

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6250656号  
(P6250656)

(45) 発行日 平成29年12月20日(2017.12.20)

(24) 登録日 平成29年12月1日(2017.12.1)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>CO7D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 471/04	117A
<b>CO7D 498/04</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 471/04	CSP
<b>AO1N 43/90</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 498/04	105
<b>AO1P 3/00</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 498/04	112T
<b>CO2F 1/50</b>	<b>(2006.01)</b>	AO1N 43/90	102

請求項の数 15 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-518452 (P2015-518452)  
 (86) (22) 出願日 平成25年6月12日 (2013. 6. 12)  
 (65) 公表番号 特表2015-523358 (P2015-523358A)  
 (43) 公表日 平成27年8月13日 (2015. 8. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/045418  
 (87) 国際公開番号 W02013/191988  
 (87) 国際公開日 平成25年12月27日 (2013. 12. 27)  
 審査請求日 平成28年5月27日 (2016. 5. 27)  
 (31) 優先権主張番号 61/661, 518  
 (32) 優先日 平成24年6月19日 (2012. 6. 19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 502141050  
 ダウ グローバル テクノロジーズ エル  
 エルシー  
 アメリカ合衆国 ミシガン州 48674  
 , ミッドランド, ダウ センター 204  
 O  
 (73) 特許権者 590002035  
 ローム アンド ハース カンパニー  
 ROHM AND HAAS COMPA  
 NY  
 アメリカ合衆国 19426 ペンシルバ  
 ニア州 カレッジビル, アルコラ ロード  
 400  
 (74) 代理人 110000589  
 特許業務法人センダ国際特許事務所  
 最終頁に続く

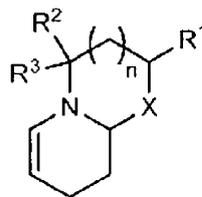
(54) 【発明の名称】 水含有システムにおける抗微生物用複素環式化合物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(I)

(式中、nは0または1であり；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、互いに独立してH、直鎖状もしくは分枝状C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルであり、またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している炭素と共にC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルを形成し；およびXはOまたはNR<sup>4</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである)の化合物であって、ただし2, 3, 4, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピリド[2, 1-b][1, 3]オキサジンではない化合物。

## 【請求項 2】

$R^1$  が H であり、および  $R^2$  と  $R^3$  が互いに独立して直鎖状または分枝状  $C_1 - C_{10}$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^3$  が H であり、および  $R^1$  と  $R^2$  が互いに独立して直鎖状または分枝状  $C_1 - C_{10}$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$n$  が 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$X$  が O である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 6】

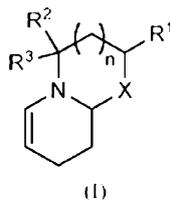
前記化合物が、2 - ブチル - 3 - エチル - 3, 7, 8, 8a - テ트라ヒドロ - 2H - オキサゾロ[3, 2 - a]ピリジン; 2', 7', 8', 8a' - テ트라ヒドロスピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - オキサゾロ[3, 2 - a]ピリジン]; 2 - (ヘプタン - 3 - イル) - 3 - メチル - 3, 7, 8, 8a - テ트라ヒドロ - 2H - オキサゾロ[3, 2 - a]ピリジン; 2, 3 - ジメチル - 3, 7, 8, 8a - テ트라ヒドロ - 2H - オキサゾロ[3, 2 - a]ピリジン; 3, 3 - ジメチル - 3, 7, 8, 8a - テ트라ヒドロ - 2H - オキサゾロ[3, 2 - a]ピリジン; または 2 - エチル - 2, 3, 4, 8, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド[1, 2 - a]ピリミジンである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

20

水性システムもしくは水含有システム中または水分に曝されているシステム中の微生物を抑制する方法であって、ただし前記システムは人間ではなく、前記方法が前記システムを式 I :

## 【化 2】



30

(式中、 $n$  は 0 または 1 であり;  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、互いに独立して H、直鎖状もしくは分枝状  $C_1 - C_{10}$  アルキルまたは  $C_3 - C_8$  シクロアルキルであり; または  $R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している炭素と共に  $C_3 - C_8$  シクロアルキルを形成し; および  $X$  は O または  $NR^4$  であり、ここで  $R^4$  は H または  $C_1 - C_6$  アルキルである) の化合物と接触させることを含む、方法。

## 【請求項 8】

40

$R^1$  が H であり、および  $R^2$  と  $R^3$  が互いに独立して直鎖状または分枝状  $C_1 - C_{10}$  アルキルである、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

$R^3$  が H であり、および  $R^1$  と  $R^2$  が互いに独立して直鎖状または分枝状  $C_1 - C_{10}$  アルキルである、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 10】

$n$  が 0 である、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

$X$  が O である、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

50

前記化合物が、2 - ブチル - 3 - エチル - 3 , 7 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリジン ; 2 ' , 7 ' , 8 ' , 8 a ' - テトラヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - オキサゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリジン ] ; 2 - ( ヘプタン - 3 - イル ) - 3 - メチル - 3 , 7 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリジン ; 2 , 3 - ジメチル - 3 , 7 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリジン ; 3 , 3 - ジメチル - 3 , 7 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - オキサゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリジン ; 2 , 3 , 4 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピリド [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] オキサジン、または 2 - エチル - 2 , 3 , 4 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジンである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 1 3】

10

前記システムが少なくとも 40 の温度である、請求項 7 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記システムが油田もしくはガス田流体、製紙機械白水、産業再循環水、デンブ溶液、ラテックスもしくはポリマーエマルジョン、高温で製造されるコーティング材もしくは建材もしくは家庭用品もしくはパーソナルケア製品、プラスチック、間圧延機械加工液、業用食器洗浄機用液もしくはクリーニング用液、アニマルバイオセキュリティー溶液、または高レベルの消毒液である、請求項 7 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記システムがフラクチャリング流体、掘削流体、水攻法システム、油田水または生産流体である、請求項 7 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は全体的に、水性システムもしくは水含有システム中または水分に曝されている諸システム中の微生物を抑制するための抗微生物化合物およびそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

微生物汚染から水性システムを保護することは、多くの産業プロセス、例えば石油または天然ガスの生産操業の成功にはきわめて重大である。石油およびガス操業において、好気性菌および嫌気性菌の双方に由来する微生物汚染は、リザーバー酸性化（主に嫌気性硫酸還元菌（SRB）によって引き起こされる）、装置およびパイプラインの金属表面上の微生物腐食（MIC）、ならびにポリマー添加剤の分解などの深刻な問題を引き起こしうる。

30

【0003】

グルタルアルデヒドは、水性システムおよび流体中での微生物の増殖、例えば石油およびガス操業において認められる増殖を抑制するために使用される既知の抗微生物化合物である。しかし、グルタルアルデヒドはいくつかの欠点に影響されやすい。例えば、グルタルアルデヒドは、石油およびガス生産環境にて多くの場合遭遇する高温において時間の経過と共に分解しうる。この材料はまた、他の一般的な油田の化学物質、例えば亜硫酸水素塩類およびアミンによって不活性化されうる。これらの条件は、油田インフラ（井戸、パイプラインなど）および微生物汚損に影響されやすい構造に残っている可能性がある。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明が取り組む問題は、熱安定性および化学安定性が改善した抗微生物システムを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

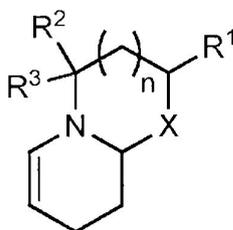
50

我々は現在、本明細書に記載するように式 I の化合物が水性システムもしくは水含有システム中または水分に曝されている諸システム中の微生物、例えば油田およびガス操業において認められたものを抑制することができることを見出している。有利には、遊離アルデヒドとは異なり、式 I の化合物は高温でより安定であり、したがって微生物汚損の拡張抑制が可能になる。加えて、これら化合物は、亜硫酸水素塩およびアミンを含む還元剤または酸化剤などの、さもなければ遊離グルタルアルデヒドを分解させる他の化学種の存在下で安定性の改善を示すことができる。

【0006】

したがって、一態様において、本発明は式 I :

【化1】



(I)

(式中、 $n$ は0または1であり； $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、互いに独立してH、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、または $R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している炭素と共に $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成し；ならびに $X$ はOまたは $NR^4$ であり、ここで $R^4$ はHまたは $C_1 - C_6$ アルキルである)の化合物を提供する。

【0007】

別の態様において、本発明は、水性システムもしくは水含有システム中または水分に曝されている諸システム中の微生物を抑制する方法を提供する。一部の実施形態において、このシステムの温度は少なくとも40である。本方法は、本明細書に記述するように該システムを式 I の化合物と接触させることを含む。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本明細書で用いる場合、「アルキル」は、示された炭素原子数を有する直鎖状または分枝状の脂肪族基を包含する。代表的なアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基およびオクチル基が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0009】

「シクロアルキル」という用語は、示された数の環炭素原子を有する飽和および部分不飽和の環状炭化水素基をいう。好ましいシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基およびシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。シクロアルキルは、直鎖状または分枝状 $C_1 - C_6$ アルキルと任意選択で置換される。

【0010】

本明細書の目的で、「微生物」の意味としては、細菌、真菌、藻類、古細菌およびウイルスが挙げられるが、これらに限定されるものではない。単語「抑制」および「抑制すること」とは、それに限定されることなく、それらの意味の範囲内で、微生物の成長もしくは増殖を阻害すること、微生物を死滅させること、微生物の再成長に対する殺菌および/または予防を含むものと広範囲で解釈されなければならない。一部の実施形態において、微生物は細菌である。一部の実施形態において、微生物は好気性菌である。一部の実施形態において、微生物は嫌気性菌である。一部の実施形態において、微生物は硫酸塩還元菌

10

20

30

40

50

(SRB)である。一部の実施形態において、微生物は酸産生菌(APB)である。一部の実施形態において、微生物は古細菌である。

【0011】

特に明記しない限り、数の範囲は、例えば「2～10」のように、範囲を限定している数(例えば2および10)を含む。

【0012】

特に明記しない限り、比率、パーセンテージ、部などは、重量による。

【0013】

上で述べたように、本発明は、水性システムもしくは水含有システム中または水分に曝されている諸システム中の微生物、例えば油田およびガス操業において認められたものを抑制するための化合物およびそれらを使用する方法を提供する。

10

【0014】

本発明の化合物は、式I：

【0015】

【化2】



(I)

20

(式中、 $n$ は0または1であり； $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、互いに独立してH、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、または $R^2$ および $R^3$ は、これらが結合している炭素と共に $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成し；ならびに $X$ はOまたは $NR^4$ であり、ここで $R^4$ はHまたは $C_1 - C_6$ アルキルである)によって表すことができる。

【0016】

一部の実施形態において、式Iの化合物中の $R^1$ はHである。

30

【0017】

一部の実施形態において、 $R^2$ はHであり、および $R^3$ は直鎖状または分枝状 $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

【0018】

一部の実施形態において、 $R^2$ はHであり、および $R^3$ は $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。

【0019】

一部の実施形態において、 $R^2$ および $R^3$ は互いに独立して直鎖状または分枝状 $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

40

【0020】

一部の実施形態において、 $n$ は0である。

【0021】

一部の実施形態において、 $X$ はOである。

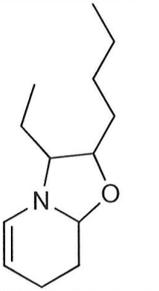
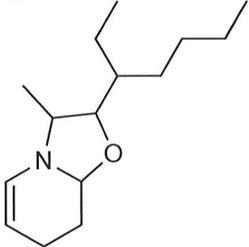
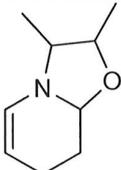
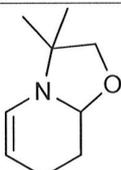
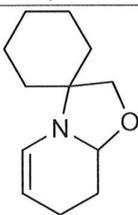
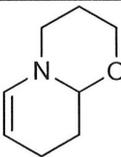
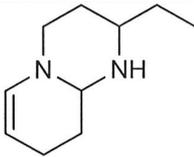
【0022】

一部の実施形態において、 $X$ は $NR^4$ であり、ここで $R^4$ はHまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態において、 $R^4$ はHである。

【0023】

式Iの代表的な化合物としては以下が挙げられる。

【表 1】

名称	構造
2-ブチル-3-エチル-3,7,8,8a-テトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジン	
2-(ヘプタン-3-イル)-3-メチル-3,7,8,8a-テトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジン	
2,3-ジメチル-3,7,8,8a-テトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジン	
3,3-ジメチル-3,7,8,8a-テトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジン	
2',7',8',8a'-テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-オキサゾロ[3,2-a]ピリジン]	
2,3,4,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[2,1-b][1,3]オキサジン	
2-エチル-2,3,4,8,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピリミジン	

10

20

30

40

## 【0024】

一部の実施形態において、2,3,4,8,9,9a-ヘキサヒドロピリド[2,1-b][1,3]オキサジンは、本発明の化合物として除外される。

## 【0025】

式Iの化合物は、例えばスキームIに表すように調製することができる。一般的に、グルタルアルデヒドは、水などの好適な溶媒中でアミン化合物Aと混合される。反応を起こすようにこの混合物を十分な時間をかけて攪拌して、式Iの所望の化合物を形成することができる。この生成物は現状のまま使用してもよく、または任意選択で、当業者に周知の技術、例えば結晶法、クロマトグラフィー、蒸留法、抽出法を用いてさらに精製してもよ

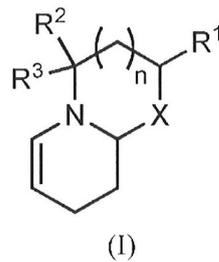
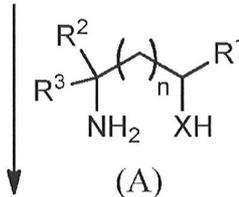
50

い。

【 0 0 2 6 】

【 化 3 】

スキームI



10

20

【 0 0 2 7 】

上記の合成で使用される化合物Aは、通常、付加されたアミンまたはヒドロキシル基を含むアミン化合物である。例としては以下が挙げられる：3-アミノオクタン-4-オール、2-アミノ-4-エチルオクタン-3-オール、(1-アミノシクロヘキシル)メタノール、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール、3-アミノブタン-2-オール、3-アミノ-1-プロパノール、ペンタン-1,3-ジアミン、または2-アミノ-4-イソプロピルヘプタン-3-オール。そのような化合物は市販されているものもあり、および/または当業者によって容易に調製されることもできる。

30

【 0 0 2 8 】

上で述べたように、式Iの化合物は、それらが混合された反応混合物から分離されるか、または精製されることは本発明では必要でなく、および一部の実施形態において、反応混合物は微生物の抑制のために精製なしで使用されることが好まれる場合もある。そのような混合物は、不活性であるか、または微生物抑制も提供しうる、該化合物の異性体もしくはポリマー種もしくは副生成物を含むこともある。

【 0 0 2 9 】

式Iの化合物は、熱活性化すると、グルタルアルデヒドを放出することができる。しかし、遊離アルデヒドとは異なり、この化合物は高温でより安定であり、したがって微生物汚損の拡張抑制が可能になる。加えて、この化合物は、さもなければ遊離グルタルアルデヒド、例えば亜硫酸水素塩およびアミンを分解させる他の化学種の存在下で安定性の改善を示すことができる。

40

【 0 0 3 0 】

それらの安定性および熱活性化の特性のため、本発明の化合物は、水性システムもしくは水含有システム中または高温の場合を含み水分に曝されている諸システム中で微生物を長期間抑制するのに有用である。本発明の化合物は、高温で製造されるか、または貯蔵される生成物への取り込みにも有用である。この化合物は、油田もしくは天然ガス用途、製紙機械白水、産業再循環水、デンプン溶液、ラテックスもしくはポリマーエマルジョン、高温で製造されるコーティング材もしくは建材もしくは家庭用品もしくはパーソナルケア

50

製品、プラスチック、熱間圧延機械加工液、または工業用食器洗浄機用液もしくはクリーニング用液、アニマルバイオセキュリティー溶液、または高レベルの消毒液中に存在するまたは使用されうる水性システムまたは水含有システム中の微生物を抑制するのにも有用である。一部の実施形態において、水性システムまたは水含有システムは、油田または天然ガス用途で存在するかまたは使用されうる。そのようなシステムの例としては、フラクチャリング流体、掘削流体、水攻法システム、油田水および生産流体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0031】

一部の実施形態において、このシステムは、40 以上、あるいは55 以上、あるいは60 以上、あるいは70 以上、あるいは80 以上の温度でありうる。

10

【0032】

それらの熱安定性に加えて、不活性化剤、例えば亜硫酸水素イオンまたはアミンの供給源が該システムに存在すると、これらの化合物はさらに効果的でありうる。

【0033】

当業者は、過度の実験を実施することなく、微生物抑制をもたらすよう任意の用途で使用する必要がある化合物の有効量を容易に決定することができる。実例として、式Iの化合物によって放出される可能性(100%放出を想定して)のあるグルタルアルデヒドの同等物に基づいて、好適な濃度は、一般的に少なくとも約1重量ppm、あるいは少なくとも約5重量ppm、あるいは少なくとも約50重量ppm、あるいは少なくとも約100重量ppmである。一部の実施形態において、この濃度は2500ppm以下、あるいは1500ppm以下、またはあるいは1000ppm以下である。一部の実施形態において、アルデヒド当量濃度は、約100ppmである。

20

【0034】

式Iの化合物は、他の添加剤、例えば、これらに限定されないが界面活性剤、イオン性/非イオン性ポリマーおよびスケールと腐食の防止剤、脱酸素剤、硝酸塩もしくは亜硝酸塩、および/またはさらなる抗微生物化合物と共にこのシステムで使用されることができる。

【0035】

ここで、本発明の一部の実施形態を以下の実施例で詳細に説明する。

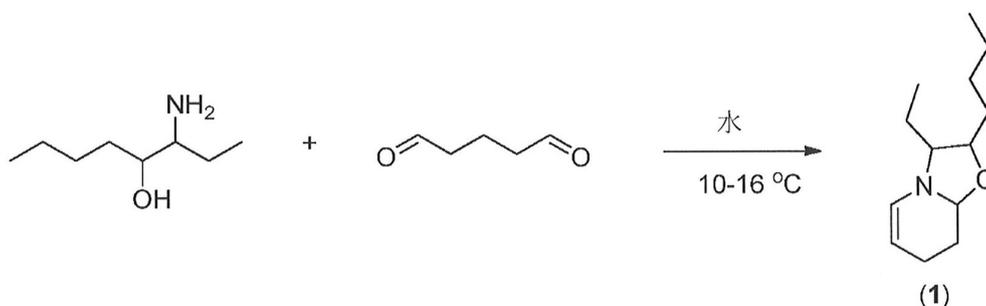
【実施例】

30

【0036】

実施例1

【化4】



40

【0037】

攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三つ口250 mL丸底フラスコに3-アミノオクタン-4-オール(85%、42.7g、0.25モル、1.0当量)を充填する。フラスコを氷/水浴下で約10 まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド(50%、50.0g、0.25モル、1.0当量)を45分間にわたって滴下する。反応温度は、浴槽を冷却することによって、およびグルタルアルデヒドの添加を制御することによって維持する。グルタルアルデヒドの添加が

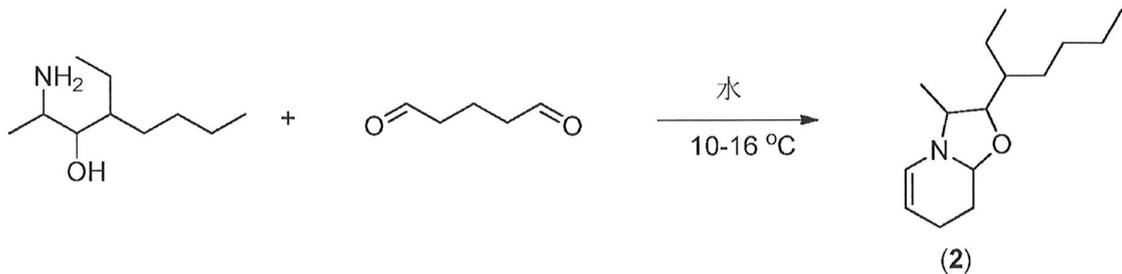
50

完了すると、透明な反応混合物は乳白色 / 不透明になり、粘着性のべとべとする固体が形成され始め、攪拌が難しくなる。2時間後に、100 mLの酢酸エチルを反応混合物に加えて、窒素下で勢いよく攪拌する。フラスコの全内容物は、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を100 mLの水で2回洗浄して、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させる。MgSO<sub>4</sub>を濾過した後に、有機溶媒をロータリーエバポレーター下で取り除いて、約43 gの粗物質を得る（収率82.3%）。GC-MS分析により（1）2-ブチル-3-エチル-3,7,8,8a-テトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジンの4つの異性体の存在を確認し、およびCI-MSは[M+H]=210を示す。

【0038】

実施例2

【化5】



10

20

【0039】

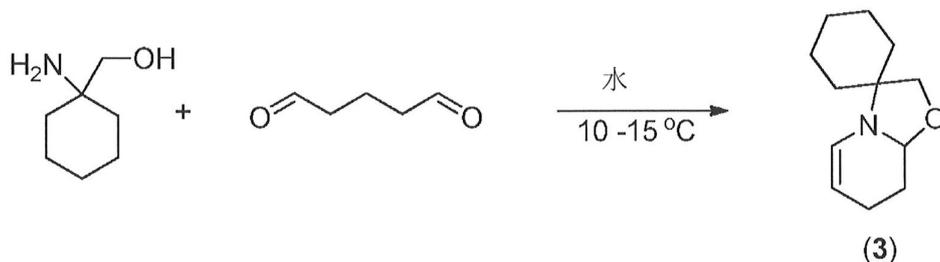
攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三つ口50 mL丸底フラスコに2-アミノ-4-エチルオクタン-3-オール（100%、8.7 g、0.05モル、1.0当量）と10 mLの水を充填する。フラスコを氷 / 水浴下で約10℃まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド（50%、10.0 g、0.05モル、1.0当量）を15分間にわたって滴下する。反応温度は、浴槽を冷却することによって、およびグルタルアルデヒドの添加を制御することによって維持する。グルタルアルデヒドの添加が完了すると、透明な反応混合物は乳白色 / 不透明になり、粘着性のべとべとする固体が形成され始め、攪拌が難しくなる。1時間後に、50 mLの酢酸エチルを反応混合物に加えて、窒素下で勢いよく攪拌する。フラスコの全内容物は、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を50 mLの水で2回洗浄して、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させる。MgSO<sub>4</sub>を濾過した後に、有機溶媒をロータリーエバポレーター下で取り除いて、約10.93 gの粗物質を得る（収率91.8%）。GC-MS分析により（2）2-(ヘプタン-3-イル)-3-メチル-3,7,8,8a-テトラヒドロ-2H-オキサゾロ[3,2-a]ピリジンの6つの異性体の存在を確認し、およびCI-MSは[M+H]=238を示す。

30

【0040】

実施例3

【化6】



40

【0041】

攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三つ口50

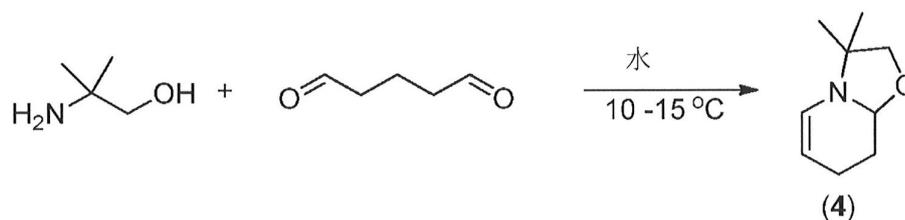
50

m L 丸底フラスコに ( 1 - アミノシクロヘキシル ) メタノール ( 1 0 0 % 、 3 . 2 3 g 、 0 . 0 2 5 モル 、 1 . 0 当量 ) と 6 m L の 水 を 充 填 す る 。 フ ラ ス コ を 氷 / 水 浴 下 で 約 1 0 まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド ( 5 0 % 、 5 . 0 g 、 0 . 0 2 5 モル 、 1 . 0 当量 ) を 1 0 分 間 に わ た っ て 滴 下 す る 。 反 応 温 度 は 、 浴 槽 を 冷 却 す る こと に よ っ て 、 お よ び グ ル タ ル ア ル デ ヒ ド の 添 加 を 制 御 す る こと に よ っ て 維 持 す る 。 グ ル タ ル ア ル デ ヒ ド の 添 加 が 完 了 す る と 、 反 応 混 合 物 は き わ め て 急 速 に 粘 着 性 に な り 、 攪 拌 が 非 常 に 難 し く な る 。 こ の 固 体 を 溶 解 す る た め に 反 応 混 合 物 に 3 0 m L の 酢 酸 エ チ ル を 加 え る が 、 し か し こ の 反 応 で は 少 量 の 物 質 だ け が 酢 酸 エ チ ル に 溶 解 す る 。 こ の 黄 色 の 酢 酸 エ チ ル 溶 液 を 静 か に 注 い て ロ ー タ リ ー エ バ ポ レ ー タ ー に よ っ て 過 剰 な 溶 媒 を 取 り 除 く 。 こ の 手 法 で は 1 . 1 3 g ( 収 率 2 1 . 7 % ) の 黄 色 の 粘 着 性 物 質 を 得 る 。 G C - M S 分 析 に よ り ( 3 ) 2 ' , 7 ' , 8 ' , 8 a ' - テ ト ラ ヒ ド ロ ス ピ ロ [ シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 , 3 ' - オ キ サ ゾ ロ [ 3 , 2 - a ] ピ リ ジ ン ] の 存 在 を 確 認 し 、 お よ び C I - M S は [ M + H ] = 1 9 4 を 示 す 。

【 0 0 4 2 】

実施例 4

【 化 7 】



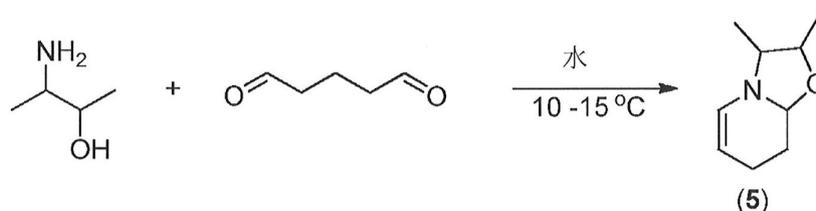
【 0 0 4 3 】

攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三つ口 5 0 m L 丸底フラスコに 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ( 9 5 % 、 7 . 8 g 、 0 . 0 8 3 モル 、 1 . 0 当量 ) を 充 填 す る 。 フ ラ ス コ を 氷 / 水 浴 下 で 約 1 0 まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド ( 5 0 % 、 1 6 . 7 g 、 0 . 0 8 3 モル 、 1 . 0 当量 ) を 1 5 ~ 2 0 分 間 に わ た っ て 滴 下 す る 。 反 応 温 度 は 、 浴 槽 を 冷 却 す る こと に よ っ て 、 お よ び グ ル タ ル ア ル デ ヒ ド の 添 加 を 制 御 す る こと に よ っ て 維 持 す る 。 グ ル タ ル ア ル デ ヒ ド の 添 加 が 完 了 す る と 、 透 明 な 反 応 混 合 物 は 乳 白 色 / 不 透 明 に な り 、 粘 着 性 の ベ と ベ と す る 固 体 が 形 成 さ れ 始 め 、 攪 拌 が 難 し く な る 。 反 応 を 停 止 し て 、 物 質 の G C 分 析 を 行 う と 、 1 1 . 9 9 分 で ピ ーク が 観 察 さ れ る 。 こ れ は 化 合 物 ( 4 ) に 対 応 す る 。 G C は 、 高 保 持 領 域 に わ ず かな 不 純 物 が あ る 。 反 応 混 合 物 に 2 0 m L の 酢 酸 エ チ ル を 加 え て 、 窒 素 下 で 勢 い よ く 攪 拌 す る 。 フ ラ ス コ の 全 内 容 物 は 、 酢 酸 エ チ ル に 溶 解 す る 。 酢 酸 エ チ ル 層 を 2 5 m L の 水 で 2 回 洗 浄 し て 、 そ の 有 機 層 を 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 さ せ る 。 M g S O 4 を 濾 過 し た 後 に 、 有 機 溶 媒 を ロ ー タ リ ー エ バ ポ レ ー タ ー 下 で 取 り 除 い て 、 約 6 . 7 2 g の 粗 物 質 を 得 る ( 収 率 5 2 % ) 。 し か し 、 乾 燥 試 料 の G C 分 析 を 再 び 行 う と 、 1 1 . 9 9 分 で の ピ ーク の 面 積 が 著 し く 小 さ く な り 、 一 方 高 保 持 不 純 物 は ド ミ ナ ン ト ピ ーク に な り 、 化 合 物 ( 4 ) の 安 定 性 が 十 分 で な い こと を 示 し て い る 。 G C - M S 分 析 に よ り ( 4 ) 3 . 3 - ジ メ チ ル - 3 , 7 , 8 , 8 a - テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - オ キ サ ゾ ロ [ 3 , 2 - a ] ピ リ ジ ン の 存 在 を 確 認 し 、 お よ び C I - M S は [ M + H ] = 1 5 4 を 示 す が 、 こ れ は 粗 物 質 中 の 主 要 な 化 合 物 で は な い 。

【 0 0 4 4 】

実施例 5

## 【化 8】



## 【 0 0 4 5 】

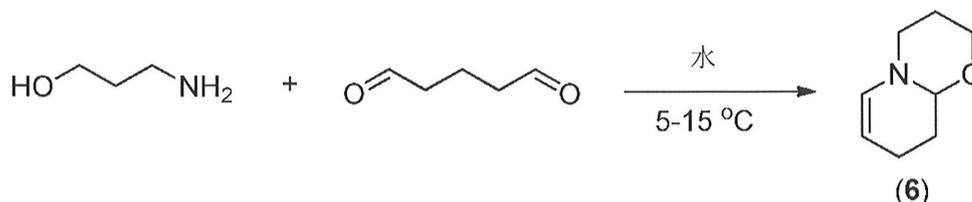
10  
 20  
 30  
 40  
 50  
 60  
 70  
 80  
 90  
 100

攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三つ口 100 mL 丸底フラスコに 3 - アミノブタン - 2 - オール (100%、8.9 g、0.1 モル、1.0 当量) を充填する。フラスコを氷 / 水浴下で約 10 まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド (50%、20.0 g、0.1 モル、1.0 当量) を 20 分間にわたって滴下する。反応温度は、浴槽を冷却することによって、およびグルタルアルデヒドの添加を制御することによって維持する。グルタルアルデヒドの添加が完了すると、透明な反応混合物は不透明になり、粘着性のべとべとする固体が形成され始め、攪拌が難しくなる。反応を停止して、物質の GC 分析を行うと、11.92 分と 12.30 分の間で 4 つの異性体ピークが観察される。これは化合物 (5) に対応する。GC は、高保持領域にわずかな不純物がある。反応混合物に 20 mL の酢酸エチルを加えて、窒素下で勢いよく攪拌する。フラスコの全内容物は、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を 25 mL の水で 2 回洗浄して、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させる。MgSO<sub>4</sub> を濾過した後に、有機溶媒をロータリーエバポレーター下で取り除いて、約 7.1 g の粗物質を得る (収率 46.4%)。しかし、乾燥試料の GC 分析を再び行うと、11.92 分および 12.30 分でのピークの面積が著しく小さくなり、一方高保持不純物はドミナントピークになり、化合物 (5) の安定性が十分でないことを示している。GC - MS 分析により (5) 2.3 - ジメチル - 3, 7, 8, 8a - テトラヒドロ - 2H - オキサゾロ [3, 2 - a] ピリジンの存在を確認し、および CI - MS は [M + H] = 154 を示したが、これは粗物質中の主要な化合物ではなかった。

## 【 0 0 4 6 】

## 実施例 6

## 【化 9】



## 【 0 0 4 7 】

10  
 20  
 30  
 40  
 50  
 60  
 70  
 80  
 90  
 100

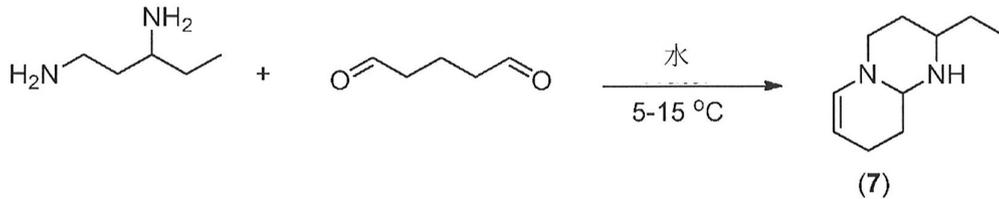
攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三つ口 100 mL 丸底フラスコに 3 - アミノ - 1 - プロパノール (100%、7.52 g、0.1 モル、1.0 当量) を充填する。フラスコを氷 / 水浴下で約 10 まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド (50%、20.0 g、0.1 モル、1.0 当量) を 20 分間にわたって滴下する。反応温度は、浴槽を冷却することによって、およびグルタルアルデヒドの添加を制御することによって維持する。グルタルアルデヒドの添加が完了すると、透明な反応混合物は粘着性になり、色が黄色になる。いずれの固体も溶液から出てくる兆候がない。この反応を氷 / 水浴下で 30 分間攪拌させておき、次いで室温まで徐々に温める。反応混合物の温度が上昇すると、黄色の物質は茶色になる。反応混合物の GC 分析は、すべての出発物質が消費されて、12.15 分の保持時間で顕著なピークが

見られることを示す。反応混合物を25 mLの酢酸エチルで溶解して、窒素下で勢いよく攪拌する。フラスコの全内容物は、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を25 mLの水で3回洗浄して、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させる。MgSO<sub>4</sub>を濾過した後に、有機溶媒をロータリーエバポレーター下で取り除いて、約3.83 gの粗物質を得る(収率58%)。GC-MS分析により(6)2, 3, 4, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロピリド[2, 1-b][1, 3]オキサジンの存在を確認し、およびCI-MSは[M+H]=139.9を示す。

【0048】

実施例7

【化10】



【0049】

攪拌子、熱電対、窒素注入口でおおわれた添加用漏斗および冷却器を備えた三口100 mL丸底フラスコにペンタン-1, 3-ジアミン(100%、10.2 g、0.1モル、1.0当量)を充填する。フラスコを氷/水浴下で約10℃まで冷却する。この温度に達した時点で、グルタルアルデヒド(50%、20.0 g、0.1モル、1.0当量)を20分間にわたって滴下する。反応温度は、浴槽を冷却することによって、およびグルタルアルデヒドの添加を制御することによって維持する。グルタルアルデヒドの添加が完了すると、透明な反応混合物は粘着性になり、色が黄色になる。この時点で、15 mLの水を加えて、攪拌を助ける。いずれの固体も溶液から出てくる兆候がない。この反応を氷/水浴下で30分間攪拌させておき、次いで室温まで徐々に温める。反応混合物のGC分析は、すべての出発物質が消費されて、13.51分および13.89分の保持時間でピークが見られることを示す。これらのピークは化合物(7)の異なる異性体に対応する。反応混合物を25 mLの酢酸エチルで溶解して、窒素下で勢いよく攪拌する。フラスコの全内容物は、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を25 mLの水で3回洗浄して、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させる。MgSO<sub>4</sub>を濾過した後に、有機溶媒をロータリーエバポレーター下で取り除いて、約7.60 gの粗物質を得る(収率45.8%)。GC-MS分析により(7)2-エチル-2, 3, 4, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1, 2-a]ピリミジンの存在を確認し、およびCI-MSは[M+H]=167を示す。

【0050】

実施例8

室温での殺菌効力についてのアッセイ

グルタルアルデヒドおよび化合物1と化合物2は、室温での好気性菌のプールに対して、および室温での硫酸塩還元菌(SRB)に対して殺菌活性を試験する。以下の通りに試験を行う：

a. 原液の調製：グルタルアルデヒド(水中溶解50%)と化合物1と化合物2とを各々DMSOで200 mMの濃度まで溶解する。これは20,000 ppmの遊離グルタルアルデヒドに相当する。

b. 好気性菌-リン酸緩衝生理食塩水中の約 $5 \times 10^6$  CFU/mLの6種類の菌種の混合プールを96ウェルプレートに分配する。各ウェルには、グルタルアルデヒドもしくは化合物1もしくは化合物2の独立した化学的処理をグルタルアルデヒドが200 ppmから12 ppmまでの濃度で施す。DMSO単独の対照処理も含まれる。各状態は、三つ組で試験する。設定期間(1, 4および24時間)でのインキュベーション後、各ウェ

10

20

30

40

50

ル中の生存細胞の数は、指標としてレサズリン色素を含有する培地中で希釈から消滅によって数え上げる。

c. 硫酸塩還元菌 (SRB) - SRB試験は、好気性菌に関して以下の改変で行う：デスルホビブリオ・ロンガス種 (*Desulfovibrio longus*) を嫌気性PBS中で試験して、指標として溶解性鉄を含有する培地中で生存細胞の数え上げを行う。

d. 結果：値は、細菌レベルにおいて3 - log減少を達成するために必要な最小量 (ppm) を示す。「n/a」は、閾値が試験した用量のいずれでも適合しなかったことを示す。「N.D」は、データが利用できないことを示す。

【表2】

細菌種類	1時間			4時間			24時間		
	グルタル	1	2	グルタル	1	2	グルタル	1	2
好気性	26	n/a	n/a	26	n/a	n/a	26	n/a	n/a
SRB	89	n/a	200	18	200	>200	<12	26	N.D.

10

【0051】

化合物1および2は、室温で好気性菌に対して有意な殺生活性を示さない。これらの化合物は、SRBに対して若干の活性を示すが、グルタルアルデヒドほど効果的でない。

【0052】

高温での殺菌効力についてのアッセイ

保存液のグルタルアルデヒド当量濃度が20,000ppmになるように、化合物1 (208mg) をDMSO (5mL) に溶解して200mM溶液を得る。菌種サーマス・サーモフィラス (*Thermus thermophilus*) (ATCC 27634) は、70で維持する。24~48時間の増殖の後、10mLの細菌培養をBeckman-Coulter卓上型遠心機中で3000rpmで15分間回転させることによって収集する。細胞ペレットを100mLのリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で再懸濁して、約  $5 \times 10^5$  CFU/mLを得て、ねじ口が付いたガラス試験管に10mL部に等分する。試料を30分間、37、55または70に平衡化し、次いで50ppmのグルタルアルデヒド同等物でグルタルアルデヒドまたは化合物1で処理する。処理した試料は、4時間の間それぞれの平衡温度まで戻し、次いで生存細菌を数え上げる。24時間後、再度殺菌を行うために新鮮な増殖細菌を試料に加えてこのプロセスを繰り返す。4時間後、再度試料を数え上げる。

20

30

【0053】

結果は、各温度で未処理の対照と比較して、処理した細菌集団のlog死滅細菌数に関して報告する。「>X」と記載した値の場合、実際の死滅はより高いこともありうるが、本アッセイでは検出できなかった。化合物1は各70でのグルタルアルデヒドに相当する活性を示すが、低い温度では効果が弱い。

【表3】

温度	4時間		24時間	
	グルタル	1	グルタル	1
37°C	>3	>3	>4	2
55°C	>3	>3	>3	1
70°C	>4	>4	>4	>4

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 0 1 N	43/90	1 0 3
A 0 1 P	3/00	
C 0 2 F	1/50	5 1 0 A
C 0 2 F	1/50	5 3 2 C
C 0 2 F	1/50	5 3 2 D
C 0 2 F	1/50	5 4 0 B

- (72)発明者 チャールズ・イー・コバーン  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 0 6 1 ヴァーノン・ヒルズ パーン・スワロー・レーン 3  
 0 6
- (72)発明者 アスガル・エイ・ピエーラ  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 0 1 3 キャリー アバロン・コート 1 3
- (72)発明者 ヘザー・アール・マッギンリー  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 0 3 5 ハイランド・パーク ピアス・ロード 6 9
- (72)発明者 トーマス・ケーラー  
 スイス連邦 クロイツリンゲン ツェーハー - 8 2 8 0 ラングラルデンストラッセ 3

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 特表2 0 1 2 - 5 0 4 6 3 7 ( J P , A )  
 国際公開第2 0 0 4 / 0 7 1 4 1 2 ( W O , A 1 )  
 Journal of Organic Chemistry , 1 9 9 7 年 , Vol.62, No.3 , p.729-733  
 Journal of Organic Chemistry , 1 9 7 1 年 , Vol.36, No.1 , p.226-227

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D  
 A 0 1 N  
 C 0 2 F 1 / 5 0  
 C a p l u s / R E G I S T R Y / M A R P A T ( S T N )