

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0052806
A61L 2/16 (2006.01) (43) 공개일자 2006년05월19일

(21) 출원번호 10-2006-7000734
(22) 출원일자 2006년01월11일
 번역문 제출일자 2006년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/051516 (87) 국제공개번호 WO 2005/011758
 국제출원일자 2004년07월16일 국제공개일자 2005년02월10일

(30) 우선권주장 03102296.5 2003년07월25일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 시바 스페셜티 케미칼스 홀딩 인코포레이티드
스위스연방 4057 바슬 클리벡스트라세 141

(72) 발명자 마르퀴이스-빈네발드, 소피
프랑스 에프-68220 하겐하임 하겐탈 튀 드 63
 훔지, 베르너
프랑스 에프-68440 에쎌즈빌러 튀 드 라젠트 4
 프레우스, 안드레아
스위스 체하-4053 바젤 뢰스트라세 35
 멜린, 안드레아스
독일 79618 라인펠덴 네겔레스트라세 24

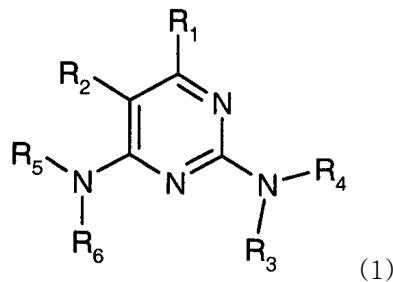
(74) 대리인 백덕열

심사청구 : 없음

(54) 항균제로서 치환된 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘 또는-퀴나졸린의 용도

요약

본 발명은 표면의 항균처리에 유용한 하기 화학식(1)을 갖는 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘의 용도에 관한 것이다:

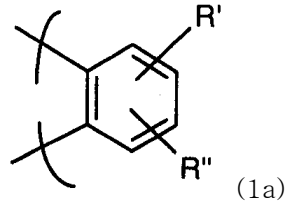


상기 식에서,

R₁은 C₁-C₁₂알킬 또는 C₆-C₁₀아릴이고;

R₂는 수소 또는 C₁-C₁₂알킬이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 하기 화학식(1a)의 라디칼을 형성하고:



R' 및 R''는 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R₄는 C₁-C₂₀ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₁-C₆ 알킬, 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고;

R₆는 C₁-C₂₀ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₁-C₆알킬, 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

색인어

항균제, 피리미딘

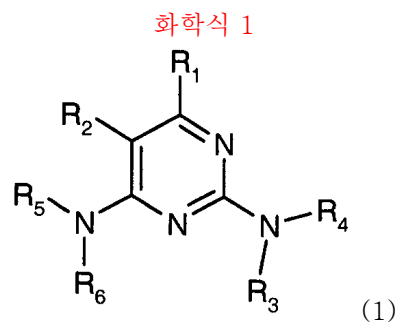
명세서

기술분야

본 발명은 표면의 항균처리에 유용한 치환된 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘의 용도 및 상기 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 표면의 항균처리에 유용한 하기 화학식(1)을 갖는 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘의 용도에 관한 것이다:

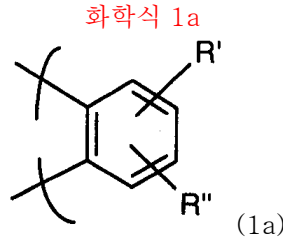


상기 식에서,

R₁은 C₁-C₁₂알킬 또는 C₆-C₁₀아릴이고;

R₂는 수소 또는 C₁-C₁₂알킬이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 하기 화학식(1a)의 라디칼을 형성하고:



R' 및 R''는 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R₄는 C₁-C₂₀ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴, 바람직하게는 C₇-C₁₀ 아릴; C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₁-C₆ 알킬, 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고;

R₆는 C₁-C₂₀ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₁-C₆알킬, 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

C₁-C₂₀ 알킬은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차 부틸, 삼차 부틸, 아밀, 이소아밀 또는 삼차 아밀, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 옥틸, 이소옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실 또는 아이코실이다.

C₁-C₁₂ 알킬은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차 부틸, 삼차 부틸, 아밀, 이소아밀 또는 삼차 아밀, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 옥틸, 이소옥틸, 노닐, 데실, 운데실 또는 도데실이다.

C₁-C₈알킬은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차 부틸, 삼차 부틸, 아밀, 이소아밀 또는 삼차 아밀, 이소헥실, 헥실, 헵틸, 옥틸 또는 이소옥틸이다.

C₁-C₄알킬은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차 부틸 또는 삼차 부틸이다.

C₃-C₈알킬은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예컨대 n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차 부틸, 삼차 부틸, 아밀, 이소아밀 또는 삼차 아밀, 이소헥실, 헥실, 헵틸, 옥틸 또는 이소옥틸, 특히 헥실이다.

C₁-C₆알킬은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차 부틸, 삼차 부틸, 아밀, 이소아밀 또는 삼차 아밀, 헥실 또는 이소헥실이다.

C₁-C₆ 알콕시는 직쇄 또는 측쇄 라디칼, 이를테면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시 또는 헥실옥시이다.

C₆-C₁₀ 아틸은 나프틸 및 특히 페닐을 의미한다. C₆-C₁₀ 아틸 라디칼은 비치환되거나, 또는 1 이상, 이를테면 2, 3 또는 4의 동일하거나 상이한 것으로서 원하는 위치에 존재할 수 있는 치환기를 가질 수 있다. 이러한 치환기의 예로는 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시카르보닐, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 아미노, C₁-C₄ 알킬아미노, 디-C₁-C₄ 알킬아미노 및 C₁-C₄ 알킬카르보닐아미노가 있다.

특히 바람직한 화학식(1)의 화합물은 다음과 같다:

R₁이 C₁-C₈ 알킬 또는 페닐인 화학식(1)의 화합물; 또는

R₂가 수소 또는 C₃-C₈알킬인 화학식(1)의 화합물; 또는

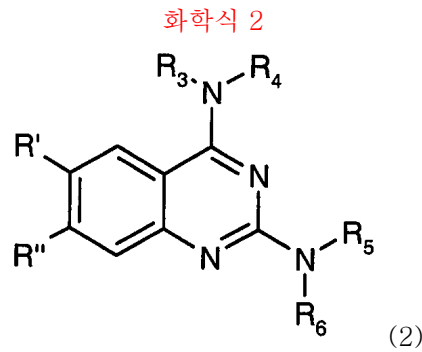
R₃ 및 R₅가 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬인 화학식(1)의 화합물; 또는

R₄가 C₁-C₁₂ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아틸-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₂-C₆ 알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 및

R₆가 C₁-C₁₂ 알킬, C₆-C₁₀ 아틸, C₆-C₁₀ 아틸-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₂-C₆알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆가 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성하는 화학식(1)의 화합물.

본 발명에서 바람직한 것은 하기 화학식(2)의 화합물의 용도이다:



상기 식에서,

R'는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R''는 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R₄ 및 R₆는 서로 독립적으로 C₁-C₁₂ 알킬, 페닐-C₁-C₃ 알킬, 히드록시-C₁-C₆ 알킬 또는 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

본 발명에서 특히 바람직한 것은 다음과 같이 정의되는 화학식(1)을 갖는 화합물의 용도이다:

R₁은 C₁-C₈ 알킬 또는 페닐이고;

R₂는 수소 또는 헥실이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 하기와 같이 정의되는 화학식(1a)의 라디칼을 형성하고:

R'는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R"는 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

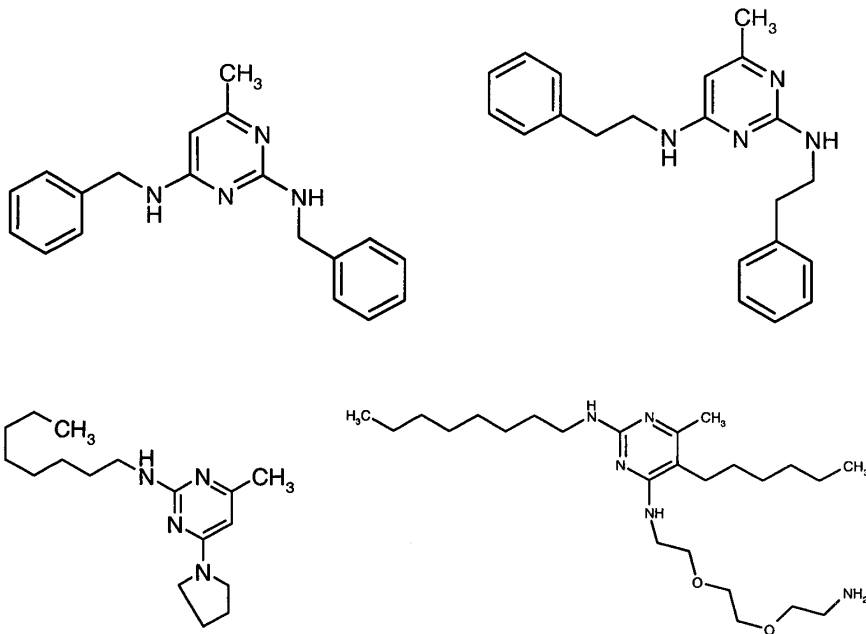
R₄는 C₁-C₁₂ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₂-C₆ 알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 및

R₆가 C₁-C₁₂ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₂-C₆알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이거나; 또는

R₃ 및 R₄가 함께 및 R₅ 및 R₆가 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

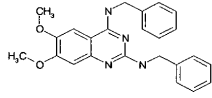
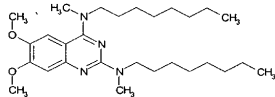
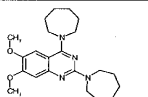
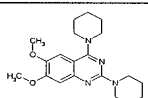
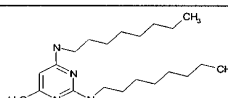
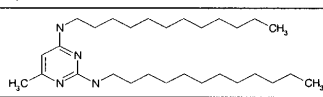
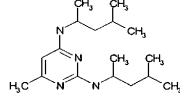
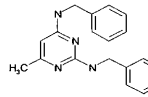
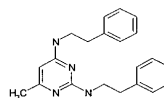
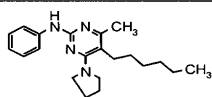
R₃ 및 R₅ 그리고 R₄ 및 R₆가 동일한 화학식(1)의 화합물이 특히 사용된다.

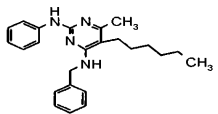
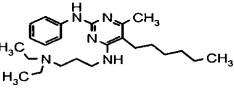
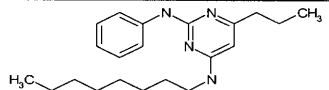
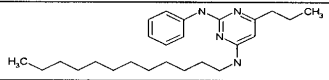
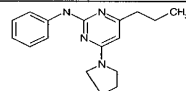
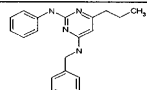
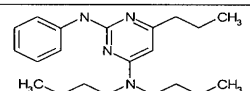
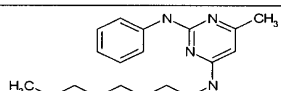
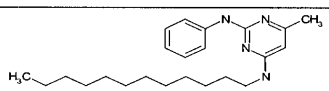
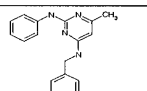
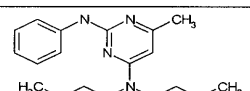
특히 바람직한 화합물은 다음 구조식을 갖는 것이다:

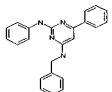
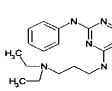
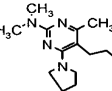
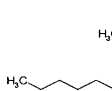
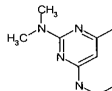
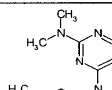
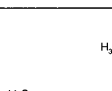
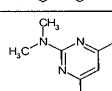
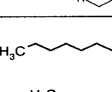
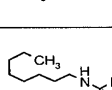


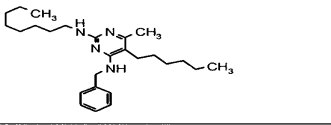
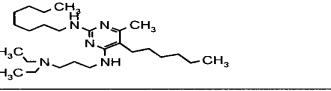
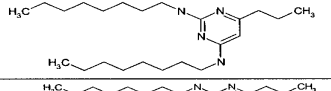
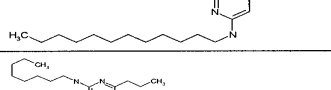
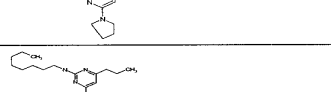
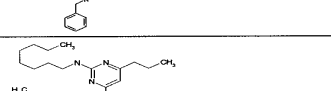
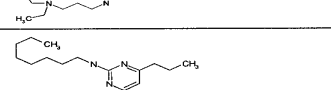
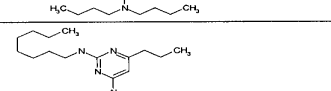
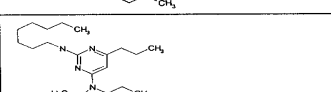
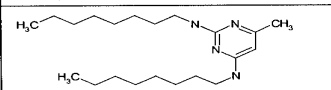

본 발명에서 사용되는 화합물의 예를 표 1에 열거한다:

표 1

화합물	구조식	질량	순도	순도
			GC (%)	LC (%)
PY1		400	25 (GC)	
PY2		473	80 (GC)	
PY3		385	78 (GC)	
PY4		356	100 (GC)	
PY5		349	98 (GC)	
PY6		461	35 (GC)	
PY7		292	100 (GC)	
PY8		304	100 (GC)	
PY9		332	100 (GC)	
PY10		339		97 (LC)

화합물	구조식	질량	순도	
			GC (%)	LC (%)
PY11		375		50 (LC)
Py12		398		70 (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)
PY21		312		85 (LC)

화합물	구조식	질량	순도	
			GC (%)	LC (%)
PY22		352		89 (LC)
PY23		376		96 (LC)
PY24		290		99 (LC)
PY25		292		92 (LC)
PY26		349		88 (LC)
PY27		292		93 (LC)
PY28		264		77 (LC)
PY29		321		93 (LC)
PY30		433		68
PY31		375		97

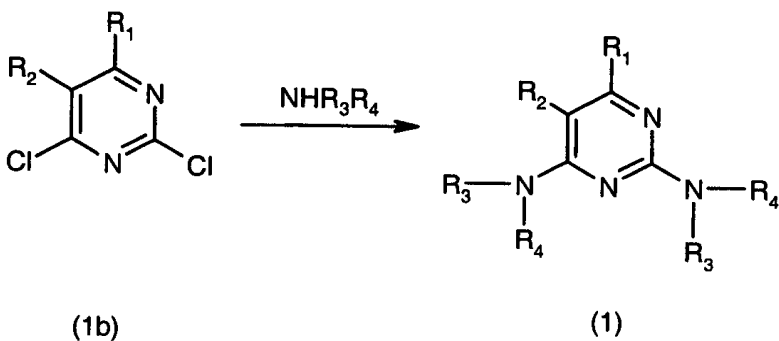
화합물	구조식	질량	순도	
			GC (%)	LC (%)
PY32		411		26
PY33		434		58
PY34		377		84
PY35		433		77
PY36		319		99
PY37		355		77
PY38		378		73
PY39		377		65
PY40		306		32
PY41		337		91
PY42		349		90

화합물	구조식	질량	순도	
			GC (%)	LC (%)
PY43		405		83
PY44		290		99
PY45		326		51
PY46		349		72
PY47		278		55
PY48		308		90
PY49		411		87
PY50		467		90
PY51		353		97
PY52		412		94
PY53		371		57

화합물	구조식	질량	순도	
			GC (%)	LC (%)
PY54		335		85
PY55		452		49
PY56		430		40
PY57		332		70
PY58		304		78
PY59		318		65
PY60		284		48
PY61		403		74
PY62		310		78
PY63		409		61
PY64		387		56

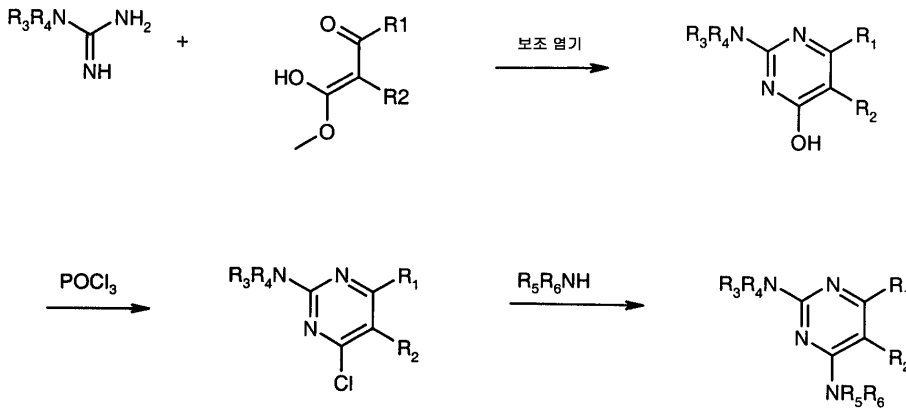
화합물	구조식	질량	순도	
			GC (%)	LC (%)
PY65		449		28
PY66		391		93
PY67		333		90
PY68		383		90
PY69		369		75
PY70		351		94
PY71		349		91
PY72		378		87
PY73		410		48
PY74		367		92

본 발명에서 사용된 화합물은 공지된 방법에 따라 제조된다. 치환된 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 상응하는 디클로로 피리미딘 화합물(화학식(1b))을 DMF, 디옥산, 톨루엔, 크실렌, 에탄올 또는 부탄올과 같은 적당한 용매와 트리에틸아민, DIEA, 탄산나트륨, 탄삼칼륨과 같은 보조 염기 중에서 또는 과량의 아민 화합물을 사용하여 라디칼 R₃ 및 R₅에 따라 달라지는 1급 또는 2급 아민과 40°C ~ 150°C에서 1~24시간 동안 반응시킴으로써 얻어진다. 반응은 다음 반응식(1)과 같다:



또 다른 제조 방법으로서, 본 발명에 따른 화합물은 구아니딘 화합물을 메탄올, 에탄올, 부탄올, 3차-부탄올, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 적당한 용매 중에서 탄산나트륨, 탄산칼륨, 나트륨 에탄올레이트, 나트륨 메탄올레이트 또는 칼륨 3차-부탄올레이트와 같은 보조 염기를 사용하고 적절한 β-케토 에스테르와 40°C ~ 150°C에서 1~24시간 동안 축합 반응시킴으로써 제조된다. 그 결과 얻어진 2-알킬아미노-4-히드록시-피리미딘은 인 옥시클로라이드에 의한 통상의 방법에 따라 상응하는 2-알킬아미노-4-클로로-피리미딘 화합물로 전환된다.

치환된 2,4-알킬아미노-피리미딘은 2-알킬아미노-4-클로로-피리미딘 화합물을 메탄올, 에탄올, 부탄올, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 디옥산, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 적당한 용매와 트리에틸아민, DIEA, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 과량의 아민과 같은 보조 염기 중에서 40°C ~ 150°C에서 1~24시간 동안 반응시킴으로써 얻어진다. 반응은 다음 반응식(II)과 같다:



본 발명에서 사용된 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 특히 병원성 그람-양성 및 그람-음성 세균에 대하여, 피부 세균층에 대하여, 그리고 효모 및 곰팡이에 대하여 탁월한 항균 작용을 나타낸다. 그러므로 이들은 소독, 탈취용으로 적합하고, 또 피부 및 점막과 피부 부속물(모발)의 일반적 치료 및 항균 치료에 적합하고, 특히 손과 상처의 소독용으로 적합하다.

그러므로, 이들은 또한 예컨대 샴푸, 목욕 첨가제, 모발관리 제품, 액체 및 고체 비누(합성 계면활성제 및 포화 및/또는 불포화 지방산을 기본으로 함), 로션 및 크림, 탈취제, 기타 수성 및 알코올성 용액, 예컨대 피부용 세정액, 수분 세정천, 오일 또는 분말과 같은 개인 위생 제제에서 항균 활성 성분 및 보존제로서 적합하다.

그러므로, 본 발명은 화학식(1)을 갖는 1 이상의 화합물 및 화장품에 허용되는 담체 또는 보조제를 포함하는 개인 위생 제제에도 관한 것이다.

본 발명에 따른 개인 위생 제제는 조성물의 전체 중량을 기준하여 0.01~15중량%, 바람직하게는 0.1~10중량%의 화학식(1)의 화합물 및 화장품에 허용되는 보조제를 포함한다.

개인 위생 제제의 형태에 따라서, 개인 위생 제제는 화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘 이외에, 추가 성분, 예컨대 격리제(sequestering agent), 착색제, 향료 오일, 증점제 또는 고화제(건뢰도 조절제), 연화제, UV 흡수제, 피부 보호제, 산화방지제, 디카르복시산 및/또는 C₁₄-C₂₂지방산의 알루미늄, 아연, 칼슘 또는 마그네슘염과 같이 물리적 특성을 향상시키는 첨가제, 및 경우에 따라 보존제를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 개인 위생 제제는 오일속물 또는 물속오일 유제, 알코올성 또는 알코올-함유 배합물, 이온성 또는 비이온성 양쪽성 지질의 기포성 분산액, 겔, 고형 스틱 또는 에어로솔 배합물로서 배합될 수 있다.

오일속물 또는 물속오일 유제로서, 화장품에 허용되는 보조제는 바람직하게는 5~50%의 오일상, 5~20%의 유화제 및 30~90%의 물을 함유한다. 오일 상은 예컨대 1 이상의 탄화수소 오일, 왁스, 천연 오일, 실리콘 오일, 지방산 에스테르 또는 지방 알코올과 같은 화장품 제제에 적합한 임의의 오일을 포함할 수 있다. 바람직한 모노올 또는 폴리올은 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 글리세롤 및 소르비톨이다.

본 발명에 따른 화장품 배합물은 여러 분야에서 사용될 수 있다. 특히 이하의 제제를 고려할 수 있다:

- 피부 관리 제제, 예컨대 정제 형태 또는 액체 비누, 합성 세제 또는 세척 페이스트 형태의 피부 세척 및 세정 제제;
- 목욕 제제, 예컨대 액체(폼 바스, 밀크, 샤워 제제) 또는 고형 목욕 제제, 예컨대 목욕 큐브 및 목욕용 소금;
- 피부 관리 제제, 예컨대 피부 유제, 다중-유제 또는 피부 오일;
- 화장품 개인 위생 제제, 예컨대 데이 크림 또는 파우더 크림 형태의 얼굴 화장품, 페이스 분(루스 또는 압착형), 루즈 또는 크림 메이크업, 눈-관리 제제, 예컨대 아이샤도우 제제, 마스크라, 아이라이너, 아이 크림 또는 아이 픽스 크림; 입술 관리 제제, 예컨대 립스틱, 립 글로스, 립 카운터 펜슬, 손톱관리 제제, 예컨대 손톱 바니시, 손톱 바니시 제거제, 손톱 경화제 또는 각질 제거제;
- 내부 긴밀 위생 제제, 예컨대 내부 세척 로션 또는 내부 스프레이;
- 발 관리 제제, 예컨대 발 바스, 발 분말, 발 크림 또는 발 발삼, 특수한 탈취제 및 발한 억제제 또는 티눈 제거 제제;
- 햇빛 보호 제제, 예컨대 썬 밀크, 로션, 크림 또는 오일, 썬블록 또는 트로피컬, 프리-태닝 제제 또는 햇빛 노출후 사용 제제;
- 피부 태닝 제제, 예컨대 자가 태닝 크림;
- 착색제거 제제, 예컨대 피부 탈색 또는 피부를 밝게 만드는 제제;
- 곤충-퇴치제, 예컨대 곤충 퇴치 오일, 로션, 스프레이 또는 스틱;
- 탈취제, 예컨대 탈취 스프레이, 펌프-작용 스프레이, 탈취 젤, 스틱 또는 롤-온;
- 발한 억제제, 예컨대 발한억제 스틱, 크림 또는 롤-온;
- 손상된 피부를 세정하고 관리하기 위한 제제, 예컨대 합성 세제(고형 또는 액체), 필링 또는 스크러브 제제 또는 필링 마스크;
- 화학적 형태(탈모)의 제모 제제, 예컨대 제모 분말, 액상 제모 제제, 크림 또는 페이스트 형태 제모 제제, 젤 형태 또는 에어로졸 폼 형태의 제모 제제;
- 면도 제제, 예컨대 면도 비누, 포밍 웨이빙 크림, 논-포밍 웨이빙 크림, 폼 및 젤, 건식 면도용 프리웨이브 제제, 애프터웨이브 또는 애프터웨이브 로션;
- 향료 제제, 예컨대 향료(오 드 코롱, 오 드 트왈렛, 오 드 퍼퓸, 퍼퓸 드 트왈렛, 퍼퓸), 향료 오일 또는 향료 크림;
- 치아 관리, 의치 관리 및 구강 관리 제제, 예컨대 치약, 젤 치약, 분말 치약, 구강세척 농축액, 향플라그 구강세척제, 의치 세정제 또는 의치 정착제;
- 화장품 모발관리 제제, 예컨대 샴푸 형태의 모발 세척 제제, 콘디쇼너, 모발 관리 제제, 예컨대 예비처리 제제, 헤어 토닉, 스타일링 크림, 스타일링 젤, 포마드, 헤어 린스, 트리트먼트 팩, 인텐시브 헤어 트리트먼트, 헤어 구조화 제제, 예컨대 퍼머 웨이브용 헤어 웨이빙 제제(핫 웨이브, 마일드 웨이브, 콜드 웨이브), 모발 스트레이트 제제, 액체 모발-세팅 제제, 헤어 폼, 헤어 스프레이, 과산화수소 용액과 같은 탈색 제제, 라이트닝 샴푸, 탈색 크림, 탈색 분말, 탈색 페이스트 또는 오일, 일시적, 반영구적 또는 영구적 모발 착색제, 자가 산화 염료를 함유하는 제제 또는 헤나 또는 카모마일과 같은 천연 모발 착색제.

향균 비누는 예컨대 다음 조성을 갖는다:

0.01~5중량%의 화학식(1)의 화합물,

0.3~1중량%의 이산화티탄,

1~10중량%의 스테아르산,

비누 기재, 예컨대 텔로우 지방산 또는 코코넛 지방산의 나트륨염 또는 글리세롤을 보충하여 100%로 함.

샴푸는 예컨대 다음 조성을 갖는다:

0.01%~5중량%의 화학식(1)의 화합물,

12.0중량%의 나트륨 라우레트-2-술페이트,

4.0중량%의 코카미도프로필 베타인,

3.0중량%의 NaCl; 및

물로 100% 보충.

탈취제는 예컨대 다음 조성을 갖는다:

0.01~5중량%의 화학식(1)의 화합물,

60 중량%의 에탄올,

0.3 중량%의 향료 오일, 및

물로 100% 보충.

본 발명은 조성물의 총 중량을 기준하여 0.01~15중량%의 화학식(1)의 화합물 및 경구적으로 허용되는 보조제를 함유하는 경구 조성물에도 관한 것이다.

구강 조성물의 예는 다음과 같다:

10 중량%의 소르비톨,

10 중량%의 글리세롤,

15 중량%의 에탄올,

15 중량%의 프로필렌 글리콜,

0.5 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트,

0.25 중량%의 나트륨 메틸코실 타우레이트,

0.25 중량%의 폴리옥시프로필렌/폴리옥시에틸렌 블록 공중합체,

0.10 중량%의 페퍼민트 향미제,

0.1~0.5 중량%의 화학식(1)의 화합물, 및

48.6 중량%의 물.

본 발명에 따른 구강 조성물은 예컨대 젤, 페이스트, 크림 또는 수성 제제(구강 세정제) 형태일 수 있다.

본 발명에 따른 경구 조성물은 우식(caries) 형태에 대하여 효과적인 플루오라이드 이온을 방출하는 화합물, 예컨대 무기 플루오라이드 염, 이클테면 나트륨, 칼륨, 암모늄 또는 칼슘 플루오라이드, 또는 유기 플루오라이드 염, 예컨대 아민 플루오라이드 (Olaf flour 상표명으로 공지)를 또한 포함할 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 식물 섬유 물질을 처리, 특히 보존하는데 적합하다. 이러한 물질은 실크, 모직, 폴리아미드 또는 폴리우레탄, 및 특히 모든 종류의 셀룰로오스 섬유의 염색되지 않은 및 염색된 또는 인쇄된 섬유 물질이다. 이러한 섬유 물질은 예컨대 면, 린넨, 황마 및 대마 등의 천연 셀룰로오스 섬유 뿐만 아니라 셀룰로오스 및 재생 셀룰로오스이다. 바람직한 적합한 식물 섬유 물질은 면으로 제조된다.

본 발명에 따른 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 플라스틱 처리에 적합하며, 특히 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리아미드, 폴리카보네이트, 라텍스 등의 플라스틱에 항균특성을 부여하거나 플라스틱을 보존하는데 적합하다. 그를 위한 용도는 예컨대 바닥재, 플라스틱 코팅, 플라스틱 용기 및 포장재; 부엌 및 욕실 용품(예컨대 브러시, 샤워 커튼, 스폰지, 목욕 매트), 라텍스, 필터재(공기 및 물 필터), 드레싱 재료, 주사기, 카테터 등과 같은 소위 "의료 장치"로 불리워지는 의료 분야에서 사용되는 플라스틱 용기, 장갑 및 매트리스이다.

종이, 예컨대 위생목적으로 사용되는 종이는 본 발명에 따른 화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘을 사용하여 항균 특성을 가질 수 있다.

예컨대 기저귀, 위생 타월, 팬티 라이너 및 위생 및 가정용 천 등의 부직물도 본 발명에 따른 항균 특성을 가질 수 있다.

화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 예컨대 액체 또는 분말 세척제 또는 연화제와 같은 세척 및 세정 제제에 사용된다.

화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 특히 가정용 및 단단한 표면을 세정하고 소독하기 위한 다목적 세정제로 사용될 수 있다.

세정 제제는 이하의 조성을 가질 수 있다:

0.01~5 중량%의 화학식(1)의 화합물,

3.0 중량%의 옥틸 알코올 4EO,

1.3 중량%의 지방 알코올 C₈-C₁₀ 폴리글루코시드,

3.0 중량%의 이소프로판올, 및

물로 100 중량% 보충.

화장품 및 가정용 제품의 보존 이외에, 공업용 제품의 보존, 항균 특성을 갖는 공업용 제품의 제공 및 공업 공정, 이를 테면 종이 처리, 특히 종이 처리액, 전분으로 이루어지거나 또는 셀룰로오스 유도체로 이루어진 인쇄 잉크 혼탁제, 표면 코팅 조성물 및 도료에서 살생물제로서 사용될 수 있다.

화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 목재의 항균 처리 및 피혁의 항균 처리, 피혁의 보존 및 피혁에 항균 특성을 제공하는 데 적합하다.

본 발명에 따른 화합물은 화장품 및 가정 용품을 미생물 손상으로부터 보호하는데 적합하다.

일반적인 항균 작용 이외에, 본 발명에 따른 화학식(1)의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘은 생존 및 비생존 표면상의 바이오필름을 침투할 수 있고, 세균이 표면으로 정착되는 것 및 바이오필름의 형성을 방지할 수 있으며, 상기와 같이 형성된 물질을 박리시킬 수 있으며 및/또는 생물학적 매트릭스에서 바이오필름-형성 미생물의 성장을 억제할 수 있거나 또는 그러한 미생물을 치사시킬 수 있다.

바이오필름은 세포의 중합성 물질(EPS 매트릭스), 예컨대 다당류 형태의 대사물질과 함께 생존 및 비생존 표면에 정착되는 생존 및 치사 미생물, 특히 세균의 응집체를 의미한다. 플랑크톤 세포에 대하여 현저한 성장 억제 또는 치사 작용을 보통 나타내는 항균 물질의 활성은, 생물학적 매트릭스로 부적합한 활성 물질이 침투됨으로 인하여, 바이오필름에서 조직화된 미생물에 대하여 현저히 감소될 수 있다.

본 발명은 형성되는 미생물 또는 이들의 대사물질의 결과로서 우식 또는 치주염과 같은 구강 충치에서 퇴행성 질병 개시에 중요한 역할을 하는 인간의 치아 표면 및 구강 점막상의 바이오필름에도 관한 것이다.

다음 실시예는 본 발명을 예증하지만, 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1: N,N'-비스(2,4-디옥틸아미노)-6-메틸피리미딘(PY5)의 제조:

2,4-디클로로-6-메틸-피리미딘 8.15g(50 밀리몰)을 디옥산 20 ml 중의 옥틸아민 19.39g (150 밀리몰)과 탄산칼륨 20.73g (150 밀리몰)과 100 °C에서 16 시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 생성물을 에틸 아세테이트 300 ml에 넣고 수산화나트륨 용액과 포화 염화나트륨 용액 0.5 몰/리터로 세척한다. 생성물을 진공에서 농축한 후, 옥틸아민을 회전 슬라이드 밸브 진공 하에 140°C에서 2 시간 동안 증류해낸다. N,N'-비스(2,4-디옥틸아미노)-6-메틸피리미딘 12.95g (37.15 밀리몰, 이론치의 74.3%)을 얻는다. 목적 생성물을 NMR, HPLC-MS, GC 및 HPLC로 분석한다.

GC: 98% 면적

M+ 1= 349

NMR (¹H, DMSO): 0.85, t, 6H; 1.25, m, 20H; 1.5, m, 4H; 2, s, 3H; 4.2, m, 4H; 5.5, s, 1H; 6.2, s, 1H; 6.6; s, 1H.

실시예 2: N,N'-비스(2,4-디벤질아미노)-6-메틸피리미딘(PY8)의 제조:

2,4-디클로로-6-메틸-피리미딘 8.15g(50 밀리몰)을 디옥산 20 ml 중의 벤질아민 16g (150 밀리몰)과 탄산칼륨 20.73g (150 밀리몰)과 100 °C에서 16 시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 생성물을 에틸 아세테이트 300 ml에 넣고 수산화나트륨 용액과 포화 염화나트륨 용액 0.5 몰/리터로 세척한다. 생성물을 진공에서 농축한 후, 벤질아민을 회전 슬라이드 밸브 진공 하에 105~120°C에서 2 시간 동안 증류해내서 얻어진 생성물을 이소프로판올로 재결정화한다. N,N'-비스(2,4-디벤질아미노)-6-메틸피리미딘을 76%의 수율로 얻는다.

순도: GC 100%

NMR (¹H, DMSO, ppm): 2, s, 3H; 4.45, m, 4H; 5.6, s, 1H; 6.95, s, 1H; 7.25, m, 11H.

실시예 3: N,N'-비스(2,4-디페닐에틸아미노)-6-메틸피리미딘(PY9)의 제조:

2,4-디클로로-6-메틸-피리미딘 8.15g(50 밀리몰)을 디옥산 20 ml 중의 페닐에틸아민 18.17g (150 밀리몰)과 탄산칼륨 20.73g (150 밀리몰)과 100 °C에서 16 시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 생성물을 에틸 아세테이트 300 ml에 넣고 수산화나트륨 용액과 포화 염화나트륨 용액 0.5 몰/리터로 세척한다. 생성물을 진공에서 농축한 후, 페닐에틸아민을 회전 슬라이드 밸브 진공 하에 105°C에서 2 시간 동안 증류해내서 얻어진 생성물을 이소프로판올로 재결정화한다. N,N'-비스(2,4-디페닐에틸아미노)-6-메틸피리미딘을 98%의 수율로 얻는다.

순도: GC 100% HPLC 98%

NMR (¹H, DMSO, ppm): 2, s, 3H; 2.9, t, 4H; 3.45, m, 4H; 5.6, s, 1H; 6.45, s, 1H; 6.8, s, 1H; 7.25, m, 10H.

실시예 4: 4-히드록시-2-페닐아미노-6-페닐피리미딘의 제조:

페닐구아니딘 카보네이트 7g(20 밀리몰)을 무수 에탄올 5 ml 중에서 20% 나트륨 에탄올레이트 용액 27.2g(80 밀리몰)과 반응시킨다. 에틸벤조일 아세테이트 11.5g (59.8 밀리몰)을 75°C에서 15분 동안 적가한다. 반응 물질을 70°C에서 15 시간 동안 교반한 후, 냉각한 다음 디클로로메탄 50 ml로 추출하고, 물 40 ml와 아세트산 3 ml로 이루어진 용액으로 3회 세척한다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조한 후 증발 농축한다. 4-히드록시-2-페닐아미노-6-페닐피리미딘 5.86g(이론치의 55.7%)을 얻는다.

NMR (¹H, 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.

실시예 5: 4-클로로-2-페닐아미노-6-페닐피리미딘의 제조:

2g(7.6 밀리몰)을 톨루엔 10 ml 중에서 인 옥시클로라이드 3.5g과 반응시킨다. 반응 물질을 80°C까지 가열한 후, 트리에틸아민 1.53g(15.1 밀리몰)을 20분에 걸쳐 적가한다. 80°C에서 2 시간 반응한 후, 반응 물질을 얼음 욕에서 냉각한 다음, 4M 수산화나트륨 용액 28 ml를 적가한다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 유기 상을 증발 농축한 후, 4-클로로-2-페닐아미노-6-페닐피리미딘 2.12g(이론치의 99.1%)을 얻는다.

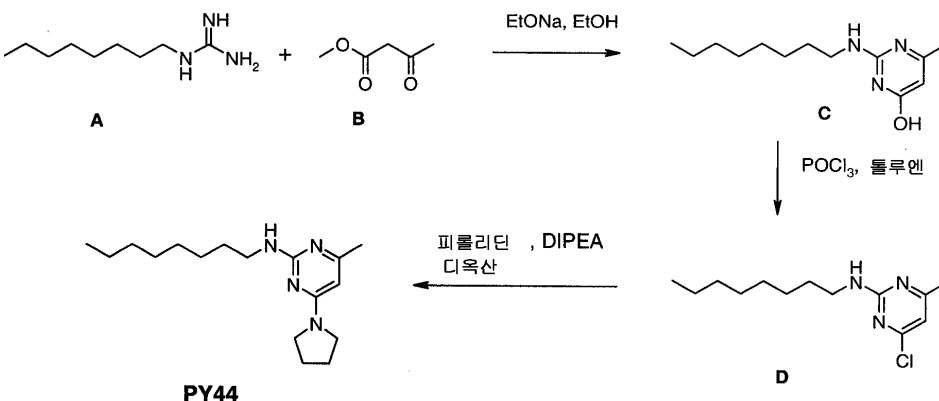
NMR (¹H, DMSO, ppm):

7, t, 1H; 7.3, t, 2H; 7.55, m, 4H; 7.8, d, 2H; 8.2, m, 2H; 10.05, s, 1H.

실시예 6: 4-클로로-2-페닐아미노-6-페닐피리미딘과 아민의 반응:

반응을 로봇식으로 병행 실시한다. 4-클로로-2-페닐아미노-6-페닐피리미딘 56.3 mg(0.2 밀리몰)을 디옥산 0.5 ml에 용해시킨다. 디이소프로필아민 38.7 mg(0.3 밀리몰)과 아민 3 밀리몰을 적가한 후, 그 반응 혼합물을 85°C에서 21 시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 반응 물질을 디클로로메탄 2 ml로 추출한 후, 아세트산(물중에서 13%) 1.125 ml와 수산화 나트륨 용액 1.2 ml로 3회 세척한다. 유기 상을 건조한 후 냉동건조 한다.

화합물(PY10) 내지 (PY29)(표1 참조)는 본 방법에 따라 제조된다. 이들은 LC-MS에 의해 분석되었다.



실시예 7: 화학식 C 화합물의 제조:

옥틸구아니딘 아세테이트 A 34.65g(0.15 몰)을 에탄올 30 ml 중에서 20% 나트륨 에탄올레이트 용액과 에탄올 (0.3 몰)로 이루어진 용액 102g과 반응시킨다. 반응 혼합물을 75°C까지 가열한 후, 메틸 아세테이트 B 26.15g(0.22 몰)을 1 시간에 걸쳐 가하고, 그 혼합물을 12 시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응 물질을 디클로로메탄으로 희석한 다음, 물/아세트산으로 3회 및 수산화나트륨 용액으로 2회 세척한다. 혼합된 알칼리 수성 상을 아세트산으로 pH 6으로 조절한 다음, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조한 후, 증발 농축한다. 화합물 C 30.74g(이론치의 87%)을 얻는다.

순도, HPLC: 99%

NMR (CD₂Cl₂, 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.

실시예 8: 화학식 D 화합물의 제조:

화학식 C의 화합물 18.96g(0.08 몰)을 톨루엔 60 ml 중에서 인 옥시클로라이드 36.85g과 반응시킨다. 반응 물질을 80℃ 까지 가열한다. 80℃에서 2 시간 동안 반응한 후, 반응 물질을 얼음 욕에서 냉각한 다음, 4M 수산화나트륨 용액을 적가한다. 수성 상을 톨루엔으로 3회 추출한다. 유기 상을 증발 농축한 후 화학식 D의 화합물 20.04g(이론치의 98%)을 얻는다.

순도 GC: 100%

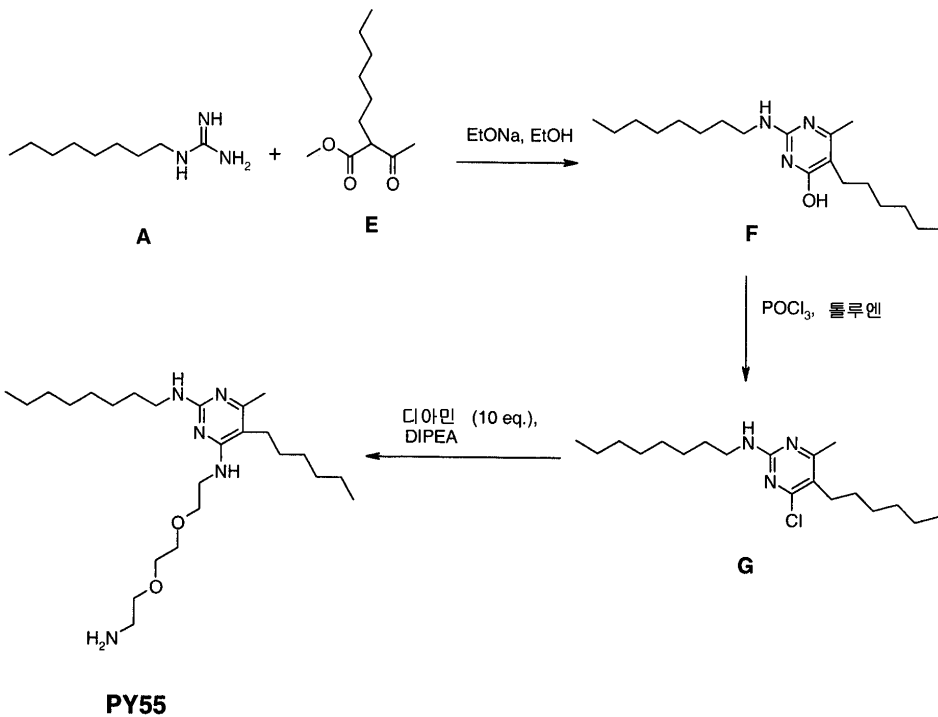
NMR (CD₂Cl₂, ppm): 0.8, t, 3H; 1.3, m, 10H; 1.55, qt, 2H; 2.2, s, 3H; 3.3, q, 2H; 5.25, s, 1H; 6.35, s, 1H.

실시예 9: 화학식 PY44 화합물의 제조:

화학식 D의 화합물 12.96g(0.048 몰)을 디옥산 60 ml 중에서 디이소프로필아민 6.19g(0.048 몰)과 혼합한 후, 환류하에 가열한다. 피롤리딘 4.9g(0.057 몰)을 25분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 환류하에 29 시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응 물질을 디클로로메탄으로 희석한 다음, 물/아세트산으로 3회 및 수산화나트륨 용액으로 2회 세척한다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조한 후 증발 농축한다. 화합물 PY44 12.73g(이론치의 91.4%)을 얻는다.

순도 GC: 100%

NMR (CD₂Cl₂, ppm): 0.8, t, 3H; 1.2, m, 10H; 1.45, qt, 2H; 1.85, m, 4H; 2, s, 3H; 3.2-3.3, m (2 signals), 6H; 4.7, s, 1H; 5.45, s, 1H.



실시예 10: 화학식 F 화합물의 제조:

옥틸구아니딘 아세테이트 A 18.48g(0.08 몰)을 에탄올 15 ml 중에서 20% 나트륨 에탄올레이트 용액과 에탄올 (0.16 몰) 로 이루어진 용액 54.4g과 반응시킨다. 반응 혼합물을 75℃까지 가열한 후, 메틸 2-헥실아세토아세테이트 E 24g(0.12

물)을 30분에 걸쳐 가하고, 그 혼합물을 철야 교반한다. 냉각한 후, 반응 물질을 디클로로메탄으로 희석한 다음, 물/아세트산으로 2회 세척한다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조한 후, 증발 농축한다. 조 생성물을 아세톤으로 재결정화한다. 화합물 F 14.86g(이론치의 57.9%)을 얻는다.

LC-MS: M=321을 갖는 화합물.

실시예 11: 화학식 G 화합물의 제조:

화학식 F의 화합물 13.16g(0.041 몰)을 톨루엔 40 ml 중에서 인 옥시클로라이드 18.89g과 반응시킨다. 반응 물질을 80°C 까지 가열한다. 80°C에서 2 시간 동안 반응한 후, 반응 물질을 얼음 욕에서 냉각한 다음, 4M 수산화나트륨 용액을 적가한다. 수성 상을 톨루엔으로 3회 추출한다. 유기 상을 증발 농축한 후 화학식 G의 화합물 13.65g(이론치의 98%)을 얻는다.

순도 GC: 100%

NMR (CD₂Cl₂, ppm): 0.9, m, 6H; 1.3, m, 18H; 1.5, m, 2H; 1.6, m, 2H; 2.4, s, 3H; 2.6, t, 2H; 3.4, q, 2H; 5.6, s, 1H.

실시예 12: 화학식 PY55 화합물의 제조:

화학식 G의 화합물 11.88g(0.035 몰)을 1,8-디아미노-3,6-디옥사옥탄 51.87g(0.35 몰) 및 디소프로필아민 6.77g (0.0525 몰)과 함께 110°C에서 23 시간 동안 교반한다. 냉각한 후, 반응 물질을 디클로로메탄으로 희석한 다음, 물로 3회 그리고 물/아세트산으로 2회 각각 세척한다. 수산화나트륨 용액으로 혼합된 수성 상을 pH 9로 조절한 후, 디클로로메탄으로 추출한 다음, 황산나트륨 상에서 건조한 후 증발 농축한다. 화합물 PY55 14.45g(이론치의 64.6%)을 얻는다.

순도 GC: 100%

NMR (CD₂Cl₂, 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, s, 1H.

실시예 13: 미세적점 플레이트에서 최소 억제 농(MIC 값)도의 측정:

영양 배지:

시험 박테리아 및 효모의 예비배양액의 제조를 위한 카제인/대두유 가루 펍톤 부용(bouillon).

시험 유기체의 예:

박테리아: 스태필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus) ATCC 6583

코리네박테리움 제로시스(Corynebacterium xerosis) ATCC 373 (**)

악티노미세스 비스코수스(Actinomyces viscosus) ATCC 43146

에스체리치아 콜리(Escherichia Coli) ATCC 10536

방법:

시험 물질을 디메틸 설펝사이드(DMSO)에 미리 용해시킨 후, 1:2의 희석물로 시험한다.

박테리아 및 효모를 CASO 부용에서 철야 배양한다.

모든 시험 유기체 현탁액을 0.85% 염화나트륨 용액으로 1~5 x 10⁶ CFU/ml의 유기체 수까지 조절된다.

시험 물질을 웰(well)당 8 μl의 양으로 미세 플레이트에 미리 피펫으로 옮긴다.

미리 조절된 유기체 현탁액을 CASO 부용에 1:100으로 희석한 후, 웰당 192 μ l의 양으로 시험 물질에 첨가한다.

시험 배치를 37°C에서 48시간 동안 배양한다.

배양 후, 미세플레이트 판독기의 620nm에서 시험 배치(광학 밀도)의 혼탁도를 참고로 성장을 측정한다.

최소 억제 농도(MIC 값)은 시험 유기체의 성장을 인식할 수 있는 억제(성장 대조군과 비교할 때 20% 이하의 성장)가 확인되는 물질의 농도이다.

각 시험 유기체와 물질 농도에 대해 3개의 미세 적정 플레이트가 사용된다.

미생물 시험 결과는 표2에 나타낸다:

표 2

미세 적정 플레이트에서 최소 억제 농도의 측정				
화합물	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
(PY1)	11	>120	6	6
(PY2)	105	>120	<3.75	26
(PY3)	43	>120	11	11
(PY4)	79	>120	20	20
(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	
(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

미세 적정 플레이트에서 최소 억제 농도의 측정				
화합물	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
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
PY46	7.25	>120	<3.75	<3.75
PY47	<3.75	35	<3.75	<3.75
PY48	32	128	8	8
PY49	64	>120	32	16
PY50	64	64	32	16
PY51	>120	>120	<3.75	<3.75
PY52	9.25	9.25	<3.75	<3.75
PY53	108	>120	<3.75	<3.75
PY54	<3.75	36	<3.75	<3.75
PY55	<3.75	<3.75	<3.75	<3.75
PY56	18.5	9.25	<3.75	<3.75
PY57	9.5	>120	<3.75	<3.75
PY58	17	>120	<3.75	<3.75
PY59	19.5	>120	9.75	9.75
PY60	27	>120	13.5	6.75
PY61	18.5	>120	9.25	9.25
PY62	76	>120	19	9.5

미세 적정 플레이트에서 최소 억제 농도의 측정				
화합물	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
PY63	8.75	>120	<3.75	<3.75
PY64	36	>120	<3.75	<3.75
PY65	<3.75	<3.75	<3.75	<3.75
PY66	<3.75	>120	<3.75	7
PY67	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY68	6.25	>120	<3.75	<3.75
PY69	<3.75	>120	<3.75	<3.75
PY70	31	>120	<3.75	<3.75
PY71	9	>120	<3.75	<3.75
PY72	31	15.5	<3.75	<3.75
PY73	18	18	<3.75	<3.75
PY74	34	>120	8.5	8.5

실시에 14: 더 넓은 범위의 유기체와 관련한 최소 억제 농도 MIC[ppm]의 측정:

배지: 카제인/대두 가루 펩톤 한천(Merck)

*Sabouraud 4% 글루코스 한천(Merck)

희석 배지: 무균 0.85% NaCl 용액

시험 유기체:

스타필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus) ATCC 6853 및 9144

스타필로코쿠스 에피더미디스(Staphylococcus epidermidis) ATCC 12228

씨. 제로시스(C. xerosis) ATCC 373 **

씨. 미누티시뮴(C. minutissimum) ATCC 23348

프로피오니박테리움 악네스(Propionibacterium acnes) ATCC 6919 ***

에스체리치아 콜리(Escherichia coli) ATCC 10536 및 NCTC 8196

프로테우스 불가리스(Proteus vulgaris) ATCC 6896

클렙시엘라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae) ATCC 4352

살모넬라 콜레라에수이스(Salmonella choleraesuis) ATCC 9184

슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa) ATCC 15442

*칸디다 알비칸스(Candida albicans) ATCC 10231

*아스퍼길루스 니거(Aspergillus niger) ATCC 6275

배양: 37°C에서 24 시간.

*28°C에서 3일.

시험 용액: 적당한 용매 내의 모든 시험 물질의 1% 스탁 용액을 제조하고 연속적인 희석액(1:10, 1:100 및 1:1000 희석액)으로 희석하고, 가능한 경우 한천 중의 최종 농도가 500 ppm에서 10 ppm으로 되도록 희석한다.

시험 원리: 각각 0.3 ml의 희석물질을 15 ml의 영양 배지(액체)와 혼합한다. 영양 배지를 고화시킨 후, 각 시험 균주의 0.85% NaCl 용액 중의 10 μ l의 적합한 미생물 희석물을 한천 배지상에 스포팅하였다.

표 3

더 넓은 범위의 유기체와 관련한 최소 억제 농도 MIC[ppm]의 측정			
미 생 물	화합물		
	(PY5)	(PY8)	(PY9)
Staphylococcus aureus ATCC 6538	3.91	31.25	7.8
Staphylococcus aureus ATCC 9144	3.91	31.25	7.8
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	3.91	31.25	7.8
C. xerosis ATCC 373 **	7.81	7.8	1.95
C. minutissimum ATCC 23348	3.91	15.63	3.9
Propionibacterium 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

표 3a

더 넓은 범위의 유기체와 관련한 최소 억제 농도 MIC[ppm]의 측정		
미 생 물	(PY44)	(PY55)
Staphylococcus aureus ATCC 6538	7.8	7.8
Staphylococcus aureus ATCC 9144	7.8	3.9
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	3.9	7.8
C. xerosis ATCC 373 **	3.9	3.9
C. minutissimum ATCC 23348 **	3.9	3.9
Propionibacterium 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

* 매우 느린 성장, 다음 희석 스테이지에서 성장 없음.

** 3일 배양,

*** 혐기성 조건 하에서 3일 배양

실시에 15: 더 넓은 범위의 유기체와 관련한 최소 억제 농도 MIC[ppm]의 측정: 구강 유기체

배지: 헤민을 갖는 티오글리콜레이트 부용

피. 긴기발리스(P. gingivalis) 및 피.니그레센스(P. nigrescens)에 대해 헤민 및 메나디온을 갖는 콜롬비아 부용

희석 배지: 물질의 적당량을 배지에 직접 피펫으로 떨어뜨림

시험 유기체:

악티노바실루스 악티노미세탐코미탄스

(Actinobacillus actinomycetemcomitans) ATCC 43718

스트렙토코쿠스 고르도니(Streptococcus gordonii) ATCC 10558

스트렙토코쿠스 무탄스(Streptococcus mutans) ATCC 33402

안티노미세스 비스코수스(Actinomyces viscosus) ATCC 43146

푸소박테리움 누클레아툼 썩스프. 폴리모르프

(Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum ATCC 10953

포르피로모나스 진지발리스(Porphyrromonas gingivalis) ATCC 33277

프레보텔라 니그레센스(*Prevotella nigrescens*) ATCC 33563

배양: 37°C의 혐기성에서 7-10일, 또는 스트렙토코시 및 에이. 악티노미세템코미탄스에 대해 10% CO₂와 함께 호기성에서 24 시간.

시험 용액: 에탄올 중 모든 시험 물질 1500 ppm(w/w)의 스탁 용액이 사용된다.

시험 원리:

목면 울 버드(bud)를 사용하여 피 한천 플레이트로부터 박테리아를 제거하고, 적절한 광학 밀도(McFarland 0.5)를 적절한 배지에서 조절한다: 그 용액은 에프.누클레아툼(*F. nucleatum*) 및 피. 니그레센스(*P. nigrescens*)에 대해서는 희석되지 않은 채 사용되고 기타 균주에 대해서는 1:20의 희석비로 사용된다. 박테리아 배양액 0.1 ml를 활성 성분 용액 2 ml당 첨가하고 상기와 같이 배양을 실시한다.

표 4

더 넓은 범위의 유기체와 관련한 최소 억제 농도 MIC[ppm]의 측정:
구강 미생물

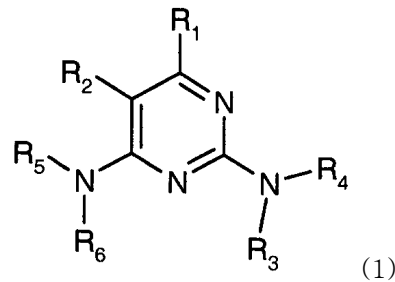
미 생 물	화합물		
	(PY5)	(PY8)	(PY9)
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC43718	> 15	>15	>15
<i>S. gordonii</i> ATCC 10558	15	>15	15
<i>S. mutans</i> ATCC 33402	3.75	>15	15
<i>A. viscosus</i> ATCC 43146	3.75	3.75	3.75
<i>F. nucleatum</i> subsp. <i>Polymorphum</i> ATCC 10953	> 15	15	15
<i>P. gingivalis</i> ATCC 3277	7.5	15	7.5
<i>P. nigrescens</i> ATCC 33563	15	15	7.5

미 생 물	(PY44)	(PY55)
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC43718	> 15	15
<i>S. gordonii</i> ATCC10558	7.5	3.8
<i>S. mutans</i> ATCC33402	7.5	7.5
<i>A. viscosus</i> ATCC43146	3.8	3.8
<i>F. nucleatum</i> subsp. <i>polymorphum</i> ATCC10953	3.8	7.5
<i>P. gingivalis</i> ATCC3277	3.8	3.8
<i>P. nigrescens</i> ATCC33563	3.8	3.8

(57) 청구의 범위

청구항 1.

표면의 항균처리에 유용한 하기 화학식(1)을 갖는 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘의 용도:

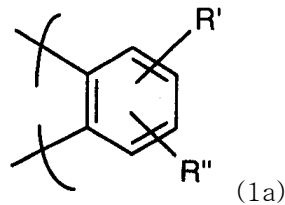


상기 식에서,

R₁은 C₁-C₁₂알킬 또는 C₆-C₁₀아릴이고;

R₂는 수소 또는 C₁-C₁₂알킬이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 하기 화학식(1a)의 라디칼을 형성하고:



R' 및 R''는 서로 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R₄는 C₁-C₂₀ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₁-C₆ 알킬, 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고;

R₆는 C₁-C₂₀ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₁-C₆알킬, 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, R₁이 C₁-C₈ 알킬 또는 페닐인 화합물의 용도.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, R₁이 수소 또는 C₃-C₈ 알킬인 화합물의 용도.

청구항 4.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 하나에 있어서, R₃ 및 R₅가 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬인 화합물의 용도.

청구항 5.

제 1항 내지 제 4항 중 어느 하나에 있어서, 하기와 같이 정의되는 화합물의 용도:

R₄가 C₁-C₁₂ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₂-C₆ 알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 및

R₆가 C₁-C₁₂ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₂-C₆알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이다.

청구항 6.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 하나에 있어서, 하기와 같이 정의되는 화합물의 용도:

R₁이 C₁-C₈ 알킬 또는 페닐이고;

R₂가 수소 또는 헥실이고;

R₃ 및 R₅가 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

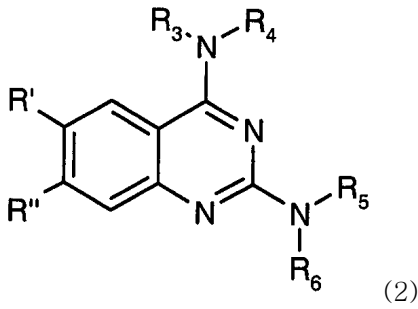
R₄가 C₁-C₁₂ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₂-C₆ 알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 및

R₆가 C₁-C₁₂ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₂-C₆알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆가 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

청구항 7.

제 1항 내지 제 6항 중 어느 하나에 있어서, 하기와 같이 정의되는 하기 화학식(2)을 갖는 화합물의 용도:



상기 식에서,

R'는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R''는 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R₄ 및 R₆는 서로 독립적으로 C₁-C₁₂ 알킬, 페닐-C₁-C₃ 알킬, 히드록시-C₁-C₆ 알킬 또는 디-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, 모노-C₁-C₆ 알킬아미노-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)₁₋₄-NH₂이고; 또는

R₃ 및 R₄ 및/또는 R₅ 및 R₆는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

청구항 8.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 하나에 있어서, 하기와 같이 정의되는 화합물의 용도:

R₁은 C₁-C₈ 알킬 또는 페닐이고;

R₂는 수소 또는 헥실이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 함께 제 1항에서 정의되는 화학식(1a)의 라디칼을 형성하고:

R'는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R''는 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시이고;

R₃ 및 R₅는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

R₄는 C₁-C₁₂ 알킬, 비치환된 페닐, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆ 알킬, 히드록시-C₂-C₆ 알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이고; 및

R₆가 C₁-C₁₂ 알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 아릴-C₁-C₆알킬, 히드록시-C₂-C₆알킬, 디-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, 모노-C₁-C₄ 알킬아미노-C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH 또는 -(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂이거나; 또는

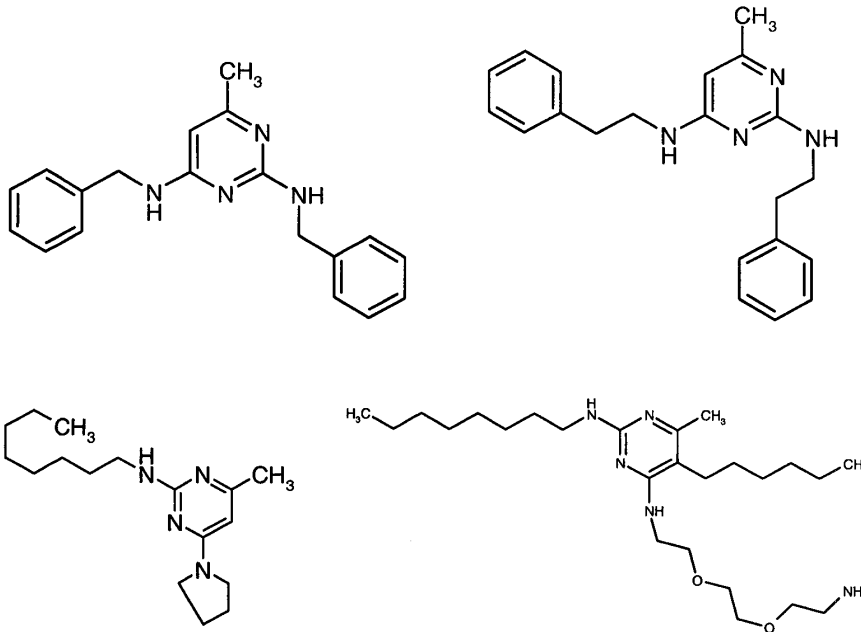
R₃ 및 R₄가 함께 및 R₅ 및 R₆가 함께 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민 또는 모르폴린 고리를 형성한다.

청구항 9.

제 1항 내지 제 8항 중 어느 하나에 있어서, R₃ 및 R₅ 그리고 R₄ 및 R₆가 동일한 화합물의 용도.

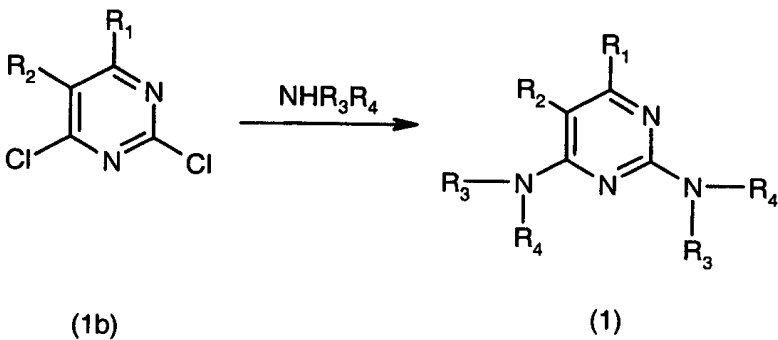
청구항 10.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식의 2,4-비스(알킬아미노)피리미딘의 용도.



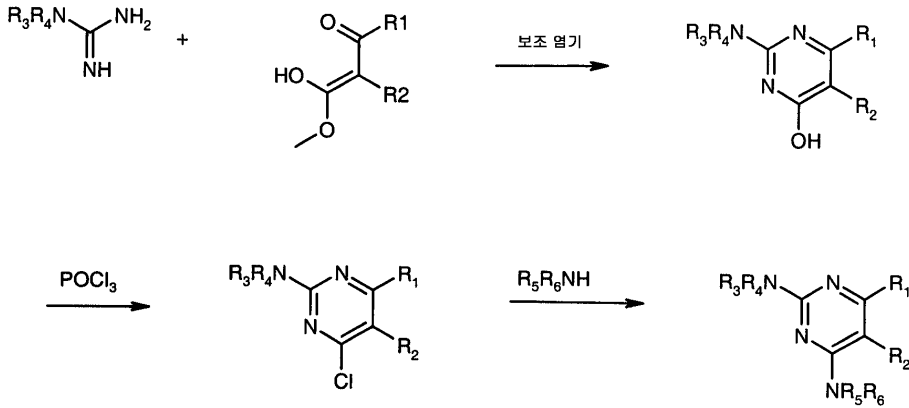
청구항 11.

하기 반응식에 따라, R₁ 및 R₂가 제 1항에서 정의한 바와 같은 화학식(1b)의 디클로로피리미딘 화합물을 적당한 용매 및 보조 염기 중에서 또는 과량의 아민을 사용하여 R₃, R₄, R₅ 및 R₆이 제 1항에서 정의한 바와 같은 1급 또는 2급 아민과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식(1) 화합물의 제조방법:



또는

하기 반응식(II)에 따라, 용매 존재 하에서 보조 염기를 사용하고 구아니딘 화합물을 적절한 β-케토 에스테르와 축합한 후, 인 옥시클로라이드와 반응시킨 다음, 1급 또는 2급 아민 (R₅R₆NH)와 반응시키는 것을 포함하는 화학식(1) 화합물의 제조 방법:



상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 제 1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 12.

제 1항에 있어서, 식물 섬유 물질을 처리하기 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 보존을 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 세척 및 세정 배합물에 사용하기 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 15.

제 1항에 있어서, 플라스틱, 종이, 부식물, 목재 또는 피혁에 항균 작용을 제공하고, 이들을 보존하는 데 사용하기 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 16.

제 1항에 있어서, 공업 제품, 특히 전분으로 이루어지거나 또는 셀룰로오스 유도체로 이루어진 인쇄 잉크 혼탁제, 표면 코팅 조성물 및 도료에 항균 특성을 제공하고, 그리고 그들을 보존하기 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 17.

공업적인 공정에서 살생물제로서 사용하기 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 18.

피보-보호 제제 또는 입-보호 제제로서 사용하기 위한 화학식(1) 화합물의 용도.

청구항 19.

조성물의 총 중량 기준으로, 화학식(1) 화합물 및 화장품에 허용되는 보조제 0.01~15 중량%를 함유하는 개인 보호 제제.

청구항 20.

조성물의 총 중량 기준으로, 화학식(1) 화합물 및 구강에 허용되는 보조제 0.01~15 중량%를 함유하는 구강 조성물.

청구항 21.

조성물의 총 중량 기준으로, 화학식(1) 화합물 및 피부가 견딜 수 있는 보조제 0.01~15 중량%를 함유하는 개인 보호 제제.