

尼卡巴嗪的合成工艺改进

徐金雷^{1,2}, 赵梅仙¹, 麻红利^{1,2}, 王 峥^{1,2}, 梁景乐¹, 马佳颖¹

(1. 中牧实业股份有限公司, 北京 100095; 2. 湖北中牧安达药业有限公司, 湖北 武穴 435400)

摘要:以对硝基苯胺和三光气为原料, 合成了 4,4'-二硝基二苯基脲(DNC), 副产物氯化氢气体用冷甲醇吸收。以尿素和乙酰丙酮为原料, 在氯化氢甲醇溶液中合成了 2-羟基-4,6-二甲基嘧啶(HDP)。以 DNC 和 HDP 的甲醇溶液反应合成了抗球虫药尼卡巴嗪, 并用 ¹HNMR 对其结构进行了表征。对溶剂种类、反应温度和投料比等影响因素进行了优化。结果表明, 以二甲苯为溶剂, $n(\text{对硝基苯胺}) : n(\text{三光气}) = 6 : 1$ 时, 在 130 °C 下反应 15 h, DNC 的收率可达 94%; 以氯化氢甲醇溶液为溶剂, $n(\text{乙酰丙酮}) : n(\text{尿素}) = 1.0 : 1.1$, 回流下反应 5 h, HDP 的收率达 93%以上; 以甲醇为溶剂, $n(\text{DNC}) : n(\text{HDP}) = 1.0 : 1.1$, 室温反应 5 h, 尼卡巴嗪的总收率可达 93%。通过并联反应, 缩短了生产周期, 提高了产品质量的稳定性。

关键词: 尼卡巴嗪; 抗球虫药; 4,4'-二硝基二苯基脲; 2-羟基-4,6-二甲基嘧啶; 医药原料

中图分类号: O622; R914.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2019) 09-1891-05

Improvement of the Synthesis Process of Nicarbazine

XU Jin-lei^{1,2}, ZHAO Mei-xian¹, MA Hong-li^{1,2}, WANG Zheng^{1,2}, LIANG Jing-le¹, MA Jia-ying¹

(1. China Animal Husbandry Industry Co., Ltd., Beijing 100095, China; 2. Hubei Zhongmu Anda Pharmaceutical Co., Ltd., Wuxue 435400, Hubei, China)

Abstract: 4,4'-Dinitrocarbanilide (DNC) was synthesized by 4-nitroaniline and triphosgene, in which, by-product hydrogen chloride gas was absorbed by cold methanol, and then the produced hydrogen chloride-methanol solution was used as solvent for synthesizing 2-hydroxy-4,6-dimethylpyrimidine(HDP) prepared from urea and acetylacetone. Subsequently, coccidiostat nicarbazine was synthesized from DNC and HDP using methanol as solvent. Its structure was characterized by ¹HNMR. The factors that influenced the reaction such as solvent kind, reaction temperature and feed ratio were optimized. The results show that under the conditions of $n(4\text{-nitroaniline}) : n(\text{triphosgene}) = 6 : 1$, xylene as solvent, reaction temperature was 130 °C and reaction time 15 h, the yield of DNC was 94%. When the produced hydrogen chloride-methanol solution was used as solvent, molar ratio of acetylacetone to urea was 1.0 : 1.1, and reflux reaction time was 5 h, the yield of HDP was above 93%. When the molar ratio of DNC to HDP was 1.0 : 1.1, methanol was used as solvent, reaction time was 5 h and reaction temperature was room temperature, the total yield of nicarbazine could reach 93%. Meanwhile, the production cycle was shortened and the stability of product quality was improved through parallel reactions.

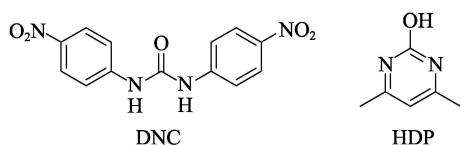
Key words: nicarbazine; coccidiostat; 4,4'-dinitrocarbanilide; 2-hydroxy-4,6-dimethylpyrimidine; drug materials

球虫病在动物中分布极广, 是当今集约化养鸡业中最常见的疾病之一, 尤其对雏鸡危害极大, 发病率和死亡率很高。抗球虫药物作为药物添加剂添加到饲料中^[1]用于防治养殖业中的球虫病。尼卡巴嗪(Nicarbazin)又名球虫净, 1955 年由美国 Merck 公

司开发^[2], 具有高效、无毒、性能稳定、抗药性小且耐药性发展极慢等优点, 至今仍然是最有效的抗球虫类饲料添加剂之一^[3-5]。

尼卡巴嗪是 4,4'-二硝基二苯基脲(DNC)与 2-羟基-4,6-二甲基嘧啶(HDP)等物质的量的复合物,

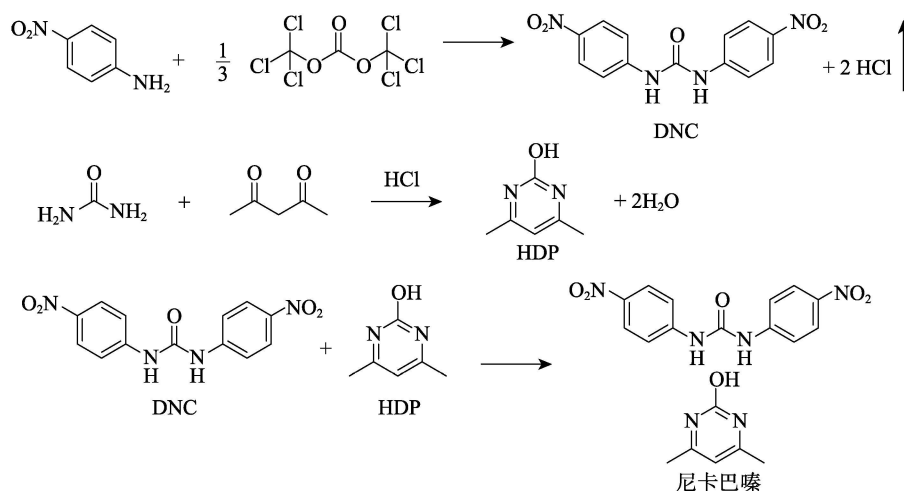
缩写为 DNC·HDP^[6]。尼卡巴嗪分子结构中主要起抗球虫作用的是 DNC, HDP 只起到辅助作用, 但是单独的 DNC 抗球虫作用较弱, 当 DNC 与 HDP 组成物质的量比 1 : 1 的分子复合物后抗球虫效果最好^[7]。尼卡巴嗪是一种典型的包合物, 其结构稳定性比化学键结合物质弱很多, 在溶解后的溶液中包合作用力消失, 以两种分子形式存在。DNC 和 HDP 的化学结构式如下。



目前, 尼卡巴嗪的合成方法基本可以归结为两大类: 第一类是分别制备 DNC 和 HDP, 然后在溶液中复合生成尼卡巴嗪。DNC 的合成方法较多, 其中, 以尿素为酰化试剂的工艺因尿素不活泼^[8-10], 需要较高的反应温度; 以苯胺为原料的工艺, 后续需要经过硝化的危险工艺; 以光气为甲酰化试剂的工艺中光气剧毒^[11]。因此, 对硝基苯胺和三光气是合成 DNC 最佳的原料选择^[12-13]。三光气在反应中会产生氯化氢, 专利^[13]使用有机碱为缚酸剂, 引入了盐酸盐杂质, 产生的氯化氢未能充分利用, 提高了成本。其他合成方法使用微波等技术^[14], 难以在大生产中使用。HDP 的第一类合成方法是以尿素和乙酰丙酮为原料, 收率在 70%~75%^[15-17]。中国专利^[18]使用无水氯化氢的醇溶液制得 HDP 的盐酸盐沉淀物, 经分离、干燥后溶于水, 用碱溶液游离制备 HDP·2H₂O。无水氯化氢的醇溶液价格昂贵, 中国专利^[19]采用浓硫酸代替无水氯化氢在醇溶液中制备 HDP 的硫酸盐, 再进一步制备 HDP·2H₂O, 该工艺

消耗大量浓硫酸, 而且过程中有产生醚的危险。第二类是一锅法^[8,12], 先制备 DNC, 然后在 DNC 存在的体系中加入尿素和乙酰丙酮以及催化剂盐酸, 生成 HDP 的同时与 DNC 复合成尼卡巴嗪。中国专利^[12]采用一锅法制备 HDP, 但反应最后仍需加入碱液中和和催化剂盐酸。同时一锅法合成尼卡巴嗪工艺存在以下弊端: 虽然 HDP 合成需要较高温度, 但是 HDP 和 DNC 复合不需要高温, 为了合成 HDP 而把全部的 DNC 都长时间持续加热, 是不经济的做法, 也给溶剂回收套用带来困难。而且研究表明, 当 HDP 以盐酸盐形式存在时, 是难以和 DNC 复合成尼卡巴嗪的, 所以用酸催化合成 HDP 的一锅法体系中, 需要后续加碱中和, 得到游离的 HDP 后方可与 DNC 复合, 酸性条件下长时间加热对于尼卡巴嗪的合成于事无补。

第一类路线分别制备 DNC 和 HDP, 优点是质量、工艺易于控制, 为并联反应, 有利于提高收率和产品质量, 缺点是工序长, 操作复杂。第二类一锅法路线操作简便, 但是产品质量不易控制, 反应时间长, 能耗高。目前, 尼卡巴嗪合成存在的问题主要是方法不经济、步骤复杂不合理、对原料来源考虑较少、中间产物得不到利用等, 工业化生产中这些问题都必须考虑。本文以三光气和对硝基苯胺为原料合成 DNC, 同时产生的氯化氢气体用甲醇吸收, 作为制备 HDP 的溶剂; 以乙酰丙酮和尿素为原料制备 HDP 盐酸盐, 无需分离, 直接加碱游离后和 DNC 复合制备尼卡巴嗪, 具有路线简单、经济性好, 适合工业化大生产等优点。合成路线如下所示。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

三光气、对硝基苯胺、尿素、乙酰丙酮、甲苯、

二甲苯、甲醇、氢氧化钠, AR, 国药集团化学试剂有限公司; GF254 硅胶板, 青岛海洋化工有限公司。

尼卡巴嗪对照品 (批号: H0330903, DNC 质量分数为 70.9%, HDP 质量分数为 29.1%), 中国兽医

药品监察所。

WRR 型熔点仪, 上海精科公司; JJ-1 型机械搅拌, 金坛市荣华仪器公司; Bruker Avance(300 MHz)核磁共振波谱仪(内标为 TMS, 溶剂为 DMSO- d_6), 瑞士 Bruker 公司; Agilent 1260 Infinity 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司。

1.2 方法

1.2.1 DNC 的合成

将四口瓶接上机械搅拌、温度计和冷凝器, 并在冷凝器上端接上导气管, 把导气管接入装有防倒吸装置的烧瓶中, 烧瓶中加入预先冷却到 10 °C 左右的甲醇, 吸收逸出的氯化氢。将 138 g (1.0 mol) 对硝基苯胺和 49.5 g (0.167 mol) 三光气加入到四口瓶中, 加入二甲苯 690 g, 并开动搅拌加热回流, 反应过程中产生的氯化氢导入 220 g 冷甲醇吸收, 产生的氯化氢甲醇溶液收集后用于 HDP 的合成。加热回流 15 h 后, 降温冷却到室温, 抽滤, 二甲苯洗涤, 干燥得到黄色粉末 DNC 141.9 g, 收率 94%, 熔点 309.5~313.0 °C (分解)(文献值^[8] 310~314 °C)。甲醇增重 33.5 g, 氯化氢气体回收率约为 92%。¹HNMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.69 (s, 2H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 4H)。

1.2.2 HDP 的合成

将制备的氯化氢甲醇溶液 253.5 g 加入到三口瓶中, 加入 51 g (0.51 mol) 乙酰丙酮和 33.6 g (0.56 mol) 尿素, 搅拌下加热回流 5 h, 反应完成后, 冷却, 加入质量分数 30% 的 NaOH 水溶液(约 100 g)调节 pH 为 9~10, 得到 HDP 溶液, 直接用于下一步反应。

1.2.3 尼卡巴嗪的合成

向制备的 HDP 甲醇溶液中加入第一步制备的 130 g (0.43 mol) DNC 固体, 补加甲醇 400 g, 室温下搅拌 5 h。反应完成后抽滤, 滤饼分别用甲醇、水洗涤, 干燥得到棕黄色粉末尼卡巴嗪 177.8 g。按照 2017 版《兽药质量标准》^[20]方法检测, 尼卡巴嗪中 $w(\text{DNC})=70.3\%$, $w(\text{HDP})=28.8\%$; 熔点 260.5~264.0 °C (分解)(文献值^[20] 260~265 °C); 收率为 93%。¹HNMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.59 (s, 1H), 9.65 (s, 2H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 6.12 (s, 1H), 2.17 (s, 6H)。

2 结果与讨论

2.1 DNC 的合成

2.1.1 溶剂的选择和反应温度优化

文献报道的溶剂有乙酸乙酯、甲苯、二甲苯、

二氯苯^[14]、乙酸丁酯^[15]、邻苯二甲酸二丁酯^[10]。考虑到溶剂回收套用, 其沸点必须是工厂蒸汽加热能够达到的温度, 所以本文尝试用乙酸乙酯、乙酸丁酯、氯苯、甲苯、二甲苯为溶剂。乙酸乙酯由于沸点太低反应难以进行完全, 乙酸丁酯会被生成的氯化氢气体分解, 产生副产物氨基甲酸酯而被弃用。氯苯、甲苯和二甲苯都取得了较好的结果, 甲苯和二甲苯由于毒性低、价格便宜、易于回收等优点, 更适合工业化生产。而且反应后的溶剂, 经简单纯化处理回收后可以多次重复使用。反应温度和溶剂对原料对硝基苯胺消耗完全时间的影响见表 1。

表 1 反应温度和溶剂种类对原料对硝基苯胺消耗完全时间的影响

Table 1 Influences of different temperature and solvents on the time of 4-nitroaniline consumption

	溶剂					
	乙酸乙酯	甲苯	甲苯	甲苯	二甲苯	二甲苯
温度/°C	80	100	110	120	130	140
反应时间/h	>40	35	25	18	15	11

如表 1 所示, 选择乙酸乙酯为溶剂, 反应温度只能达到 80 °C, 反应回流 40 h, TLC〔 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯})=1 : 1$ 〕监测仍然有较多的原料对硝基苯胺 ($R_f=0.55$) 没有反应。选择甲苯作溶剂, 反应体系温度能达到 120 °C, 选择二甲苯作溶剂, 反应温度可到 140 °C 以上。反应温度低于 120 °C 时, 体系中对硝基苯胺盐酸盐分解慢, 异氰酸酯无法结合产生 DNC; 但反应温度为 140 °C 时, 氯化氢气体逸出的速度太快, 存在一定的安全风险, 同时气体逸出速度太快也导致部分溶剂难以冷却下来, 被带到吸收的溶剂中损耗掉。综合考虑, 选择二甲苯为溶剂, 反应在 130 °C 为宜。

2.1.2 原料物料比优化

理论上三光气相当于三分子光气, 投料量为光气物质的量的 1/3, 为对硝基苯胺物质的量的 1/6。由于对硝基苯胺本身就能催化三光气分解, 无需再加入催化剂, 反应首先生成异氰酸酯, 异氰酸酯再和另一分子对硝基苯胺反应生成脲, 考虑到分解的光气可能挥发, 最初投入三光气为理论物质的量的 1.1 倍。在反应最终产品中检测出 3% 左右的 N -(4-硝基苯基)氨基甲酸甲酯副产物。可能的原因为, 生成异氰酸酯的反应较容易发生, 同时生成的氯化氢和游离的胺生成盐^[21], 只有铵盐被加热分解后, 才能和异氰酸酯反应生成脲, 所以过量的三光气会使产生的异氰酸酯过量, 因而残留到最后一步反应中, 与溶剂醇类反应产生 N -(4-硝基苯基)氨基甲酸甲酯^[22]。所以, 最终反应投料物质的量比为 $n(\text{三光气}) : n(\text{对硝}$

基苯胺)=1 : 6, 在此条件下生产的尼卡巴嗪中 *N*-(4-硝基苯基)氨基甲酸甲酯的 HPLC 含量低于 0.2%,

产品质量合格^[20,23]。反应机理如图 1 所示。

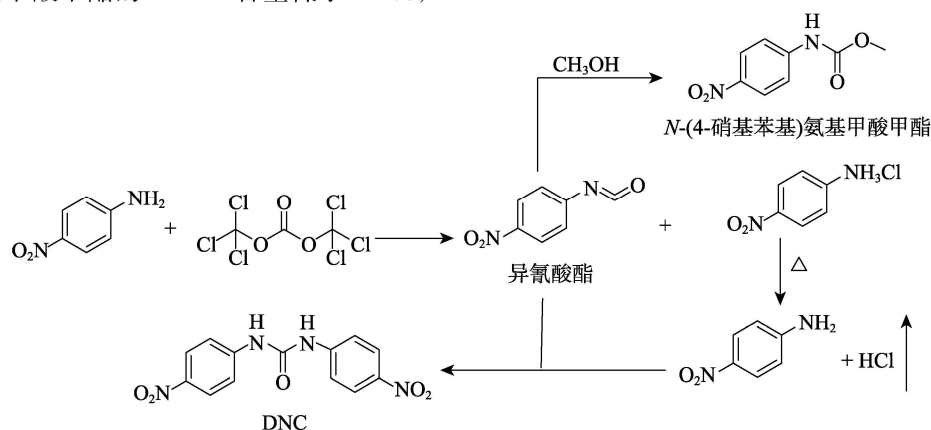


图 1 DNC 和副产物的生成机理

Fig. 1 Formation mechanism of DNC and by-product

2.2 HDP 的合成

专利^[18]报道,以无水氯化氢的醇溶液制备 HDP 比用盐酸催化^[16-17]能够获得更高的收率。虽然市售无水氯化氢的醇溶液价格昂贵,但如前所述,在制备 DNC 的过程中已经获得了无水氯化氢的甲醇溶液。以甲醇为吸收剂是考虑尼卡巴嗪的合成中也使用甲醇溶剂,制备的 HDP 可无需分离,直接用于下一步反应。与专利^[18]中物料配比不同的是,实际生产考虑到尿素的价格远低于乙酰丙酮,所以通过增加尿素的用量来提高乙酰丙酮的转化率。通过 TLC [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯)=3 : 1] 监控体系中乙酰丙酮 ($R_f=0.65$) 的浓度来确定反应完成时间。反应过程为回流条件,反应完成后降温到 5~10 °C,抽滤析出的固体,干燥后称重计算收率。HDP 合成条件优化结果见表 2。

表 2 HDP 合成条件优化

Table 2 Optimization of reaction conditions for the synthesis of HDP

实验编号	反应时间/h	<i>n</i> (乙酰丙酮) : <i>n</i> (尿素)	HDP 收率/%
1	7	1.0 : 1.0	89.0
2	6	1.0 : 1.1	93.5
3	5	1.0 : 1.1	93.0
4	4	1.0 : 1.1	92.0
5	5	1.0 : 1.2	94.0

注: 产品 HDP 以盐酸盐存在, 收率以乙酰丙酮反应的物质的量计算。

如表 2 所示, HDP 收率整体较高。考虑到母液甲醇仍然溶解少量产物, 表 2 中的实验编号 3 的反应条件已经能够让反应进行比较完全, 所以, 优化的 HDP 合成条件为: 以氯化氢甲醇溶液为溶剂, *n*(乙酰丙酮) : *n*(尿素)=1.0 : 1.1, 加热回流反应 5 h, HDP

的收率可达 93% 以上。

2.3 尼卡巴嗪的合成

尼卡巴嗪的国家标准为农业部 2017 年版的《兽药质量标准》^[20], 规定尼卡巴嗪原料药中 DNC 质量分数为 67.4%~73.0%, HDP 为 27.7%~30.0%, 两者的物质的量比为 0.92~1.08。由于 DNC 和尼卡巴嗪都不溶于甲醇, 通过对反应液取样、过滤、洗涤、烘干后, 按《兽药质量标准》方法分析 DNC 和 HDP 的含量。尼卡巴嗪的合成条件优化结果见表 3。

表 3 尼卡巴嗪合成条件优化

Table 3 Optimization of reaction conditions for the synthesis of nicarbazin

实验编号	反应时间/h	<i>n</i> (DNC) : <i>n</i> (HDP)	DNC 质量分数/%	HDP 质量分数/%
1	3	1.0 : 1.00	78.8	20.7
2	4	1.0 : 1.00	74.3	25.0
3	5	1.0 : 1.00	73.5	25.4
4	6	1.0 : 1.00	73.2	25.6
5	7	1.0 : 1.00	73.2	25.7
6	5	1.0 : 1.05	71.2	27.5
7	5	1.0 : 1.10	70.3	28.8
8	5	1.0 : 1.15	69.1	29.7
9	5	1.0 : 1.20	68.8	30.3

如表 3 所示, DNC 和 HDP 在室温下就能反应生成尼卡巴嗪, 复合的过程很容易, 5 h 内即可以充分反应。理论上两种组分的物质的量比为 1 : 1, 但由于 HDP 有一部分溶解在甲醇溶剂中, 形成复合-溶解平衡, 需要增加一部分 HDP 的投料量。实验表明, 当 *n*(DNC) : *n*(HDP)=1.0 : 1.1 时, 即可得到满足《兽药质量标准》规定的合格产品, 投料过量太多可能会导致 HDP 含量超过合格的上限。因此, 优

化的尼卡巴嗪合成条件为:以甲醇为溶剂, $n(\text{DNC}):n(\text{HDP})=1.0:1.1$,室温反应5 h,此条件下尼卡巴嗪的收率为93%,产品合格。

按照以上优化工艺条件,开展了连续工业化生产,每批对硝基苯胺投料为300 kg,连续5批放大生产的产品收率和检测结果见表4。

表4 工业化生产的尼卡巴嗪收率和检测结果

生产批次	尼卡巴嗪/kg	收率/%	HDP 质量分数/%	DNC 质量分数/%	熔点/℃
170913	430	92.87	28.35	71.10	262.2~264.4
170914	436	94.17	28.78	70.30	261.0~262.8
170915	441	95.25	29.10	69.55	260.5~262.5
170916	432	93.30	28.33	70.75	262.0~263.5
170917	428	92.44	28.25	71.30	263.2~264.6

如表4所示,5批大生产的平均收率达92%以上,产品符合《兽药质量标准》规定,和文献[8]中80%收率相比有较大提高。制备DNC和HDP的工艺方便进行监测,投料比和理论量接近,浪费少,所以产品中各组分的含量都得到有效控制,和一锅法相比产品质量更稳定。

3 结论

(1)以对硝基苯胺和三光气为原料合成了DNC,讨论了溶剂种类、温度、时间和投料比对反应的影响,优化了工艺,以二甲苯为溶剂, $n(\text{三光气}):n(\text{对硝基苯胺})=1:6$ 时,130℃下反应15 h,DNC收率为94%。

(2)以尿素和乙酰丙酮为原料,以DNC合成中收集的氯化氢甲醇溶液为溶剂合成了HDP,讨论了反应时间和投料比对收率的影响,优化了工艺,以氯化氢甲醇溶液为溶剂, $n(\text{乙酰丙酮}):n(\text{尿素})=1.0:1.1$,加热回流反应5 h,以92%以上的收率合成HDP。

(3)直接以HDP的甲醇溶液与DNC反应合成尼卡巴嗪,讨论了反应时间和投料比对收率的影响,在以甲醇为溶剂, $n(\text{DNC}):n(\text{HDP})=1.0:1.1$,室温反应5 h,以93%的收率合成了尼卡巴嗪。与一锅法相比,本文工艺能耗低,反应时间短。

综上,该工艺操作简便、收率高、三废少,适合工业化生产。

参考文献:

[1] Fu Tonglu (傅同禄). Current situation and market analysis of feed additives in China[J]. Fine Chemicals (精细化工), 1997, 14(1): 1-4.
[2] Cuckler A C, Malanga C M, Ott W H. The antiparasitic activity of nicarbazin[J]. Poultry Science, 1956, 35(1): 98-109.

[3] Zhang Yan (张延), Fu Xiaoming (付晓明). Preparation and application of nicarbazin, a coccidiostat[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug (中国兽药杂志), 1990, 24(4): 41-44.
[4] Jin Meirong (金美荣). A new high efficacy coccidiostat-Quichongjing (nicarbazin)[J]. Poultry Science (家禽科学), 1991, (1): 25-28.
[5] Hong Fen (洪芬), Wang Xueting (王学婷), Lin Shaocheng (林绍成). Analysis of clinical effects of several coccidiostat[J]. Livestock and Poultry Industry (畜牧业), 2016, (7): 13.
[6] Zhao Biqian (赵必迁). Chicken coccidiostat under the new situation of prevention and cure[J]. Poultry Science (家禽科学), 2018, (10): 31-35.
[7] Nie Yan (聂严), Chen Yanling (陈燕玲). Studies on the structure of nicarbazin I [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug (中国兽药杂志), 1998, 32(1): 13-15.
[8] Yin Binlie (殷斌烈), Chen Fen'er (陈芬儿), Liu Guigui (刘桂桂), et al. Study on the application and synthesis of nicarbazin [J]. Hubei Chemical Industry (湖北化工), 1991, (1): 21-24.
[9] Peng Yaowu (彭要武), Tian Wenjing (田文敬), Zhu Zhengyu (朱正宇). Preparation method of nicarbazin midbody 4, 4'-binitro sym-diphenylurea: CN101914042A[P]. 2010-12-15.
[10] Wang Daoquan (王道全), Zhang Tao (张涛), Chen Fuheng (陈馥衡), et al. Process of direct synthesis of 4, 4'-dinitro-diphenyl urea: CN1033179A[P]. 1989-05-31.
[11] Jin Meirong (金美荣). Preparation method of 4, 4'-dinitrosym-diphenylurea: CN1075139A[P]. 1993-08-11.
[12] Yuan Baoqing (袁宝青), Wang Jianfang (王建芳), Wang Shuhuai (王树槐), et al. Method for preparing nicarbazin through one-pot process: CN103288683A[P]. 2013-09-11.
[13] Wang Daoquan (王道全), Liang Xiaomei (梁晓梅), Wu Jingping (吴景平). Process for preparing 4, 4'-dinitro diphenyl urea: CN1463965A [P]. 2003-12-31.
[14] Li Z, Wang Z Y, Zhu W, et al. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -KI-Catalyzed, environmentally friendly synthesis of N, N' -disubstituted ureas in water under microwave irradiation[J]. Synthetic Communications, 2005, 35(17): 2325-2331.
[15] Hale W. The constitution of acetylaceton-urea[J]. Journal of the American Chemical Society, 1914, 36(1): 104-115.
[16] Kosolapoff G, Roy C. Synthesis of some pyrimidylphosphonates[J]. Journal of Organic Chemistry, 1961, 26(6): 1895-1898.
[17] Vlád G, Horváth I. Improved synthesis of 2, 2'-bipyrimidine[J]. Journal of Organic Chemistry, 2002, 67(18): 6550-6552.
[18] Zheng Zhizhan (郑之詹), Zhang Yan (张延), Fu Xiaoming (付晓明). Production of 2-hydroxy-4, 6-dimethyl pyrimidine: CN1042351A [P]. 1990-05-23.
[19] Xu Tianhua (徐天华), Shi Zuding (施祖定), Chen Guicai (陈贵才). Method for synthesizing 2-hydroxy-4, 6-dimethylpyrimidine: CN101279949A [P]. 2008-10-08.
[20] Chinese Committee of Pharmacopoeia for Animal (中国兽药典委员会). Quality Criteria of Veterinary Drug (兽药质量标准): Chemical Drug Volume[M]. Beijing: China Agriculture Press (中国农业出版社), 2017: 63-64.
[21] Ji Bao (季宝), Zhai Xianming (翟现明), Xu Yi (许毅). The reaction mechanisms and application of triphosgene [J]. Sci-tech Information Development & Economy (科技情报开发与经济), 2009, 19(10): 136-137.
[22] Rao B, Venkateswarlu T, Rao P, et al. A convenient preparation of 4-(*t*-butoxycarbonylamino)aniline[J]. Organic Preparations and Procedures International, 2001, 33(6): 621-623.
[23] Chinese Committee of Pharmacopoeia for Animal (中国兽药典委员会). The Animals Pharmacopoeia of Peoples Republic of China (中华人民共和国兽药典). The First Volume, 2015 Edition[M]. Beijing: China Agriculture Press (中国农业出版社), 2016: 附录 320.