



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 772**

51 Int. Cl.:
A61L 2/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04766240 .8**

96 Fecha de presentación : **16.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1648524**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Uso de 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas sustituidas o quinazolinas como agentes antimicrobianos.**

30 Prioridad: **25.07.2003 EP 03102296**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2009

73 Titular/es: **Ciba Holding Inc.**
Klybeckstrasse 141
4057 Basel, CH

72 Inventor/es: **Marquis-Bienewald, Sophie;**
Hölzl, Werner;
Preuss, Andrea y
Mehlin, Andreas

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 320 772 T3

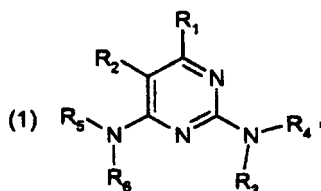
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas sustituidas o quinazolininas como agentes antimicrobianos.

5 La presente invención, se refiere al uso de 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas sustituidas en el tratamiento antimicrobiano de plásticos.

La presente invención, se refiere al uso de 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas de la fórmula



20 en donde,

25 R_1 , es alquilo C_1-C_{12} ó arilo C_8-C_{10} ;

R_2 , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_{12} ;

R_3 y R_5 son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ;

30 R_4 , es alquilo C_1-C_{20} , fenilo insustituído, arilo C_6-C_{10} , de una forma preferible, arilo C_7-C_{10} , arilo C_6-C_{10} -alquilo C_1-C_6 , hidróxi-alquilo C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , mono-alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ ó $(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$;

35 R_6 , es alquilo C_1-C_{20} , arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} -alquilo- C_1-C_6 , hidróxi-alquilo C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 -alquilo- C_1-C_6 , mono-alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ ó $(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$, ó

R_3 y R_4 y/o R_5 y R_6 , conjuntamente, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametilamina, ó morfolina;

40 en el tratamiento antimicrobiano de plásticos.

Alquilo C_1-C_{20} , es alquilo de cadena lineal o ramificado, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, amilo, isoamilo ó tert.-amilo, hexilo, isohexilo, heptilo, heptilo, octilo, isooctilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo ó eicodécilo.

Alquilo C_1-C_{12} , es alquilo de cadena lineal o ramificado, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, amilo, isoamilo ó tert.-amilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, isooctilo, nonilo, decilo, undecilo ó dodecilo.

50 Alquilo C_1-C_8 , es alquilo de cadena lineal o ramificado, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, amilo, isoamilo ó tert.-amilo, isohexilo, hexilo, heptilo, octilo ó isooctilo.

Alquilo C_1-C_4 , es alquilo de cadena lineal o ramificado, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo ó tert.-butilo.

Alquilo C_3-C_8 , es alquilo de cadena lineal o ramificado, como por ejemplo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, amilo, isoamilo ó tert.-amilo, isohexilo, hexilo, heptilo, octilo ó isooctilo, especialmente, hexilo.

60 Arilo C_6-C_{10} , significa naftilo y, especialmente, fenilo. Los radicales arilo C_6-C_{10} , pueden encontrarse sustituidos, o pueden portar uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, idénticos o diferentes, los cuales pueden encontrarse en cualquier posición o posiciones deseadas. Los ejemplos de tales tipos de sustituyentes, son alquilo C_1-C_4 , halógeno, hidróxido, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C_1-C_4 , aminocarbonilo, amino, alquilamino C_1-C_4 , di-alquilamino C_1-C_4 y alquilcarbonilamino C_1-C_4 .

65

ES 2 320 772 T3

Se da una especial preferencia, a los compuestos de la fórmula (1), en donde

R₁, es alquilo C₁-C₈ ó fenilo;

5

o a compuestos de la fórmula (1), en donde,

R₂, es hidrógeno ó alquilo C₃-C₈;

10

o a compuestos de la fórmula (1), en donde,

R₃ y R₅ son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

15

o a compuestos de la fórmula (1), en donde,

R₄, es alquilo C₁-C₁₂, fenilo insustituido, arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{OH}$ ó $(\text{CH})_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{NH}_2$; y

20

R₆, es alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{OH}$ ó $(\text{CH})_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{NH}_2$,

25

o a compuestos de la fórmula (1), en donde,

R₃ y R₄ y/o R₅ y R₆, conjuntamente, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina, ó morfolina;

30

Se da una especial preferencia, a los compuestos de la fórmula (1), en donde

R₁, es alquilo C₁-C₈ ó fenilo;

35

R₂, es hidrógeno ó hexilo, ó R₁ y R₂, conjuntamente, forman un radical de la fórmula (1a), en donde,

R', es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ ó alcoxi C₁-C₃, y

40

R'', es alquilo C₁-C₃ ó alcoxi C₁-C₃,

R₃ y R₅ son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

45

o a compuestos de la fórmula (1), en donde,

R₄, es alquilo C₁-C₁₂, fenilo insustituido, arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{OH}$ ó $(\text{CH})_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{NH}_2$; y

50

R₆, es alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{OH}$ ó $(\text{CH})_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1,2}-\text{NH}_2$, ó

R₃ y R₄ conjuntamente, y R₅ y R₆, conjuntamente, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina, ó morfolina;

55

Se utilizan, especialmente, compuestos de la fórmula (1), en donde, R₃ y R₅, y R₄ y R₆, tienen los mismos significados.

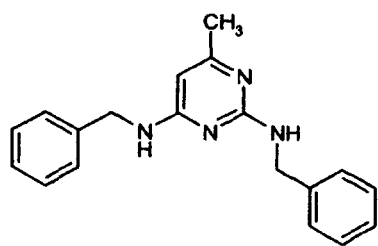
60

65

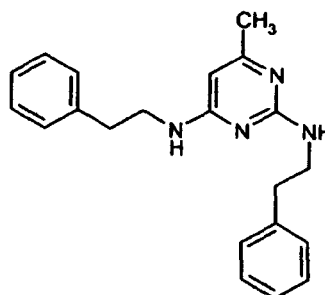
ES 2 320 772 T3

Se prefieren especialmente, aquéllos compuestos de las siguientes fórmulas

5



10

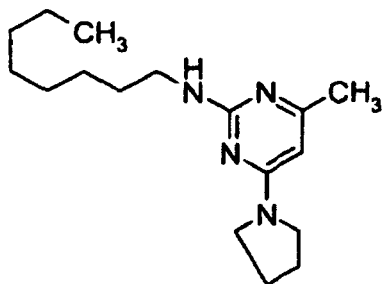


y

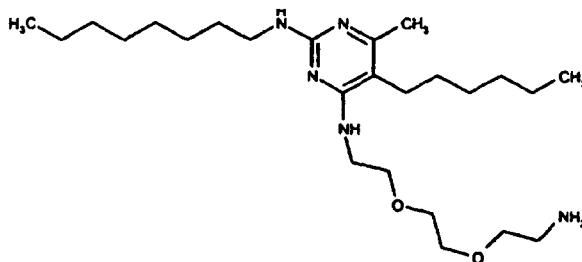
15

y

20



25



30

y

35

Los ejemplos de compuestos utilizados en concordancia con la presente invención, se encuentran recopilados en la Tabla 1.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

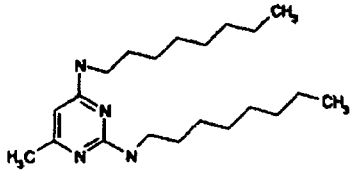
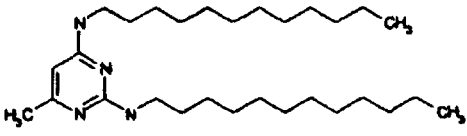
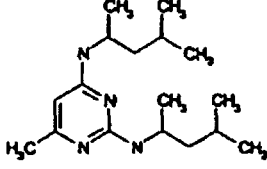
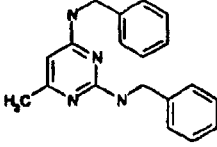
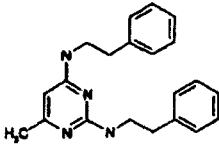
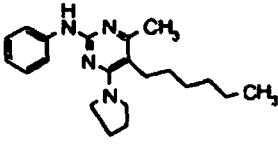
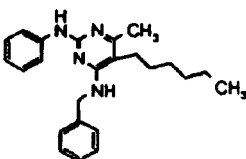
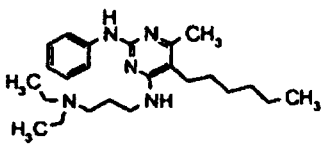
55

60

65

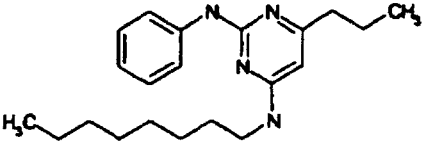
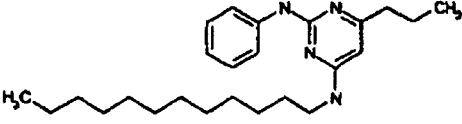
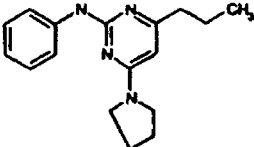
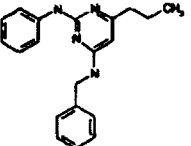
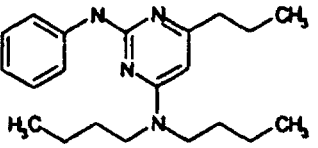
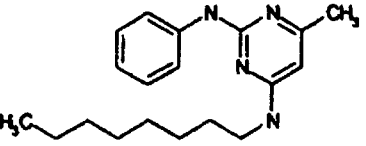
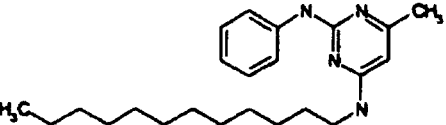
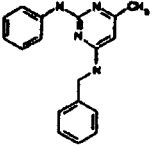
ES 2 320 772 T3

TABLA 1

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY5		349	98 (GC)	
PY6		461	35 (GC)	
PY7		292	100 (GC)	
PY8		304	100 (GC)	
PY9		332	100 (GC)	
PY10		339		97 (LC)
PY11		375		50 (OC)
PY12		398		70 (LC)

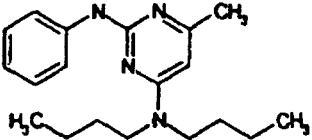
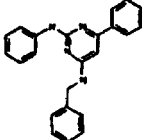
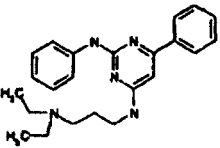
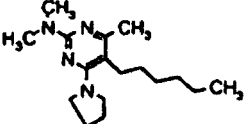
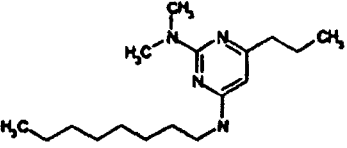
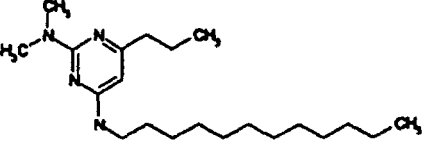
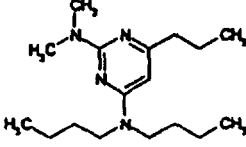
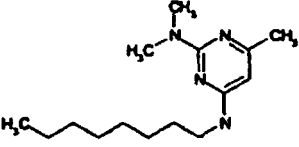
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY13		341		94 (LC)
PY14		397		90 (LC)
PY15		282		96 (LC)
PY16		318		82 (LC)
PY17		341		60 (LC)
PY18		312		98 (LC)
PY19		369		84 (LC)
PY20		290		97 (LC)

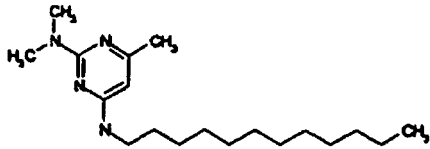
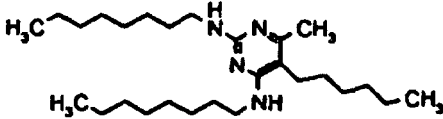
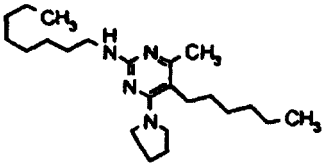
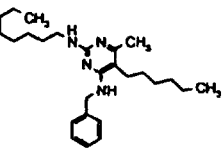
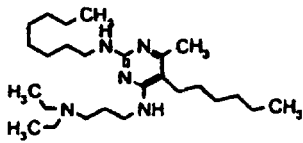
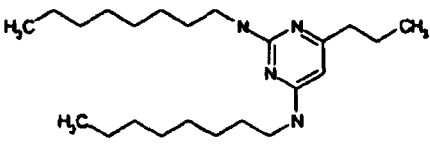
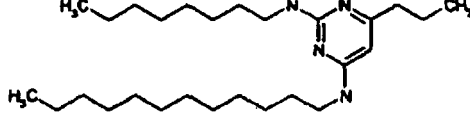
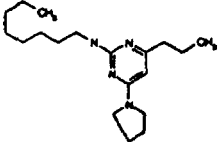
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY21		312		85 (LC)
PY22		352		89 (LC)
PY23		376		96/LC)
PY24		290		99 (LC)
PY25		292		82 (LC)
PY26		349		88 (LC)
PY27		292		93 (LC)
PY28		264		77 (LC)

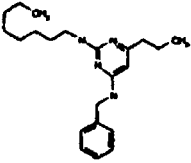
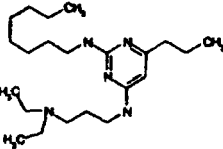
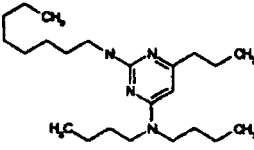
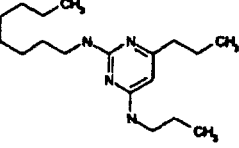
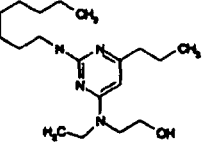
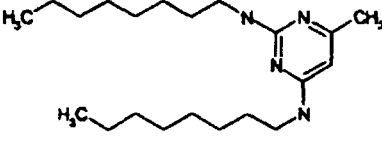
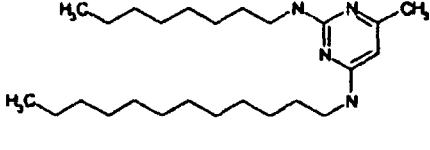
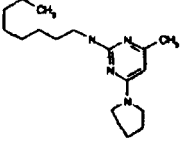
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY29		321		93 (LC)
PY30		433		68
PY31		375		97
PY32		411		26
PY33		434		58
PY34		377		84
PY35		433		77
PY36		319		39

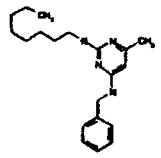
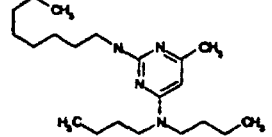
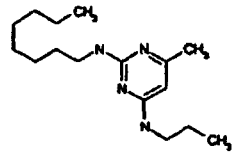
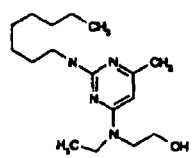
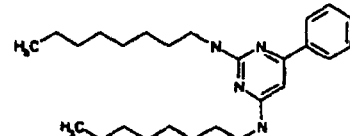
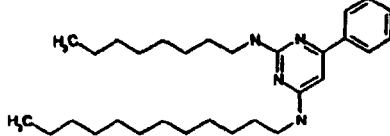
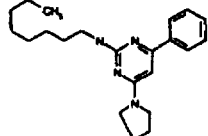
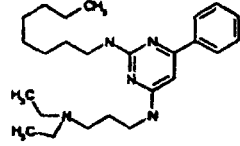
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY37		355		77
PY38		378		73
PY39		377		65
PY40		306		32
PY41		337		91
PY42		349		90
PY43		405		83
PY44		290		99

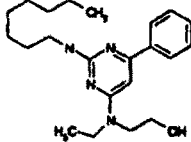
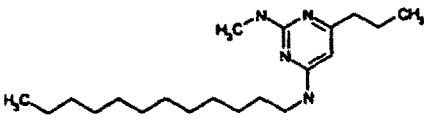
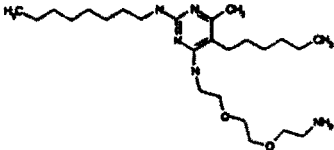
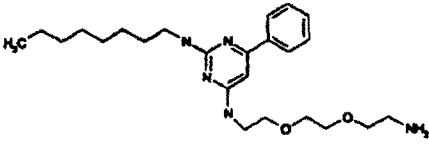
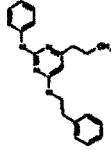
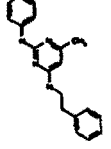
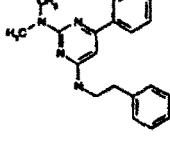
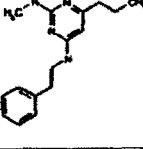
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY45		326		51
PY46		349		72
PY47		278		55
PY48		308		90
PY49		411		87
PY50		497		90
PY51		353		97
PY52		412		94

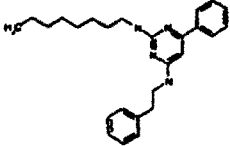
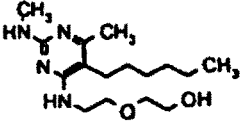
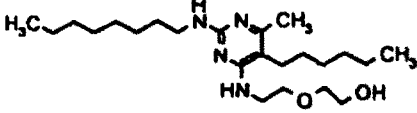
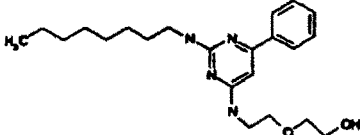
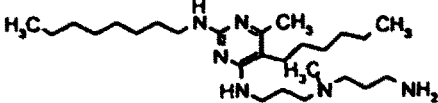
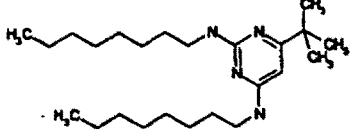
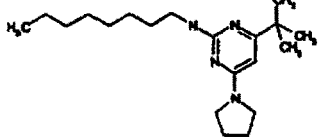
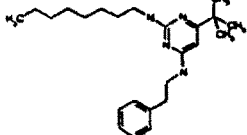
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY53		371		57
PY54		335		85
PY55		452		49
PY56		430		40
PY57		332		70
PY58		304		78
PY59		318		65
PY60		284		48

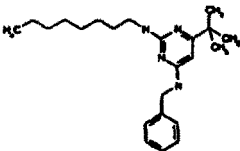
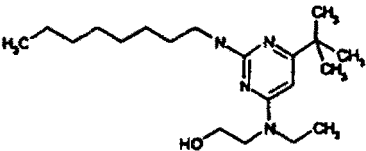
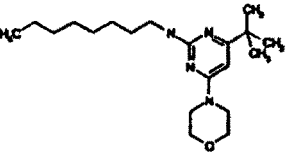
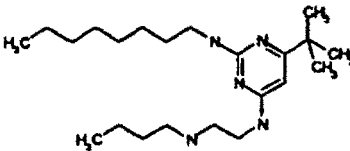
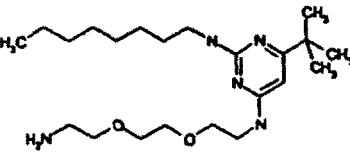
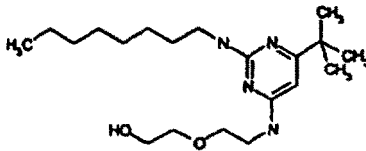
ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

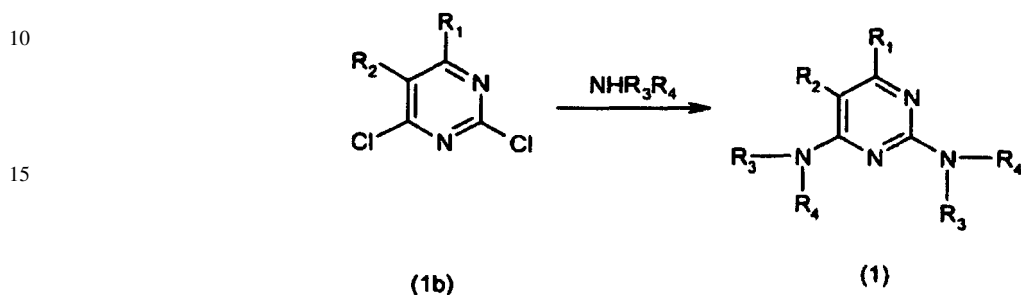
Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY61		403		74
PY62		310		78
PY63		409		61
PY64		387		56
PY65		449		28
PY66		391		93
PY67		333		90
PY68		383		90

ES 2 320 772 T3

TABLA 1 (continuación)

Compuesto de fórmula	Estructura	Masa	Pureza GC (%)	Pureza LC (%)
PY69		369		75
PY70		351		94
PY71		349		91
PY72		378		87
PY73		410		48
PY74		367		92

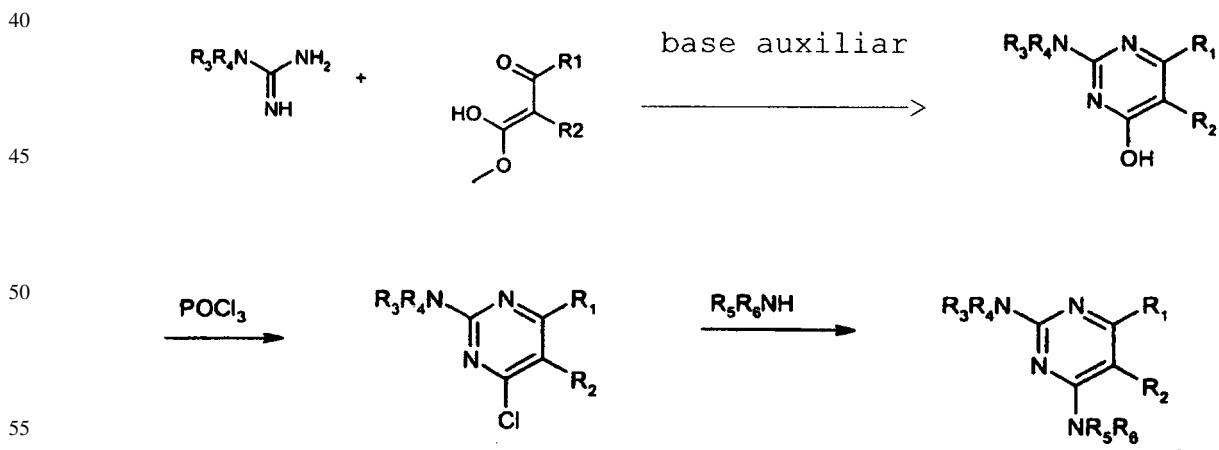
Los compuestos utilizados en concordancia con la presente invención, se preparan según procedimientos conocidos *per se*. Las 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas sustituidas, se obtienen procediendo a hacer reaccionar el correspondiente compuesto de dicloropirimidina (fórmula 1b), con una amina primaria o secundaria, en dependencia de los significados de los radicales R₃ y R₅, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, DMF, dioxano, tolueno, xileno, etanol o butanol, y una base auxiliar, como por ejemplo, trietilamina, DIEA, carbonato sódico, carbonato potásico, etc., o utilizando un exceso del compuesto de amina, durante un transcurso de tiempo de 1 a 24 horas, a una temperatura de 140 - 150°C. La reacción, tiene lugar en concordancia con el siguiente esquema (I):



o bien,

25 los compuestos utilizados en concordancia con la presente invención, se preparan procediendo a condensar un compuesto de guanidina con un β-ceto-éster apropiado, utilizando una base auxiliar, como por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, etanolato sódico, metanolato sódico ó tert.-butanolato potásico en un disolvente apropiado, como por ejemplo, metanol, etanol, butanol, tert.-butanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, tolueno o xileno, durante un transcurso de tiempo de 1 hora a 24 horas, a una temperatura de 40 a 150°C. La 2-alquilamino-4-hidroxi-pirimidina resultante, se convierte, a continuación, en la correspondiente compuesto de 2-alquilamino-4-cloro-pirimidina, en concordancia con procedimientos de costumbre, por mediación de oxiclورو de fósforo.

30 Las 2,4-alquilaminopirimidinas sustituidas, se obtienen procediendo a hacer reaccionar el compuesto de 2-alquilamino-4-cloro-pirimidina, con una amina primaria o secundaria (R₅R₆NH), en un disolvente apropiado, como por ejemplo, metanol, etanol, butanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, tolueno o xileno, y una base auxiliar, como por ejemplo, DIEA, carbonato sódico, carbonato potásico, o un exceso de amina, durante un transcurso de tiempo de 1 a 24 horas, a una temperatura de 40 a 150°C. La reacción, tiene lugar en concordancia con el siguiente esquema (II)

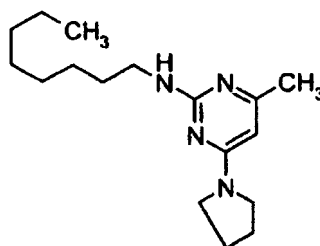


60 Las 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas utilizadas en concordancia con la presente invención, exhiben una pronunciada acción antimicrobiana, especialmente, contra las bacterias patogénicas gran-positivas y gram-negativas.

65 Las 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas en concordancia con la invención, son también apropiadas para el tratamiento de plásticos, especialmente, para impartir propiedades antimicrobianas a los plásticos, o para preservar los plásticos, como por ejemplo, polietileno, polipropileno, poliuretano, poliéster, poliamida, policarbonato, látex, etc. Los sectores de utilización para ello son, por ejemplo, recubrimientos de suelos, recubrimientos de plásticos, contenedores de plástico y materiales de envasado; utensilios de cocina y de baño (como por ejemplo, cepillos, cortinas de ducha; esponjas, esteras de baño), látex, materiales de filtro (filtros de aire y de agua), artículos de plástico utilizados en el sector de la medicina, como por ejemplo, materiales de vendaje, jeringas, catheters, los denominados "dispositivos médicos", guantes y colchones.

ES 2 320 772 T3

Un objeto adicional de la presente invención, es el nuevo compuesto de la fórmula



Algunas 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas utilizadas en concordancia con la presente invención, son conocidas. Para estas pirimidinas, el uso específico de la presente invención, no se revela.

D. Gosh, J. Indian Chem. Soc. Col. LVIII, Mayo de 1981, páginas 512 - 513, da a conocer nueve 2,4-bis(arilamino)-6-metil-pirimidinas, las cuales se han sometido a test de ensayo, como agentes antimicrobianos.

Se ha encontrado que, los derivados de 2,4-bis(p-cloroanilino)- y 2,5(p-bromoanilino)pirimidina, poseen una actividad significante.

K.M. Ghoneim *et al.*, J. Indian Chem. Soc., Vol. LXIII, Octubre de 1986, páginas 914 - 917, dan a conocer derivados de 6-metilpirimidina 2,4-disustituidos, y su actividad antimicrobiana. Los compuestos que tienen una moderada actividad, se encuentran fuera del ámbito de la presente invención.

Las solicitudes de patente alemanas DE-A-24 03 165 y DE-A-37 17 480, dan a conocer derivados de 2,4-diamino-6-metilpirimidina, que muestran una actividad microbicida, herbicida o fungicida contra cultivos.

La solicitud de patente estadounidense US-A-2 674 598, da a conocer derivados de 2-amino-4-alquilamino-6-metilpirimidina, como agentes contra la tuberculosis.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran, pero no limitan, la presente invención.

Ejemplos de implementación

Ejemplo 1

Preparación de la N,N'-bis(2,4-dioctilamino)-6-metil-pirimidina (PY5)

Se procede a calentar 8,15 g de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (50 mmol) con 19,39 g de octilamina (150 mmol) y 20,73 g de carbonato potásico (150 mmol) en 20 ml de dioxano, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a una temperatura de 100°C. Después del enfriado, el producto, se extrae con 300 ml de acetato de etilo y se lava con 0,5 mol/litro de solución de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. El producto, se concentra al vacío y, a continuación, se destila octilamina, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 140°C, bajo la acción de vacío, mediante válvula corrediza rotatoria. Se obtienen 12,95 g de N,N'-bis(2,4-dioctilamino)-6-metilpirimidina (37,15 mmol, 74,3% del valor teórico). A continuación, el producto se analiza mediante NMR, HPLC-MS, GC y HPLC.

GC: 98% área

M+1 = 349

NMR(¹H en DMSO): 0,85, t, 6H; 1,25, m, 20H; 1,5, m, 4H; 2, s, 3H; 4,2m, 4H; 5,5, s, 1H; 6,2, s, 1H; 6,6; s, 1H.

Ejemplo 2

Preparación de la N,N'-bis(2,4-dibencilamino)-6-metil-pirimidina (PY5)

Se procede a calentar 8,15 g de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (50 mmol) con 16 g de bencilamina (150 mmol) y 20,73 g de carbonato potásico (150 mmol) en 20 ml de dioxano, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a una temperatura de 100°C. Después del enfriado, el producto, se extrae con 300 ml de acetato de etilo y se lava con 0,5 mol/litro de solución de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. El producto, se concentra al vacío y, a continuación, se destila bencilamina, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 105 a 120°C,

ES 2 320 772 T3

bajo la acción de vacío, mediante válvula corrediza rotatoria y, el producto, se recrystaliza en isopropanol. Se obtiene N,N'-bis(2,4-dibencilamino)-6-metilpirimidina, con un rendimiento productivo de un 76%.

Pureza: GC 100%

NMR(¹H en DMSO, ppm): 2, s, 3H, 4,45, m, 4H; 5,6, s, 1H; 6,95, s, 1H; 7,25, m, 11H.

Ejemplo 3

Preparación de la N,N'-bis(2,4-difeniletilamino)-6-metilpirimidina (PY5)

Se procede a calentar 8,15 g de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina (50 mmol) con 18,17 g de feniletilamina (150 mmol) y 20,73 g de carbonato potásico (150 mmol) en 20 ml de dioxano, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a una temperatura de 100°C. Después del enfriado, el producto, se extrae con 300 ml de acetato de etilo y se lava con 0,5 mol/litro de solución de hidróxido sódico y solución saturada de cloruro sódico. El producto, se concentra al vacío y, a continuación, se destila feniletilamina, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 150°C, bajo la acción de vacío, mediante válvula corrediza rotatoria y, el producto, se recrystaliza en isopropanol. Se obtiene N,N'-bis(2,4-difeniletilamino)-6-metilpirimidina, con un rendimiento productivo de un 98%.

Pureza: GC 100% HPLC 98%

NMR(¹H en DMSO, ppm): 2, s, 3H; 2,9, t, 4H; 3,45, m, 4H; 5,6, s, 1H; 6,45, s, 1H; 7,25, m, 10H.

Ejemplo 4

Preparación de la 4-hidroxi-2-fenilpirimidina

Se procede a hacer reaccionar 7 g (20 mmol) de carbonato de fenilguanidina en 5 ml de etanol absoluto, con 27,2 g (80 mmol) de una solución de etanolato sódico al 20%, y se añade a esta mezcla de reacción 11,5 g de acetato de etilbonzoilo (59,8 mmol), por procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 75°C. La masa en reacción, se agita, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, a una temperatura de 70°C y, después del enfriado, se extrae con 50 ml de diclorometano, y se lava tres veces con 40 ml de agua/3 ml de ácido acético. La fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se obtienen, de este modo, 5,86 g, 55,7% del valor teórico) de 4-hidroxi-2-fenilamino-5-fenilpirimidina.

NMR(¹H en DMSO, ppm): 6,45 s, 1H; 7,05, t, 1H; 7,4, t, 2H; 7,5, m, 3H; 7,75, d, 2H; 8, m, 2H, 9, s, 1H; 11,05, s, 1H.

Ejemplo 5

Preparación de la 4-cloro-2-fenilamino-6-fenilpirimidina

Se procede a hacer reaccionar 2 g (7,6 mmol) en 10 ml de tolueno, con 3,5 g de oxiclóruo de fósforo. La masa de reacción, se calienta a una temperatura de 80°C y, a ésta, se le añaden 1,53 g de trietilamina (15,1 mmol), por procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 20 minutos. Después de un transcurso de tiempo de reacción de 2 horas, a una temperatura de 80°C, la masa, se enfría en un baño de hielo y se añaden, a ésta, 28 ml de una solución 4M de hidróxido sódico. La fase acuosa, se extrae tres veces con acetato de etilo.

Después de la concentración de la fase orgánica mediante evaporación, se obtienen 2,12 g (99,1% del valor teórico) de 4-cloro-fenil-amino-6-fenilpirimidina.

NMR(¹H en DMSO, ppm): 7, t, 1H; 7,3, t, 2H; 7,55, m, 4H; 7,8, d, 2H; 8,2 m, 2H; 10,05, s, 1H.

Ejemplo 6

Reacción de la 4-cloro-2-fenilamino-6-fenilpirimidina con aminos

Las reacciones, se llevan a cabo en paralelo, automáticamente.

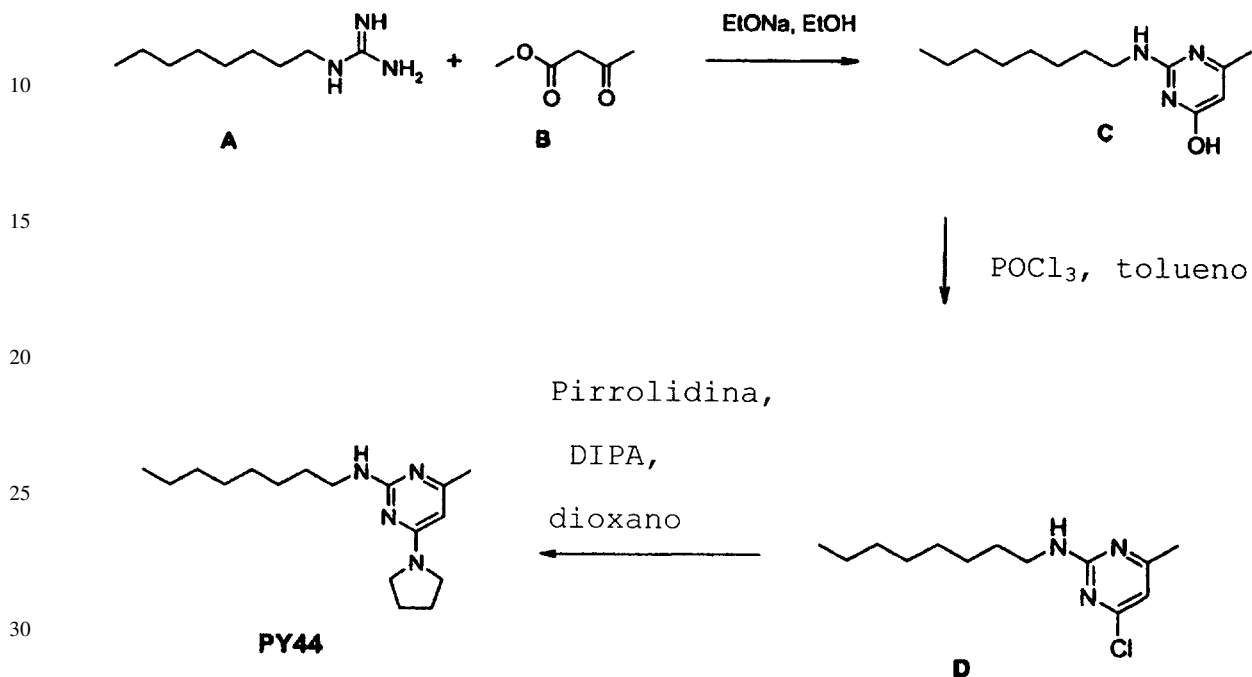
Se procede a disolver 56,3 mg de 4-cloro-2-fenilamino-6-fenilpirimidina (0,2 mmol) en 0,5 ml de dioxano. Se añade, a esta solución, 38,7 mg de diisopropilamina (0,3 mmol) y 3 mmol de amina y, la mezcla de reacción, se calienta a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 21 horas. Después del enfriado, la masa, se extrae con 2 ml de diclorometano y se lava tres veces con 1,125 ml de ácido acético (13% en agua) y 1,2 ml de solución de hidróxido sódico.

ES 2 320 772 T3

Las fases orgánicas, se secan y se liofilizan.

Los compuestos (PY10) – (PY29) (véase la Tabla 1), se preparan en concordancia con este procedimiento. Éstos se analizaron mediante LC-MS.

5



15

20

25

30

35 Ejemplo 7

Preparación del compuesto de la fórmula C

Se procede a hacer reaccionar 34,65 g de acetato de octilguanidina A (0,15 mol) en 30 ml de etanol, con 102 g de una solución de etanolato sódico en etanol al 20% (0,3 mol). La mezcla de reacción, se calienta a una temperatura de 75°C y se añaden, a ésta, 26,15 g de acetato de metilo B (0,22 mol) en etanol, en un transcurso de tiempo de una hora y, la mezcla, se agita durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después del enfriado, la masa de reacción, se diluye con diclorometano y se lava tres veces con agua/ácido acético, y dos veces con solución de hidróxido sódico. Las fases acuosas alcalinas, se ajustan a un valor pH de 6, con ácido acético, y se extraen con diclorometano, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación. Se obtienen 30,74 g del compuesto C (87% del valor teórico).

45

Pureza en HPLC: 99%

50

NMR (en DC₂Cl₂ en ppm): 0,9, t, 3H; 1,3 m, 10H; 1,6, qt, 2H; 2,2, s, 3H; 3,35, m, 2H; 5,6, s, 1H; 6,7, s, 1H.

Ejemplo 8

Preparación del compuesto de la fórmula D

Se procede a hacer reaccionar 18,96 g (0,08 mol) del compuesto de la fórmula C en 60 ml de tolueno, con 36,85 g de oxicloruro de fósforo. La masa en reacción, se calienta a una temperatura de 80°C. Después de un tiempo de reacción de 2 horas, a 80°C, la masa, se enfría en un baño de hielo y, a ésta, se le añade, por procedimiento de goteo, una solución de hidróxido sódico 4M. La fase acuosa, se extrae tres veces con tolueno. Después la concentración de la fase orgánica mediante evaporación, se obtienen 20,04 g (98% del valor teórico) del compuesto de la fórmula D.

60

Pureza en GC: 100%

65

NMR (en DC₂Cl₂ en ppm): 0,8, t, 3H; 1,3 m, 10H; 1,55, qt, 2H; 2,2, s, 3H; 3,3, q, 2H; 5,25, s, 1H; 6,35, s, 1H.

ES 2 320 772 T3

Ejemplo 11

Preparación del compuesto de la fórmula G

5 Se procede a hacer reaccionar 13,16 g (0,041 mol) de un compuesto de la fórmula F, en 40 ml de tolueno, con 18,89 g de oxiclورو de fósforo. La masa de reacción, se calienta a una temperatura de 80°C. Después de un tiempo de reacción de 2 horas, a una temperatura de 80°C, la masa, se enfría en un baño de hielo, y se añade, a ésta, una solución de hidróxido sódico 4M, por procedimiento de goteo. La fase acuosa, se extrae tres veces con tolueno. Después de la concentración de la fase orgánica mediante evaporación, se obtienen 13,65 g (98% del valor teórico) del compuesto de la fórmula G.

Pureza en GC: 100%

15 NMR (en DC₂Cl₂ en ppm): 0,9, m, 6H, 1,3, m, 18H; 1,5, m, 2H; 2,4, s, 3H; 2,6, t, 2H; 3,4, 2q, 2H; 5,6, s, 1H.

Ejemplo 12

Preparación del compuesto de la fórmula PY55

20 Se procede a agitar 11,88 g del compuesto G (0,035 mol) con 51,87 g de 1,8-diamino-3,6-dioxaoctano (0,35 mol) y 6,77 g de diisopropilamina (0,0525 mol), a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 23 horas. Después del enfriado, la masa de reacción, se diluye con diclorometano y se lava tres veces con agua y dos veces con agua/ácido acético. Las fases combinadas, se ajustan a un valor pH de 9, con una solución de hidróxido sódico, y éstas se extraen con diclorometano, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evaporación. Se obtienen 14,45 g del compuesto PY55 (64,6% del valor teórico).

30 NMR (en DC₂Cl₂ en ppm): 0,9, m, 6H, 1,3, m, 20H; 1,55, m, 2H; 2,15, s, 3H; 2,3, t, 2H; 2,4, s, 2H; 2,8, t, 2H; 3,3, q, 2H; 3,45, t, 2H; 3,6, m, 8H; 5,1, s, 1H; 5,7, 2, 1H.

Ejemplo 13

Determinación de la concentración inhibitoria mínima (valor MIC) en placas de microtítulo

35 Medio nutriente:

Caldo de harina caseína/harina de semilla de soja para la preparación de bacterias y de levaduras.

40 Ejemplos de organismos de ensayo

Bacterias: *Staphylococcus aureus* ATCC 6583
Corynebacterium xerosis ATCC 373(**)
45 *Actinomyces viscosus* ATCC 43146
Escherichia Coli ATCC 10536

50 Procedimiento:

Las sustancias de ensayo, se predisuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) y se someten a ensayo, en una dilución de serie de 1:2.

55 Las bacterias y levaduras, se cultivan, durante el transcurso de toda la noche, en caldo de cultivo CASO.

Todas las suspensiones de organismos de ensayo, se ajustan a un recuento de organismo de 1-5x10⁸ CFU/ml, con una solución de cloruro sódico al 85%.

60 Las sustancias de ensayo, se introducen previamente, mediante pipeta, en una cantidad de 8 µl por hoyo.

Las suspensiones de organismos previamente ajustadas, se diluyen en un valor 1:100, en un caldo de cultivo CASO, y añaden a las sustancias de ensayo, en una cantidad de 192 µl por hoyo.

65 Los lotes de ensayo, se incuban durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a una temperatura de 37°C.

Después de la incubación, se procede a determinar el crecimiento, mediante referencia a la turbidez de los lotes de ensayo (densidad óptica) a 620 nm, en un lector de microplaca.

ES 2 320 772 T3

La concentración inhibitoria mínima (valor MIC), es la concentración de sustancia, a la cual (en comparación con el control de crecimiento), se descubre una inhibición apreciable del crecimiento ($\leq 20\%$ de crecimiento) del organismo de ensayo.

5 Se utilizan tres placas de microtítulo, para cada uno de los organismos de ensayo y la concentración de sustancia.

La Tabla 2, muestra los resultados del ensayo microbiológico.

TABLA 2

Determinación de la concentración inhibitoria mínima en placas de microtítulo

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<u>Compuesto</u> <u>de la</u> <u>fórmula</u>	<u>MIC</u> <u>sa</u>	<u>MIC</u> <u>ec</u>	<u>MiC</u> <u>cx</u>	<u>MIC</u> <u>av</u>
(PY5)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
(PY6)	51	>120	13	51
(PY7)	32	>120	4	8
(PY8)	17	34	8	8
(PY9)	5	37	<3,75	<3,75
(PY10)	8	>120	<3,75	
(PY11)	25	>120	<3,75	
(PY12)	32	64	<3,75	
(PY13)	9	>120	<3,75	
(PY14)	58	116	29	
(PY15)	15	>120	7	
(PY16)	37	>120	<3,75	
(PY17)	4	>120	<3,75	
(PY18)	<3,75	>120	<3,75	
(PY19)	32	8	8	
(PY20)	29	29	15	
(PY21)	<3,75	>120	<3,75	
(PY22)	40	>120	20	
(PY23)	160	>120	40	
(PY24)	>120	>120	16	
(PY25)	76	>120	10	

ES 2 320 772 T3

TABLA 2 (continuación)

5	<u>Compuesto</u>				
10	<u>de la</u>	<u>MIC sa</u>	<u>MIC ec</u>	<u>MiC cx</u>	<u>MIC av</u>
15	<u>fórmula</u>				
	(PY26)	>120	>120	15	
	(PY27)	>120	>120	60	
	(PY28)	40	160	10	
	(PY29)	10	>120	<3,75	
	(PY30)	16,5	>120	16,5	8,25
	(PY31)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
	(PY32)	19,5	>120	<3,75	<3,75
	(PY33)	<3,75	9,75	<3,75	<3,75
	(PY34)	8	>120	<3,75	<3,75
	(PY35)	17	34	8,5	8,5
	(PY36)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
	(PY37)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
	(PY38)	33	66	8,25	8,25
	(PY39)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
	(PY40)	9	>120	<3,75	<3,75
	(PY41)	64	>120	64	64
	(PY42)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
	(PY43)	27	54	13,5	6,75
	(PY44)	<3,75	30	<3,75	<3,75
	(PY45)	<3,75	58	<3,75	<3,75

65

ES 2 320 772 T3

TABLA 2 (continuación)

5 10	<u>Compuesto</u> <u>de la</u> <u>fórmula</u>	<u>MIC sa</u>	<u>MIC ec</u>	<u>MiC cx</u>	<u>MIC av</u>
	(PY46)	7,25	>120	>3,75	>3,75
15	(PY47)	>3,75	35	>3,75	>3,75
	(PY48)	32	128	8	8
20	(PY49)	64	>120	32	16
	(PY50)	64	64	32	16
25	(PY51)	>120	>120	<3,75	<3,75
	(PY52)	9,25	9,25	<3,75	<3,75
	(PY53)	108	>120	<3,75	<3,75
30	(PY54)	>3,75	36	<3,75	<3,75
	(PY55)	>3,75	<3,75	<3,75	<3,75
35	(PY56)	18,5	9,25	<3,75	<3,75
	(PY57)	9,5	>120	<3,75	<3,75
40	(PY58)	17	>120	<3,75	<3,75
	(PY59)	19,5	>120	9,75	9,75
45	(PY60)	27	>120	13,5	6,75
	(PY61)	18,5	>120	9,25	9,25
50	(PY62)	76	>120	19	9,5
	(PY63)	8,75	>120	<3,75	<3,75
55	(PY64)	36	>120	<3,75	<3,75
	(PY65)	>3,75	<3,75	<3,75	<3,75
60	(PY66)	>3,75	>120	<3,75	7

65

ES 2 320 772 T3

TABLA 2 (continuación)

5	<u>Compuesto</u>				
10	<u>de la</u>	<u>MIC sa</u>	<u>MIC ec</u>	<u>MiC cx</u>	<u>MIC av</u>
15	<u>fórmula</u>				
20	(PY67)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
25	(PY68)	6,25	>120	<3,75	<3,75
30	(PY70)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
35	(PY71)	31	>120	<3,75	<3,75
40	(PY72)	9	15,5	<3,75	<3,75
45	(PY73)	31	18	<3,75	<3,75
50	(PY74)	18	>120	8,5	8,5

Ejemplo 14

Determinación de la concentración inhibitoria mínima MIC [ppm] de un espectro de organismo ampliado

Medio:

agar de peptona de caseína/peptona de harina de semilla de soja (Merck)

agar de *Saboruraud al 4% de glucosa (Merck)

Medio de dilución:

Solución de NaCl al 0,85%.

Organismos de ensayo:

Staphylococcus aureus ATCC 6583 y 9144

Staphylococcus epidermis ATCC 12228

C. xerosis ATCC 373**

C. minutissimum ATCC 23348

Propionobacterium acnes ATCC 6919***

Escherichia coli ATCC 10536 y NCTC 8196

Proteus vulgaris ATCC 6896

Klebsiella pneumoniae ATCC 4352

Salmonella choleraesuis ATCC 9184

Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442

**Candida albicans* ATCC 10231

**Aspergillus niger* ATCC 6275

ES 2 320 772 T3

Incubación:

24 horas a 37°C

5 *3 días a 28°C

Solución de ensayo:

10 Se procede a preparar soluciones de stock (soluciones matriz de concentrados) de todas las sustancias, en un disolvente apropiado, y se diluyen en diluciones en serie (1:10, 1:100 y 1:1000), allí en donde sea posible, en una extensión tal que, las concentraciones finales en agar, sean 500 ppm a 10 ppm.

Principio del ensayo:

15 Se procede a mezclar el tramo en dilución en cuestión, con 15 ml del medio nutriente todavía líquido. Cuando el sustrato del nutriente se ha solidificado, se procede a salpicar, sobre el medio de agar, 10 µl de porciones de una dilución del organismo, en solución, de las de cepas de ensayo, en una solución de NaCl al 0,85%.

20 Tabla 3

Determinación de la concentración inhibitoria mínima MIC (ppm) de un espectro ampliado

	<u>Compuesto de la</u>		
	<u>fórmula</u>		
<u>Microorganismo</u>	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
Staphilococcus aureus ATCC 6538	3,91	31,25	7,8
Staphilococcus aureus 9144	3,91	31,25	7,8
Staphilococcus epidermis ATCC 12228	3,91	31,25	7,8
C. xerosis ATCC 373**	7,81	7,8	1,95
C. minutissimum ATCC 23348	3,91	16,63	3,9
Propionobacterium acnes ATCC 6919***	3,91	31,25	7,8
Escherichia coli NCTC 8196	>1000	31,25	15,63
Escherichia coli ATCC 10536	>1000	62,5	250
Proteus vulgaris ATCC 6896	>1000	>500	>500
Klebsiella pneumoniae ATCC 4352	250	15,63	7,8
Salmonella choleraesuis ATCC 9184	>1000	62,5	250
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	>1000	>500	>500
Candida albicans ATCC 10231	>1000	250	62,5
Aspergillus niger ATCC 6275	>1000	250	250

ES 2 320 772 T3

TABLA 3a

Determinación de la concentración inhibitoria mínima MIC (ppm) de un espectro ampliado

a

5

10

15

20

25

30

35

40

45

<u>Microorganismos</u>	<u>Compuesto de la fórmula</u>	
	<u>(PY44)</u>	<u>(PY55)</u>
Staphilococcus aureus ATCC 6538	7,8	7,8
Staphilococcus aureus 9144	7,8	3,9
Staphilococcus epidermis ATCC 12228	3,9	7,8
C. xerosis ATCC 373**	3,9	3,9
C. minutissimum ATCC 23348	3,9	3,9
Propionobacterium acnes ATCC 6919***	3,9	3,9
Escherichia coli NCTC 8196	15,63	7,8
Escherichia coli ATCC 10536	62,5	7,8*
Proteus vulgaris ATCC 6896	>500	>500
Klebsiella pneumoniae ATCC 4352	7,8	15,63
Salmonella choleraesuis ATCC 9184	62,5	7,8
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	>500	>500
Candida albicans ATCC 10231	250	125
Aspergillus niger ATCC 6275	500	500

50 Ejemplo 15

Determinación de la concentración inhibitoria mínima MIC [ppm] de un espectro de organismo ampliado: organismos orales

55 Medio:

caldo de tioglicolato con hemina y menadiona

caldo de Columbia con hemina y menadiona para *P. gingivalis* y *P. migrescens*

60

Medio de dilución:

se procedió a aplicar directamente la cantidad apropiada de las sustancias, mediante pipeta, directamente en el medio.

65

ES 2 320 772 T3

Organismos de ensayo:

Actinobacillus actinomycetemcomitans ATCC 43718

5 *Streptococcus gordonii* ATCC 10558

Streptococcus mutans ATCC 33402

10 *Actinomyces viscosus* ATCC 43146

Fusobacterium nucleatum subespecie polymorphum ATCC 10953

Porphyromonas gingivalis ATCC 33277

15 *Prevotella nigrescens* ATCC 33563

Incubación:

20 7-10 días a una temperatura de 37°C, anaeróbica, ó 24 horas aeróbica con 10% CO₂, para los estreptococos y la *A. actinomycetemcomitans*

Solución de ensayo:

25 Se procede a utilizar soluciones de stock (soluciones matriz de concentrados) de todas las sustancias de ensayo en etanol, a 1500 ppm (peso/peso).

Principio del ensayo:

30 Se procede a retirar las bacterias de las placas de agar, utilizando capullos de lana de algodón, y se ajusta una densidad óptica apropiada (McFarland 0,5), en un medio apropiado; la solución, se utiliza en estado no diluido, para *F. nucleatum* y *P. nigrescens*, y en una dilución de 1:20 para las otras cepas. Se añade 0,1 ml de cultivo de bacteriano por 2 ml de solución de ingrediente activo, y se lleva a cabo la incubación, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba.

35 TABLA 4

Determinación de la concentración inhibitoria mínima MIC [ppm] de un espectro de organismo ampliado: organismos orales

	<u>Compuesto de la fórmula</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
<u>Microorganismo</u>			
A. actinomycetemcomitans ATCC 43718	>15	>15	>15
S. gordonii ATCC 10558	15	>15	15
S. mutans ATCC 33402	3,75	>15	15
A. viscosus ATCC 43146	3,75	3,75	3,75
F. nucleatum subesp. polymorphum ATCC 10953	>15	15	15
P. gingivalis ATCC 33277	7,5	15	7,5
P. nigrescens ATCC 33563	15	15	7,5

ES 2 320 772 T3

TABLA 4 (continuación)

5	<u>Microorganismo</u>	<u>Compuesto de la</u>	
		<u>Fórmula</u>	
10		<u>(PY44)</u>	<u>(PY55)</u>
	A. actinomycetemcomitans ATCC 43718	>15	15
15	S. gordonii ATCC 10558	7,5	3,8
	S. mutans ATCC 33402	7,5	7,5
20	A. viscosus ATCC 43146	3,8	3,8
	F. nucleatum subesp. polymorphum ATCC 10953	3,8	7,5
25	P. gingivalis ATCC 33277	3,8	3,8
30	P. migrescens ATCC 33563	3,8	3,8

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de 2,4-bis(alquilamino)pirimidinas de la fórmula



en donde,

R₁, es alquilo C₁-C₁₂ ó arilo C₈-C₁₀;

R₂, es hidrógeno ó alquilo C₁-C₁₂;

R₃ y R₅ son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

R₄, es alquilo C₁-C₂₀, fenilo insustituido, arilo C₆-C₁₀, de una forma preferible, arilo C₇-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, mono-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂;

R₆, es alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆, mono-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂, ó

R₃ y R₄ y/o R₅ y R₆, conjuntamente, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametilamina, ó morfolina;

en el tratamiento antimicrobiano de plásticos.

2. Uso, según la reivindicación 1, en donde,

R₁, es alquilo C₁-C₈ ó fenilo.

3. Uso, según la reivindicación 1 ó 2, en donde,

R₂, es hidrógeno ó alquilo C₃-C₈.

4. Uso, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde,

R₃ y R₄ son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno ó alquilo C₁-C₈.

5. Uso, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde,

Se da una especial preferencia, a los compuestos de la fórmula (1), en donde

R₄, es alquilo C₁-C₁₂, fenilo insustituido, arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂; y

R₆, es alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, hidroxialquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂.

6. Uso, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde,

R₁, es alquilo C₁-C₁₂ ó fenilo;

R₂, es hidrógeno ó hexilo; y

R₃ y R₅ son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

ES 2 320 772 T3

R₄, es alquilo C₁-C₁₂, fenilo insustituido, arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂; y

R₆, es alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂, ó

R₃ y R₄ y/o R₅ y R₆, conjuntamente, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina, ó morfolina.

7. Uso, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde,

R₁, es alquilo C₁-C₁₂ ó fenilo;

R₂, es hidrógeno ó hexilo; y

R₃ y R₅ son, cada una de ellas, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

R₄, es alquilo C₁-C₁₂, fenilo insustituido, arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂; y

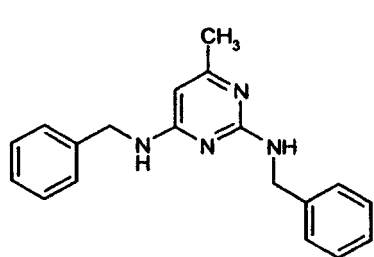
R₆, es alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₂-C₆, di-alquilamino C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, mono-alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH ó (CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂, ó

R₃ y R₄ conjuntamente, y R₅ y R₆ conjuntamente, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametenimina, ó morfolina.

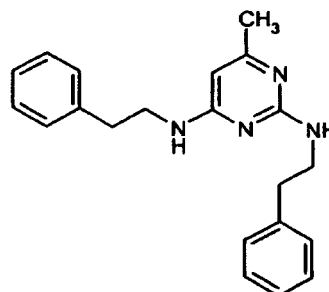
8. Uso, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde,

R₃ y R₅ y R₄ y R₆, tienen los mismos significados.

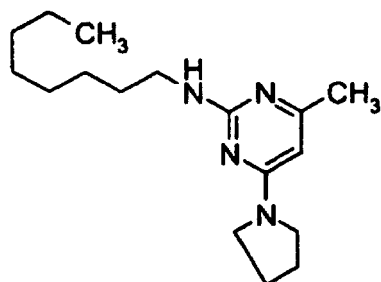
9. Uso de una 2,4-bis(alquilamino)pirimidina, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de la fórmula



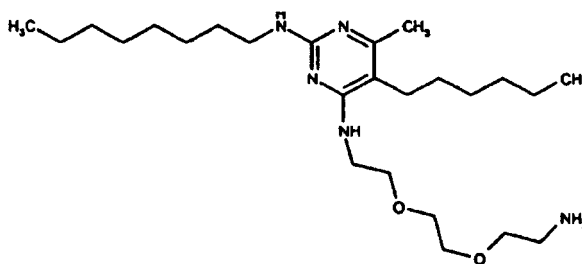
ó



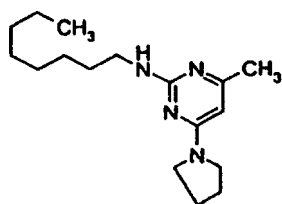
ó



ó



10. Compuesto de la fórmula



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65