

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-500683

(P2007-500683A)

(43) 公表日 平成19年1月18日(2007.1.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/48 (2006.01)	C07D 239/48	4C058
A61L 2/16 (2006.01)	A61L 2/16	4C083
A61K 8/49 (2006.01)	A61K 8/49	4H003
A61Q 19/00 (2006.01)	A61Q 19/00	4H011
A61Q 11/00 (2006.01)	A61Q 11/00	4J038
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-521569 (P2006-521569)
 (86) (22) 出願日 平成16年7月16日 (2004. 7. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年1月25日 (2006. 1. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/051516
 (87) 国際公開番号 W02005/011758
 (87) 国際公開日 平成17年2月10日 (2005. 2. 10)
 (31) 優先権主張番号 03102296.5
 (32) 優先日 平成15年7月25日 (2003. 7. 25)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 396023948
 チバ スペシャルティ ケミカルズ ホールディング インコーポレーテッド
 Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.
 スイス国, 4057 バーゼル, クリベツクシュトラーセ 141
 (74) 代理人 100068618
 弁理士 粵 経夫
 (74) 代理人 100104145
 弁理士 宮崎 嘉夫
 (74) 代理人 100080908
 弁理士 館石 光雄
 (74) 代理人 100093193
 弁理士 中村 壽夫

最終頁に続く

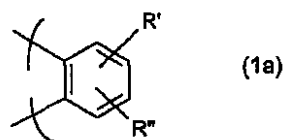
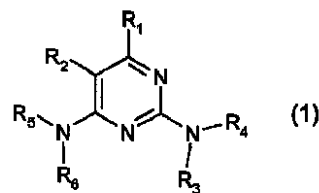
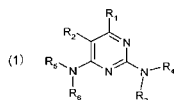
(54) 【発明の名称】 抗菌剤としての、置換された2, 4-ピス (アルキルアミノ) ピリミジン又は-キナゾリンの使用

(57) 【要約】

【課題】 抗菌剤としての、置換された2, 4-ピス (アルキルアミノ) ピリミジン又は-キナゾリンの使用の提供。

【解決手段】 表面の抗菌処理における、式(1)

【化1】

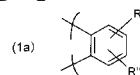


[式中、

R₁は、炭素原子数1ないし12のアルキル基又は炭素原子数6ないし10のアリール基を表わし；

R₂は、水素原子又は炭素原子数1ないし12のアルキル基を表わすか；又は、R₁及びR₂は、一緒になって、式(1a)

【化2】

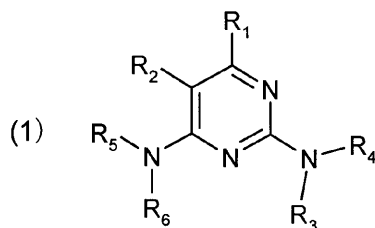


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表面の抗菌処理における、式(1)

【化 1】



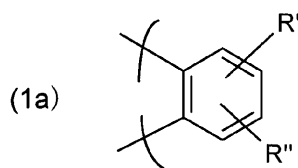
10

[式中、

R_1 は、炭素原子数1ないし12のアルキル基又は炭素原子数6ないし10のアリール基を表わし；

R_2 は、水素原子又は炭素原子数1ないし12のアルキル基を表わすか；又は、 R_1 及び R_2 は、一緒になって、式(1a)

【化 2】



20

(式中、 R' 及び R'' は、互いに独立して、水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基又は炭素原子数1ないし6のアルコキシ基を表わす。)で表わされる基を形成し；

R_3 及び R_5 は、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし8のアルキル基を表わし；

R_4 は、炭素原子数1ないし20のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ジ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ を表わし；

30

R_6 は、炭素原子数1ないし20のアルキル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ジ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ を表わすか；又は、

R_3 と R_4 及び/又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する。]で表わされる2,4-ビス(アルキルアミノ)ピリミジンの使用。

40

【請求項 2】

R_1 が炭素原子数1ないし8のアルキル基又はフェニル基を表わす、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

R_2 が水素原子又は炭素原子数3ないし8のアルキル基を表わす、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 4】

R_3 及び R_5 が互いに独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし8のアルキル基を表わ

50

す、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

R_4 が、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 2 ないし 6 のアルキル基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-NH_2$ を表わし；

R_6 が、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 2 ないし 6 のアルキル基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-NH_2$ を表わす、請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 6】

R_1 が、炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基又はフェニル基を表わし；

R_2 が、水素原子又はヘキシル基を表わし；

R_3 及び R_5 が、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基を表わし；

20

R_4 が、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 2 ないし 6 のアルキル基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-NH_2$ を表わし；

R_6 が、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 2 ないし 6 のアルキル基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1, 2-NH_2$ を表わすか；又は、

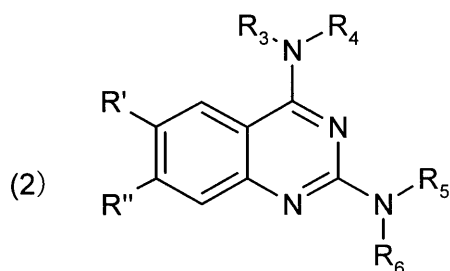
30

R_3 と R_4 及び / 又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

式 (2)

【化 3】



40

(式中、

R' は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基を表わし；

R'' は、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ

50

基を表わし；

R_3 及び R_5 は、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし8のアルキル基を表わし；

R_4 及び R_6 は、互いに独立して、炭素原子数1ないし12のアルキル基、フェニル - 炭素原子数1ないし3のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基又はジ - 炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ - 炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ を表わすか；又は、

R_3 と R_4 及び/又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する。)で表わされる化合物に関する、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の使用。

10

【請求項8】

R_1 が、炭素原子数1ないし4のアルキル基又はフェニル基を表わし；

R_2 が、水素原子又はヘキシル基を表わすか；又は、 R_1 及び R_2 が、一緒になって、請求項1で定義した式(1a)(式中、 R' は、水素原子、炭素原子数1ないし3のアルキル基又は炭素原子数1ないし3のアルコキシ基を表わし、 R'' は、炭素原子数1ないし3のアルキル基又は炭素原子数1ないし3のアルコキシ基を表わす。)で表わされる基を形成し；

R_3 及び R_5 が、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし8のアルキル基を表わし；

20

R_4 が、炭素原子数1ないし12のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数6ないし10のアリール - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数2ないし6のアルキル基、ジ - 炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、モノ - 炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-NH_2$ を表わし；

R_6 が、炭素原子数1ないし12のアルキル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数2ないし6のアルキル基、ジ - 炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、モノ - 炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1,2}-NH_2$ を表わすか；又は、

30

R_3 と R_4 が一緒になり、かつ R_5 と R_6 が一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の使用。

【請求項9】

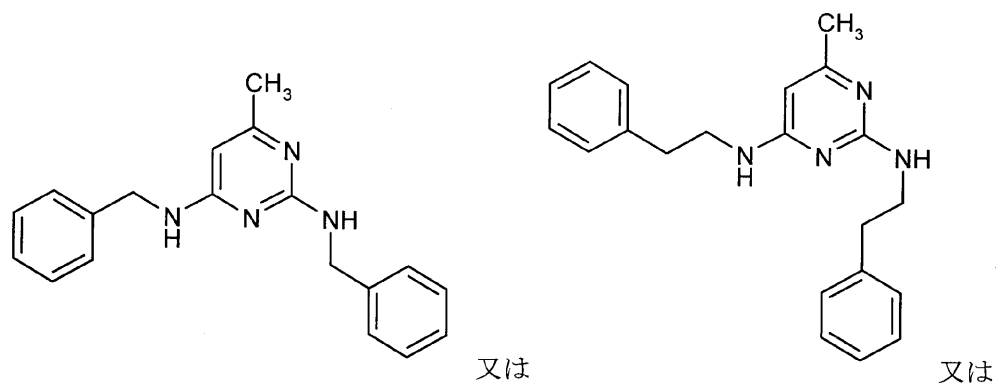
R_3 と R_5 及び R_4 と R_6 が同一の意味を有する、請求項1ないし8のいずれか1項に記載の使用。

【請求項10】

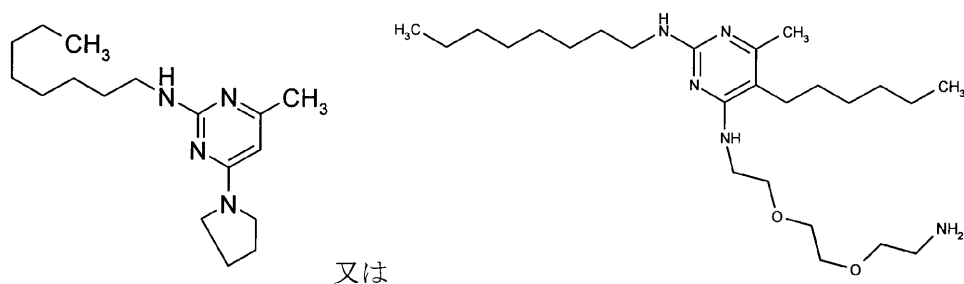
式

40

【化 4】



10



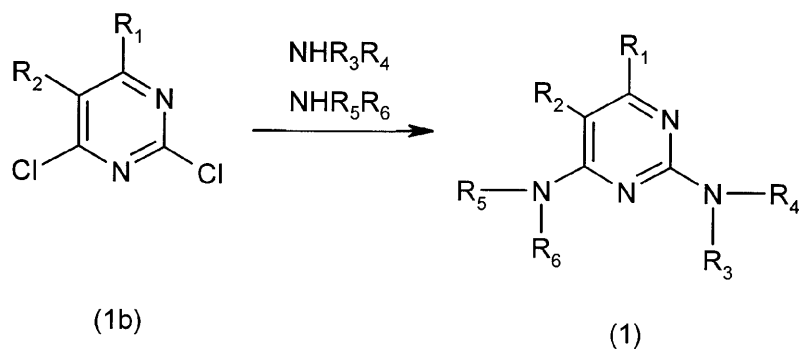
20

で表わされる請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の 2, 4 - ビス (アルキルアミノ) ピリミジンの使用。

【請求項 11】

式 (1) で表わされる化合物の製造方法であって、該方法は、以下のスキーム

【化 5】



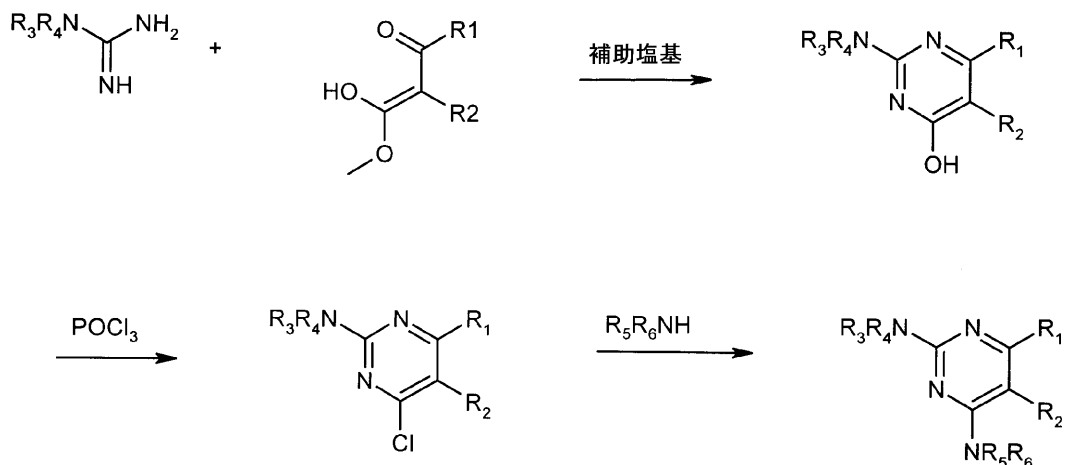
30

に従って、適当な溶媒及び補助塩基中で、又は過剰量のアミンを使用して、式 (1b) (式中、 R_1 及び R_2 は、請求項 1 で定義した通りである。) で表わされるジクロロピリミジン化合物と第一級アミン又は第二級アミン (式中、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、請求項 1 で定義した通りである。) を反応させて式 (1) で表わされる化合物を形成させることからなる方法、又は、

40

式 (1) で表わされる化合物の製造方法であって、該方法は、スキーム (II)

【化 6】



10

(式中、 R_1 及び R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、請求項1で定義した通りである。)に従って、溶媒の存在下で補助塩基を使用して、グアニジン化合物と適当な β -ケトエステルを縮合させ、その後、オキシ塩化リンと反応させ、その後、第一級アミン又は第二級アミン(R_5R_6NH)と反応させることからなる方法。

【請求項12】

紡織繊維材料の処理における、請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

20

【請求項13】

保存における、請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

【請求項14】

洗浄及び清浄配合物における、請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

【請求項15】

プラスチック、紙、不織布、木材又は皮革への抗菌性の付与及びこれらの保存における、請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

【請求項16】

工業製品、特に、澱粉又はセルロース誘導体からなる印刷インク増粘剤、表面コーティング組成物及び塗料への抗菌性の付与及びこれらの保存における、請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

30

【請求項17】

工業プロセスにおける殺生剤としての請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

【請求項18】

スキンケア製品又はマウスケア製品としての請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物の使用。

【請求項19】

組成物の総質量に基づいて、0.01ないし15質量%の請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物、及び化粧品的に許容可能な補助剤を含むパーソナルケア製品。

40

【請求項20】

組成物の総質量に基づいて、0.01ないし15質量%の請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物、及び口腔的に許容可能な補助剤を含む口腔用組成物。

【請求項21】

組成物の総質量に基づいて、0.01ないし15質量%の請求項1に記載の式(1)で表わされる化合物、及び肌に許容な補助剤を含むスキンケア製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

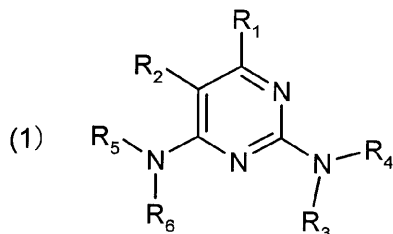
本発明は、表面の抗菌処理における置換された 2, 4 - ビス(アルキルアミノ)ピリミジンの使用及びこのような化合物の製造に関する。

【発明の開示】

【0002】

本発明は、表面の抗菌処理における、式(1)

【化1】



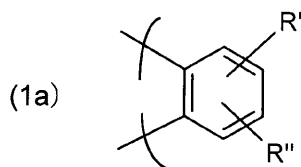
10

[式中、

R_1 は、炭素原子数1ないし12のアルキル基又は炭素原子数6ないし10のアリール基を表わし；

R_2 は、水素原子又は炭素原子数1ないし12のアルキル基を表わすか；又は、 R_1 及び R_2 は、一緒になって、式(1a)

【化2】



20

(式中、 R' 及び R'' は、互いに独立して、水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基又は炭素原子数1ないし6のアルコキシ基を表わす。)で表わされる基を形成し；

R_3 及び R_5 は、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし8のアルキル基を表わし；

R_4 は、炭素原子数1ないし20のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、好ましくは、炭素原子数7ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ジ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ を表わし；

30

R_6 は、炭素原子数1ないし20のアルキル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ジ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ-炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし6のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ を表わすか；又は、

40

R_3 と R_4 及び/又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する。]で表わされる2, 4 - ビス(アルキルアミノ)ピリミジンの使用に関する。

【0003】

炭素原子数1ないし20のアルキル基は、直鎖の又は枝分かれしたアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、アミル基、イソアミル基又は第三アミル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ド

50

デシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基又はエイコシル基である。

炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基は、直鎖の又は枝分かれしたアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、アミル基、イソアミル基又は第三アミル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基又はドデシル基である。

【0004】

炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基は、直鎖の又は枝分かれしたアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、アミル基、イソアミル基又は第三アミル基、イソヘキシル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基又はイソオクチル基である。

10

【0005】

炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基は、直鎖の又は枝分かれしたアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、第二ブチル基又は第三ブチル基である。

【0006】

炭素原子数 3 ないし 8 のアルキル基は、直鎖の又は枝分かれしたアルキル基、例えば、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、アミル基、イソアミル基又は第三アミル基、イソヘキシル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基又はイソオクチル基、特にヘキシル基である。

20

【0007】

炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基は、直鎖の又は枝分かれしたアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、第二ブチル基、第三ブチル基、アミル基、イソアミル基又は第三アミル基、ヘキシル基又はイソヘキシル基である。

【0008】

炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ基は、直鎖の又は枝分かれした基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基である。

30

【0009】

炭素原子数 6 ないし 10 のアリール基は、ナフチル基、特にフェニル基を示す。炭素原子数 6 ないし 10 のアリール基は、置換され得るか、又は 1 つ以上の、例えば、1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの同一の又は異なる置換基を有し得り、該置換基は、以下なる所望の位置においても存在し得る。このような置換基の例は、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ヒドロキシカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ基及び炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルカルボニルアミノ基である。

40

【0010】

特に好ましいものは、

R_1 が炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基又はフェニル基を表わすところの式 (1) で表わされる化合物、又は、

R_2 が水素原子又は炭素原子数 3 ないし 8 のアルキル基を表わすところの式 (1) で表わされる化合物、又は、

R_3 及び R_5 が互いに独立して、水素原子又は炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基を表わすところの式 (1) で表わされる化合物、又は、

R_4 が、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 2 な

50

いし 6 のアルキル基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1$ 、 $2-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1$ 、 $2-NH_2$ を表わし；

R_6 が、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール基、炭素原子数 6 ないし 10 のアリール - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 2 ないし 6 のアルキル基、ジ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1$ 、 $2-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_1$ 、 $2-NH_2$ を表わすところの式 (1) で表わされる化合物、又は、

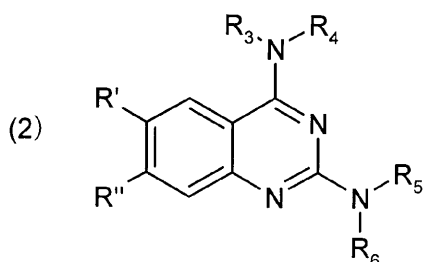
10

R_3 と R_4 及び / 又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成するところの式 (1) で表わされる化合物である。

【0011】

好ましいのは、式 (2)

【化3】



20

(式中、

R' は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基を表わし；

R'' は、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基を表わし；

30

R_3 及び R_5 は、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基を表わし；

R_4 及び R_6 は、互いに独立して、炭素原子数 1 ないし 12 のアルキル基、フェニル - 炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基又はジ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、モノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、 $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-OH$ 又は $-(CH_2)_2-(O-(CH_2)_2)_{1-4}-NH_2$ を表わすか；又は、

R_3 と R_4 及び / 又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する。) で表わされる本発明の化合物に従った使用である。

40

【0012】

特に好ましいのは、

R_1 が、炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基又はフェニル基を表わし；

R_2 が、水素原子又はヘキシル基を表わすか；又は、 R_1 及び R_2 が、一緒になって、 R' が水素原子、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基を表わし、 R'' が炭素原子数 1 ないし 3 のアルキル基又は炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ基を表わすところの式 (1a) で表わされる基を形成し；

R_3 及び R_5 が、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基を表わし；

50

R₄が、炭素原子数1ないし12のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数6ないし10のアリール-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ-炭素原子数2ないし6のアルキル基、ジ-炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、モノ-炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、-(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH又は-(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂を表わし；

R₆が、炭素原子数1ないし12のアルキル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール-炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ-炭素原子数2ないし6のアルキル基、ジ-炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、モノ-炭素原子数1ないし4のアルキルアミノ-炭素原子数1ないし4のアルキル基、-(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-OH又は-(CH₂)₂-(O-(CH₂)₂)_{1,2}-NH₂を表わすか；又は、

R₃とR₄が一緒になり、かつR₅とR₆が一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成するところの式(1)で表わされる化合物の使用である。

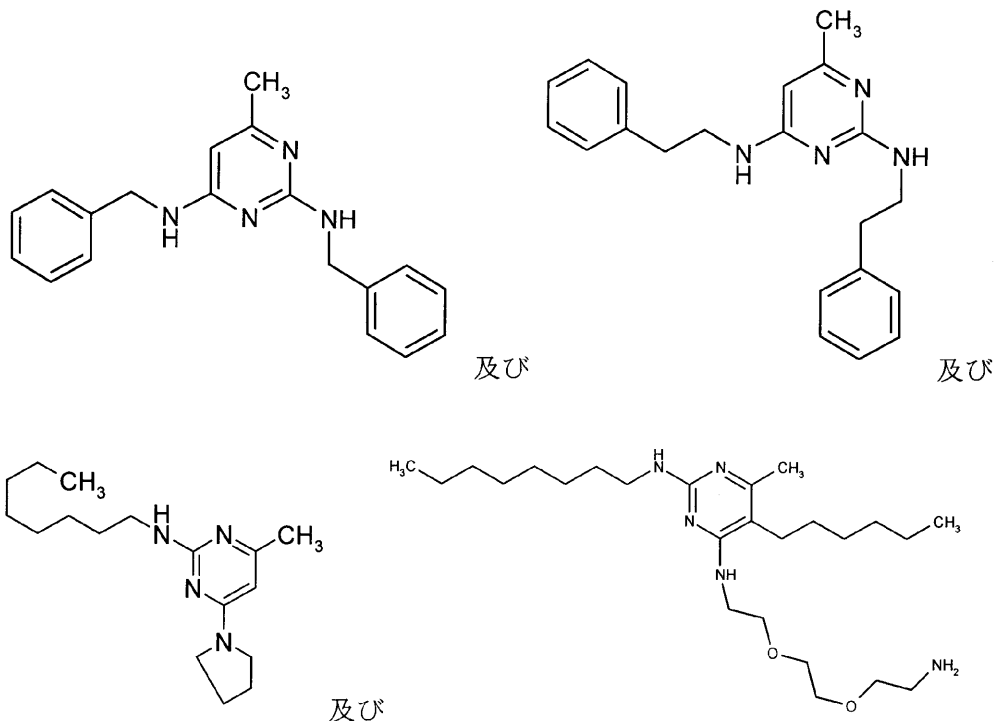
【0013】

R₃とR₅及びR₄とR₆が同一の意味を有するところの式(1)で表わされる化合物が特に使用される。

【0014】

特に好ましい化合物は、以下の式

【化4】



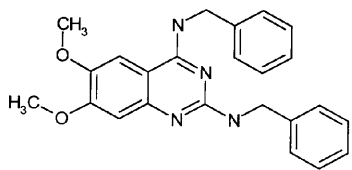
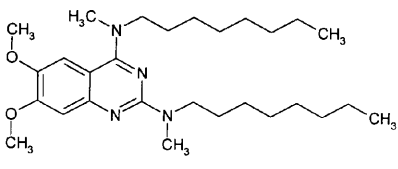
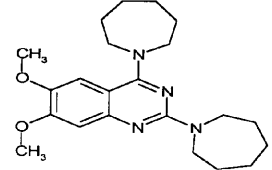
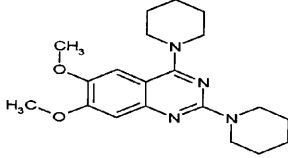
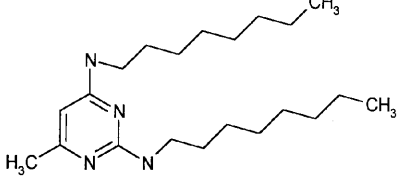
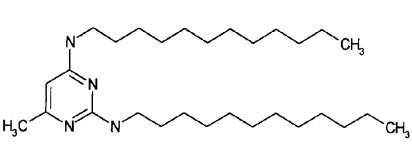
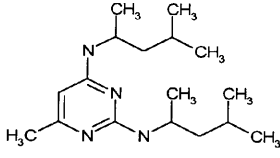
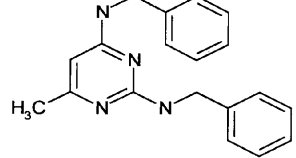
で表わされるものである。

【0015】

本発明に従って使用される化合物の例を表1に列挙する：

表1

【表 1】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY 1		400	25 (GC)	
PY 2		473	80 (GC)	
PY 3		385	78 (GC)	
PY 4		356	100 (GC)	
PY 5		349	98 (GC)	
PY 6		461	35 (GC)	
PY 7		292	100 (GC)	
PY 8		304	100 (GC)	

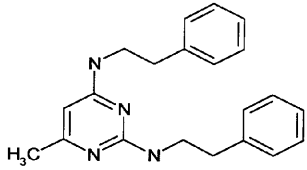
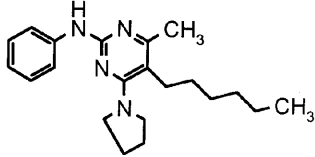
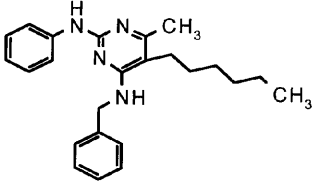
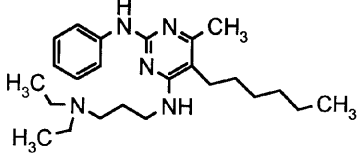
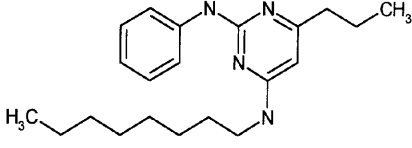
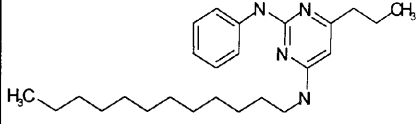
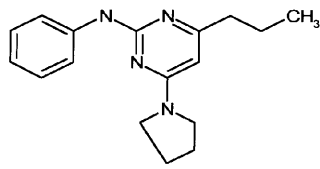
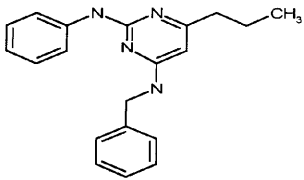
10

20

30

40

【表 2】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY 9		332	100 (GC)	
PY 10		339		97 (LC)
PY 11		375		50 (LC)
PY 12		398		70 (LC)
PY 13		341		94 (LC)
PY 14		397		90 (LC)
PY 15		282		96 (LC)
PY 16		318		82 (LC)

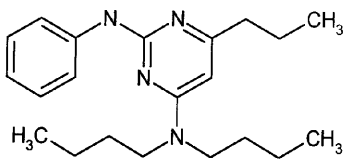
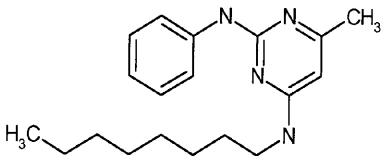
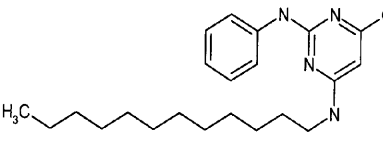
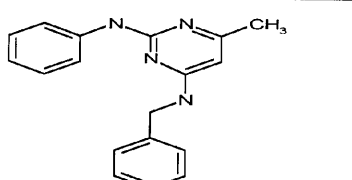
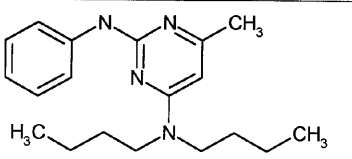
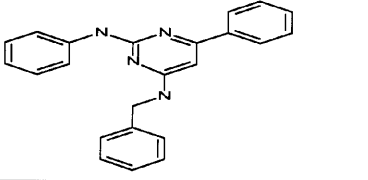
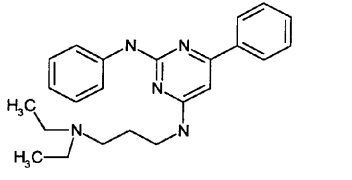
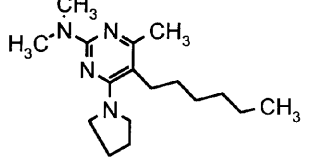
10

20

30

40

【表 3】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY17		341		60 (LC)
PY18		312		98 (LC)
PY19		369		84 (LC)
PY20		290		97 (LC)
PY21		312		85 (LC)
PY22		352		89 (LC)
PY23		376		96 (LC)
PY24		290		99 (LC)

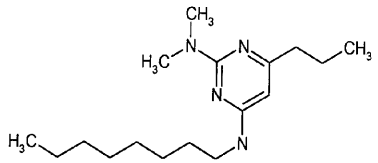
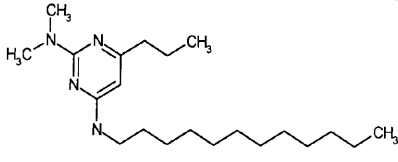
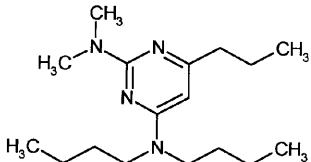
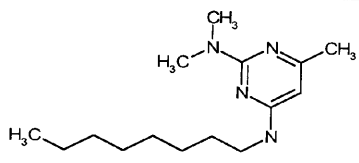
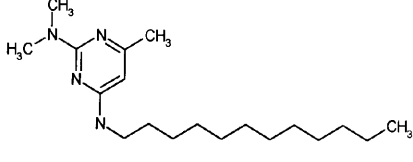
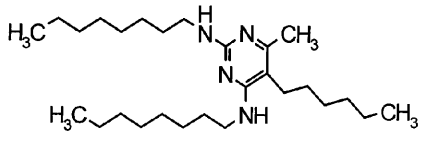
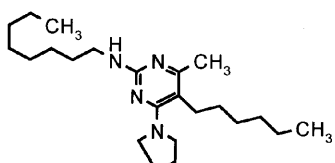
10

20

30

40

【表 4】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 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

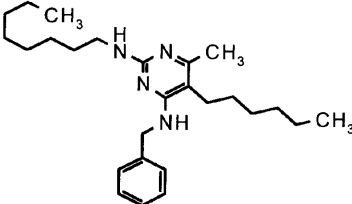
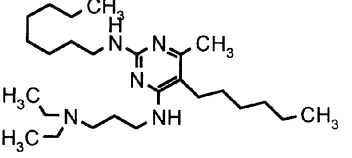
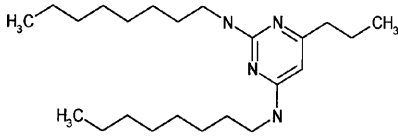
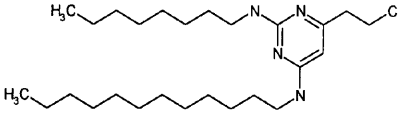
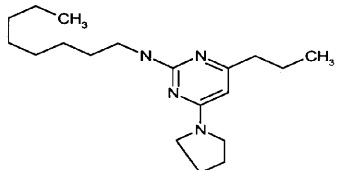
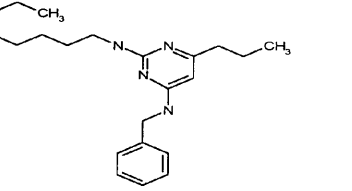
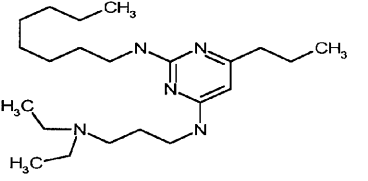
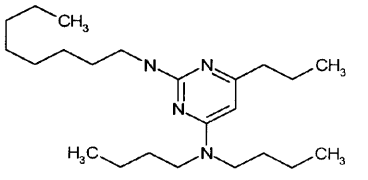
10

20

30

40

【表 5】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 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

10

20

30

40

【表 6】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY40		306		32
PY41		337		91
PY42		349		90
PY43		405		83
PY44		290		99
PY45		326		51
PY46		349		72
PY47		278		55

10

20

30

40

【表 7】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY48		308		90
PY49		411		87
PY50		467		90
PY51		353		97
PY52		412		94
PY53		371		57
PY54		335		85
PY55		452		49

10

20

30

40

【表 8】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY56		430		40
PY57		332		70
PY58		304		78
PY59		318		65
PY60		284		48
PY61		403		74
PY62		310		78
PY63		409		61

10

20

30

40

【表 9】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY64		387		56
PY65		449		28
PY66		391		93
PY67		333		90
PY68		383		90
PY69		369		75
PY70		351		94

10

20

30

40

【表 10】

以下の式で表わされる化合物	構造	質量	純度 GC (%)	純度 LC (%)
PY71		349		91
PY72		378		87
PY73		410		48
PY74		367		92

10

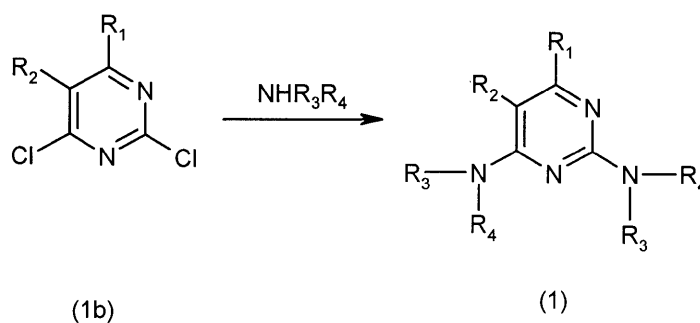
20

【0016】

本発明に従って使用される化合物は、本質的に既知の方法に従って製造される。置換された2,4-ビス(アルキルアミノ)ピリミジンは、適当な溶媒、例えば、DMF、ジオキサン、トルエン、キシレン、エタノール又はブタノール、及び補助塩基、例えば、トリエチルアミン、DIEA、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等中で、又は過剰量のアミン化合物を使用して、相当するジクロロピリミジン化合物(式(1b))と、基R₃及びR₅の意味に依存して、第一級アミン又は第二級アミンを、40-150において、1ないし24時間、反応させることによって得られる。反応は、以下のスキーム(I)に従って行われる：

30

【化5】



40

、又は、本発明に従って使用される化合物は、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、第三ブタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トルエン又はキシレン中で補助塩基、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウ

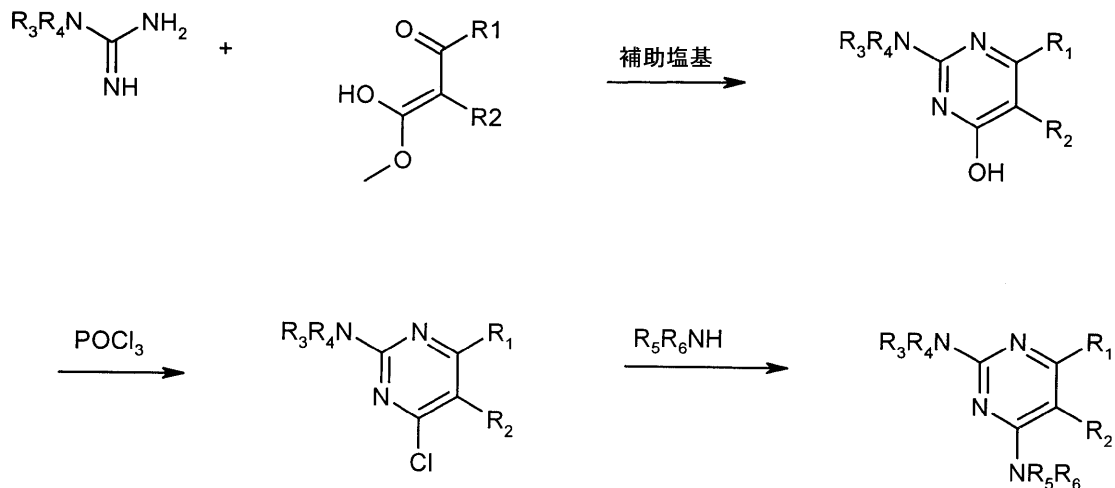
50

ム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド又はカリウム第三ブトキシドを使用し、グアニジン化合物と適当な β -ケトエステルを、40ないし150の温度において、1ないし24時間、縮合させることによって製造される。その後、結果として生じた2-アルキルアミノ-4-ヒドロキシ-ピリミジンは、オキシ塩化リンによる慣用の方法に従って、相当する2-アルキルアミノ-4-クロロ-ピリミジン化合物へ転化される。

置換された2,4-アルキルアミノ-ピリミジンは、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、トルエン又はキシレン及び補助塩基、例えば、トリエチルアミン、DIEA、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は過剰量のアミン中で、2-アルキルアミノ-4-クロロ-ピリミジン化合物と第一級アミン又は第二級アミン(R_4R_5NH)を、40ないし150の温度において、1ないし24時間、反応させることによって得られる。反応は、以下のスキーム(II)に従って行われる：

10

【化6】



20

。【0017】

本発明に従って使用される2,4-ビス(アルキルアミノ)ピリミジンは、特に、病原性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して、及びスキンフローラの細菌に対して、及びまた、酵母菌及び糸状菌に対して、顕著な抗菌作用を示す。それ故、それらは、特に、消毒、脱臭及び、肌及び粘膜の、及びまた、外皮付属物(毛髪)の一般処理及び抗菌処理において、より特には、手及び傷の消毒において適当である。

30

【0018】

それ故、それらは、パーソナルケア製品、例えば、シャンプー、浴用添加剤、ヘアーケア製品、液体及び固体石鹸(合成界面活性剤、及び、飽和及び/又は不飽和脂肪酸の塩に基づく)、ローション及びクリーム、脱臭剤、他の水性液又はアルコール性溶液、例えば、肌用洗浄溶液、湿潤性洗浄布、湿潤性洗浄オイル又は湿潤性洗浄パウダーにおける、抗菌有効成分及び防腐剤として適当である。

40

【0019】

それ故、本発明はまた、少なくとも1種の式(1)で表わされる化合物、並びに化粧品的に許容可能なキャリアー又は補助剤を含むパーソナルケア製品に関する。

【0020】

本発明に従ったパーソナルケア製品は、組成物の総質量に基づいて、0.01ないし15質量%、好ましくは0.1ないし10質量%の式(1)で表わされる化合物、及び化粧品的に許容可能な補助剤を含む。

【0021】

パーソナルケア製品の形態に依存して、それは、式(1)で表わされる2,4-ビス(アルキルアミノ)ピリミジンの他に、更なる成分、例えば、金属イオン封鎖剤、着色剤、

50

香油、増粘剤又は凝固剤（稠度調節剤）、皮膚軟化剤、紫外線吸収剤、肌保護剤、抗酸化剤、ジカルボン酸及び／又は炭素原子数14ないし22の脂肪酸のAl、Zn、Ca及びMg塩等の機械的性質を改善する添加剤、及び所望により、防腐剤を含み得る。

【0022】

本発明に従ったパーソナルケア製品は、油中水又は水中油乳濁液として、アルコール性又はアルコール含有配合物として、イオン性又は非イオン性の両親媒性脂質の小嚢状分散液として、ゲル、固体スティックとして又はエロゾル配合物として配合され得る。

【0023】

油中水又は水中油乳濁液として、化粧品的に許容可能な補助剤は、好ましくは、5ないし50%の油相、5ないし20%の乳化剤及び30ないし90%の水を含む。油相は、化粧品配合物のために適当なあらゆる油、例えば、1つ以上の炭化水素油、ワックス、天然油、シリコン油、脂肪酸エステル又は脂肪アルコールを含み得る。好ましいモノオール又はポリオールは、エタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセロール及びソルビトールである。

【0024】

本発明に従った化粧品配合物は、様々な分野において使用され得る。

特に以下の製品が、例えば考慮される：

- スキンケア製品、例えば、錠剤形態又は液体石鹸、合成洗剤又は洗浄ペーストの形態の肌洗浄及び清浄製品、
- 浴用製品、例えば、液状浴用製品（フォームバス、ミルク、シャワー製品）又は固形浴用製品、例えば、バスキューブ及びバスソルト、
- スキンケア製品、例えば、肌用乳液、多様な乳液又は肌用オイル、
- 化粧用パーソナルケア製品、例えば、日中用クリーム又はパウダークリーム形態のフェイスメイクアップ、フェイスパウダー（ルース及び固形）、口紅又はメイクアップクリーム、アイケア製品、例えば、アイシャドウ製品、マスカラ、アイライナー、アイクリーム又はアイフィックスクリーム、リップケア製品、例えば、リップスティック、リップグロス、リップコンターペンシル、ネイルケア製品、例えば、ネイルマニキュア、ネイルマニキュアリムーバー、ネイルハードナー又はキューティクルリムーバー、
- 個人用衛生製品、例えば、個人用洗浄ローション又は個人用スプレー、
- フットケア製品、例えば、フットバス、フットパウダー、フットクリーム又は足用香膏、足用脱臭剤及び発汗抑制剤又はたこ除去製品、
- 光保護製品、例えば、サンミルク、ローション、クリーム及びオイル、サンブロック（sun block）又は熱帯用日焼け止め剤（tropical）、日焼け前製品又は日焼け後製品、
- 肌用日焼け製品、例えば、セルフタンニングクリーム、
- 脱色製品、例えば、肌用漂白製品又はスキンライトニング製品、
- 防虫剤、例えば、防虫オイル、ローション、スプレー又はスティック、
- 脱臭剤、例えば、脱臭スプレー、ポンプスプレー、脱臭ゲル、スティック又はロールオン、
- 発汗抑制剤、例えば、発汗抑制スティック、クリーム又はロールオン、
- 汚れた肌を清浄及びケアするための製品、例えば、合成洗剤（固形又は液状）、剥離又はこすり洗いするための製品、又は剥離パック、
- 化学形態の脱毛製品（除毛）、例えば、脱毛パウダー、液状脱毛製品、クリーム状又はペースト状脱毛製品、ゲル状脱毛製品又はエロゾルフォーム、
- シェービング製品、例えば、シェービングソープ、泡状シェービングクリーム、非泡状シェービングクリーム、フォーム及びゲル、ドライシェービングのためのプレシェービング製品、アフターシェーブ又はアフターシェーブローション、
- 芳香性製品、例えば、香水（オーデオロン、オードトワレ、オードパルファム、パルファムドトワレ、香水）、香油または芳香クリーム；
- 歯のケア、義歯のケア及びマウスケア製品、例えば、練り歯磨き、ゲル状練り歯磨き、

10

20

30

40

50

歯磨き粉、洗口濃縮液、抗プラーク性洗口液、義歯用洗浄剤または義歯用固定剤、
 - 化粧用ヘアトリートメント製品、例えば、シャンプー及びコンディショナーの形態の
 毛髪洗浄用製品、ヘアケア製品、例えば、前処理用製品、ヘアトリートメント、スタイリン
 グクリーム、スタイリングゲル、ポマード、ヘアリンス、トリートメントパック、集中
 的ヘアトリートメント、毛髪構成化製品、例えば、パーマメントウェーブ用ヘアウェ
 ーブ用製品（ホットウェーブ、マイルドウェーブ、コールドウェーブ）、直毛化用製品、
 液体ヘアセット製品、ヘアフォーム、ヘアスプレー、漂白用製品、例えば、過酸化
 水素溶液、ライトニングシャンプー、漂白クリーム、漂白パウダー、漂白ペースト又はオ
 イル、一時的、半永久性又は永久性毛髪着色料、自己酸化性染料を含む製品、又は、ヘナ
 又はカモミールのような天然毛髪着色料。

10

【0025】

抗菌性石鹸は、例えば、以下の組成を有する：

0.01ないし5質量%の式(1)で表わされる化合物、

0.3ないし1質量%の二酸化チタン、

1ないし10質量%のステアリン酸、

100%までの石鹸ベース、例えば、獣脂肪酸及びココナッツ脂肪酸又はグリセロール
 のナトリウム塩。

【0026】

シャンプーは、例えば、以下の組成を有する：

0.01ないし5質量%の式(1)で表わされる化合物、

12.0質量%のラウレス-2-硫酸ナトリウム、

4.0質量%のコカミドプロピルベタイン、

3.0質量%のNaCl、及び

100%までの水。

20

【0027】

脱臭剤は、例えば、以下の組成を有する：

0.01ないし5質量%の式(1)で表わされる化合物、

60質量%のエタノール、

0.3質量%の香油、及び

100%までの水。

30

【0028】

本発明はまた、組成物の総質量に基づいて、0.01ないし15質量%の式(1)で表
 わされる化合物、及び口腔的に許容可能な補助剤を含む口腔用組成物に関する。

【0029】

口腔用組成物の例：

10質量%のソルビトール、

10質量%のグリセロール、

15質量%のエタノール、

15質量%のプロピレングリコール、

0.5質量%のラウリル硫酸ナトリウム、

0.25質量%のメチルコシルタウレートナトリウム、

0.25質量%のポリオキシプロピレン/ポリオキシエチレンブロックコポリマー、

0.10質量%のペパーミント香味料、

0.1ないし0.5質量%の式(1)で表わされる化合物、及び、

48.6質量%の水。

40

【0030】

本発明に従った口腔用組成物は、例えば、ゲル、ペースト、クリーム又は水性調製品（
 マウスウォッシュ）の形態であり得る。

【0031】

本発明に従った口腔用組成物はまた、虫歯の形成に対して効果的なフッ化物イオンを放

50

出する化合物、例えば、無機フッ化塩、例えば、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム又はフッ化カルシウム、又は有機フッ化塩、例えば、オラフルアー（O l a f l u o r）の商品名で知られるフッ化アミンも含み得る。

【0032】

本発明に従って使用される式（1）で表わされる2，4 - ビス（アルキルアミノ）ピリミジンはまた、紡織繊維材料の処理、特に保存のためにも適当である。このような材料は、非染色の、及び染色された、又は印刷された繊維材料、例えば、絹、羊毛、ポリアミド又はポリウレタン、及び、特に、全ての種類のセルロース系繊維材料である。このような繊維材料は、例えば、綿、リネン、ジュート及び麻等の天然セルロース繊維、並びに、セルロース及び再生セルロースである。好ましい適当な紡織繊維材料は、綿からつくられる。

10

【0033】

本発明に従った2，4 - ビス（アルキルアミノ）ピリミジンはまた、プラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ラテックス等の処理のために、特に、該プラスチックへの抗菌性の付与のために又は該プラスチックの保存のために適当である。ゆえに、使用分野は、例えば、床仕上げ材、プラスチックコーティング、プラスチック容器及び包装材料；台所用品及び浴室用品（例えば、ブラシ、シャワーカーテン；スポンジ、バスマット）、ラテックス、フィルター材料（空気フィルター及び水フィルター）、医療分野で使用されるプラスチック製品、例えば、包帯材料、注射器、カテーテル等、いわゆる「医療機器」、手袋及びマットレスである。

20

【0034】

紙、例えば衛生目的において使用される紙もまた、本発明に従って、式（1）で表わされる2，4 - ビス（アルキルアミノ）ピリミジンを使用して、抗菌性を与えられ得る。

【0035】

不織布、例えば、おむつ/おしめ、生理用ナプキン、パンティーライナー及び衛生用布及び家庭用布に、本発明に従った抗菌性を与えることもできる。

【0036】

式（1）で表わされる2，4 - ビス（アルキルアミノ）ピリミジンはまた、洗浄及び清浄配合物、例えば、液体及び粉末洗浄剤又は柔軟剤中に使用される。

30

【0037】

式（1）で表わされる2，4 - ビス（アルキルアミノ）ピリミジンはまた、特に、硬い表面を掃除及び殺菌するための家庭用及び万能洗剤においても使用され得る。

【0038】

清浄製品は、例えば、以下の組成を有する：

- 0.01ないし5質量%の式（1）で表わされる化合物、
- 3.0質量%のオクチルアルコール、4EO、
- 1.3質量%の脂肪アルコール炭素原子数8ないし10のポリグルコシド、
- 3.0質量%のイソプロパノール、
- 100質量%までの水。

40

【0039】

化粧品及び家庭用品の保存に加えて、工業製品の保存、抗菌性を有する工業製品の提供及び工業プロセス、例えば、紙の処理、特に紙の処理液、澱粉又はセルロース誘導体からなる印刷インク増粘剤、表面コーティング組成物及び塗料における殺生剤としての使用も可能である。

【0040】

式（1）で表わされる2，4 - ビス（アルキルアミノ）ピリミジンはまた、木材の抗菌処理のために、及び、皮革の抗菌処理、皮革の抗菌保存及び抗菌性を有する皮革の提供のために適当である。

【0041】

50

本発明に従った化合物はまた、細菌による損傷から化粧品及び家庭用品を保護するためにも適当である。

【0042】

それらの一般的な抗菌作用に加えて、本発明に従った式(1)で表わされる2,4-ビス(アルキルアミノ)ピリミジンは、更に、生物及び非生物表面上のバイオフィルムへの浸透、表面への細菌の付着及びバイオフィルムの更なる蓄積の防止、該バイオフィルムの剥離及び/又は生体マトリックスにおけるバイオフィルム形成微生物の更なる成長の抑制、又はこのような微生物の殺傷も可能である。

【0043】

バイオフィルムは、非常に一般的には、細胞外ポリマー状物質(EPSマトリックス)、例えば、多糖類の形態において、それらの代謝産物と一緒に、生物及び非生物表面に付着する生きている及び死んでいる微生物、特に細菌の集合体であると理解される。通常、浮遊性細胞に対して、顕著な成長抑制作用又は致死作用を示す抗菌物質の活性は、例えば、生体マトリックス中への活性物質の不十分な浸透のため、バイオフィルムにおいて組織化された微生物に対して、非常に減弱され得る。

10

【0044】

本発明において、これは、より特には、バイオフィルム形成微生物又はそれらの代謝産物の結果である口腔における変性疾患、例えば、虫歯又は歯周炎の開始において、重大な役割を果たすヒトの歯の表面及び口腔粘膜上のバイオフィルムに関する。

【実施例】

20

【0045】

以下の実施例において本発明を説明するが、本発明はこれに制限されない。

実施例：

実施例1：N, N' - ビス(2, 4 - ジオクチルアミノ) - 6 - メチルピリミジン (PY5) の製造

2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - ピリミジン 8.15 g (50 mmol) を、ジオキサソ 20 mL 中で、100 において16時間、オクチルアミン 19.39 g (150 mmol) 及び炭酸カリウム 20.73 g (150 mmol) と共に加熱した。冷却後、生成物を酢酸エチル 300 mL で処理し、0.5 mol/L の水酸化ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。生成物を減圧下で濃縮し、その後、オクチルアミンを回 30
転スライドバルブ真空下で、140 において、2時間、留去した。N, N' - ビス(2, 4 - ジオクチルアミノ) - 6 - メチルピリミジン 12.95 g (37.15 mmol、理論量の74.3%) が得られた。最終生成物を NMR、HPLC-MS、GC 及び HPLC によって分析した。

30

GC : 98% 面積

M + 1 = 349

NMR (DMSO における ¹H) : 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.

【0046】

40

実施例2：N, N' - ビス(2, 4 - ジベンジルアミノ) - 6 - メチルピリミジン (PY8) の製造

2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - ピリミジン 8.15 g (50 mmol) を、ジオキサソ 20 mL 中で、100 において16時間、ベンジルアミン 16 g (150 mmol) 及び炭酸カリウム 20.73 g (150 mmol) と共に加熱した。冷却後、生成物を酢酸エチル 300 mL で処理し、0.5 mol/L の水酸化ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。生成物を減圧下で濃縮し、その後、ベンジルアミンを回 40
転スライドバルブ真空下で、105ないし120 において、2時間、留去し、そして、生成物をイソプロパノールから再結晶した。N, N' - ビス(2, 4 - ジベンジルアミノ) - 6 - メチルピリミジンが76%の収率で得られた。

50

純度：GC 100%

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

【0047】

実施例3：N, N' - ビス(2, 4 - ジフェニルエチルアミノ) - 6 - メチルピリミジン (PY9) の製造

2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - ピリミジン 8.15 g (50 mmol) を、ジオキサン 20 mL 中で、100 °C において16時間、フェニルエチルアミン 18.17 g (150 mmol) 及び炭酸カリウム 20.73 g (150 mmol) と共に加熱した。冷却後、生成物を酢酸エチル 300 mL で処理し、0.5 mol/L の水酸化ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。生成物を減圧下で濃縮し、その後、フェニルエチルアミンを回転スライドバルブ真空下で、150 °C において、2時間、留去し、そして、生成物をイソプロパノールから再結晶した。N, N' - ビス(2, 4 - ジフェニルエチルアミノ) - 6 - メチルピリミジンが98%の収率で得られた。

純度：GC 100% HPLC 98%

NMR (DMSOにおける¹H, 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, 1H.

【0048】

実施例4：4 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアミノ - 6 - フェニルピリミジンの製造

フェニルグアニジンカルボネート 7 g (20 mmol) を、無水エタノール 5 mL 中で20%ナトリウムエトキシド溶液 27.2 g (80 mmol) と反応させた。エチルベンゾイルアセテート 11.5 g (59.8 mmol) を75 °C において15分かけて、そこへ滴下添加した。その後、反応塊を70 °C において15時間攪拌し、冷却後、ジクロロメタン 50 mL で抽出し、水 40 mL / 酢酸 3 mL で3回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発によって濃縮した。4 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアミノ - 6 - フェニルピリミジン 5.86 g (理論量の55.7%) が得られた。

NMR (DMSOにおける¹H, 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.

【0049】

実施例5：4 - クロロ - 2 - フェニルアミノ - 6 - フェニルピリミジンの製造

2 g (7.6 mmol) を、トルエン 10 mL 中でオキシ塩化リン 3.5 g と反応させた。反応塊を80 °C まで加熱し、トリエチルアミン 1.53 g (15.1 mmol) を20分かけて、そこへ滴下添加した。80 °C における2時間の反応時間後、塊を氷浴中で冷却し、4 M 水酸化ナトリウム溶液 28 mL をそこへ滴下添加した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。蒸発による有機相の濃縮後、4 - クロロ - 2 - フェニルアミノ - 6 - フェニルピリミジン 2.12 g (理論量の99.1%) を得た。

NMR (DMSOにおける¹H, ppm) : 7, t, 1H; 7.3, t, 2H; 7.55, m, 4H; 7.8, d, 2H; 8.2, m, 2H; 10.05, s, 1H.

【0050】

実施例6：4 - クロロ - 2 - フェニルアミノ - 6 - フェニルピリミジンとアミンの反応
反応を、並列して、無人操縦で行った。

4 - クロロ - 2 - フェニルアミノ - 6 - フェニルピリミジン 56.3 mg (0.2 mmol) をジオキサン 0.5 mL 中に溶解させた。ジイソプロピルアミン 38.7 mg (0.3 mmol) 及びアミン 3 mmol をそこへ添加し、反応混合物を85 °C において21時間加熱した。冷却後、塊をジクロロメタン 2 mL で抽出し、酢酸 1.125 mL (13%水溶液) 及び水酸化ナトリウム溶液 1.2 mL で3回洗浄した。有機相を乾燥させ、凍結乾燥させた。

化合物 (PY10) - (PY29) (表1参照) を以下の方法に従って製造した。それ

10

20

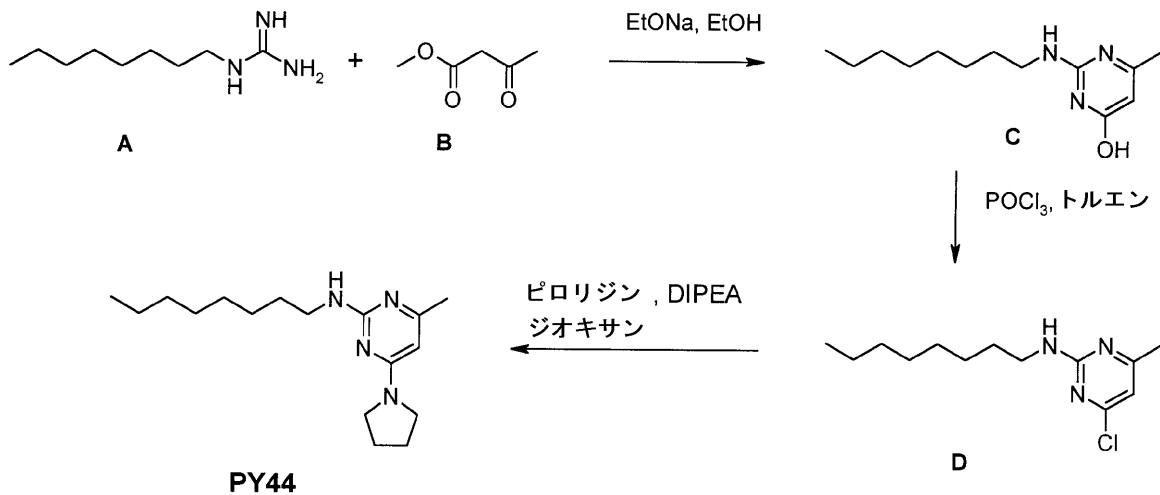
30

40

50

らを LC - MS によって分析した。

【化 7】



10

【0051】

実施例 7：式 C で表わされる化合物の製造

オクチルグアニジンアセテート A 34.65 g (0.15 mol) を、エタノール 30 mL 中で、エタノール中 20% ナトリウムエトキシド溶液 102 g (0.3 mol) と反応させた。反応混合物を 75 °C まで加熱し、メチルアセテート B 26.15 g (0.22 mol) を 1 時間かけてそこへ添加し、そして混合物を 12 時間攪拌した。冷却後、反応塊をジクロロメタンで希釈し、水 / 酢酸で 3 回、水酸化ナトリウム溶液で 2 回洗浄した。合わせたアルカリ性の水相を酢酸を用いて pH 6 に調整し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発によって濃縮した。化合物 C 30.74 g (理論量の 87%) を得た。

HPLC における純度：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

30

【0052】

実施例 8：式 D で表わされる化合物の製造

式 C で表わされる化合物 18.96 g (0.08 mol) を、トルエン 60 mL 中で、オキシ塩化リン 36.85 g と反応させた。反応塊を 80 °C まで加熱した。80 °C における 2 時間の反応時間後、塊を氷浴中で冷却し、4 M 水酸化ナトリウム溶液をそこへ滴下添加した。水相をトルエンで 3 回抽出した。蒸発による有機相の濃縮後、式 D で表わされる化合物 20.04 g (理論量の 98%) を得た。

GC における純度：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

40

【0053】

実施例 9：式 PY44 で表わされる化合物の製造

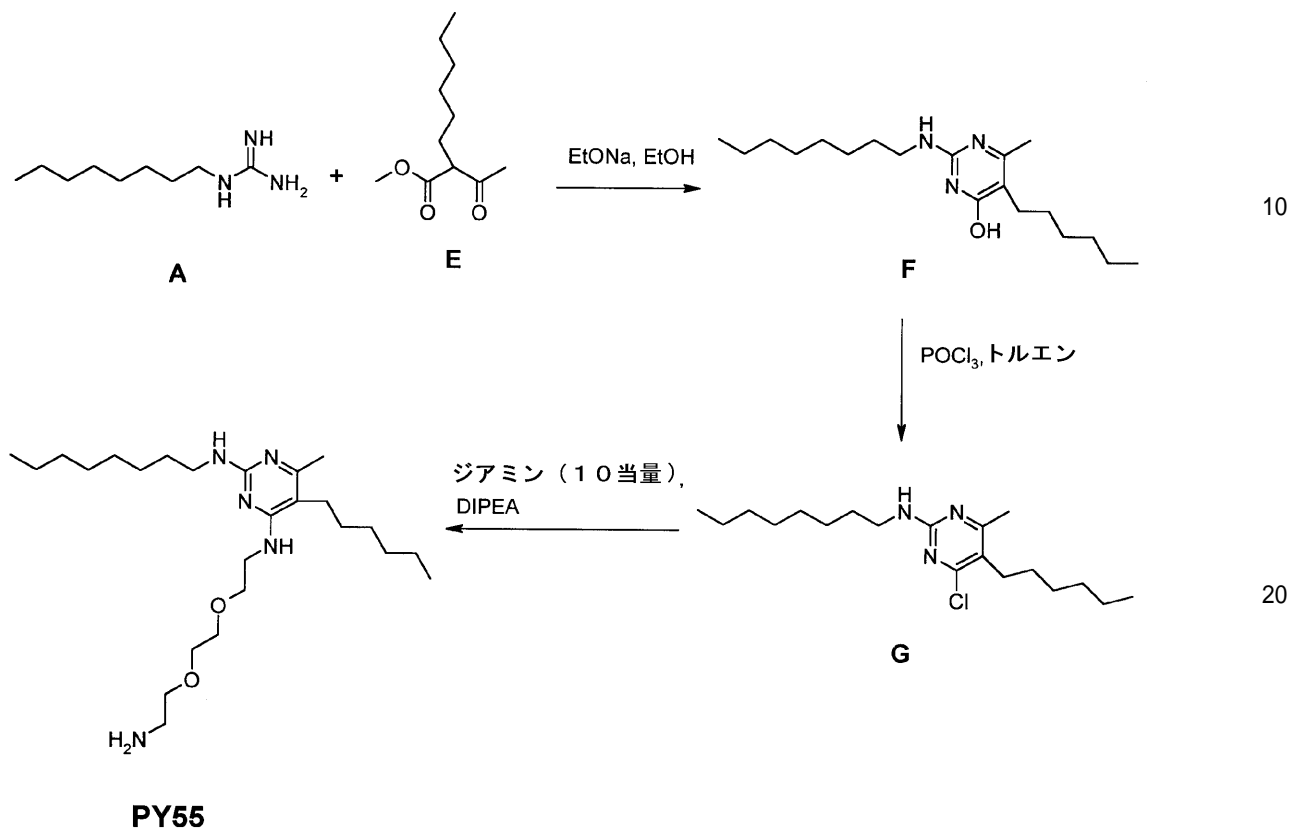
化合物 D 12.96 g (0.048 mol) を、ジオキサン 60 mL 中でジイソプロピルアミン 6.19 g (0.048 mol) と混合し、加熱還流した。ピロリジン 4.9 g (0.057 mol) を、25 分かけて、そこへ滴下添加し、反応混合物を、還流下で 29 時間攪拌した。冷却後、反応塊をジクロロメタンで希釈し、水 / 酢酸で 3 回、水酸化ナトリウム溶液で 2 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発によって濃縮した。化合物 PY44 12.73 g (理論量の 91.4%) を得た。

GC における純度：100%

50

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

【化8】



【0054】

実施例10：式Fで表わされる化合物の製造

オクチルグアニジンアセテートA 18.48 g (0.08 mol) を、エタノール 15 mL 中で、エタノール中 20% ナトリウムエトキシド溶液 54.4 g (0.16 mol) と反応させた。その後、反応混合物を 75 °C まで加熱し、メチル 2-ヘキシルアセトアセテートE 24 g (0.12 mol) を、30分かけて、そこへ添加し、混合物を一晩攪拌した。冷却後、反応塊をジクロロメタンで希釈し、水/酢酸で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発によって濃縮した。粗生成物をアセトンから再結晶した。化合物F 14.86 g (理論量の 57.9%) を得た。

LC-MS : M = 321 を有する化合物。

【0055】

実施例11：式Gで表わされる化合物の製造

式Fで表わされる化合物 13.16 g (0.041 mol) を、トルエン 40 mL 中で、オキシ塩化リン 18.89 g と反応させた。反応塊を 80 °C まで加熱した。80 °C における 2 時間の反応時間後、塊を氷浴中で冷却し、4 M 水酸化ナトリウム溶液をそこへ滴下添加した。水相をトルエンで 3 回抽出した。蒸発による有機相の濃縮後、式Gで表わされる化合物 13.65 g (理論量の 98%) を得た。

GCにおける純度：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.

【0056】

実施例12：式PY55で表わされる化合物の製造

化合物G 11.88 g (0.035 mol) を、1,8-ジアミノ-3,6-ジオキサ

10

20

30

40

50

オクタン 51.87 g (0.35 mol) 及びジイソプロピルアミン 6.77 g (0.0525 mol) と、110 において 23 時間攪拌した。冷却後、反応塊をジクロロメタンで希釈し、水で 3 回、水 / 酢酸で 2 回洗浄した。合わせた水相を、水酸化ナトリウム溶液を用いて pH 9 に調整し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発によって濃縮した。化合物 PY55 14.45 g (理論量の 64.6%) を得た。

GC における純度：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.

【0057】

実施例 13：マイクロタイタープレートにおける最小抑制濃度 (MIC 値) の決定

栄養培地：

試験細菌及び酵母菌の前培養の調製のためのカゼイン / 大豆粉末ペプトンブイヨン。

試験微生物例：

細菌：黄色ブドウ球菌 ATCC 6583 (sa)

コリネバクテリウム セロシス ATCC 373 (**)(cx)

アクチノマイセス ビスコサス ATTC 43146 (av)

大腸菌 ATTC 10536 (ec)

方法：

試験物質をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に溶解させ、1 : 2 の連続希釈において試験した。

細菌及び酵母菌を CASO ブイヨン中で一晩培養した。

全ての試験生物懸濁液を、0.85% 塩化ナトリウム溶液を用いて、1 - 5 × 10⁶ CFU / mL の生物数に調整した。

試験物質を、1 ウェル当り 8 μL の量でマイクロタイタープレート中にピペットで入れた。

あらかじめ調整した生物懸濁液を、CASO ブイヨン中で 1 : 100 に希釈し、1 ウェル当り 192 μL の量で試験物質へ添加した。

試験バッチを、37 において 48 時間、培養した。

培養後、成長を、マイクロプレートリーダーでの 620 nm における試験バッチの濁度 (光学濃度) を参照することによって決定した。

最小抑制濃度 (MIC 値) は、(成長対照と比較して) 評価できる試験生物の成長抑制 (20% 成長) を確実にするところの物質の濃度である。

3 枚のマイクロタイタープレートを、各試験生物及び物質濃度において使用した。

表 2 は、微生物試験の結果を示す：

10

20

30

【表 1 1】

表2：マイクロタイタープレートにおける最小抑制濃度の決定

以下の式で表わ される化合物	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	

10

20

30

40

【表 1 2】

表2：マイクロタイタープレートにおける最小抑制濃度の決定				
以下の式で表わ される化合物	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
(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
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

10

20

30

40

【表 1 3】

表2：マイクロタイタープレートにおける最小抑制濃度の決定

以下の式で表わ される化合物	MIC sa	MIC ec	MIC cx	MIC av
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
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

10

20

30

【 0 0 5 8】

実施例 1 4：広い生物スペクトルの最小抑制濃度 M I C [p p m] の決定

培地： カゼイン / 大豆粉末ペプトン寒天 (メルク社製)。

* サブロー 4 % グルコース寒天 (メルク社製)

希釈培地：無菌 0 . 8 5 % N a C l 溶液

試験生物：黄色ブドウ球菌 ATCC 6 8 5 3 及び 9 1 4 4

表皮ブドウ球菌 ATCC 1 2 2 2 8

C . セロシス ATCC 3 7 3 **

C . ミヌティシムン (C . m i n u t i s s i m u m)

ATCC 2 3 3 4 8

プロピオニバクテリウム アクネス ATCC 6 9 1 9 ***

大腸菌 ATTC 1 0 5 3 6 及び NCTC 8 1 9 6

プロテウス ブルガリス ATCC 6 8 9 6

クレブシエラ ニューモニエ ATCC 4 3 5 2

サルモネラ コレラスイス ATCC 9 1 8 4

ジュードモナス アエルギノーサ ATCC 1 5 4 4 2

* カンジダ アルピカンス ATCC 1 0 2 3 1

* アスペルギルス ニガー ATCC 6 2 7 5

40

培養： 3 7 で 2 4 時間

* 2 8 で 3 日間

50

試験溶液： 適当な溶媒中全ての試験物質の1%原液を製造し、寒天中の最終濃度が500 ppmないし10 ppmであるところの程度まで希釈することが可能な無菌希釈液中で希釈した(1:10、1:100及び1:1000希釈)。

試験方式：該希釈段階の0.3 mLを、まだ液体状態の栄養培地15 mLと混合した。栄養物質が凝固したら、0.85% NaCl溶液中試験菌株の適当な生物希釈液10 µ部を寒天培地上へスポットした：

【表14】

表3：広い生物スペクトルの最小抑制濃度MIC [ppm] の決定			
細菌	以下の式で表わされる化合物		
	(PY5)	(PY8)	(PY9)
黄色ブドウ球菌 ATCC 6538	3.91	31.25	7.8
黄色ブドウ球菌 ATCC 9144	3.91	31.25	7.8
表皮ブドウ球菌 ATCC 12228	3.91	31.25	7.8
C. セロシス ATCC 373 **	7.81	7.8	1.95
C. ミヌティシムン ATCC 23348	3.91	15.63	3.9
プロピオニバクテリウム アクネス ATCC 6919 ***	3.91	31.25	7.8
大腸菌NCTC 8196	>1000	31.25	15.63
大腸菌ATCC 10536	>1000	62.5	250
プロテウス プルガリス ATCC 6896	>1000	>500	>500
クレブシエラ ニューモニエ ATCC 4352	250	15.63	7.8
サルモネラ コレラスイス ATCC 9184	>1000	62.5	250
ジュードモナス アエルギノーサ ATCC 15442	>1000	>500	>500
カンジダ アルビカンス ATCC 10231	>1000	250	62.5
アスペルギルス ニガー ATCC 6275	>1000	250	250

10

20

30

【表 1 5】

表3：広い生物スペクトルの最小抑制濃度MIC [ppm] の決定		
細菌	(PY44)	(PY55)
黄色ブドウ球菌 ATCC 6538	7.8	7.8
黄色ブドウ球菌 ATCC 9144	7.8	3.9
表皮ブドウ球菌 ATCC 12228	3.9	7.8
C. セロシス ATCC 373 **	3.9	3.9
C. ミヌティシムン ATCC 23348 **	3.9	3.9
プロピオニバクテリウム アクネス ATCC 6919 ***	3.9	3.9
大腸菌NCTC 8196	15.63	7.8
大腸菌ATCC 10536	62.5	7.8*
プロテウス プルガリス ATCC 6896	> 500	> 500
クレブシエラ ニューモニエ ATCC 4352	7.8	15.63
サルモネラ コレラスイス ATCC 9184	62.5	7.8
ジュードモナス アエルギノーサ ATCC 15442	> 500	> 500
カンジダ アルビカンス ATCC 10231	250	125
アスペルギルス ニガー ATCC 6275	500	500

10

20

* 非常に遅い成長、次ぎの希釈段階において成長なし。

** 3日間培養、*** 嫌気性条件下において3日間培養。

【0059】

実施例15：広い生物スペクトル（口腔生物）の最小抑制濃度MIC [ppm] の決定

培地：ヘミン及びメナジオンとのチオグリコレートブイオン。

P. ギンギバリス及びP. ニグレセンスのためのヘミン及びメナジオンとのコロンピアブイオン

希釈培地：適量の物質を、直接、培地中へピペットで入れた。

試験生物：アクチノバシルス アクチノミセテムコミタンス

ATCC 43718

ストレプトコッカス ゴードニー (Streptococcus gordonii) ATCC 10558

ストレプトコッカス ミュータンス ATCC 33402

アクチノマイセス ビスコーサス ATCC 43146

フソバクテリウム ニュークリアツム 亜種 ポリモルファム (Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum) ATCC 10953

ポーフィロモナス ギンギバリス ATCC 33277

プレボテラ ニグレセンス ATCC 33563

培養：嫌気性、37℃で7-10日間、又は、連鎖球菌及びA. アクチノミセテムコミタンスのための10% CO₂での嫌気性で24時間

試験溶液：エタノール中全ての試験物質の原液を、1500 ppm (w/w) において使用した。

試験方式：細菌を、脱脂綿を使用して、血液寒天プレートから除去し、適当な光学濃度（マクファーランド 0.5）を適当な培地において調整した；溶液は、F. ニュークリ

30

40

50

アツム及びP. ニグレセンスにおいては未希釈で使用し、他の菌株においては、1 : 20の希釈において使用した。細菌培養物0.1 mLを有効成分溶液2 mL当りに添加し、培養を上記と同様に行った。

【表16】

表4：広い生物スペクトル（口腔生物）の最小抑制濃度MIC [ppm] の決定			
細菌	以下の式で表わされる化合物		
	(PY5)	(PY8)	(PY9)
A. アクチノミセテムコミタンス ATCC43718	> 15	>15	>15
S. ゴードニー ATCC 10558	15	>15	15
S. ミュータンス ATCC 33402	3. 75	>15	15
A. ビスコーサス ATCC 43146	3. 75	3. 75	3. 75
F. ニュークリアツム 亜種 ポリモルフアム ATCC 10953	> 15	15	15
P. ギンギバリス ATCC 3277	7. 5	15	7. 5
P. ニグレセンス ATCC 33563	15	15	7. 5

10

20

細菌	(PY44)	(PY55)
A. アクチノミセテムコミタンス ATCC43718	> 15	15
S. ゴードニー ATCC10558	7. 5	3. 8
S. ミュータンス ATCC33402	7. 5	7. 5
A. ビスコーサス ATCC43146	3. 8	3. 8
F. ニュークリアツム 亜種 ポリモルフアム ATCC 10953	3. 8	7. 5
P. ギンギバリス ATCC3277	3. 8	3. 8
P. ニグレセンス ATCC33563	3. 8	3. 8

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/EP2004/051516
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L2/18 A61K31/505 C07D239/48 C07D239/95 C11D3/48 A01N43/54 D06M13/355		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L A61K C07D C11D A01N D06M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GHOSH D: "2,4-BIS(ARYLAMINO)-6-METHYL PYRIMIDINES AS ANTIMICROBIAL AGENTS" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol. 58, no. 5, May 1981 (1981-05), pages 512-513, XP000918018 ISSN: 0019-4522 example I; table 2 ----- -/--	1-10, 12-21
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or deemed to be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 28 February 2005		Date of mailing of the international search report 05/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5019 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/051516

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GHONEIM K M ET AL: "SYNTHESIS AND EVALUATION OF SOME 2-, 4- AND 2,4-DI-SUBSTITUTED-6-METH YLPYRIMIDNE DERIVATIVES FOR ANTIMICROBIAL ACTIVITY" JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol. 63, no. 10, October 1986 (1986-10), pages 914-917, XP000985005 ISSN: 0019-4522 page 914, column 2; examples 2a-e -----	1-10, 12-21
X	BRZOZOWSKI T; DYMEK W: "Synthesis and biological properties of some 2,4-dianilinoquinazoline derivatives" DISSERTATIONES PHARMACEUTICAE ET PHARMACOLOGICAE, vol. 22, no. 2, 1970, pages 117-125, XP0009026266 examples XII,XIII,I,VI,VIII,IX; table 1 table 2 -----	1-10, 12-21
X	DE 24 03 165 A (WACKER CHEMIE GMBH) 31 July 1975 (1975-07-31) claim 1 page 9; example 9 -----	1-10, 12-21
X	DE 37 17 480 A (SHELL AGRAR GMBH & CO KG) 1 December 1988 (1988-12-01) claims -----	1-10, 12-21
Y	GB 935 381 A (WELLCOME FOUND) 28 August 1963 (1963-08-28) claim 10 -----	1-10, 12-21
Y	GOTTASOVA, R; KUBIKOVA, J; CIPAK, L: "Antibacterial effect of some 2,6-disubstituted 4-anilinoquinazolines" FOLIA MICROBIOLOGICA, vol. 43, no. 6, 1998, pages 679-682, XP0009026263 the whole document -----	1-10, 12-21
Y	US 2 674 598 A (KYRIDES LUCAS P ET AL) 6 April 1954 (1954-04-06) claim 1 column 3, line 14 -----	1-10, 12-21
	----- -/-- -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/051516

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NEIL V HARRIS: "ANTIFOLATE AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF 5-SUBSTITUTED 2,4-DIAMINOQUINAZOLINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 1, no. 33, 1990, pages 434-444, XP002074317 ISSN: 0022-2623 tables III,IV -----	1-10, 12-21
Y	COATS E A ET AL: "CORRELATION ANALYSIS OF PYRIMIDINE FOLIC ACID ANTAGONISTS AS ANTIBACTERIAL AGENTS .L" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 14, no. 3, May 1979 (1979-05), pages 261-270, XP000985014 ISSN: 0223-5234 the whole document -----	1-10, 12-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/051516**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-10, 18 are partly directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- 1-10, 12-21

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2004/ 051516

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10, 12-21

Use of compounds (I) as antimicrobials and related personal care compositions

2. claim: 11 (part)

Process for the preparation of compounds (I) starting from dichloropyrimidines

3. claim: 11 (part)

Process for the preparation of compounds (I) starting from amidines and ketoesters

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/051516

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2403165 A	31-07-1975	DE 2403165 A1	31-07-1975
		AT 339660 B	10-11-1977
		AT 46875 A	15-02-1977
		AU 7749675 A	22-07-1976
		BE 824650 A1	22-07-1975
		CH 596766 A5	15-03-1978
		FR 2258129 A1	18-08-1975
		GB 1488093 A	05-10-1977
		JP 50105835 A	20-08-1975
		NL 7500373 A	25-07-1975
		SE 7500731 A	24-07-1975
		ZA 7500491 A	28-01-1976
DE 3717480 A	01-12-1988	DE 3717480 A1	01-12-1988
GB 935381 A	28-08-1963	CH 389628 A	31-03-1965
US 2674598 A	06-04-1954	NONE	

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 0 1 N 43/54 (2006.01)	A 0 1 N	43/54	D
A 0 1 P 3/00 (2006.01)	A 0 1 P	3/00	
C 1 1 D 3/48 (2006.01)	C 1 1 D	3/48	
C 0 9 D 5/14 (2006.01)	C 0 9 D	5/14	
C 0 9 D 201/00 (2006.01)	C 0 9 D	201/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100104385

弁理士 加藤 勉

(74) 代理人 100109690

弁理士 小野塚 薫

(74) 代理人 100131266

弁理士 高 昌宏

(74) 代理人 100093414

弁理士 村越 祐輔

(72) 発明者 マルクアイス, ピエネワルド, ソフィー

フランス国, エフ - 6 8 2 2 0 ヘゲンハイム, リュ デ ハゲントール, 6 3

(72) 発明者 ホールジル, ウェルナー

フランス国, エフ - 6 8 4 4 0 エスケンツウィラー, リュ デ ルアーゼント, 4

(72) 発明者 プレウス, アンドレア

スイス国, シーエイチ - 4 0 5 3 パーゼル, ホックストラーセ 3 5

(72) 発明者 メーリン, アンドレアス

ドイツ国, 7 9 6 1 8 レインフェルデン, ナーゲレストラーセ 2 4

F ターム(参考) 4C058 AA03 AA12 AA23 AA25 BB07 JJ03 JJ23

4C083 AC851 AC852 BB48 CC02 CC41

4H003 DA01 DA02 DA05 FA34

4H011 AA02 BA01 BB09 BC03 BC07 DA13 DA16 DF06

4J038 JB06 JB33

【要約の続き】

(式中、R' 及びR'' は、互いに独立して、水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基又は炭素原子数1ないし6のアルコキシ基を表わす。) で表わされる基を形成し;

R₃ 及びR₅ は、互いに独立して、水素原子又は炭素原子数1ないし8のアルキル基を表わし;

R₄ は、炭素原子数1ないし20のアルキル基、未置換のフェニル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ジ - 炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ - 炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、 - (CH₂)₂ - (O - (CH₂)₂)₁₋₄ - OH又は - (CH₂)₂ - (O - (CH₂)₂)₁₋₄ - NH₂を表わし;

R₆ は、炭素原子数1ないし20のアルキル基、炭素原子数6ないし10のアリール基、炭素原子数6ないし10のアリール - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ジ - 炭素原子数1ないし6のアルキルアミノ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、モノ - 炭素原子数1ないし6のアルキルアミ

ノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1-4}-\text{OH}$ 又は $-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_{1-4}-\text{NH}_2$ を表わすか；又は、

R_3 と R_4 及びノ又は R_5 と R_6 が、一緒になって、ピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環又はモルホリン環を形成する。] で表わされる 2, 4 - ビス(アルキルアミノ)ピリミジンの使用。

【選択図】なし