(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3824320号
(P3824320)
(45)発行日　平成18年9月20日(2006.9.20)　(24)登録日　平成18年7月7日(2006.7.7)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 213/89	(2006.01)	C07D	213/89
A61K 31/44	(2006.01)	A61K	31/44
A61K 8/49	(2006.01)	A61K	8/49
A61Q 19/00	(2006.01)	A61Q	19/00
A61Q 5/02	(2006.01)	A61Q	5/02

請求項の数 10　(全 12 頁)　最終頁に続く

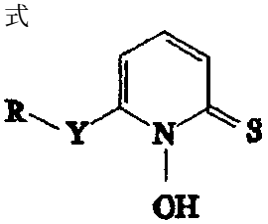
(21)出願番号　特願平7-511972
(86)(22)出願日　平成6年10月11日(1994.10.11)
(65)公表番号　特表平9-503784
(43)公表日　平成9年4月15日(1997.4.15)
(86)国際出願番号　PCT/US1994/011484
(87)国際公開番号　WO1995/011233
(87)国際公開日　平成7年4月27日(1995.4.27)
審査請求日　平成13年9月28日(2001.9.28)
(31)優先権主張番号　137,521
(32)優先日　平成5年10月18日(1993.10.18)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
アーチ　ケミカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国０６８５６－５２０４　コネチカット州，ノーウォーク，マーリット　７，５０１，ピー．オー．ボックス　５２０４
(74)代理人
弁理士　浅村　皓
(74)代理人
弁理士　浅村　肇
(74)代理人
弁理士　安藤　克則
(74)代理人
弁理士　小堀　貞文

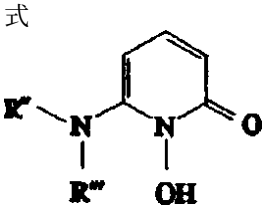
最終頁に続く

(54)【発明の名称】殺生物剤としての置換ピリジン－２－オンおよび置換ピリジン－２－チオン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式

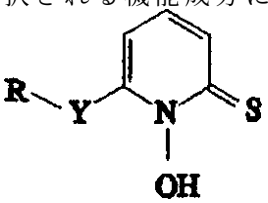


（式中、Ｙは酸素、硫黄またはＮＲ’残基であり、Ｎは窒素であり、Ｒは１～２０個の炭素原子を有するアルキル基であり、Ｒ’は１～２０個の炭素原子を有する置換または未置換炭化水素基である）を特徴とする化合物。
【請求項２】
式

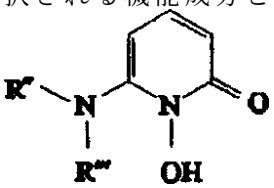


（式中、Ｒ”は１～２０個の炭素原子を有するアルキル基であり、Ｒ”’は水素であるか、または１～２０個の炭素原子を有する置換若しくは未置換炭化水素基である）を特徴と

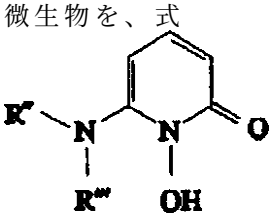
する化合物。
【請求項３】
請求項１の化合物（式中、請求項１の式においてＹが酸素である）の製造法において、
（ａ）２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド、１～２０個の炭素原子を有するヒドロキシ化合物および塩基を、場合によっては水または有機溶媒の存在下にて高温で反応させて、対応する２－クロロ－６－置換－ピリジン　Ｎ－オキシドを生成させ、
（ｂ）前記２－クロロ－６－置換ピリジン　Ｎ－オキシドを含硫塩基と反応させて、対応する１－ヒドロキシ－６－置換－ピリジン－２－オンを生成させる
工程を特徴とする方法。
【請求項４】
塗料、シャンプー、スキンケア医薬品、金属加工流体、ポリマー組成物から成る群から選択される機能成分に、式



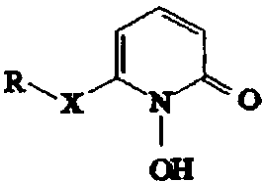
（式中、Ｙは酸素、硫黄またはＮＲ’残基であり、Ｎは窒素であり、Ｒは１～２０個の炭素原子を有するアルキル基であり、Ｒ’は１～２０個の炭素原子を有する置換または未置換炭化水素基である）を特徴とする化合物の抗微生物的有効量を含んで成る、抗微生物組成物。
【請求項５】
塗料、シャンプー、スキンケア医薬品、金属加工流体、ポリマー組成物から成る群から選択される機能成分と、式



（式中、Ｒ”は１～２０個の炭素原子を有するアルキル基であり、Ｒ”’は水素であるか、または１～２０個の炭素原子を有する置換若しくは未置換炭化水素基である）を特徴とする化合物の抗微生物的有効量を含んで成る、抗微生物組成物。
【請求項６】
微生物を、式



（式中、Ｒ”は１～２０個の炭素原子を有するアルキル基であり、Ｒ”’は水素であるか、または１～２０個の炭素原子を有する置換若しくは未置換炭化水素基である）を有する化合物の抗微生物的有効量、および石鹸、接着剤、コーティング、エラストマー、シーラント、シャンプー、スキンケア医薬品、化粧品、および塗料からなる群から選択される少なくとも一つの成分を含むことを特徴とする組成物と接触させることによる微生物の成長を抑制する方法であって、治療のために人体に適用する場合は含まない、前記方法。
【請求項７】
式



（式中、Ｘは酸素または硫黄残基であり、Ｒは１～２０個の炭素原子を有するアルキル基である）を特徴とする化合物。

【請求項８】

請求項７の化合物（式中、請求項７の式におけるＸが酸素である）の製造法において、

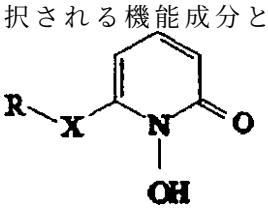
（ａ）２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド、１～２０個の炭素原子を有するヒドロキシ化合物、および塩基を、有機溶媒中で高温で反応させて、対応する２－クロロ－６－置換－ピリジン　Ｎ－オキシドを生成させ、

（ｂ）前記２－クロロ－６－置換ピリジン　Ｎ－オキシドを塩基と反応させて、対応する１－ヒドロキシ－６－置換－２－ピリドン化合物を生成させる

工程を特徴とする方法。

【請求項９】

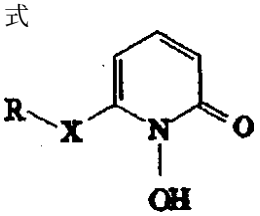
塗料、シャンプー、スキンケア医薬品、金属加工流体、ポリマー組成物から成る群から選択される機能成分と、式



（式中、Ｘは酸素または硫黄残基であり、Ｒは１～２０個の炭素原子を有するアルキル基である）を特徴とする化合物の抗微生物的有効量を含んで成る、抗微生物組成物。

【請求項１０】

式



（式中、Ｘは酸素または硫黄残基であり、Ｒは１～２０個の炭素原子を有するアルキル基である）を有する１－ヒドロキシ－６－置換－２－ピリドン化合物の抗微生物的有効量、および石鹸、接着剤、コーティング、エラストマー、シーラント、シャンプー、スキンケア医薬品、化粧品、および塗料からなる群から選択される少なくとも一つの成分を含むことを特徴とする組成物と接触させることによる微生物の成長を抑制する方法であって、治療のために人体に適用する場合は含まない、前記方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、新規な１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－オンおよび２－チオン、それらの製造法、およびそれらの殺生物剤としての使用に関する。これらの化合物は良好な殺生物活性、特に抗カビ活性を示す。

殺生物活性を示す化合物は、当該技術分野で周知のものである。例えば、ピリチオン亜鉛のようなピリチオン塩は、広範なスペクトルの抗菌および抗真菌活性などの優れた殺生物活性を提供することが知られている。これらのピリチオンには、多くの用途がある。例えば、米国特許第４，８１８，４３６号明細書には、金属加工流体でのピリチオンの使用が開示されており、米国特許第４，４０１，７７０号明細書には、抗微生物活性を有するウレタン製の靴インサートが開示されており、米国特許第４，９３５，０６１号明細書には、塗料におけるそれらの使用が開示されている。

これらの化合物はピリチオン塩に起因すると考えられる優れた殺生物（特に、殺真菌）活

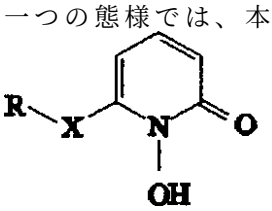
性を有するが、ある種の応用においてはある種の有機溶媒および水性媒質に対する溶解度が極めて限定されているという欠点を有する。したがって、新規化合物が、優れた殺生物活性を有するが、有機溶媒での良好な溶解度も示すならば、殺生物剤の製造業界にとって有用であろう。

シャンプー処方物において良好な殺生物性と溶解度を示す一つの化合物は、１－ヒドロキシ－４－メチル－６－（２，４，４－トリメチルペンチル）－２－ピリドンである。不運なことには、この化合物は、製造に思ったよりも費用がかかる。この化合物および関連化合物は、米国特許第３，８８３，５４５号明細書に開示されており、フケ防止におけるそれらの使用は、米国特許第４，１８５，１０６号明細書に記載されており、フケ取りシャンプーにおけるそれらの使用は、米国特許第４，７１１，７７５号明細書に記載されている。米国特許第４，９１６，２２８号明細書には、少なくとも１種類のアルカリ金属炭酸塩および／または炭酸水素塩の存在下にて明記される構造式を有するピロンとヒドロキシルアンモニウム塩とを反応させることからなる方法による広範な種類の１－ヒドロキシ－２－ピリドンの製造が開示されている。

「一連の抗真菌活性を有するＮ－ヒドロキシピリドンにおける定量的構造－活性分析（Quantitative Structure-Activity Analysis in a Series of Antimycotically Active N-Hydroxypyridones）」という標題の技術誌刊行物、Journal of Medicinal Chemistry, 1974, Vol. 17, No. 7, p. 753には、抗真菌活性を有するものとしての－ＳＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_4$Ｃｌ（前記技術誌の表ＩＩにおける化合物１５）および－ＯＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_4$Ｃｌ（前記技術誌の表ＩＩにおける化合物１６）のパラ置換を有する多種多様な１－ヒドロキシ－置換－２－ピリドンが記載されている。しかしながら、これらの化合物の製造法はこの技術刊行誌には記載されておらず、これらの化合物は市販されていない６－クロロ－２－ピロンから製造されたものと考えられる。

所望な溶解度特性を提供する他の新規な殺生物剤並びにそれらの製造法が、殺生物剤製造業界で強く望まれている。

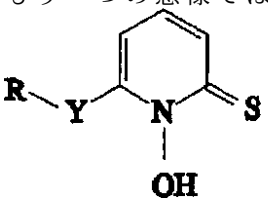
一つの態様では、本発明は、式



(I)

（式中、Ｘは酸素または硫黄残基であり、Ｒは１～２０個の炭素原子を有する置換若しくは未置換炭化水素基であり、但しＲはクロロベンジル以外である）を有する化合物に関する。

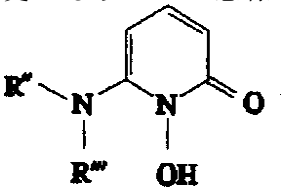
もう一つの態様では、本発明は、式



(II)

（式中、Ｙは酸素、硫黄、またはＮＲ’残基であり、ここでＮは窒素であり、ＲおよびＲ’は独立に１～２０個の炭素原子を有する置換若しくは未置換炭化水素基である）を有する化合物に関する。

更にもう一つの態様では、本発明は、式



(III)

（式中、Ｒ”およびＲ”’は独立に水素であるか、または１～２０個の炭素原子を有する

置換若しくは未置換炭化水素基であり、但しＲまたはＲ’は炭化水素基である）を有する化合物に関する。
前記式（Ｉ）、（ＩＩ）および（ＩＩＩ）におけるＲ基に対する好ましい炭化水素基は、３～１５個の炭素を有する脂肪族炭化水素であり、更に好ましくは５～１０個の炭素を有する直鎖状炭化水素である。「置換炭化水素」という用語は、クロロ、ヨード、フルオロまたはブロモのようなハロゲン、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシのようなアルコキシ、ニトロ、チオ、アミノ、それらの組み合わせなどの置換基を包含するものとする。炭化水素基の例としては、ｎ－オクチル、２，４，４－トリメチルペンチル、３，５，５－トリメチルヘキシル、それらの組み合わせなどが挙げられる。
更にもう一つの態様では、本発明は、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物（式中、ＸまたはＹは酸素である）の製造法において、
（ａ）２，６－ジクロロピリジンＮ－オキシド、１～２０個の炭素原子を有するヒドロキシ化合物（例えば、ｎ－オクタノールのようなアルコール、または４－メチルフェノールのようなフェノール化合物であって、好ましくは少なくとも１個のヒドロキシル基を有するアルキル、アリールアルキルおよびアリール化合物、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるもの）、および塩基（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）を、場合によっては水または有機溶媒の存在下にて高温で反応させて、対応する２－クロロ－６－置換－ピリジンＮ－オキシドを生成させ、
（ｂ）前記２－クロロ－６－置換ピリジン　Ｎ－オキシドを塩基と反応させて、対応する１－ヒドロキシ－６－置換－ピリジン－２－オンを生成させる
工程を含んでなる方法に関する。
更にもう一つの態様では、本発明は、式（ＩＩＩ）の化合物（式中、Ｙは窒素であるかまたは式（ＩＩＩ）の化合物である）の製造法において、
（ａ）２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド、１～２０個の炭素原子を有する第一または第二アミン（例えば、ジメタノールアミンまたはトリエタノールアミン）、および塩基（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）を、場合によっては水または有機溶媒の存在下にて高温で反応させて、対応する２－クロロ－６－置換ピリジン　Ｎ－オキシドを生成させ、
（ｂ）前記２－クロロ－６－置換－ピリジン　Ｎ－オキシドを含硫塩基と反応させて、対応する１－ヒドロキシ－６－置換－ピリジン－２－チオンを生成させる工程を含んでなる方法に関する。
更にもう一つの態様では、本発明は、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物（式中、ＸまたはＹは硫黄である）の製造法において、
（ａ）２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド、１～２０個の炭素原子を有するチオール化合物（例えば、アルキル、アリールアルキル、およびアリールチオール化合物、およびそれらの組み合わせ）、および塩基（例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）を、有機溶媒中で高温で反応させて、対応する２－クロロ－６－置換－ピリジン　Ｎ－オキシドを生成させ、
（ｂ）前記２－クロロ－６－置換－ピリジン　Ｎ－オキシドを塩基と反応させて、対応する１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－オン（すなわち、式（Ｉ）の化合物）または１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－チオン（すなわち、式（ＩＩ）の化合物）を生成させる
工程を含んでなる方法に関する。
前記の方法は、遂時的にまたは単一段階で同時に行なうこともできる。場合によっては、界面活性剤および／または相間移動触媒を用いて、これらの方法のいずれかの工程（ａ）の反応を促進する。
更にもう一つの態様では、本発明は、塗料、接着剤、コーティング、エラストマー、シーラント、シャンプー、スキンケア医薬品、および金属加工流体に前記式（Ｉ）によって表される化合物または式（Ｉ）の化合物の塩の抗微生物的に有効量を加えたものからなる群から選択される機能成分を含んでなる抗微生物組成物に関する。塩の例としては、アミン

塩、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩等が挙げられる。
更にもう一つの態様では、本発明は、微生物を、本発明の前記の１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－オン、１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－チオン、それらの塩、またはそれらの組み合わせの一つの抗微生物的有効量、および石鹸、シャンプー、スキンケア医薬品、化粧品、および他のポリマー化合物、例えば接着剤、コーティング、エラストマー、シーラントおよび塗料からなる群から選択される少なくとも一つの成分とを含む組成物と接触させることによりこの微生物の成長を抑制する方法に関する。
これらおよび他の態様は、下記の本発明の詳細な説明を読むことによって明らかになるであろう。
意外なことには、直接的な方法を用い、容易に入手できる出発材料を用いて１－ヒドロキシ－６－置換－２－ピリドンまたは１－ヒドロキシ－６－置換－２－チオンを生成させることができることを見いだした。これらの化合物は、優れた抗微生物性を提供し、廉価に生成される。
本発明の新規な１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－オンおよび１－ヒドロキシ－６－置換ピリジン－２－チオン化合物は、前記の式（Ｉ）、（ＩＩ）および（ＩＩＩ）に示されている。
本発明の方法の反応は、大気圧で好適に行なわれるが、所望ならばこれより高いまたは低い圧力を用いることができる。工程（ａ）および（ｂ）に好適な反応温度は約２５℃～約１５０℃の温度の範囲であるが、好ましくは約７０℃～約９０℃の還流温度を用いる。本発明の方法の総反応時間は広範囲に亙って変化させることができるが、工程（ａ）については３０分間～５時間、工程（ｂ）については３０分間～５時間が有利である。
本発明の方法の反応は、塩基および有機溶媒の存在下で好適に行なわれる。好適な塩基としては、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物、ピリジン、トリエチルアミンおよび他の第三アミン塩基、炭酸カリウム、「ＤＡＢＣＯ」アミン触媒（１，４－ジアザビシクロ（２．２．２）オクタン）、「ＤＢＵ」（１，８－ジアザビシクロ（５．４．０）ウンデカ－７－エン）、「ＤＢＮ」（１，５－ジアザビシクロ（４．３．０）ノン－５－エン、ｔ－ブチルテトラメチル－グアニジン、それらの組み合わせなどが挙げられる。工程（ａ）について好ましい塩基は、無水の顆粒状または粉末状の水酸化ナトリウムまたはカリウムであり、工程（ｂ）について好ましい塩基は、溶液の重量に対して約１０重量％～約９０重量％の塩基の濃度を有する水酸化ナトリウムまたはカリウムの濃縮した水溶液である。好ましくは、この塩基は、それぞれの反応物について少なくともモル数に等しい量で用いられ、所望ならばそれぞれの反応物に対してモル過剰量の塩基を用いることができる。
本発明の方法の反応は、溶媒の存在下で好適に行なわれる。好適な有機溶媒としては、例えばエーテル、およびアセトン、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン、テトラヒドロフラン（「ＴＨＦ」）、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド（「ＤＭＳＯ」）、ジメチルホルムアミド（「ＤＭＦ」）、およびそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はアセトニトリルであるが、反応をニート（ｎｅａｔ）で行う方が好ましい。もう一つの方法としては、所望ならば、例えばイソプロパノールまたはｎ－オクタノールのような有機アルコールを、所望な反応物および溶媒特性を提供するのに十分な量で用いることによって、反応性溶媒を用いることができる。
本発明の方法の反応物のモル比は広汎に変化させることができるが、好ましくは１０：１～１：１０、より好ましくは２：１～１：２、最も好ましくは約１：１である。
本発明の抗微生物組成物は、前記の構造式によって定義される化合物およびそれらの組み合わせの抗微生物的に有効量、および石鹸、シャンプー、スキンケア医薬品、化粧品および塗料から成る群から選択される少なくとも一つの成分を含んでなるのが好適である。抗微生物化合物は、そのままたは塩、例えばモノエタノールアミン（「ＭＥＡ」）塩のようなアミン塩の形態で用いることができ、塩形態の使用が好ましい。「抗微生物的に有効量」という用語は、組成物にカビおよび／または細菌による微生物の攻撃に対する耐性を

付与するのに十分な量を意味する。好ましくは、抗微生物化合物は、組成物の総重量に対して約０．０１～約１０重量％、より好ましくは約０．０１～約５重量％の総量で組成物に用いられる。本発明の殺生物化合物についての特に好ましい使用は、シャンプーおよび他のヘアケア製品のようなパーソナルケア製品、並びに塗料、塗料基剤およびポリマー組成物、例えば接着性コーティング、シーラント、エラストマー、酸などのポリマー組成物における使用である。

塗料に関しては、本発明の化合物に関する有機溶解度および殺生物性の向上により、屋内および屋外家事用塗料、産業用および商業用塗料、特に船舶などに使用する海洋塗料などの多種多様な塗料に用いるときには、有利であることが期待される。

典型的には、塗料組成物は、樹脂、顔料、および各種の任意添加剤、例えば（１種類または２種類以上の）増粘剤、湿潤剤など、当該技術分野で周知であるものを含む。樹脂は、好ましくはビニル、アルキル、エポキシ、アクリル、ポリウレタン、ポリエステル樹脂、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。この樹脂は、好ましくは塗料または塗料基材の重量に対して、約２０％～約８０％の量で用いられる。

更に、本発明の塗料組成物は、粘度、湿潤力、および分散性、並びに凍結および電解質に対する安定性、および起泡特性に対して好ましい影響を与える任意の追加の添加剤を含む。海洋塗料を製造するときには、この塗料は、好ましくは酸化第一銅またはチオシアン酸銅のような補助殺生物剤、膨潤剤を含み、海洋環境で塗料を徐々に「剥がす」ことにより、海洋環境の水媒質と接触している塗料の表面で新たに露出した殺生物剤の殺生物性を回復するのである。膨潤剤の例としては、天然に存在するまたは合成の粘土、例えばカオリン、モンモリロナイト（ベントナイト、粘土マイカ（白雲石）、およびクロライト（ヘクトナイト）などである。粘土の他に、天然および合成ポリマーなど他の膨潤剤、例えばＰＯＬＹＭＥＲＧＥＬとして市販されているものは、本発明の組成物に有用であり、所望な「剥ぎ取り」効果を提供することが見いだされている。膨潤剤は、単独でまたは組み合わせて用いることができる。任意の添加剤の総量は、塗料組成物の総重量に対して好ましくは２０重量％以下であり、より好ましくは約１重量％～約５重量％である。

増粘剤の例としては、セルロース誘導体、例えばメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、およびカルボキシメチルセルロース、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（エチレン－グリコール）、ポリ（アクリル酸）の塩、およびアクリル酸／アクリルアミドコポリマーの塩が挙げられる。

好適な湿潤および分散剤としては、ポリリン酸ナトリウム、低分子量ポリ（アクリル酸）の塩、ポリ（エタン－スルホン酸）の塩、ポリ（ビニル－ホスホン酸）の塩、ポリ（マレイン酸）の塩、およびマレイン酸とエチレン、３～１８個の炭素原子を有する１－オレフィンおよび／またはスチレンとのコポリマーの塩が挙げられる。

凍結および電解質に対する安定性を増加させるため、塗料組成物に各種モノマー１，２－ジオール、例えばグリコール、プロピレン－グリコール－（１，２）、およびブチレン－グリコール－（１，２）、またはそれらのポリマー、またはエトキシル化化合物、例えばエチレンオキシドと長鎖のアルカノール、アミン、カルボン酸、カルボン酸アミド、アルキドフェノール、ポリ（プロピレン－グリコール）、またはポリ（ブチレン－グリコール）との反応生成物を加えることができる。塗料組成物のフィルム形成の最低温度（白色点）を、エチレン－グリコール、ブチル－グリコール、エチル－グリコールアセテート、エチル－ジグリコールアセテート、ブチル－ジグリコールアセテート、ベンゼン、またはアルキル化芳香族性炭化水素などの溶媒を加えることによって減少させることができる。消泡剤としては、ポリ（プロピレン－グリコール）およびポリシロキサンなどが好適である。

本発明の化合物は多くの所望な特性を有する。それらは良好な抗微生物活性を有し、通常の石鹸、シャンプー、スキンケア医薬品、プラスチック、および他のポリマー組成物などの成分と相溶性である。これらのポリマーはまた、不揮発性で、加水分解に対して安定で、熱的に安定であり、水および有機溶媒に可溶性であることもできる。更に、それらは典型的なパーソナルケア製品で望ましくない色を形成しない。更に、これらは、従来のスキ

ンケア処方物で用いられる既知の抗微生物性添加剤との価格の競争の点で有望であることが期待される。

下記の実施例は例示のためのものであり、本発明の範囲を制限するものではない。実施例において、「ｇ」という用語はグラムを表し、「ｍｏｌ」はモル数を表し、総てのパーセントは特に断らない限り重量によるものである。

実施例

実施例１

１－ヒドロキシ－６－イソプロピルオキシピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造

２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド０．８２ｇ（０．００５０モル）およびイソプロパノール０．７８ｇ（０．０１３モル）を、ＤＭＳＯ８．２ｍｌ中で粉砕した水酸化ナトリウム０．２１０ｇ（０．００５０モル）と８０℃で一晩反応させ、２－クロロ－６－イソプロピルオキシピリジン　Ｎ－オキシドを得た。過剰のイソプロパノールを真空で留去し、粉砕した水酸化ナトリウム０．８００ｇ（０．０２０モル）を１００℃で３時間反応させ、１－ヒドロキシ－６－イソプロピルオキシピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水７４ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ５に調整した。これを酢酸エチルで抽出した（３×２５ｍｌ）。酢酸エチル抽出液を水（２×１０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を塩化ナトリウムで飽和し、酢酸エチル（３×２５ｍｌ）で抽出した。酢酸エチル抽出液を水（２×１０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。合わせた酢酸エチル抽出液を濾過し、真空でストリップして、０．５０ｇ（５９％）を得た。これを酢酸エチル５ｍｌ、ヘキサン５ｍｌおよび活性炭から再結晶させた：融点１１９～１２０℃。

実施例２

１－ヒドロキシ－６－（２，４，４－トリメチルペンチルオキシ）－ピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造

２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド０．８２ｇ（０．００５０モル）および２，４，４－トリメチル－１－ペンタノール０．６６４ｇ（９８％）（０．００５０モル）を、ＤＭＳＯ８．２ｍｌ中で、粉砕した水酸化ナトリウム０．２１１ｇ（０．００５０モル）と１００℃で一晩反応させ、２－クロロ－６－（２，４，４－トリメチルペンチルオキシ）ピリジン　Ｎ－オキシドを得た。これを、粉砕した水酸化ナトリウム０．６００ｇ（０．０１５モル）と１００℃で４．５時間反応させて、１－ヒドロキシ－６－（２，４，４－トリメチルペンチルオキシ）ピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水７４ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。これを酢酸エチル（３×２５ｍｌ）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液（２×１０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。酢酸エチル抽出物を濾過し、真空でストリッピングして、１．０８ｇ（９０％）を得た。これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶した。融点：１３３．５～１３４℃。

実施例３

１－ヒドロキシ－６－（３，５，５－トリメチルヘキシルオキシ）－ピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造

２，６－ジクロロ－ピリジン　Ｎ－オキシド０．８２ｇ（０．００５０モル）および３，５，５－トリメチル－１－ヘキサノール０．８０ｇ（９０％）（０．００５０モル）を、ＤＭＳＯ８．２ｍｌ中で、粉砕した水酸化ナトリウム０．２０６ｇ（０．００５０モル）と８０℃で８．５時間反応させ、２－クロロ－６－（３，５，５－トリメチルヘキシルオキシ）ピリジン　Ｎ－オキシドを得た。これを、粉砕した水酸化ナトリウム０．６００ｇ（０．０１５モル）と８０℃で４時間反応させて、１－ヒドロキシ－６－（３，５，５－トリメチル－ヘキシルオキシ）ピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水７４ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。沈澱を濾過して水で洗浄すると、０．５７７ｇ（４５％）を得た。これを酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶した。融点：１３０．５～１３１℃。

実施例４

１－ヒドロキシ－６－オクチルオキシピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
２，６－ジクロロ－ピリジン　Ｎ－オキシド０．８２ｇ（０．００５０モル）および１－オクタノール０．６５８ｇ（９９％）（０．００５０モル）を、ＤＭＳＯ８．２ｍｌ中で、粉砕した水酸化ナトリウム０．２００ｇ（０．００５０モル）と８０℃で４．５時間反応させ、２－クロロ－６－オクチルオキシピリジン　Ｎ－オキシドを得た。これを、粉砕した水酸化ナトリウム０．６００ｇ（０．０１５モル）と８０℃で２．５時間反応させて、１－ヒドロキシ－６－オクチルオキシピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水７４ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。沈澱を濾過して水で洗浄すると、０．５７７ｇ（４５％）を得た。これをエタノールおよびヘキサンから再結晶した。融点：１１９～１２０℃。

実施例５
１－ヒドロキシ－６－オクチルチオピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド２．０１ｇ（０．０１２２モル）および１－オクチルメルカプタン２．１０ｇ（８５％）（０．０１２２モル）を、ＤＭＳＯ８．２ｍｌ中で、粉砕した水酸化ナトリウム０．４８８ｇ（０．０１２２モル）と８０℃で６時間反応させ、２－クロロ－６－オクチルチオピリジンＮ－オキシドを得た。これを、粉砕した水酸化ナトリウム１．４７ｇ（０．０３６７モル）と８０℃で３時間反応させて、１－ヒドロキシ－６－オクチルチオピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水１８０ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。沈澱を濾過して水で洗浄し、石油エーテル１５０ｍｌで洗浄すると、１．３４ｇ（４３％）を得た。

実施例６
１－ヒドロキシ－６－オクチルスルホニルピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
１－ヒドロキシ－６－オクチルチオピリジン－２（１Ｈ）－オン０．２０４ｇ（０．０００８０モル）を氷酢酸２．０ｍｌ中で３０％過酸化水素０．３６ｍｌ（０．００３２モル）と室温で一晩反応させて、１－ヒドロキシ－６－オクチルスルホニルピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。これを真空でストリッピングした後、エタノールに溶解させ、真空で３回ストリッピングして、０．２２ｇを得た。これをアセトンおよび石油エーテルから再結晶した。

実施例７
１－ヒドロキシ－６－チオフェニルピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド１．６４ｇ（０．０１０モル）およびチオフェノール１．１１ｇ（９９％）（０．０１０モル）を、ＤＭＳＯ１６．４ｍｌ中で、粉砕した水酸化ナトリウム０．４００ｇ（０．０１０モル）と８０℃で５時間反応させ、２－クロロ－６－チオフェニルピリジン　Ｎ－オキシドを得た。これを、粉砕した水酸化ナトリウム１．２０ｇ（０．０３０モル）と８０℃で２．５時間反応させて、１－ヒドロキシ－６－チオフェニルピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水１４８ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。沈澱を濾過し、水で洗浄し、ヘキサンで洗浄すると、１．６４ｇ（７５％）を得た。これをエタノールから再結晶した。融点：１８０～１８１℃。

実施例８
１－ヒドロキシ－６－チオフェニルスルホニルピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
１－ヒドロキシ－６－チオフェニルピリジン－２（１Ｈ）－オン１．００ｇ（０．００４５６モル）を氷酢酸５ｍｌ中で３０％過酸化水素１．３０ｍｌ（０．０１１４モル）と室温で一晩反応させた。沈澱を氷酢酸更に５ｍｌに溶解した後、３０％過酸化水素１．３０ｍｌ（０．０１１４モル）を週末をかけて室温で加えた。沈澱を濾過し、ヘキサンで洗浄すると、０．６２４ｇを得た。酢酸およびヘキサンを真空でストリッピングすると、０．４５ｇを得た。合わせた生成物は、１．１４ｇ（９３％）であった。

実施例９
１－ヒドロキシ－６－フェニルオキシピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造
２，６－ジクロロピリジン　Ｎ－オキシド０．８２ｇ（０．００５０モル）およびフェノ

ール０．４７ｇ（０．００５０モル）を、ＤＭＳＯ８．２ｍｌ中で、粉砕した水酸化ナトリウム０．２００ｇ（０．００５０モル）と８０℃で６時間反応させ、２－クロロ－６－フェニルオキシピリジン　Ｎ－オキシドを得た。これを、粉砕した水酸化ナトリウム０．６００ｇ（０．０１５モル）と、８０℃で３．５時間反応させると、１－ヒドロキシ－６－フェニルオキシピリジン－２（１Ｈ）－オンを得た。冷却後、水７４ｍｌを加え、６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に調整した。水溶液をジクロロメタン（２×２５ｍｌ）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。ジクロロメタン溶液を真空でストリッピングすると、１．２９ｇが得られ、これをフラッシュクロマトグラフィ（９：１酢酸エチル：メタノール）で精製した：０．８２（６５％）。

実施例１０

１－ヒドロキシ－６－オクチルアミノピリジン－２（１Ｈ）－オンの製造

トルエン１３．３ｍｌ中２，６－ジクロロピリジン１．５３ｇ（０．００８モル）に、１－オクチルアミン１．２６ｇ（０．０１６２モル）を加え、３時間還流した。反応の内容物を室温まで冷却し、水で数回洗浄したところ、黄色液体として２－クロロ－６－オクチルアミノピリジン－Ｎ－オキシド２．０２ｇを得た。

黄色液体を、第三ブチルアルコール中でカリウム第三ブトキシド２．７ｇと共に一晩還流した。反応フラスコに水を加え、ｐＨを３に調整して、沈澱を形成させた。沈澱を濾過して、洗浄すると、生成物１．３６ｇを得た。

実施例１１

１－ヒドロキシ－６－オクチルオキシピリジン－２（１Ｈ）－チオンの製造

２－クロロ－６－オクチルオキシピリジン－Ｎ－オキシドを実施例４に準じて製造し、次いでアセトニトリル中でＮａＳＨと反応させ、塩化メチレンで抽出すると、白色粉末状の生成物を得た。

実施例１２

１－ヒドロキシ－６－オクチルアミノピリジン－２（１Ｈ）－チオンの製造

２－クロロ－６－オクチルアミノピリジン－Ｎ－オキシド（実施例１０に記載の方法で製造）０．５２ｇ、ＤＭＳＯ５ｍｌ、および４６％ＮａＳＨ溶液０．５５ｍｌの反応混合物を、８０°で２時間加熱した。反応を水で希釈し、ｐＨを３に調整し、生成物を塩化メチレンで抽出した。

実施例１３

１－ヒドロキシ－６－オクチルチオピリジン－２（１Ｈ）－チオンの製造のための提案例

２－クロロ－６－オクチルチオピリジン－Ｎ－オキシドを実施例５に記載の方法にしたがって製造し、次いでＮａＳＨの水溶液と反応させると、表題生成物が得られる。

本発明の抗微生物化合物についての最低阻止濃度（ＭＩＣ）の決定

実験化合物をジメチルスルホキシドに溶解したものを、マイクロタイタープレート中の栄養液（細菌についてはトリブティック・ソイ・ブロス、真菌についてはサブロー・デキストロース・ブロス）で連続希釈した。細菌（10^6ＣＦＵ／ｍｌ）または真菌（10^5個の菌体または胞子／ｍｌ）の等容のブロス懸濁液をそれぞれの希釈液に加え、プレートを３７℃（細菌および酵母）または２８℃（カビ）でインキュベーションした。細菌、酵母およびカビをそれぞれ２日、５日および７日インキュベーションした後、最高阻止希釈を決定した。

表１

ＭＩＣ（ｐｐｍ）

１－ヒドロキシ－６－置換－２－ピリドンのＭＩＣ

化合物	A	B	C	D	E	F
実施例１	２５６	≧１０２４	１２８	５１２	５１２	５１２
実施例２	６４	６４	８	３２	８	１６
実施例３	３２	３２	２	２	１６	２
実施例４	３２	１６	４	２	３２	４
実施例５	２５６	１６	８	３２	８	ｎｔ
実施例６	５１２	６４	１２８	２５６	２５６	ｎｔ
実施例７	６４	１２８	１６	６４	６４	ｎｔ
実施例８	２５６	８	１０２４	１０２４	１０２４	ｎｔ
実施例９	２５６	５１２	３２	２５６	５１２	ｎｔ
実施例１０	３２	３２	８	１６	３２	１６
実施例１１	１６	１６	４	４	８	１６
実施例１２	２５６	６４	８	１６	６４	６４
OCTOPIROX®	１２８	６４	２	２	２	１６～３２

殺生物剤

A＝Escherichia coli、B＝Staphylococcus aureus 、C＝Candida albicans、D＝Fusarium sp.、E＝Aspergillus niger 、F＝Aureobasidium pullulans 、「ｎｔ」は、試験しなかったことを表す。

表１に示した結果は、本発明の化合物が、市販の殺生物剤であるHoechst Companyの製品のOCTOPIROX®によって提供されるものより良好なことがあるＭＩＣを提供することを示している。実施例３、４および１１の化合物は、特に優れたＭＩＣの結果を提供することに注目されたい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
C08K	***5/3432***	***(2006.01)***	C08K	5/3432
C09D	***7/12***	***(2006.01)***	C09D	7/12
A61P	***31/04***	***(2006.01)***	A61P	31/04

(72)発明者 ハニ, ラヒム
アメリカ合衆国 ０６４１０ コネチカット州チェシャー, ウィンスロップ ドライブ １１７
(72)発明者 バーコウィッツ, フィリップ ティー.
アメリカ合衆国 ０６５２５ コネチカット州ウッドブリッジ, バーベリィ レーン ２１

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 米国特許第４９３５０６１（ＵＳ, Ａ）
特公昭４８－３５０７７（ＪＰ, Ｂ１）
特開昭４９－５０１４２（ＪＰ, Ａ）
特開昭６４－７１８０１（ＪＰ, Ａ）
Journal of Medicinal chemistry, Vol.17,No.4, p.753-757(1974)

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D213/89
A61K 31/44
C08K 5/3432