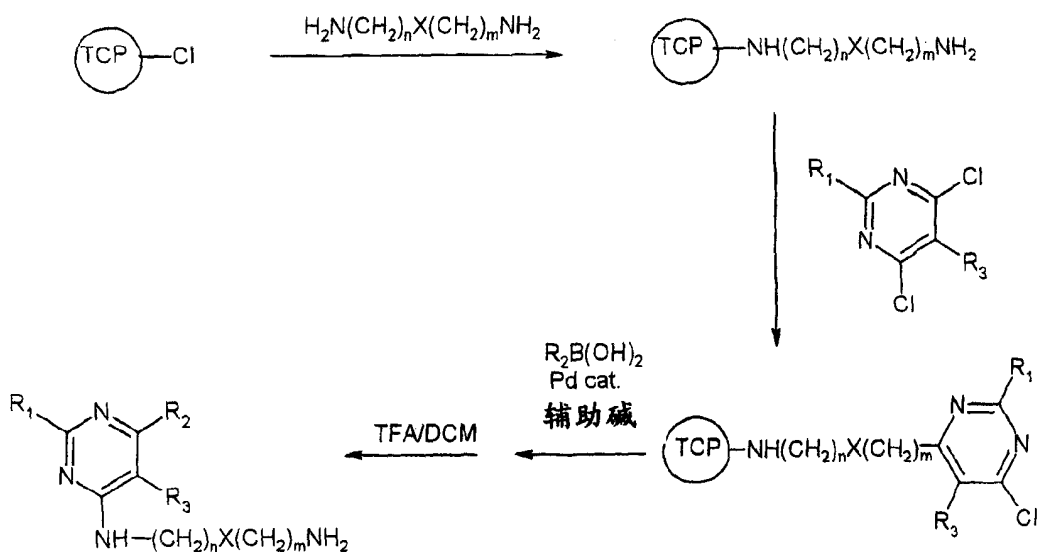


其中

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  和  $R_5$  为如权利要求 1 所定义的基团。

16. 制备式 (2) 化合物的方法, 包括根据下面流程使用三苯甲基 (TCP) 树脂在固相合成中制备所述化合物:

10



其中

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $m$  和  $n$  为如权利要求 14 所定义的基团。

17. 根据权利要求 1 的应用, 其中将式 (1) 化合物用于皮肤, 粘膜和毛发的抗菌处理, 除臭及消毒。

5 18. 根据权利要求 1 的应用, 其中将式 (1) 化合物用于纺织纤维材料的处理。

19. 根据权利要求 1 的应用, 其中将式 (1) 化合物用于防腐。

20. 根据权利要求 1 的应用, 其中将式 (1) 化合物用于洗涤和清洁产品。

10 21. 根据权利要求 1 的应用, 其中将式 (1) 化合物用于给予塑料制品, 纸, 无纺布, 木材或皮革抗菌性能并保存上述产品。

22. 式 (1) 化合物在给予工业产品, 尤其是淀粉或纤维素衍生物的印刷增稠剂, 表面涂层和油漆的抗菌性能以及保存上述产品中的应用。

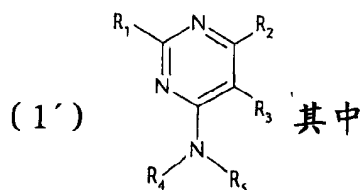
15 23. 式 (1) 化合物在工业过程中作为杀生物剂的应用。

24. 一种个人护理产品, 包括

占组合物总重量 0.01 至 15% 重量的式 (1) 化合物, 和化妆上可耐受的辅剂。

25. 一种口服组合物, 包括占组合物总重量 0.01 至 15% 重量的式  
20 (1) 化合物, 和口服可耐受的辅剂。

26. 下式 (1') 的化合物



25  $R_1$  和  $R_2$  分别为氢; 未取代的或被一个或多个卤原子取代的  $C_1-C_5$  烷基; 未取代的或被卤原子、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷氧基或氨基取代的联苯基或  $C_6-C_{10}$  芳基; 5-至 7-元杂芳基; 或环- $C_3-C_7$  烷基;

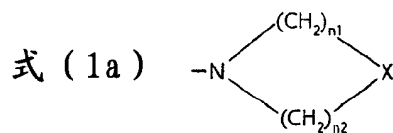
$R_3$  为氢; 未取代的或被一个或多个卤原子取代的苯基或  $C_1-C_5$  烷基;

$R_4$  为氢;  $C_1-C_{10}$  烷基; 苯基; 或 5-至 7-元杂芳基;

$R_5$  为未取代的或被一个或多个卤原子或杂环基取代的、或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R' \end{array}$  基团或二价杂环基团的  $C_1-C_{20}$  烷基；未取代的或被杂环基取代的、或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R' \end{array}$  基团或二价杂环基团的  $R''R'''-C_1-C_{20}$  烷基；环- $C_5-C_8$  烷基；羟基- $C_1-C_{20}$  烷基；苯基- $C_1-C_3$  烷基；

5 杂环基；或

$R_4$  和  $R_5$  与氮原子相连形成式 (1a) 的基团



$R'$  为氢；或  $C_1-C_3$  烷基；

10  $R''$  和  $R'''$  分别为氢； $C_1-C_5$  烷基；或羟基- $C_1-C_5$  烷基；

$X$  为  $\text{>O}$ ； $\text{>CH-R}''''$ ；或  $\text{>N-R}''''$ ；

$R''''$  为氢； $C_1-C_4$  烷基；或杂芳基- $C_1-C_4$  烷基；和

$n_1$  和  $n_2$  分别为 1 至 8；

不包括下述式 (1') 的化合物，其中

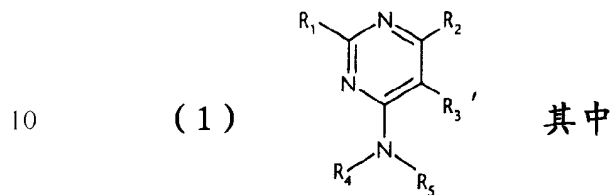
15  $R_1$  为  $C_6-C_{10}$  芳基；或  $C_1-C_4$  烷基；同时

$R_5$  为  $C_1-C_7$  烷基。

## 4-氨基嘧啶及其在表面抗菌处理中的应用

5 本发明涉及取代的 4-氨基嘧啶, 该化合物的制备以及在表面抗菌处理和化妆品、家庭用品、纺织品及塑料制品的保存中使用该化合物作为抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、酵母菌及真菌的抗菌活性物质, 并将其用于消毒剂中。

本发明涉及在表面抗菌处理中使用下式 (1) 的 4-氨基嘧啶



$R_1$  和  $R_2$  分别为氢; 未取代的或被一个或多个卤原子取代的  $C_1-C_5$  烷基; 未取代的或被卤原子、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷氧基或氨基取代的联苯基或  $C_6-C_{10}$  芳基; 5-至 7-元杂芳基; 或环- $C_3-C_7$  烷基;

15  $R_3$  为氢; 未取代的或被一个或多个卤原子取代的苯基或  $C_1-C_5$  烷基;

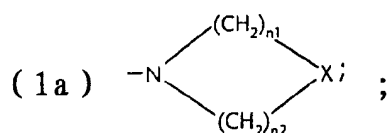
$R_4$  为氢;  $C_1-C_{10}$  烷基; 苯基; 或 5-至 7-元杂芳基;

$R_5$  为未取代的或被一个或多个卤原子或杂环基取代的、或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$  基团或二价杂环基团的  $C_1-C_{20}$  烷基; 未取代的或被

杂环基取代的、或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$  基团或二价杂环基团

20 的  $N R'' R''' -C_1-C_{20}$  烷基; 环- $C_5-C_8$  烷基; 羟基- $C_1-C_{20}$  烷基; 苯基- $C_1-C_3$  烷基; 杂环基; 或

$R_4$  和  $R_5$  与氮原子一起相连形成式 (1a) 的基团



R' 为氢; 或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基;

R'' 和 R''' 分别为氢; C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基; 或羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基;

X 为  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ ;  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-R}'''' \\ \diagdown \end{array}$ ; 或  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-R}'''' \\ \diagdown \end{array}$ ;

R'''' 为氢; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 或杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; 和

5 n<sub>1</sub> 和 n<sub>2</sub> 分别为 1 至 8。

C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基为直链或支链烷基例如甲基、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、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。

10 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基例如表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基。上述基团可被例如一个或多个相同或不同的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, 尤其是甲基和/或羟基取代。当环烷基被一个或多个取代基取代时, 优选被一个、两个或四个, 更优选一个或两个相同或不同的取代基取代。

15 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基为直链或支链基团, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基。

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基和杂芳基可以是未取代的或在任意位置带有一个或多个, 例如一个、两个、三个或四个相同或不同的取代基。上述取代基的实例为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、卤原子、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、三氟甲基、氰基、羟基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰基、氨基羰基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基氨基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基氨基。

25 杂芳基衍生自含有一个、两个、三个或四个相同或不同环杂原子的杂环, 优选的杂环含有一个、两个或三个, 更优选一个或两个相同或不同环杂原子的杂环。上述杂环可以是单环或多环, 例如单环、双环或三环。其中优选单环或双环, 尤其是单环。上述环优选含有 5, 6 或 7 个环原子。例如式 (1) 化合物中的单环和双环杂环系统可衍生自例如吡咯, 呋喃, 噻吩, 咪唑, 吡唑, 1, 2, 3-三唑, 1, 2, 4-三唑, 吡啶, 哒嗪, 嘧啶, 吡嗪, 吡喃, 噻喃, 1, 4-二噁烷, 1, 2-噁嗪, 1, 3-噁嗪, 1, 4-噁嗪, 吡啶, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 吡咯烷, 哌啶, 哌嗪, 吗啉

30 和硫代吗啉。

不饱和杂环在其环系中可含有例如一个、两个或三个不饱和双键。

尤其是单环中的五元环和六元环以及多环杂环也可以是芳香族的。

卤原子是氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

本发明优选使用下述式(1)的化合物，其中

$R_5$  为未插有或是插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$  基团或二价杂环基团

5 的  $R''R'''N-C_1-C_{20}$  烷基；

$R'$  为氢；或  $C_1-C_5$  烷基；

$R''$  和  $R'''$  分别为氢；或甲基；

和

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  和  $R_4$  如式(1)所定义的。

10 尤其优选使用下述式(1)的化合物，其中

$R_5$  为未插有或插有  $\text{---}\text{N}\text{---}$  的  $R''R'''N-C_1-C_{20}$  烷基。

本发明还使用下述式(1)的化合物，其中

$R_5$  为未插有或插有一个或多个  $-O-$  或  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$  基团的  $R''R'''N-C_5-C_{20}$

烷基；

15  $R'$  为氢；或  $C_1-C_5$  烷基；和

$R''$  和  $R'''$  分别为氢；或甲基。

在该化合物中，优选下述化合物，其中

$R_5$  为  $R''R'''N-C_5-C_{20}$  烷基；和

$R''$  和  $R'''$  分别为氢；或甲基。

20 尤其优选使用下述式(1)的化合物，其中

$R_4$  氢；或  $C_1-C_5$  烷基；

$R_5$  为未取代的或插有  $-NH-$  的  $C_5-C_{20}$  烷基；和

$R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  如式(1)所定义的；

更优选下述式(1)的化合物，其中

25  $R_1$  为氢； $C_1-C_5$  烷基；未取代的或  $C_1-C_4$  烷基取代的苯基或苯基- $C_1-C_4$  烷基；或吡啶并基；

$R_2$  为氢；或  $C_1-C_5$  烷基；优选甲基；

$R_3$  为氢；或  $C_1-C_5$  烷基；

$R_4$  为氢；或  $C_1-C_5$  烷基；和

$R_5$  为  $C_5-C_{20}$  烷基;

更优选下述式 (1) 的化合物, 其中

$R_1$  为氢;  $C_1-C_5$  烷基, 优选异丙基或甲基; 未取代或  $C_1-C_4$  烷基取代苯基; 或吡啶并基;

5  $R_2$  为甲基;

$R_3$  和  $R_4$  为氢; 和

$R_5$  为  $C_8-C_{18}$  烷基。

在最后提及的化合物中优选使用下述化合物, 其中

$R_5$  为线性  $C_8-C_{18}$  烷基。

10 也优选使用下述式 (1) 的化合物, 其中在式 (1a) 中

$R''''$  为氢; 或吡啶基- $C_1-C_3$  烷基; 和

$n_1$  和  $n_2$  各自为 2。

还优选使用下述式 (1) 的化合物, 其中

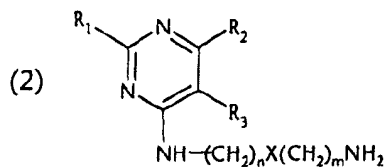
15  $R_1$  和  $R_2$  分别为氢;  $C_1-C_5$  烷基; 未取代或被卤原子、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷氧基或氨基取代的苯基; 联苯基; 环- $C_3-C_7$  烷基; 3-吡啶基; 4-吡啶基; 2-苯硫基; 3-苯硫基; 或噻唑基; 或下述式 (1a) 的化合物, 其中

$R_3$  为氢; 或苯基;

或下述式 (1) 的化合物, 其中

20  $R_4$  为氢。

尤其优选使用下式 (2) 的化合物



其中

25 X 为  $-O-$ ; 或  $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R' \end{array}$

$R'$  为氢; 或  $C_1-C_3$  烷基;

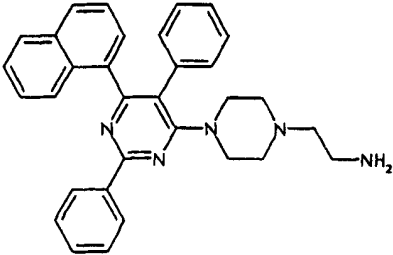
$n$  为 1-3; 和

$m$  为 1-3;

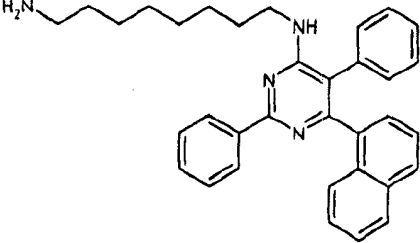
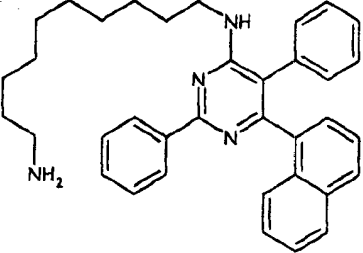
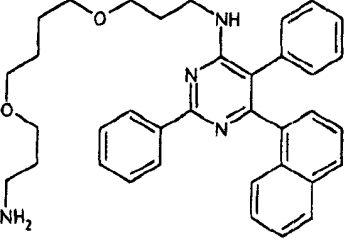
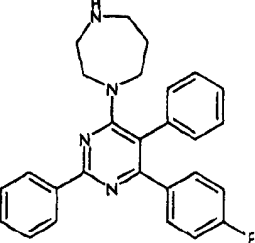
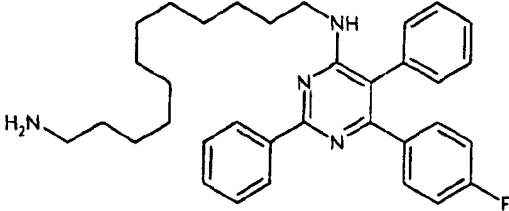
和

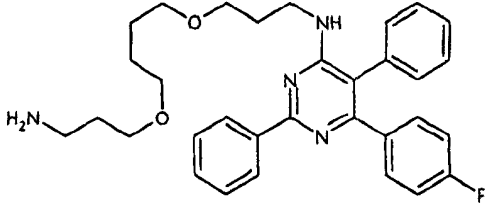
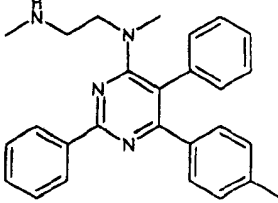
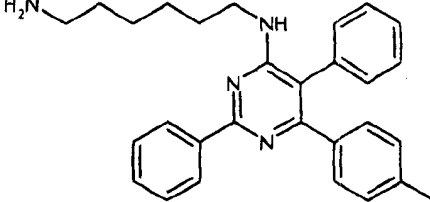
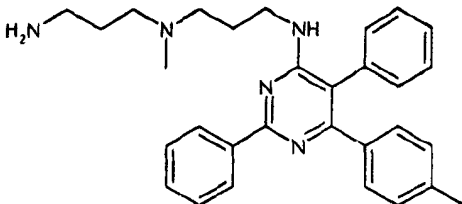
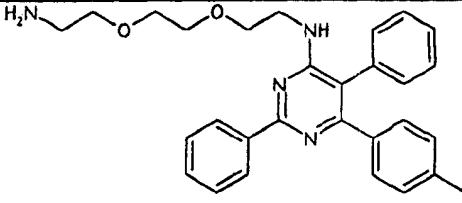
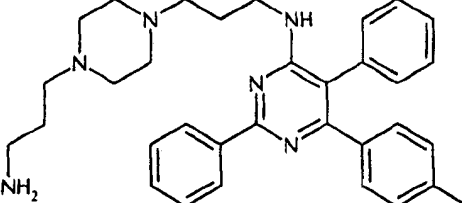
$R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  如式 (1) 所定义的。

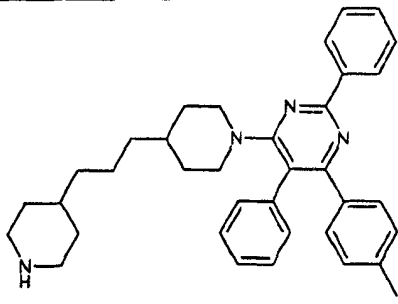
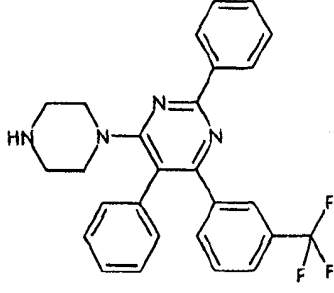
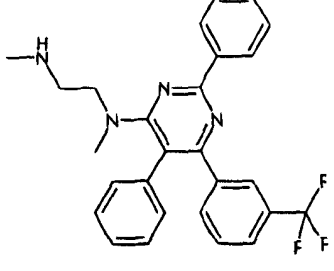
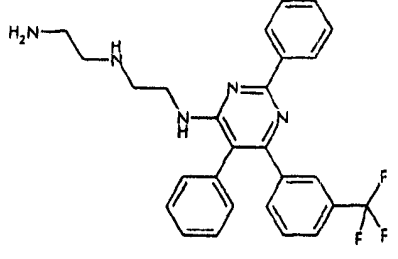
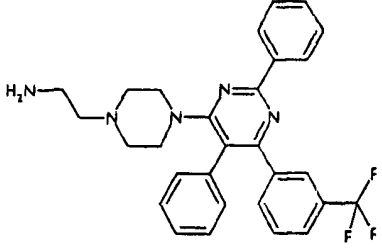
下表列举了另外一些本发明的 4-氨基嘧啶:

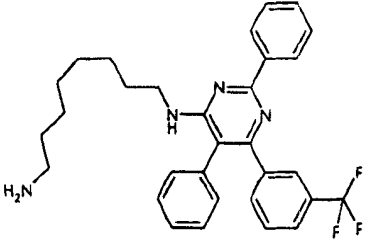
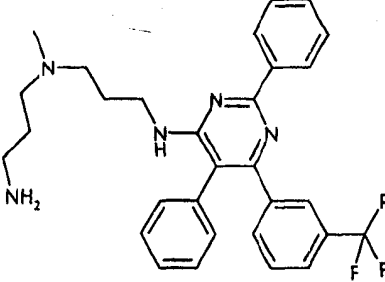
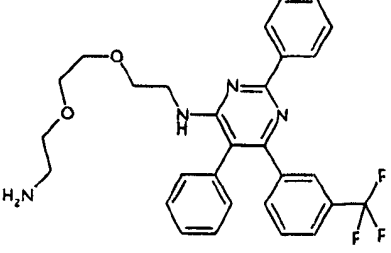
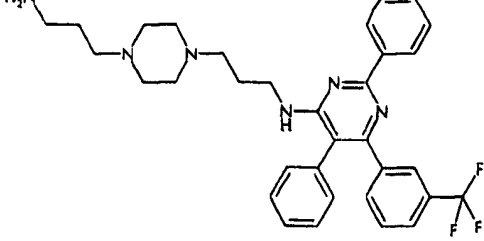
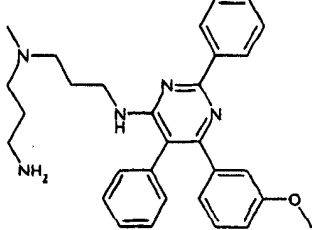
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
3		64	72

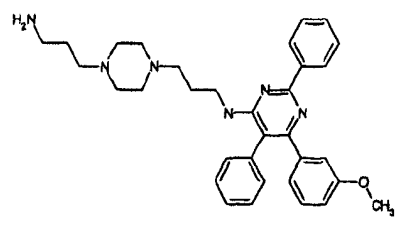
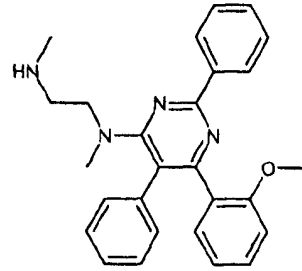
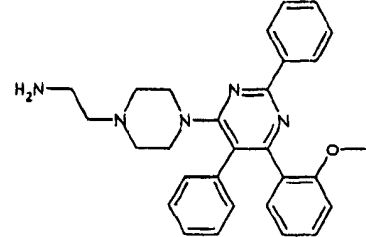
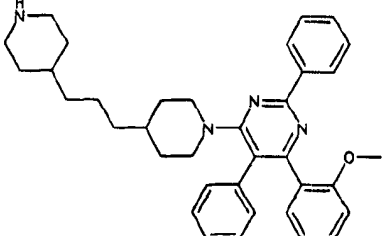
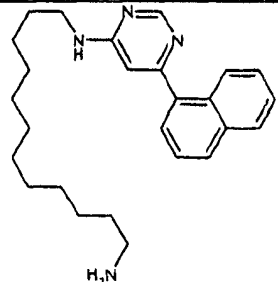
5

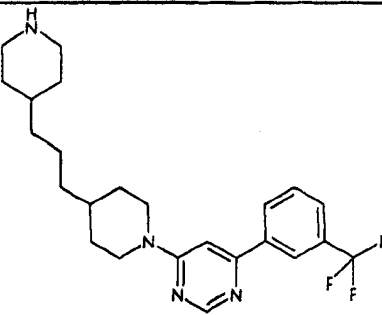
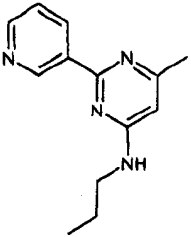
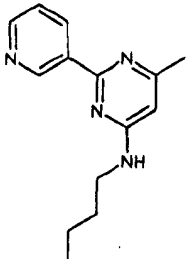
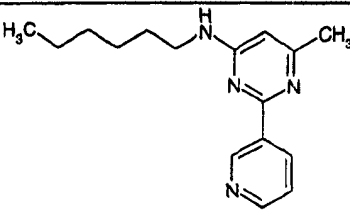
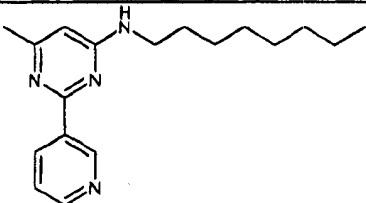
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
4		37	96
5		83	97
6		92	97
7		43	48
8		82	93

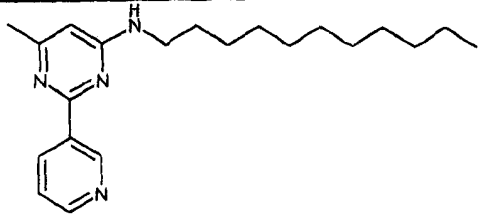
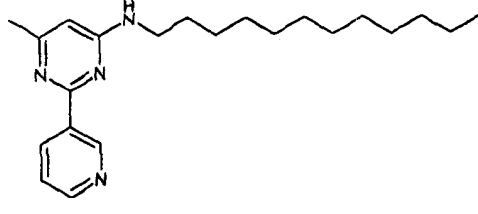
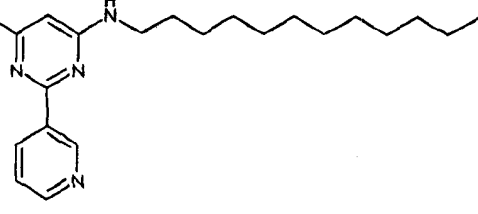
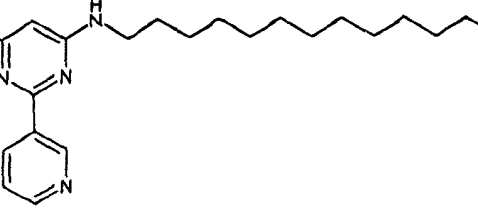
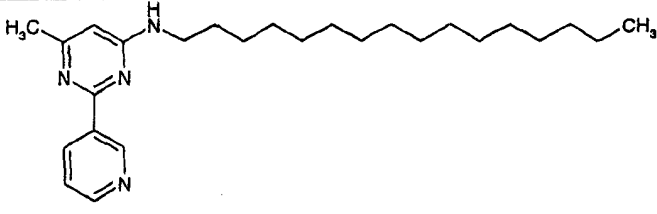
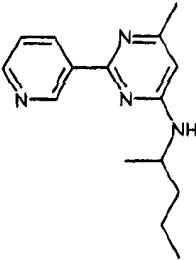
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
9		94	98
10		49	59
11		75	89
12		95	97
13		94	99
14		91	97

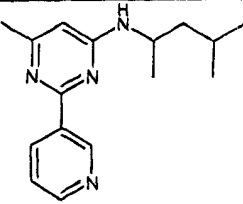
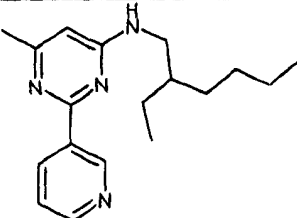
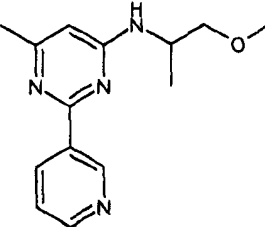
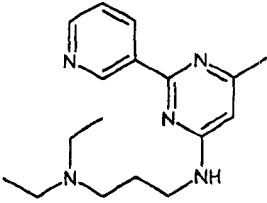
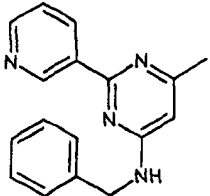
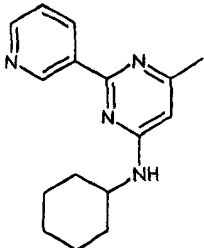
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
15		91	98
16		42	44
17		39	43
18		42	51
19		64	70

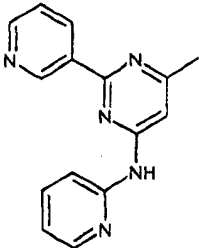
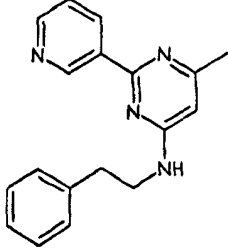
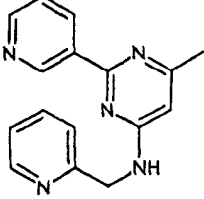
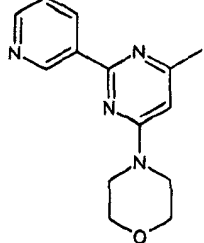
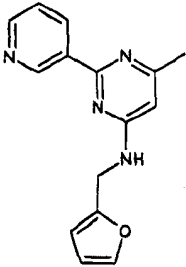
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
20		63	77
21		70	82
22		51	65
23		67	82
24		95	97

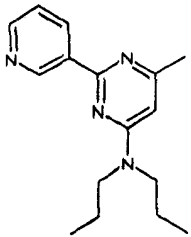
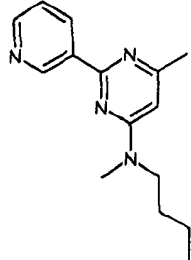
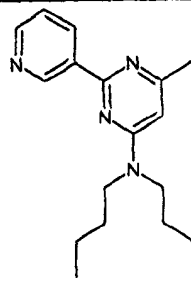
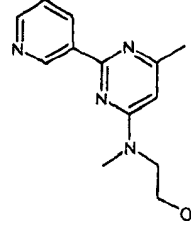
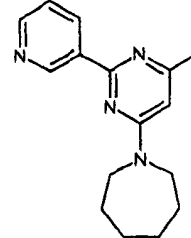
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
25		88	96
26		81	90
27		88	93
28		86	93
29		61	62

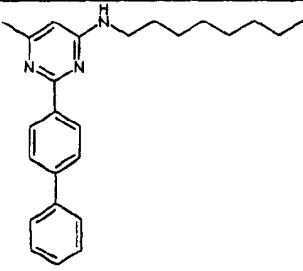
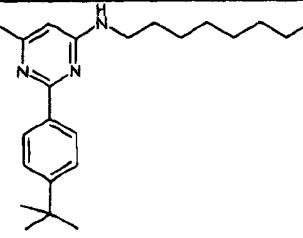
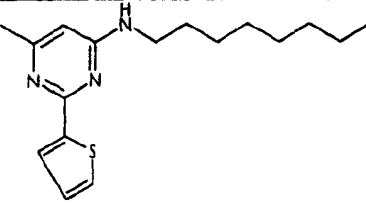
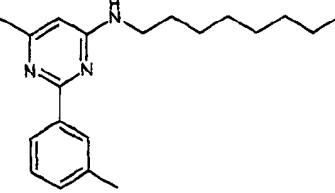
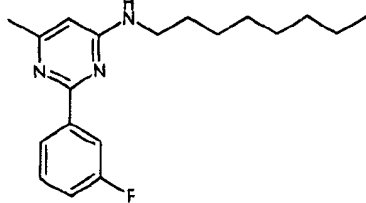
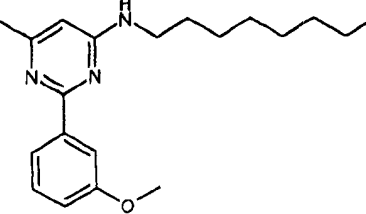
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
30		85	72
31		45	42
32		69	64
33		94	93
34		89	89

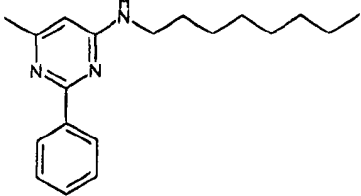
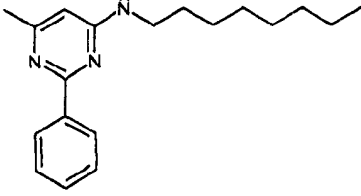
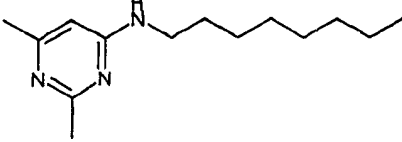
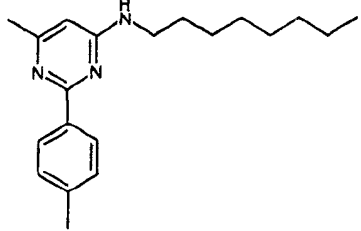
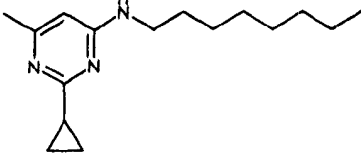
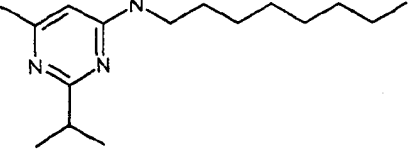
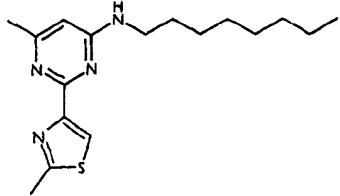
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
35		92	88
36		82	73
37		82	66
38		56	34
39		67	46
40		43	44

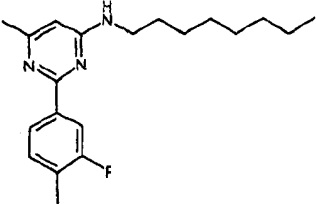
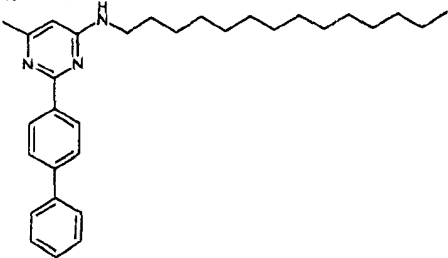
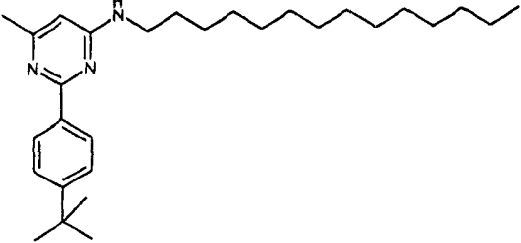
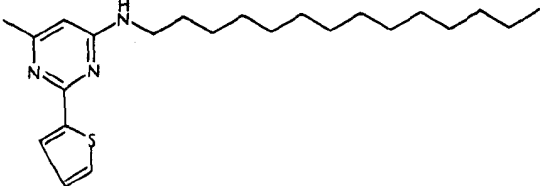
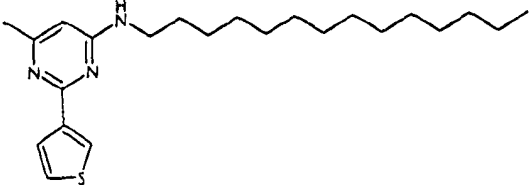
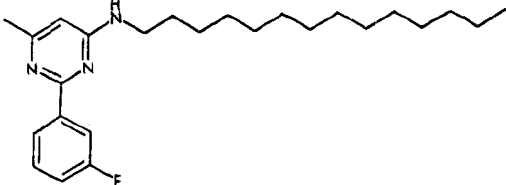
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
41		81	77
42		91	92
43		72	68
44		88	84
45		82	83
46		88	88

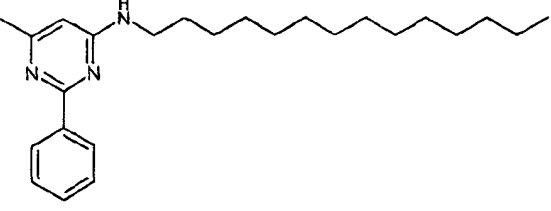
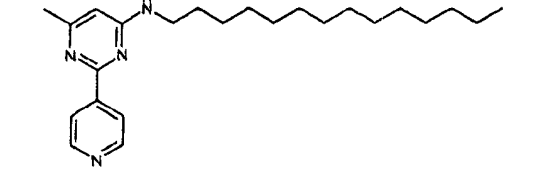
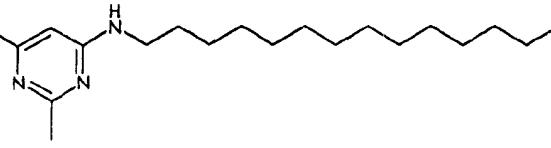
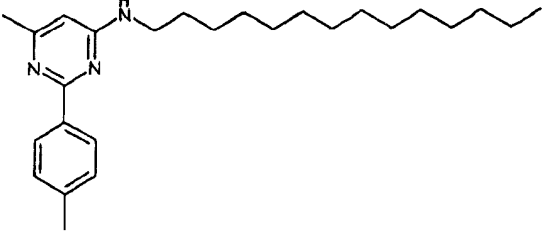
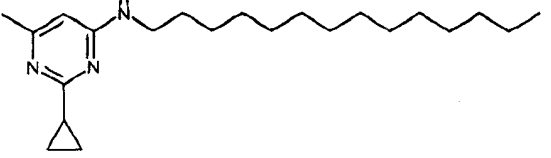
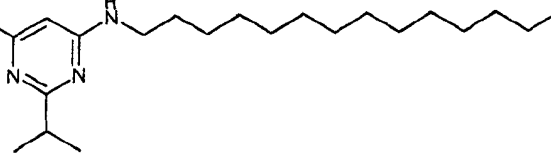
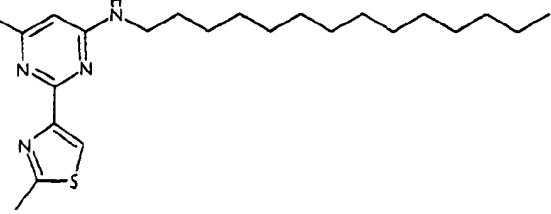
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
47		72	67
48		81	85
49		92	84
50		84	86
51		77	73

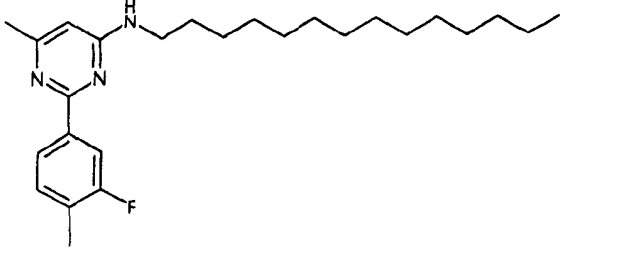
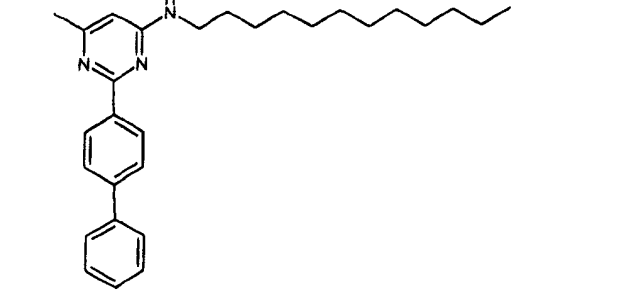
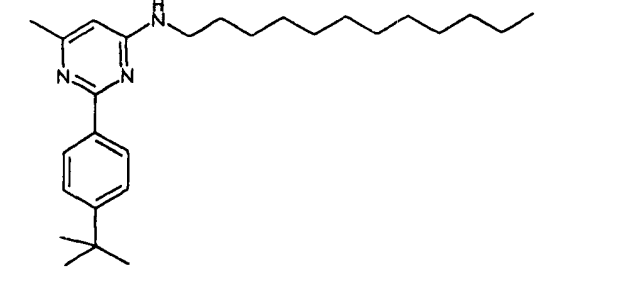
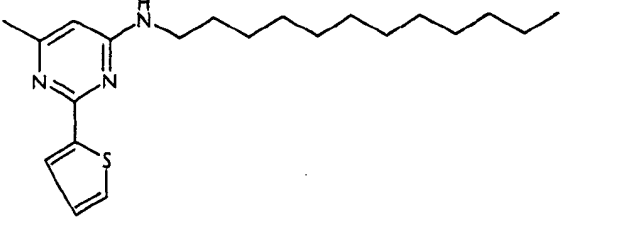
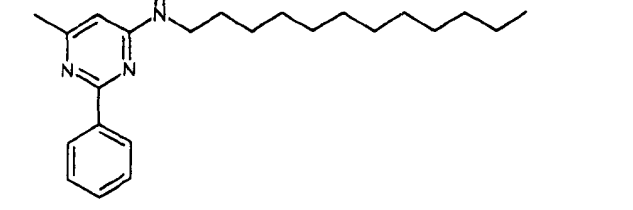
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
52		88	91
53		87	89
54		90	91
55		85	87
56		87	84

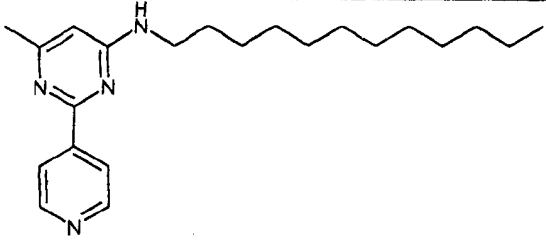
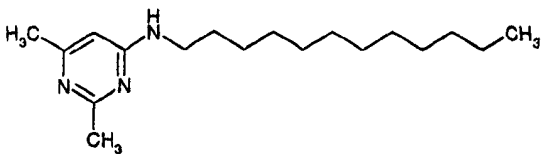
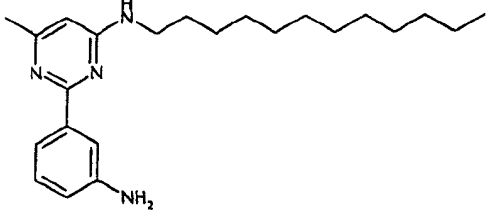
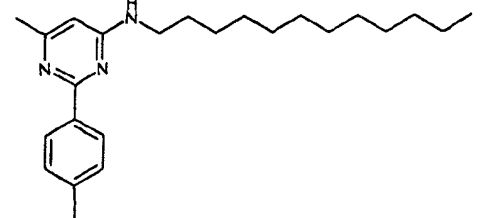
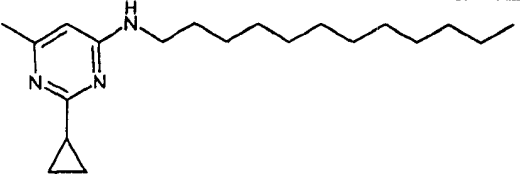
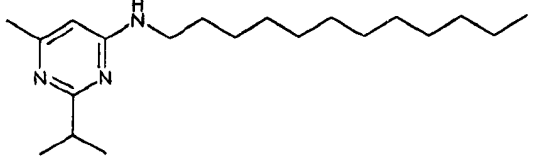
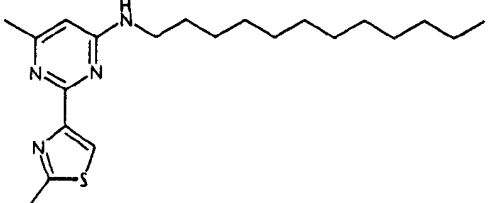
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
57		99	99
58		58	78
59		34	64
60		46	32
61		90	87
62		66	61

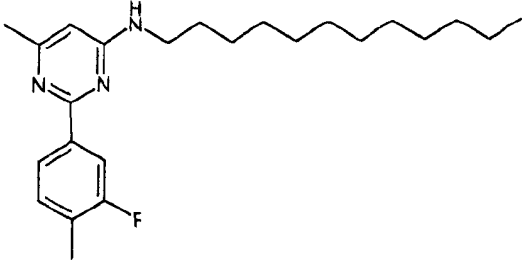
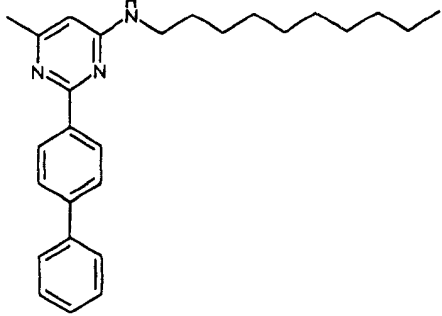
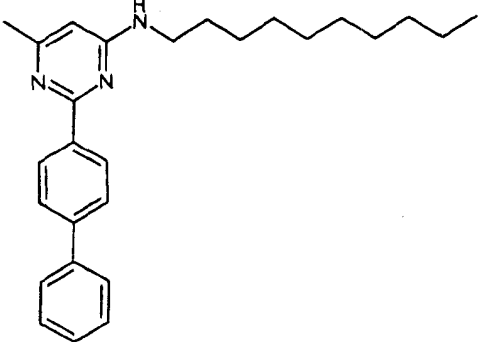
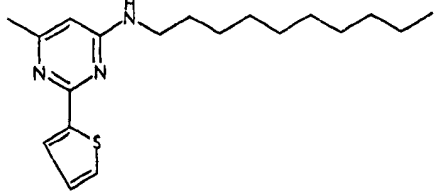
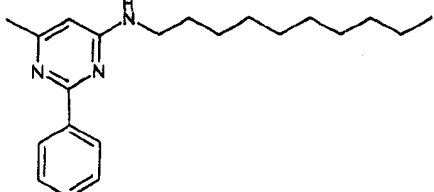
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
63		99	95
64		80	80
65		96	92
66		90	95
67		48	44
68		37	38
69		64	79

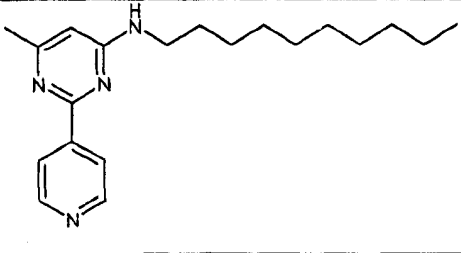
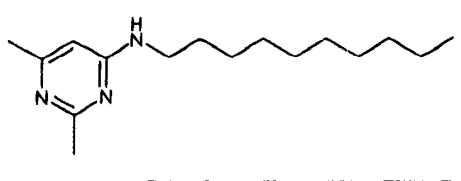
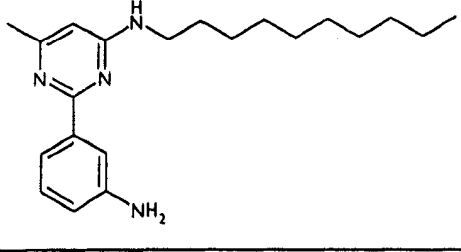
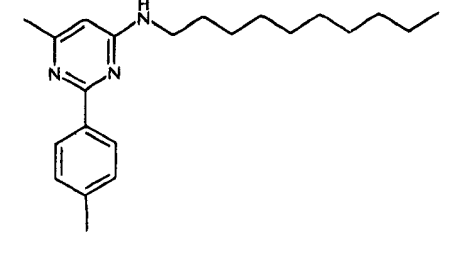
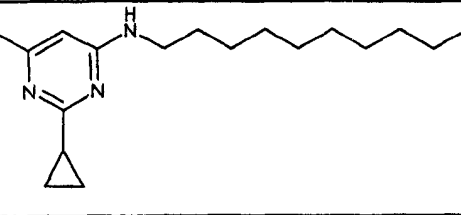
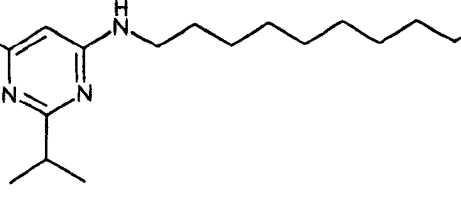
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
70		71	82
71		88	88
72		79	52
73		90	96
74		79	39
75		92	89

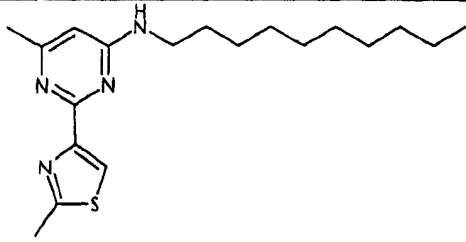
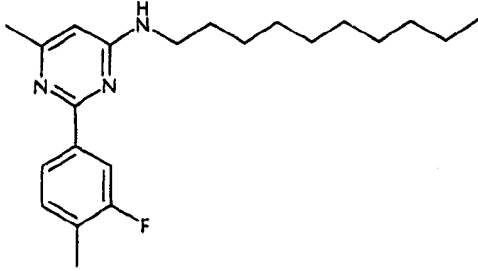
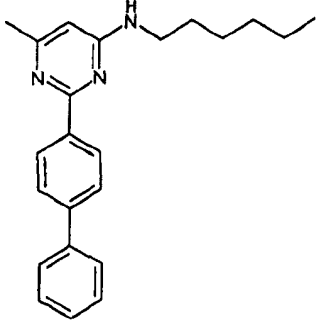
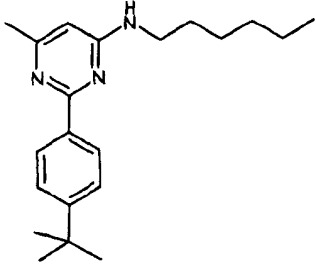
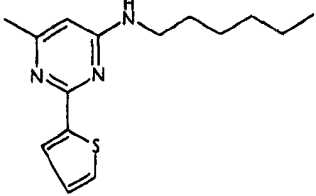
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
76		97	95
77		86	90
78		90	94
79		92	95
80		54	50
81		40	42
82		67	84

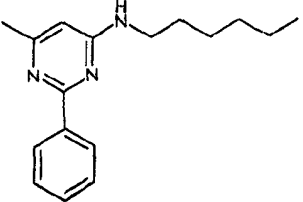
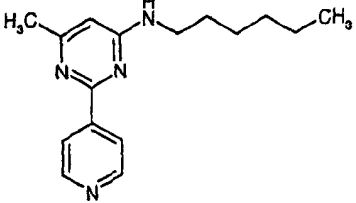
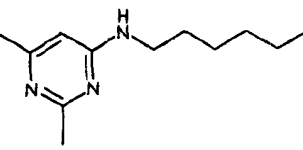
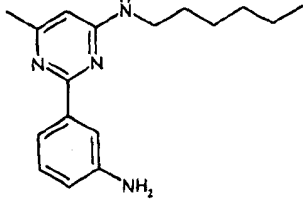
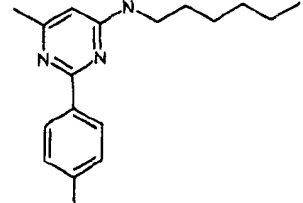
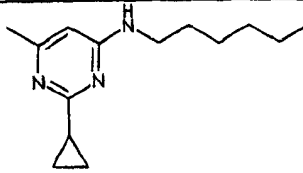
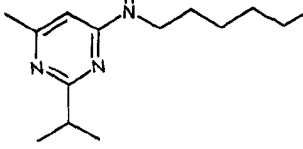
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
83		77	72
84		93	91
85		83	80
86		92	92
87		95	94

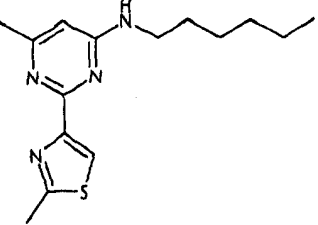
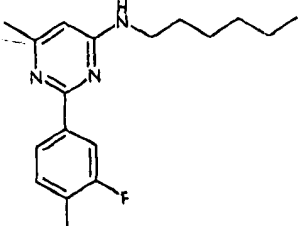
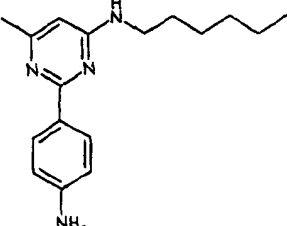
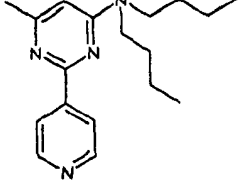
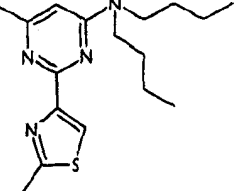
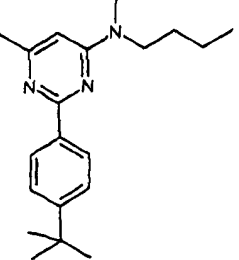
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
88		95	94
89		92	90
90		54	33
91		89	95
92		52	48
93		40	39
94		65	80

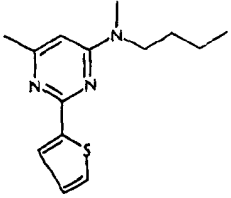
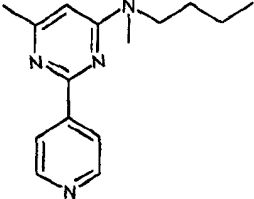
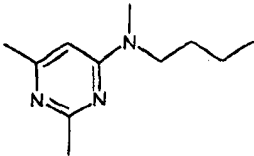
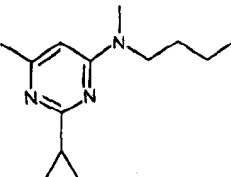
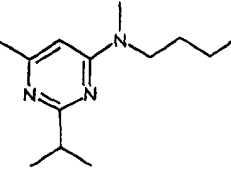
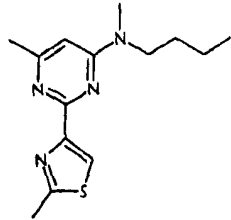
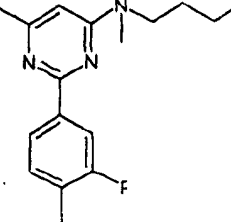
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
95		82	83
96		78	85
97		31	26
98		79	60
99		93	90

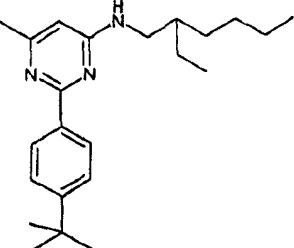
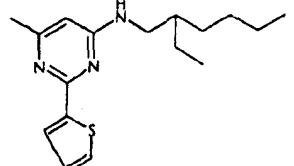
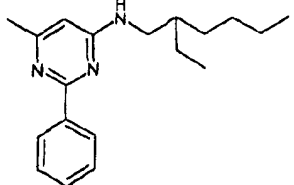
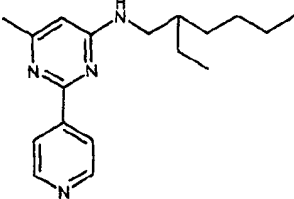
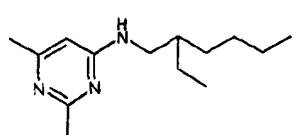
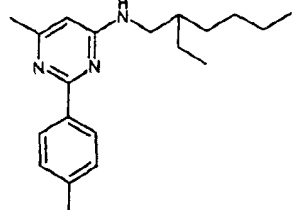
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
100		71	59
101		87	78
102		49	25
103		89	89
104		54	41
105		33	38

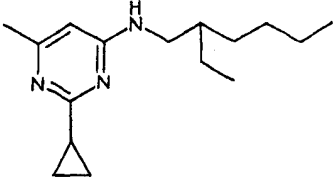
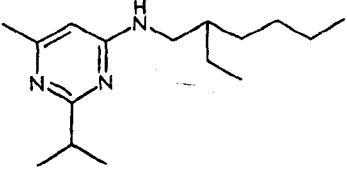
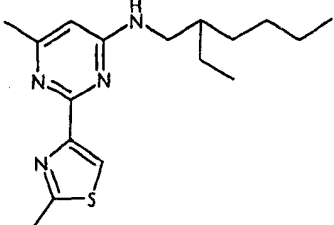
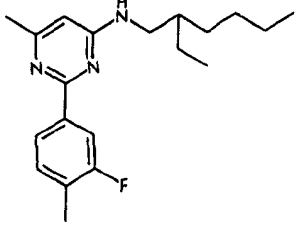
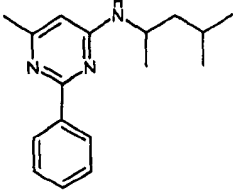
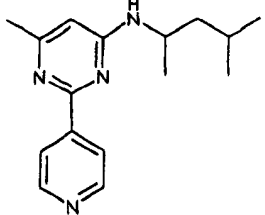
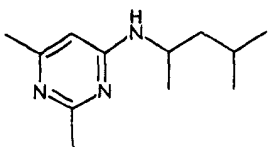
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
106		65	75
107		80	82
108		87	96
109		87	87
110		90	94

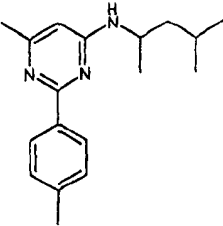
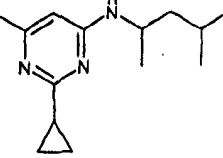
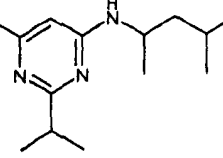
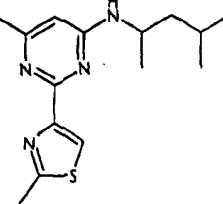
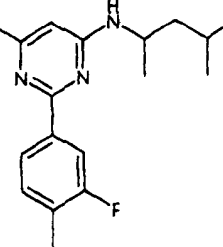
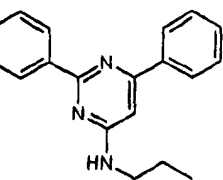
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
111		94	92
112		87	90
113		92	85
114		41	28
115		93	96
116		58	46
117		39	40

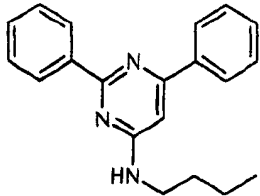
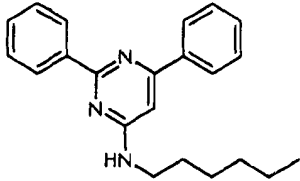
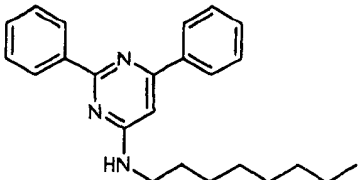
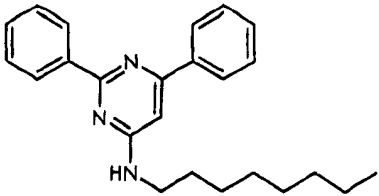
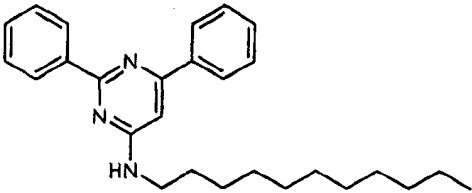
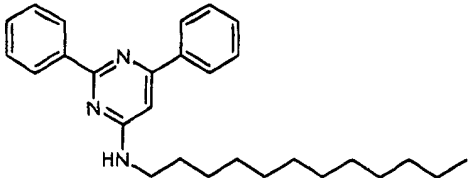
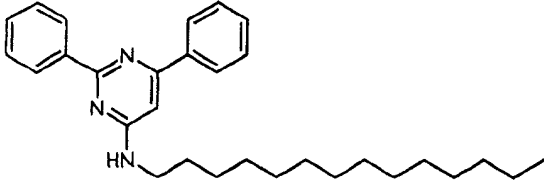
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
118		54	70
119		82	87
120		42	35
121		87	90
122		78	87
123		68	73

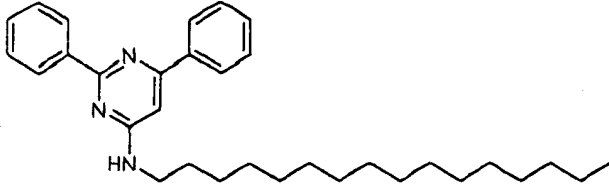
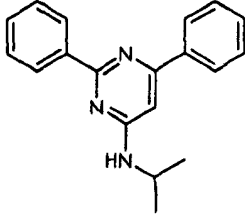
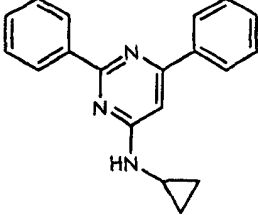
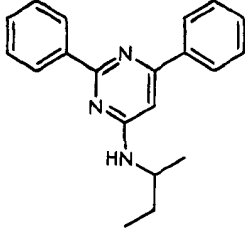
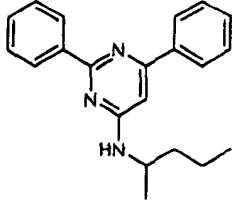
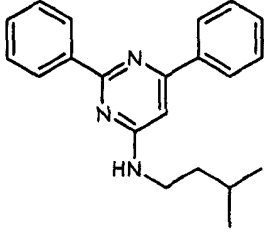
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
124		93	96
125		93	93
126		87	86
127		65	69
128		46	52
129		58	69
130		82	83

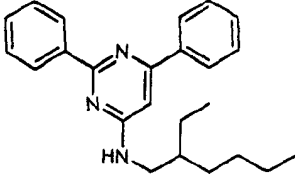
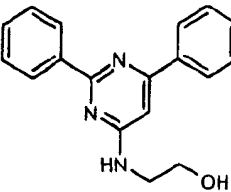
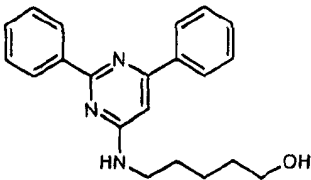
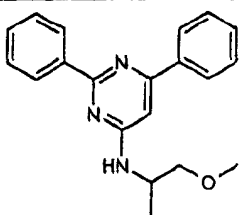
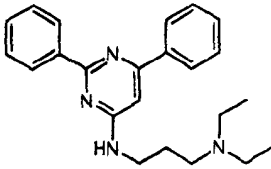
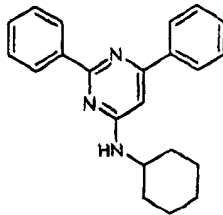
化合物 式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
131		73	74
132		88	90
133		94	93
134		100	89
135		92	91
136		92	92

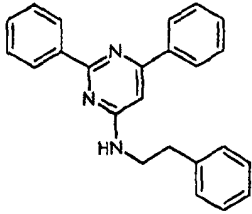
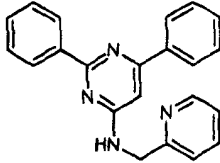
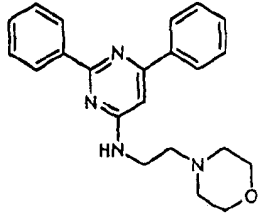
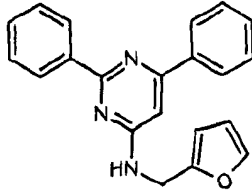
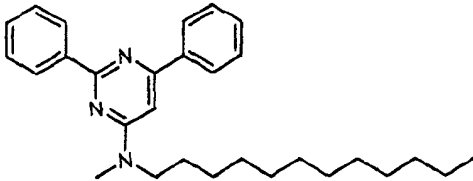
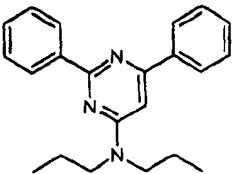
化合物 式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
137		49	44
138		41	41
139		50	66
140		100	80
141		74	71
142		100	83
143		84	79

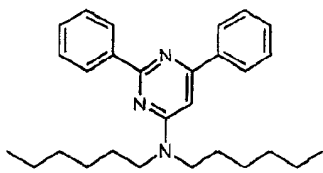
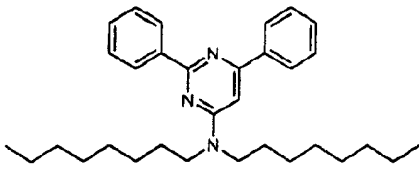
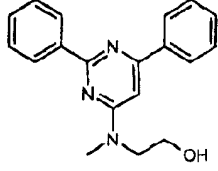
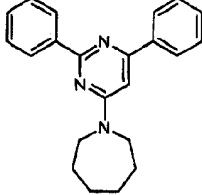
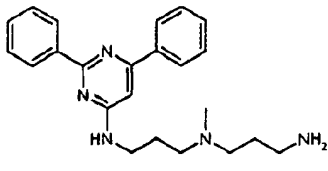
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
144		62	54
145		43	39
146		34	35
147		61	73
148		72	70
149		91	89

化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
150		87	88
151		88	86
152		91	83
153		89	85
154		94	85
155		85	81
156		86	82

化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
157		62	63
158		86	92
159		89	91
160		88	92
161		87	92
162		67	88

化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
163		67	66
164		85	92
165		81	92
166		68	75
167		92	89
168		72	73

化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
169		87	83
170		77	85
171		86	81
172		87	72
173		69	67
174		66	87

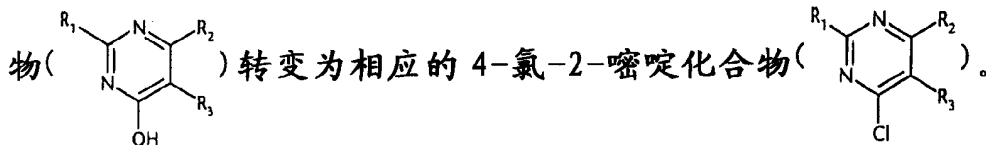
化合物式号	结构式	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm
175		69	64
176		82	57
177		87	92
178		77	69
179		77	85

用已知的方法 (J. Org. Chem.; 1967, 32, 1591) 制备本发明所用的 4-氨基嘧啶。为此, 需在  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  下使氰基化合物 ( $\text{R}_1\text{-C}\equiv\text{N}$ ) 在例如甲醇、乙醇、异丙醇、DMF、四氢呋喃等的合适溶剂中与乙酸铵或氯化铵反应 1 至 24 小时以形成相应的脒化合物 ( $\text{R}_1\text{-C}(\text{NH}_2)_2$ )。

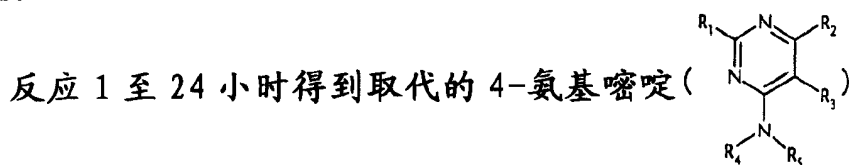
然后使用例如碳酸钠、氢氧化钾、乙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钾等的辅助碱在  $40$  至  $120^{\circ}\text{C}$  使上述脒化合物与合适的  $\beta$ -酮酯 ( $\text{R}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}(\text{R}_3)\text{-C}(=\text{O})\text{-O-}$ )

在例如甲醇、乙醇、丁醇、叔丁醇、THF、DMF、乙腈、甲苯、二甲苯等的合适溶剂中缩合 1 至 24 小时。

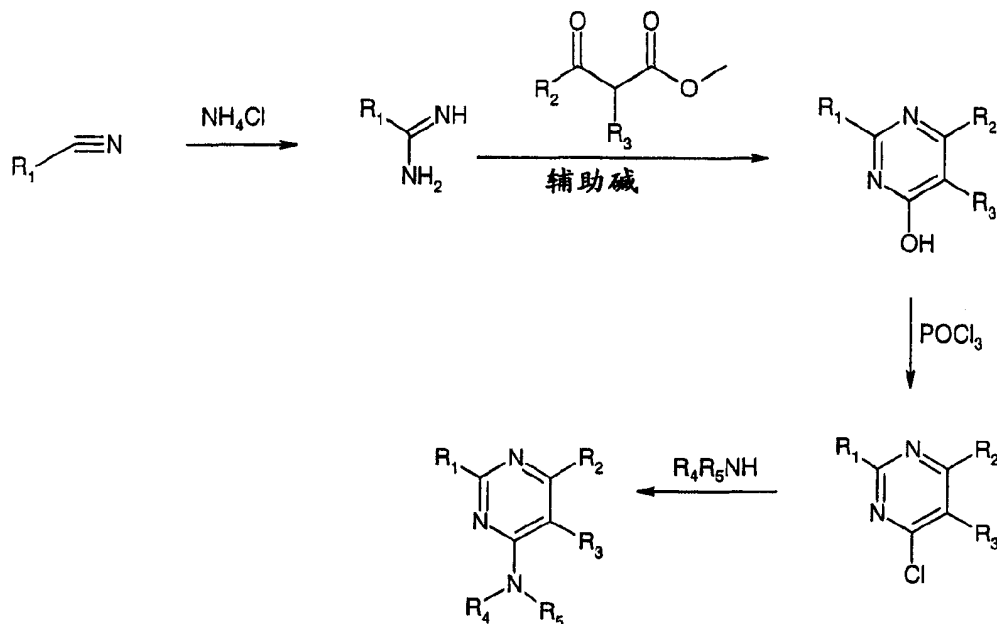
然后通过使用磷酰氯的常规方法将由此得到的 4-羟基-2-嘧啶化合物



- 5 通过在 40 至 130 °C 下使 4-氯-2-嘧啶化合物与伯胺或仲胺 ( $R_4R_5NH$ ) 在例如 DMF、二噁烷、甲苯、二甲苯、乙醇、丁醇的合适溶剂以及例如三乙胺、DIEA、碳酸钠、氢氧化钾等的辅助碱中或使用过量胺



- 10 根据下面流程图进行全部反应：

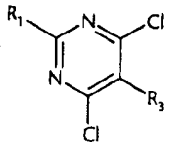


$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  和  $R_5$  如式 1 所定义的。

通过在例如 DMF、二氯甲烷、THF 或二噁烷中使 2 至 10 当量的过量

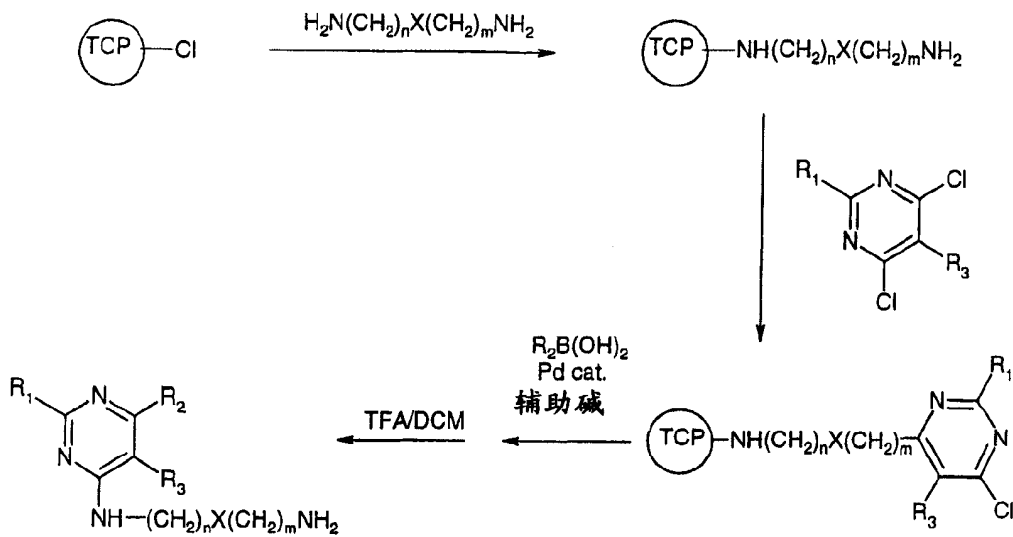
- 15 二胺化合物  $H_2N(CH_2)_nX(CH_2)_mNH_2$  与三苯甲基氯聚苯乙烯树脂在 10 至 50

℃反应 0.5 至 24 小时制备式 (2) 的化合物。然后在例如二氯甲烷、DMF、THF 或甲苯的合适溶剂中使 2 至 10 当量合适的取代 4,6-二氯嘧啶

() 与聚合物键连二胺在 10 至 120℃反应 2 至 48 小时。在

例如 THF、DMF 或二噁烷中使 4-氯嘧啶与 2 至 10 当量的多种硼酸，1 至 10% 的钯催化剂和 2 至 10 当量例如  $\text{CaCO}_3$  和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  的辅助碱反应。水洗去除多余树脂后，使用 1 至 30% 的三氟乙酸 (TFA) 的二氯甲烷 (DCM) 溶液中，在 25℃下分离目标化合物 1 至 5 小时。为进一步提纯，将所得物质用 4: 1 的叔丁醇/水和 1 至 10% 的醋酸冷冻干燥后，立即用 4: 1 的叔丁醇/水冷冻干燥。

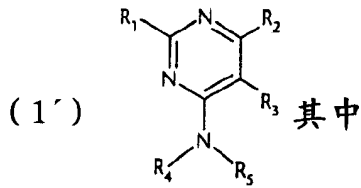
10 根据下面流程图进行全部反应：



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{X}, m$  和  $n$  如式 (2) 所定义的。

15 本发明所用的一些 4-氨基嘧啶是文献中已知的，而一些则是新颖的化合物。本发明也涉及那些新化合物。

与下式 (1') 相应的新化合物



5  $R_1$  和  $R_2$  分别为氢；未取代的或被一个或多个卤原子取代的  $C_1-C_5$  烷基；未取代的或被卤原子， $C_1-C_5$  烷基， $C_1-C_5$  烷氧基或氨基取代的联苯基或  $C_6-C_{10}$  芳基；5-至 7-元杂芳基；或环- $C_3-C_7$  烷基；

$R_3$  为氢；未取代的或被一个或多个卤原子取代的苯基或  $C_1-C_5$  烷基；

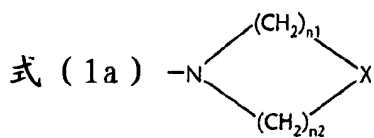
$R_4$  为氢； $C_1-C_{10}$  烷基；苯基；或 5-至 7-元杂芳基；

10  $R_5$  为未取代的或被一个或多个卤原子或杂环基取代的，或插有一个或多个  $-O-$  或  $-\underset{R'}{N}-$  基团或二价杂环基团的  $C_1-C_{20}$  烷基；未取代的或被

杂环基取代的或插有一个或多个  $-O-$  或  $-\underset{R'}{N}-$  基团或二价杂环基团的

$NR''R'''-C_1-C_{20}$  烷基；环- $C_5-C_8$  烷基；羟基- $C_1-C_{20}$  烷基；苯基- $C_1-C_3$  烷基；杂环基；或

15  $R_4$  和  $R_5$  与氮原子相连形成式 (1a) 的基团



$R'$  为氢；或  $C_1-C_3$  烷基；

$R''$  和  $R'''$  分别为氢； $C_1-C_5$  烷基；或羟基- $C_1-C_5$  烷基；

20  $X$  为  $\text{>O}$ ； $\text{>CH-R}''''$ ；或  $\text{>N-R}''''$ ；

$R''''$  为氢； $C_1-C_4$  烷基；或杂芳基- $C_1-C_4$  烷基；和

$n_1$  和  $n_2$  分别为 1 至 8；

不包括下述式 (1') 的化合物，其中

$R_1$  为  $C_6-C_{10}$  芳基；或  $C_1-C_4$  烷基；同时

$R_5$  为  $C_1-C_7$  烷基。

5 本发明所用的 4-氨基嘧啶具有显著的抗菌活性，尤其是抗革兰氏阳性和革兰氏阴性病原细菌以及皮肤上的细菌和酵母菌及霉菌。因此上述化合物尤其适用于消毒，除臭，并通常用于皮肤和粘膜以及外皮附器（头发）的抗菌处理，优选用于手和伤口的消毒。

因此它们适合作为例如洗发液，沐浴添加剂，护发用品，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，其它例如皮肤清洗液的水或醇溶液，湿除尘布，油或粉的个人护理产品中的抗菌活性物质和防腐剂。

因此本发明也涉及一种个人护理产品，其含有至少一种式（1）的化合物和化妆上可耐受的载体或辅剂。

本发明的个人护理产品含有占组合物总重量 0.01 至 15% 重量，优选 0.1 至 10% 重量的式（1）化合物，和化妆上可耐受的辅剂。

15 依赖于个人护理产品的形式，除了式（1）的 4-氨基嘧啶外，上述个人护理产品另外含有例如螯合剂，着色剂，芳香油，增稠剂和固化剂（浓度调节剂），润肤剂，UV-吸收剂，护肤剂，抗氧化剂，例如二羧酸和/或  $C_{14}-C_{22}$  脂肪酸铝、锌、钙或镁盐的改进其物理性能的添加剂，和任选的防腐剂的组分。

20 本发明的个人护理产品可以是油包水或水包油乳液，醇或含醇制剂，离子或非离子两性脂质体的多孔分散体，凝胶，固体棒或气雾剂。

对于油包水或水包油乳液，化妆上可耐受的辅剂优选含有 5 至 50% 的油相，5 至 20% 的乳化剂和 30 至 90% 的水。上述油相可含有任何适用于化妆品的油，例如一种或多种烃油，石蜡，原油，硅油，脂肪酸酯或脂肪醇。优选的单-或多-醇是乙醇，异丙醇，丙二醇，己二醇，丙三醇和山梨糖醇。

本发明的化妆品产品可用于多个领域。例如，优选考虑以下产品：

- 护肤产品，例如块状或液体香皂的皮肤清洗剂，合成洗涤剂或洗涤膏剂；
- 30 - 浴用配制品，诸如洗浴香精块和浴盐的液体（泡浴液，奶液，淋浴产品）或固体浴用配制品；
- 护肤产品，例如润肤乳，多重润肤乳或润肤油；

- 化妆品个人护理产品, 例如日霜或粉霜、扑面粉(散粉或粉饼)、口红或面霜的面部化妆品, 例如眼影膏、睫毛膏、眼线膏、眼霜或眼部定形霜的眼护理产品, 例如口红、润唇膏、唇线笔的唇护理产品, 例如指甲油、指甲油清除剂, 指甲硬化剂或表皮去除剂的指甲护理产品;
- 5
- 女性卫生产品, 例如女性卫生洗液或喷雾剂;
- 脚护理产品, 例如脚部沐浴液, 脚用粉, 脚霜或足膏, 特别是除臭剂和止汗剂或刮除脚胼的产品;
- 防晒剂, 例如防晒乳、膏、霜或油, 遮阳剂或热带用, 日晒前或
- 10 日晒后产品;
- 皮肤着色剂, 例如日晒黑霜;
- 脱色剂, 例如用于增白皮肤或使皮肤亮泽的产品;
- 驱虫剂, 例如驱虫油、洗液、喷雾剂或条;
- 除臭剂, 例如除臭喷雾剂, 泵作用喷雾剂, 除臭胶、棒或卷;
- 15
- 止汗剂, 例如止汗条, 霜或卷;
- 用于清洁和护理弄脏皮肤的产品, 例如合成洗涤剂(固体或液体), 剥离或刮除制剂或剥离膜;
- 化学脱毛产品(脱毛), 例如脱毛粉, 液体脱毛剂, 霜状或膏状脱毛剂, 凝胶或气雾泡沫状的脱毛剂;
- 20
- 刮胡产品, 例如刮胡皂, 泡沫刮胡霜, 无泡沫刮胡霜, 刮胡泡沫和刮胡胶, 用于干刮胡的刮胡前制剂, 刮胡后制剂或刮胡后洗液;
- 香料, 例如香水(科隆香水, eau de toilette, eau de parfum, parfum de toilette, 香水), 香油或香脂霜;
- 牙齿护理, 假牙护理和口腔护理产品, 例如牙膏, 牙胶, 牙粉,
- 25 嗽口浓缩液, 抗蚀斑漱口剂, 假牙清洁剂或假牙固定剂;
- 用于头发处理的化妆用产品, 例如香波和护发剂形式的头发洗涤剂, 头发滋养剂例如前处理剂, 定型发霜, 定型发胶, 润发油, 染发剂, 处理组合, 强化头发处理剂, 例如用于持久卷曲的烫发剂(热烫, 温和烫, 冷烫)、直发剂、液体头发定形剂、头发泡沫剂、头发喷雾
- 30 剂的发定形产品, 增白制剂例如过氧化氢溶液, 增白香波, 增白霜, 增白粉, 增白膏或油, 暂时、稍长或持久染发剂, 含有自氧化染色剂或例如指甲花或甘菊的天然染发剂的增白剂。

例如，具有如下组分的抗菌香皂：

0.01 至 5% 重量的式 (1) 化合物，

0.3 至 1% 重量的二氧化钛，

1 至 10% 重量的硬脂酸，

5 皂坯加至 100%，皂坯如动物脂肪酸或椰子油脂肪酸的钠盐，或甘油。

例如，具有如下组分的香波：

0.01 至 5% 重量的式 (1) 化合物，

12.0% 重量的月桂基醚-2-硫酸钠，

10 4.0% 重量的椰子酰胺基丙基甜菜碱，

3.0% 重量的 NaCl 和

水加至 100%。

例如，具有如下组分的芳香剂：

0.01 至 5% 重量的式 (1) 化合物，

15 60% 重量的乙醇，

0.3% 重量的芳香油，和

水加至 100%。

本发明也涉及一种口服组合物，其含有占组合物总重量 0.01 至 15% 重量的式 (1) 化合物，和口服可耐受的辅助剂。

20 例如，如下的口服组合物：

10% 重量的山梨糖醇，

10% 重量的甘油，

15% 重量的乙醇，

15% 重量的丙二醇，

25 0.5% 重量的十二烷基硫酸钠，

0.25% 重量的甲基椰子基牛磺酸钠，

0.25% 重量的聚氧丙烯/聚氧乙烯嵌段共聚物，

0.10% 重量的薄荷香料，

0.1 至 0.5% 重量的式 (1) 化合物，和

30 48.6% 重量的水。

例如，本发明的口服组合物可以为凝胶、膏、霜或水溶液制剂（漱口水）形式。

本发明的口服组合物也可以含有用以有效抵抗龋齿形成的释放氟离子化合物，例如，氟化钠，氟化钾，氟化铵或氟化钙的无机氟盐，或例如氟化胺的有机氟盐，它们的商品名称是 Olaf fluor。

5 本发明所用式(1)的4-氨基嘧啶也适用于处理，尤其是保存纺织纤维材料。上述材料为未染色和染色的或印刷纤维材料，例如丝绸，羊毛，聚酰胺或聚氨基甲酸酯，尤其是各种纤维素纤维材料。例如，上述纤维材料可以是例如棉、亚麻、黄麻和大麻的天然纤维素纤维以及纤维素和再生纤维素。优选适合的纺织纤维材料是由棉花制成的。

10 本发明的4-氨基嘧啶也适用于处理，尤其是给予诸如聚乙烯、聚丙烯、聚氨基甲酸酯、聚酯、聚酰胺、聚碳酸酯、乳胶等的塑料物质抗菌活性或保存上述塑料物质。因此其使用领域包括例如地板覆盖层，塑料涂层，塑料容器和包装材料；厨房和浴室器具（例如刷子，淋浴帘，海绵，浴垫），乳胶，过滤材料（气体和水过滤），医疗领域所用的塑料物品，例如包覆材料，注射器，导尿管等，所谓的“医疗设备”，手套和气垫。

15 使用本发明的4-氨基嘧啶还能提供例如卫生纸的具有抗菌性质的纸。

根据本发明也能提供具有抗菌性质的卫生及家用的布料，例如尿布、卫生巾、女裤衬垫的无纺布。

20 式(1)的4-氨基嘧啶也可用于洗涤和清洁制剂，例如液体或粉状洗涤剂或柔软剂。

式(1)的4-氨基嘧啶也可具体用于清洁和消毒坚硬表面的家庭及通用清洁剂。

例如，具有如下组分的清洁剂：

- 25 0.01至5%的式(1)化合物，  
3.0%的辛醇 4E0  
1.3%的脂肪醇 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 多葡萄糖苷  
3.0%的异丙醇  
水加至100%。

30 除了保存化妆品和家庭用品外，也可保存工业产品，提供具有抗菌性能的工业产品并且可能在工业过程中用作杀生物剂，例如在纸处理过程中，尤其是在纸处理液体中，淀粉或纤维素衍生物的印刷增稠剂，

表面涂层和油漆中。

式(1)的4-氨基嘧啶也适用于木材和皮革的抗菌处理,皮革的保存以及提供具有抗菌性能的皮革。

5 本发明化合物也适用于保护化妆品及家庭用品免受微生物的危害。

以下实施例非限制性的例示了本发明。

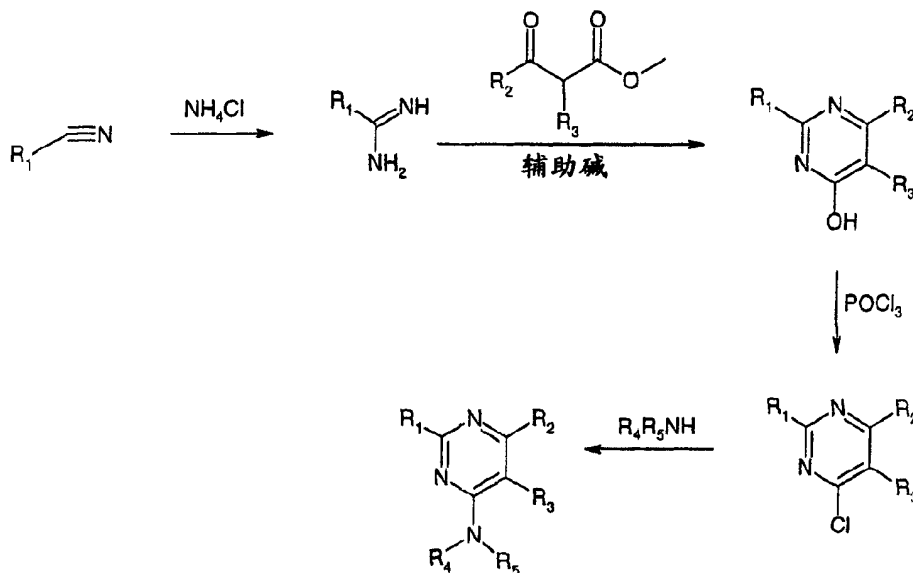
实施例:

类似的合成4-氨基嘧啶的一般工艺步骤

10

实施例1

反应流程图



4-氯-6-甲基-2-苯基嘧啶的制备

15 使 2.2g 苯甲脒盐酸盐 (14.05mmol) 与 5.43ml (14.05mmol) 20% 的乙醇钠溶液在 10ml 无水乙醇中反应,然后在 90℃ 与 1.66g 乙酰乙酸甲酯 (14.29mmol) 缩合 4 小时。

蒸发浓缩得到的粗产品,然后将其溶于 30ml 甲苯中。

20 接着加入 4.31g 磷酰氯 (28.1mmol) 并将反应混合物在 120℃ 加热 3 小时。冷却至 20℃ 后,用氢氧化钠溶液中和过量磷酰氯,然后用乙酸乙酯稀释上述混合物,接着分别用水和饱和氯化钠溶液洗涤。

将所得产品溶液用硫酸钠干燥并蒸发浓缩。

得到 2.2g 4-氯-6-甲基-2-苯基嘧啶 (理论值的 77.7%)。

#### 实施例 2: 4-氯-6-甲基-2-苯基嘧啶与单胺反应

将 20.5mg 4-氯-6-甲基-2-苯基嘧啶 (0.1mmol) 与 3 当量的单胺 (0.3mmol) 在 0.5ml 无水二噁烷中于 100℃ 加热 20 小时。冷却后，  
5 将产物真空浓缩，之后溶于 4/1 的叔丁醇/水中并冷冻干燥。用 LC-MS 分析最终产物。

#### 实施例 3: 在三苯甲基氯聚苯乙烯树脂上加载 N,N-二(3-氨基丙基)甲胺并与 4,6-二氯-2,5-二苯基嘧啶反应

在每种情况下，将 50mg 树脂 (1.29mmol/g) 与 94mg N,N-二(3-  
10 氨基丙基)甲胺 (0.645mmol) 在 1ml DMF 中于 25℃ 摇动 3 小时。过滤树脂并分别用 DCM, MeOH, THF, MeOH 和 DCM 洗涤，然后真空干燥。

将得到的树脂与 0.194g 4,6-二氯-2,5-二苯基嘧啶 (0.645mmol) 以及 90μl 三乙胺 (0.645mmol) 在 1ml DMF 中于 25℃ 摇动 3 小时。  
15 过滤树脂并分别用 DCM, MeOH, THF, MeOH, DCM 和 MeOH 洗涤，然后真空干燥。

#### 实施例 4: 4-氨基-6-氯-1,5-二苯基嘧啶-TCP 树脂与各种硼酸的类似的反应和分离

将得到的树脂与 126.1g 碳酸铯 (6 当量, 0.387mmol) 和 300μl 0.1  
20 当量钨催化剂 (W0 01/16057) 的甲苯溶液在 95℃ 加热 15 分钟。然后溶解于 700μl 3 当量硼酸的甲苯溶液，将上述混合物在 90℃ 加热 1 小时。

冷却后，过滤树脂并分别用 DMF, MeOH, THF, MeOH 和 DCM 洗涤，  
然后真空干燥。

室温下用 1.5ml 5% 的 TFA/DCM 溶液将产品分离 3 小时。然后分别  
25 用 1ml DCM 和 1ml MeOH 洗涤树脂，将合并液蒸发浓缩至干燥。用 LC-MS 分析得到的最终产品。

#### 实施例 5: 4-氯-6-甲基-2-甲苯基嘧啶的制备

使 2.5g 4-甲基-苯甲脒盐酸盐 (14.65mmol) 与 5.66ml 20% 的乙醇钠 (14.65mmol) 溶液在 10ml 无水乙醇中反应，然后与 1.73g 乙酰  
30 乙酸甲酯 (14.88mmol) 于 90℃ 缩合 4 小时。蒸发浓缩得到的粗产品，然后将其溶于 30ml 甲苯中。接着加入 6.74g 磷酸氯 (44.0 mmol) 并将反应混合物在 120℃ 加热 3 小时。之后冷却至 20℃，用氢氧化钠溶

液中和过量磷酰氯，然后用乙酸乙酯稀释上述混合物，接着分别用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤。蒸发浓缩所得产物溶液并用柱色谱分离(己烷/EE: 5/1)。得到 2.1g 4-氯-6-甲基-2-甲苯基嘧啶(理论值的 66.5%)。

5 NMR:  $^1\text{H}$  (ppm DMSO): 2.4, s, 3H; 2.55, s, 3H; 7.3, d, 2H; 7.5, s, 1H; 8.25, d, 2H

实施例 6: 4-氯-6-甲基-2-(4-甲基)-苯基嘧啶与单胺反应

将 21.9mg 4-氯-6-甲基-2-(4-甲基)-苯基嘧啶(0.1mmol)与 3 当量单胺(0.3mmol)在 0.5ml 无水二噁烷中于 100℃加热 20 小时。  
10 冷却后，将产物真空浓缩，然后溶于 4/1 的叔丁醇/水中并冷冻干燥。用 LC-MS 分析最终产物。

实施例 7: 4-氯-6-甲基-2-(4-甲基)-苯基嘧啶与辛胺反应

将 1.36g 4-氯-6-甲基-2-(4-甲基)-苯基嘧啶(6.23mmol)与 886mg 辛胺(6.85mmol)以及 2.58g 碳酸钾(18.68mmol)在 10g 二噁  
15 烷中于 100℃加热 48 小时。冷却后，将产物溶于 100ml 乙酸乙酯中并分别用 0.5mol/l 的氢氧化钠溶液，饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤。将产品真空浓缩，然后溶于 4/1 的叔丁醇/水中并冷冻干燥。

得到 1.92g 4-氯-6-甲基-2-(4-甲基)-苯基嘧啶(6.15mmol, 理论值的 98.7%)。

20 用 NMR, GC-MS 和 GC 分析最终产品。

NMR  $^1\text{H}$  (ppm DMSO): 0.9, t, 3H; 1.25, m, 12H; 1.55, m, 2H; 2.25, s, 3H; 2.3, s, 3H; 6.4, s, 1H; 7.1, m, 1H; 7.2, d, 2H; 8.2, d, 2H; (m/z=311);

GC: 95% 纯度

25 实施例 8: 4-氯-2-异丙基-6-甲基嘧啶的制备

将 76.1g 2-异丙基-6-甲基-4-嘧啶醇[2814-20-2](500mmol)溶解在 300ml 190℃甲苯中。在 90 至 103℃逐滴加入 80.5g 磷酰氯(525mmol)，然后将反应混合物在 110℃加热 2 小时。之后冷却至 20℃，在冷却条件下用 4M 氢氧化钠溶液调节反应混合物的 PH 至 8。将液  
30 相分离并用 100ml 甲苯萃取。每次用 100ml 水将合并的油相洗涤三次并在室温及 2 兆巴条件下干燥。得到 89.7g 产物(105%; 含甲苯)。

实施例 9: 4-十二烷基胺-2-异丙基-6-甲基嘧啶的制备(式(93))

的化合物)

将 79.2g 4-氯-2-异丙基-6-甲基嘧啶 (464.1mmol) 在 100ml 二噁烷中加热至 100℃。2 小时内将溶有 189.3g 十二烷基胺(1021mmol, 2.2 当量) 的 30ml 二噁烷溶液逐滴加入到上述溶液中, 并将反应混合物在 100℃加热 2 小时, 接着在 109℃加热 9 小时。冷却后, 将 400ml 乙酸乙酯和 150ml 4M 的氢氧化钠溶液 (600mmol) 加入到上述反应液中并将混合物在 50℃搅拌 10 分钟。将下部的水相除掉, 然后向有机相中分别加入 300ml 水和 10ml 饱和氯化钠溶液洗涤。分离并浓缩有机相, 并真空蒸发掉过量的十二烷基胺至溶液温度为 160℃。

10 136.1g (91.8%); GC 纯度: 98%

NMR 1H (ppm CDC1<sub>3</sub>): 0.7, t, 3H; 1.1, m, 24H; 1.4, m, 2H; 2.15, s, 3H; 2.75, Q, 1H; 3.05, m, 2H; 4.9, s, 1H; 5.8, s, 1H

实施例 10: 在微量滴定板中测定最小抑制浓度 (MIC 值)培养基

15 用酪蛋白/豆蛋白胨制备试验细菌和酵母菌的前期培养基。

试验微生物的实例:

细菌: 铜绿假单胞菌 CIP A-22 (=PA)

大肠杆菌 NCTC 8196 (=EC)

金黄色葡萄球菌 ATCC 9144 (=SA)

20 白色念珠菌 ATCC 10231 (=CA)

步骤:

将试验物质预先溶于二甲亚砜 (DMSO) 中并在 1: 2 的稀释度系列中测试。

将细菌和酵母菌在 CASO 培养液中培养过夜。

25 用 0.85% 氯化钠溶液将所有试验微生物悬浮液调节至微生物量为  $1-5 \times 10^6$  CFU/ml。

预先以每孔 8μl 将试验物质移液至微量滴定板上。

用 CASO 肉汤将已预先调节的微生物悬浮液以 1: 100 稀释, 然后以每孔 192μl 的量加入到试验物质中。

30 将测试组在 37℃培养 48 小时。

经过培养后, 基于测试组的混浊度 (光学密度) 在 620nm 用微量板读数器测量其生长。

最小抑制浓度 (MIC 值) 是 (与对照的生长相比) 显著抑制试验微生物生长 ( $\leq 20\%$  生长) 的试验物质的浓度。

使用三个微量滴定板测量每种试验微生物和试验物质的浓度。所有试验物质均测试两次。

5 表 2 是微生物的测试结果:

化合物 式号	纯度 [%]	纯度 [%]	MIC SA	MIC EC	MIC PA	MIC CA
	254 nm	280 nm				
3	64	72	7.5	15	>120	7.5
4	37	96	7.5	30	>120	15
5	83	97	7.5	>120	>120	>120

表2:

化合物 式号	纯度 [%]	纯度 [%]	MIC SA	MIC EC	MIC PA	MIC CA
	254 nm	280 nm				
6	92	97	7.5	60	>120	>120
7	43	48	15	15	>120	30
8	82	93	30	30	>120	120
9	94	98	15	15	>120	30
10	49	59	15	30	>120	30
11	75	89	7.5	15	>120	7.5
12	95	97	7.5	3.75	7.5	7.5
13	94	99	15	15	>120	30
14	91	97	15	3.75	30	15
15	91	98	15	>120	>120	>120
16	42	44	7.5	15	>120	15
17	39	43	15	30	>120	15
18	42	51	30	30	120	60
19	64	70	7.5	15	>120	8
20	63	77	15	30	>120	15
21	70	82	7.5	<3.75	7.5	<3.75
22	51	65	15	15	>120	7.5
23	67	82	15	7.5	30	7.5
24	95	97	30	15	30	30
25	88	96	>120	60	>120	120
26	81	90	60	60	>120	>120
27	88	93	30	30	>120	60
28	86	93	<3.75	>120	>120	>120
29	61	62	15	30	>120	30
30	85	72	60	30	>120	15
31	45	42	60	>120	>120	120
32	69	64	60	120	>120	60
33	94	93	30	>120	>120	60
34	89	89	7.5	120	>120	30

表2:

化合物 式号	纯度 [%]	纯度 [%]	MIC SA	MIC EC	MIC PA	MIC CA
	254 nm	280 nm				
35	92	88	15	30	120	30
36	82	73	7.5	15	60	7.5
37	82	66	7.5	15	>120	7.5
38	56	34	<3.75	7.5	>120	<3.75
39	67	46	<3.75	30	>120	15
40	43	44	60	>120	>120	120
41	81	77	30	>120	>120	60
42	91	92	<3.75	120	>120	30
43	72	68	60	>120	>120	120
44	88	84	120	>120	>120	120
45	82	83	60	>120	>120	120
46	88	88	120	>120	>120	120
47	72	67	120	>120	>120	>120
48	81	85	30	>120	>120	60
49	92	84	120	>120	>120	>120
50	84	86	120	>120	>120	>120
51	77	73	30	>120	>120	>120
52	88	91	30	>120	>120	120
53	87	89	60	>120	>120	120
54	90	91	15	>120	>120	120
55	85	87	120	>120	>120	>120
56	87	84	60	>120	>120	120
57	99	99	60	>120	>120	120
58	58	78	15	120	>120	60
59	34	64	15	60	>120	60
60	46	32	120	>120	>120	120
61	90	87	30	120	>120	120
62	66	61	60	120	>120	120
63	99	95	15	30	>120	60

表2:

化合物 式号	纯度 [%]	纯度 [%]	MIC SA	MIC EC	MIC PA	MIC CA
	254 nm	280 nm				
64	80	80	7.5	30	>120	15
65	96	92	30	60	>120	15
66	90	95	<3.75	30	>120	30
67	48	44	7.5	30	>120	7.5
68	37	38	15	30	>120	15
69	64	79	<3.75	30	>120	7.5
70	71	82	<3.75	15	>120	7.5
71	88	88	7.5	15	>120	7.5
72	79	52	7.5	15	>120	7.5
73	90	96	<3.75	7.5	>120	<3.75
74	79	39	<3.75	7.5	>120	<3.75
75	92	89	7.5	15	>120	7.5
76	97	95	15	60	>120	30
77	86	90	7.5	60	>120	15
78	90	94	<3.75	7.5	>120	<3.75
79	92	95	<3.75	<3.75	>120	<3.75
80	54	50	<3.75	7.5	>120	7.5
81	40	42	<3.75	<3.75	>120	<3.75
82	67	84	<3.75	15	>120	7.5
83	77	72	<3.75	7.5	>120	<3.75
84	93	91	15	15	>120	7.5
85	83	80	15	7.5	>120	7.5
86	92	92	15	15	>120	7.5
87	95	94	15	15	>120	7.5
88	95	94	15	15	>120	7.5
89	92	90	<3.75	<3.75	>120	<3.75
90	54	33	7.5	15	>120	<3.75
91	89	95	30	30	>120	15
92	52	48	<3.75	15	>120	7.5

化合物 式号	纯度 [%]	纯度 [%]	MIC SA	MIC EC	MIC PA	MIC CA
	254 nm	280 nm				
93	40	39	<3.75	15	>120	7.5
94	65	80	<3.75	15	>120	7.5
95	82	83	15	30	>120	15
96	78	85	15	30	>120	15
97	31	26	7.5	15	>120	15
98	79	60	15	15	>120	15
99	93	90	15	15	>120	30
100	71	59	15	15	>120	15
101	87	78	7.5	7.5	>120	7.5
102	49	25	7.5	30	>120	15
103	89	89	15	60	>120	30
104	54	41	<3.75	7.5	>120	7.5
105	33	38	7.5	15	>120	7.5
106	65	75	<3.75	15	>120	15
107	80	82	7.5	15	>120	15
108	87	96	30	>120	>120	>120
109	87	87	15	60	>120	30
110	90	94	60	>120	>120	120
111	94	92	7.5	120	>120	60
112	87	90	15	120	>120	30
113	92	85	7.5	120	>120	30
114	41	28	15	>120	>120	30
115	93	96	7.5	>120	>120	120
116	58	46	7.5	60	>120	15
117	39	40	15	120	>120	30
118	54	70	7.5	60	>120	15
119	82	87	7.5	>120	>120	120
120	42	35	30	120	>120	30
121	87	90	30	>120	>120	>120

表2:

化合物 式号	纯度 [%]	纯度 [%]	MIC SA	MIC EC	MIC PA	MIC CA
	254 nm	280 nm				
122	78	87	30	>120	>120	120
123	68	73	120	>120	>120	>120
124	93	96	60	120	>120	60
125	93	93	120	>120	>120	120
126	87	86	120	>120	>120	120
127	65	69	60	>120	>120	60
128	46	52	120	>120	>120	120
129	58	69	120	>120	>120	120
130	82	83	120	>120	>120	>120
131	73	74	120	>120	>120	>120
132	88	90	60	>120	>120	>120
133	94	93	15	>120	>120	>120
134	100	89	7.5	>120	>120	120
135	92	91	60	120	>120	30
136	92	92	7.5	>120	>120	60
137	49	44	15	30	>120	15
138	41	41	30	60	>120	30
139	50	66	7.5	60	>120	30
140	100	80	15	>120	>120	120
141	74	71	120	>120	>120	>120
142	100	83	30	>120	>120	120
143	84	79	>120	>120	>120	120
144	62	54	60	>120	>120	120
145	43	39	>120	>120	>120	120
146	34	35	>120	>120	>120	120
147	61	73	60	>120	>120	120
148	72	70	120	>120	>120	>120

实施例 11: 琼脂吸收测试 CG128e

培养基: 酪蛋白/豆蛋白胨琼脂 (Merck)

\*沙氏 4% 葡萄糖琼脂 (Merck)

稀释液: 0.85% 无菌 NaCl 溶液

5 培养: 37℃ 培养 24 小时

\*28℃ 培养 3 天

测试液: 在合适溶剂中制备所有测试物质的 1% 母液并稀释成浓度从 1000ppm 至 10ppm 的系列稀释液。

## 试验原则:

10 取上述每种稀释液 0.3ml 与 15ml 液体培养基混合。在培养基凝固后, 将 10 $\mu$ l 稀释于 0.85% NaCl 溶液中的以下测试菌株微生物稀释液点涂在琼脂培养基上:

## 所用微生物:

金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	金黄色葡萄球菌 ATCC 9144
表皮葡萄球菌 ATCC 12228	干燥棒杆菌* ATCC 373
极小棒杆菌 ATCC 23348	疮疤棒杆菌(*) ATCC 6919
大肠杆菌 NCTC 8196	大肠杆菌 ATCC 10536
普通变形菌 ATCC 6896	肺炎杆菌 ATCC 4352
猪霍乱杆菌 ATCC 9184	铜绿假单胞菌 ATCC 15442
白色念珠菌 ATCC 10231	黑曲霉 ATCC 6275

15 将微板在 37℃ 培养 24 小时 (黑曲霉在 28℃ 培养 3 天), 然后在观察不到微生物的生长时 (对应于 MIC) 测量此刻试验物质的最大稀释度 (最小浓度)。

结果列于表 3 中。

表 3			
微生物	化合物的式号		
	(36)	(89)	(93)
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	120	7.5	3.75
金黄色葡萄球菌 ATCC 9144	120	7.5	3.75
表皮葡萄球菌 ATCC 12228	>120	120	3.75
干燥棒杆菌 ATCC* 373	60	3.75	1.88*
极小棒杆菌 ATCC 23348	30	3.75	1.88
疮疱棒杆菌 ATCC(*) 6919	60	3.75	3.75(*)
大肠杆菌 NCTC 8196	120	120	120
大肠杆菌 ATCC 10536	>120	>120	120
普通变形菌 ATCC 6890	>120	60	>120
肺炎杆菌 ATCC 4352	60**	>120	60
猪霍乱杆菌 ATCC 9184	>120	>120	120
铜绿假单胞菌 ATCC 15442	>120	>120	>120
白色念珠菌 ATCC 10231	>120	>120	>120
黑曲霉 ATCC 6275	>120	>120	>120

### 实施例 12: “杀菌活性” 悬浮液试验 CG 161/EN1040

#### 试验方法:

5 营养培养基:

用于制备试验细菌前期培养基的酪蛋白/豆蛋白胨培养液

试验微生物:

金黄色葡萄球菌 ATCC 6538

大肠杆菌 ATCC 10536

10 粘放线菌 ATCC 43146

步骤:

将试验物质溶于二甲亚砜(DMSO)中并在 120 $\mu$ g/ml 的浓度下测试。

将细菌在 CASO 培养液中培养过夜, 然后用 0.85% 氯化钠溶液调节至微生物量为 1-5 $\times$ 10<sup>5</sup> CFU/ml。

以每孔 8 $\mu$ l 将试验物质移液至微量滴定板上。

以每孔 192 $\mu$ l 将调节后的试验微生物悬浮液加入到测试物质中并混合。经过规定的接触时间后，将上述试验组混合，将等分部分取出并在合适的灭活培养基中将其稀释成 1: 10 的稀释度系列。

- 5 将试验板在 37 $^{\circ}$ C 培养 24 小时。然后基于试验组的浑浊度（光学密度）在 620nm 用微板读数器测量其生长。

基于系列稀释度的生长级值，测定以 10 的幂形式表示的微生物浓度的减小（log 值）

使用一个微量滴定板测量每种试验微生物。

- 10 所有试验物质均测试两次。

结果（log 减小）列于表 4 中：

微生物	接触时间	化合物式号			
		(93)	(93)	(89)	(89)
		0.12 %	120ppm	0.12 %	120ppm
金黄色葡萄球菌	5 分钟	>5	1.4		<1
金黄色葡萄球菌	30 分钟	>5	3.8		1.7
大肠杆菌	5 分钟	>5	>5		4.6
大肠杆菌	30 分钟	>5	>5		>5
粘放线菌	5 分钟	>5	2	4.9	3.9
粘放线菌	30 分钟	>5	4	>5	4.3

实施例 13: 在微量滴定板中测定最小抑制浓度 (MIC 值)

- 15 培养基与试验步骤与实施例 10 相同

所用试验微生物为：

金黄色葡萄球菌 ATCC 6538

大肠杆菌 ATCC 10536

粘放线菌 ATCC 43146

- 20 微生物试验结果列在表 5 中：

表5

化合物 式号	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm	MIC SA	MIC EC	MIC AV
149	91	89	120	>120	15
150	87	88	120	>120	60
151	88	86	120	>120	15
152	91	83	30	>120	15
153	89	85	120	>120	30
154	94	85	120	120	30
155	85	81	30	30	7.5
156	86	82	7.5	15	<3.75
157	62	63	15	>120	<3.75
158	86	92	>120	>120	7.5
159	89	91	120	>120	30
160	88	92	120	>120	15

化合物 式号	纯度 [%] 254 nm	纯度 [%] 280 nm	MIC SA	MIC EC	MIC AV
161	87	92	120	>120	30
162	67	88	120	>120	30
163	67	66	>120	>120	60
164	85	92	120	>120	30
165	81	92	>120	>120	30
166	68	75	>120	>120	30
167	92	89	120	120	15
168	72	73	>120	>120	15
169	87	83	>120	>120	30
170	77	85	>120	>120	15
171	86	81	120	>120	30
172	87	72	60	>120	15
173	69	67	60	60	15
174	66	87	120	>120	60
175	69	64	120	120	30
176	82	57	30	30	7.5
177	87	92	120	>120	30
178	77	69	120	120	30
179	77	85	120	120	30