

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6621407号
(P6621407)

(45) 発行日 令和1年12月18日(2019.12.18)

(24) 登録日 令和1年11月29日(2019.11.29)

(51) Int.Cl.	F 1
AO 1 N 25/04 (2006.01)	AO 1 N 25/04 1 O 3
AO 1 N 43/50 (2006.01)	AO 1 N 43/50 L
AO 1 P 13/00 (2006.01)	AO 1 P 13/00

請求項の数 28 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2016-528515 (P2016-528515)
(86) (22) 出願日	平成26年7月23日(2014.7.23)
(65) 公表番号	特表2016-527243 (P2016-527243A)
(43) 公表日	平成28年9月8日(2016.9.8)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/065793
(87) 國際公開番号	W02015/011177
(87) 國際公開日	平成27年1月29日(2015.1.29)
審査請求日	平成29年5月11日(2017.5.11)
審判番号	不服2018-7747 (P2018-7747/J1)
審判請求日	平成30年6月5日(2018.6.5)
(31) 優先権主張番号	61/857,910
(32) 優先日	平成25年7月24日(2013.7.24)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】表面の海洋生物付着に対する阻害剤としてのエナンチオマーレボメデトミジンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

船舶に使用するための塗料である、表面の海洋生物付着を防止するための化合物としてレボメデトミジンの量がメデトミジンの全量の100%であるメデトミジンを含む、表面コーティング組成物。

【請求項2】

船舶に使用するための塗料である、表面の海洋生物付着を防止するための化合物としてレボメデトミジンの量が、レボメデトミジン及びデクスメデトミジンからなるメデトミジンの全量の50%より多いメデトミジン、又はその塩若しくはその溶媒和化合物を含む、表面コーティング組成物。

【請求項3】

前記レボメデトミジンが、スルホナートで修飾されたポリマー骨格、酸性硫酸エステルで修飾されたポリマー骨格、ホスホン酸で修飾されたポリマー骨格、カルボン酸で修飾されたポリマー骨格又は酸性リン酸エステルで修飾されたポリマー骨格に結合する、請求項1に記載の表面コーティング組成物。

【請求項4】

前記レボメデトミジン及びデクスメデトミジンが、スルホナートで修飾されたポリマー骨格、酸性硫酸エステルで修飾されたポリマー骨格、ホスホン酸で修飾されたポリマー骨格、カルボン酸で修飾されたポリマー骨格又は酸性リン酸エステルで修飾されたポリマー骨格に結合する、請求項2に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 5】

前記ポリマー骨格が、ポリスチレン及びアクリレートポリマーからなる群から選択される、請求項 3 又は 4 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、前記レボメデトミジンの抑制された放出を提供する、請求項 1、3、又は 5 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 7】

前記レボメデトミジンが、ナノ粒子に吸着される、請求項 1、3、5、又は 6 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 8】

前記レボメデトミジン及びデクスメデトミジンが、ナノ粒子に吸着される、請求項 2、4、又は 5 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 9】

前記ナノ粒子が、銅、亜鉛、チタン、アルミニウム、ケイ素、及びマグネシウムの酸化物からなる群から選択される、請求項 7 又は 8 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 10】

前記ナノ粒子が、10 ~ 50 m² / g の比表面積を有する、請求項 7 から 9 のうちいずれか一項に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の更なる防汚剤を更に含む、請求項 1 から 10 のうちいずれか一項に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 12】

前記更なる防汚剤が、除藻剤、殺菌剤、除草剤及び一般の殺生物剤からなる群から選択される、請求項 11 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 13】

前記更なる防汚剤が、クロロタロニル、ジクロフルアニド、4,5-ジクロロ-2-n-オクチル-3(2H)-イソチアゾロン(Sea Nine(登録商標))、2-メチルチオ-4-tert-ブチルアミノ-6-シクロプロピルアミノ-s-トリジアン(Irgarol(登録商標))、3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,1-ジメチル尿素(Diuron(登録商標))、トリルフルアニド、亜鉛ピリチオン、銅ピリチオン、亜鉛エチレンビスジオカルバマート(Zineb(登録商標))、亜鉛ビス(ジメチルチオカルバマート)(Zinram(登録商標))、マンガンエチレンビスジオカルバマート(Maneb(登録商標))、第四級アンモニウム化合物、2-(p-クロロフェニル)-3-シアノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメチルピロール(EcoNea(登録商標))からなる群から選択される、請求項 11 又は 12 に記載の表面コーティング組成物。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のうちいずれか一項に記載の組成物でコーティングされた表面。

【請求項 15】

前記表面が、海洋環境への浸漬を意図された表面である、請求項 14 に記載の表面。

【請求項 16】

前記表面が、船体、又は海水パイプである、請求項 15 に記載の表面。

【請求項 17】

レボメデトミジンの量がメデトミジンの全量の 100 % であるメデトミジン、又はその塩若しくはその溶媒和化合物の海洋防汚剤としての使用。

【請求項 18】

レボメデトミジンの量が、レボメデトミジン及びデクスメデトミジンからなるメデトミジンの全量の 50 % より多いメデトミジン、又はその塩若しくはその溶媒和化合物の海洋防汚剤としての使用。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

表面へのキプリス幼生の定着を阻害するための、請求項1_7又は1_8に記載の使用。

【請求項 2 0】

少なくとも 1 種の更なる海洋防汚剤との組合せにおける、請求項1_7 ~ 1_9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記更なる防汚剤が、除藻剤、殺菌剤、除草剤及び一般の殺生物剤からなる群から選択される、請求項2_0に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記更なる防汚剤が、クロロタロニル、ジクロフルアニド、4 , 5 - ジクロロ - 2 - n - オクチル - 3 (2 H) - イソチアゾロン (Sea Nine (登録商標))、2 - メチルチオ - 4 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - シクロプロピルアミノ - s - トリジアン (I r g a r o l (登録商標))、3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 1 - ジメチル尿素 (Diuron (登録商標))、トリルフルアニド、亜鉛ピリチオン、銅ピリチオン、亜鉛エチレンビスジチオカルバマート (Zineb (登録商標))、亜鉛ビス (ジメチルチオカルバマート) (Zinram (登録商標))、マンガンエチレンビスジチオカルバマート (Maneb (登録商標))、第四級アンモニウム化合物、2 - (p - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 4 - ブロモ - 5 - トリフルオロメチルピロール (Econea (登録商標)) からなる群から選択される、請求項2_0又は2_1に記載の使用。

【請求項 2 3】

海洋生物付着を防止するための化合物として、レボメデトミジンの量がメデトミジンの全量の 100 % であるメデトミジン、又はその塩若しくはその溶媒和化合物を含む組成物を表面に塗布することを含む、該表面の海洋生物付着を防止する方法。

【請求項 2 4】

海洋生物付着を防止するための化合物として、レボメデトミジンの量が、レボメデトミジン及びデクスマデトミジンからなるメデトミジンの全量の 50 % より多いメデトミジン、又はその塩若しくはその溶媒和化合物を含む組成物を表面に塗布することを含む、該表面の海洋生物付着を防止する方法。

【請求項 2 5】

前記表面へのキプリス幼生の定着を阻害するための、請求項2_3又は2_4に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記組成物が少なくとも 1 種の更なる海洋防汚剤を含む、請求項2_3 ~ 2_5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記更なる防汚剤が、除藻剤、殺菌剤、除草剤及び一般の殺生物剤からなる群から選択される、請求項2_6に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記更なる防汚剤が、クロロタロニル、ジクロフルアニド、4 , 5 - ジクロロ - 2 - n - オクチル - 3 (2 H) - イソチアゾロン (Sea Nine (登録商標))、2 - メチルチオ - 4 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - シクロプロピルアミノ - s - トリジアン (I r g a r o l (登録商標))、3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 1 - ジメチル尿素 (Diuron (登録商標))、トリルフルアニド、亜鉛ピリチオン、銅ピリチオン、亜鉛エチレンビスジチオカルバマート (Zineb (登録商標))、亜鉛ビス (ジメチルチオカルバマート) (Zinram (登録商標))、マンガンエチレンビスジチオカルバマート (Maneb (登録商標))、第四級アンモニウム化合物、及び 2 - (p - クロロフェニル) - 3 - シアノ - 4 - ブロモ - 5 - トリフルオロメチルピロール (Econea (登録商標)) からなる群から選択される、請求項2_6又は2_7に記載の表面の生物付着を防止する方法におけるレボメデトミジンの使用。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、海洋環境における表面の海洋生物付着の阻害に関し、具体的には、固体表面の海洋生物付着を防止するための薬剤としての物質の使用に関する。より具体的には、本発明は、そのような薬剤として作用する特定の形態のメデトミジンの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

海洋及び淡水設備における生物付着を低減させる経済的利益は、例えば、船体に生物が付着している船舶の燃費の低下、船体の生物付着を低減させるための洗浄手順の間の有益な時間の損失、更に、水冷却装置の冷却電力の減少等を含む幾つかの原因からもたらされる。船舶由来のものの他に、水産養殖装置及びオイル／ガス海上設備等の他の水中設備もまた生物付着の重大な問題を抱えている。

【0003】

現在、生物付着を防止し及び低減させるために、多くの種々のアプローチが考案されており、一般的に利用されている。防汚活性を有するトキシド (toxides) 又は殺生物剤を含む幾つかの化学化合物は、水中設備に暴露される表面のためのコーティング又は塗料の添加剤として使用される。船舶表面の機械的清掃は、トキシド及び殺生物剤の代替手段として導入されている。とりわけ、水ジェット洗浄及びブラシを使用する機械的洗浄が使用されている。しかし、これらの方法の大部分は、作業集約的であり、従って費用がかかる。更に、セロトニン及びドーパミン神経伝達物質に作用する薬理学的化合物を選択することにより、フジツボの付着を妨害するか又は促進するかのいずれかの可能性がもたらされることが報告されている。シプロヘプタジン及びケタンセリン等のセロトニンアンタゴニスト、及び R(-)-NPA 及び (+)-プロモクリプチニン等のドーパミンアゴニストは、抑制特性を示した。フジツボの定着に関する効果的な阻害剤であることが証明されている別の薬剤は、高度に選択的なアルファ 2 - アドレナリン受容体アゴニストであるメデトミジン即ち (±)-4(5)-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-1H-イミダゾールである。その幼生の定着は、1 nM から 10 nM の低濃度にて既に妨げられる。メデトミジンは、2 - アドレナリン受容体に対する高い選択性を有する 4 - 置換イミダゾール環を含有する新しいクラスのアルファ 2 - 受容体アゴニストに属する。ノルエピネフリン及びエピネフリン等のカテコールアミン神経伝達物質の影響を受ける受容体は、アドレナリン受容体（又はアドレノセプター）と呼ばれており、アルファ - 及び - サブクラスに分けることができる。アルファ 2 - アドレナリン受容体は、神経伝達物質放出の自己抑制のメカニズムに関与し、高血圧（高い血圧）、徐脈（低い心拍数）の調節、そして更には覚醒及び鎮痛（痛みに対する低い感受性）の調節に重要な役割を果たしている。

【0004】

WO 00 / 42851 は、表面における海洋生物付着の阻害剤としてメデトミジンの使用を開示している。

WO 2006 / 096129 は、スルホナート、酸性硫酸エステル、ホスホン酸、カルボン酸、又は酸性リン酸エステルで修飾された、ポリスチレン又はアクリレートポリマー等のポリマー骨格に結合したメデトミジンを使用して、水中構造物におけるフジツボの定着を妨げる防汚塗料に関する方法と使用を開示している。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、海洋生物付着防止のために使用される種々の製品に含まれるメデトミジンのヒトへの影響を低減させるという問題を解決する。

本発明の第一の目的は、メデトミジンの特定のエナンチオマー形態であるレボメデトミジンを、ヒトへの影響がより少ない海洋環境における防汚剤として作用する物質として個々にそして別々に使用することである。本発明の別の目的は、ヒトへの影響がより少ない

10

20

30

40

50

メデトミジンのエナンチオマー形態の組成物を、海洋環境における防汚剤として作用する物質として使用することであり、それは、ラセミ混合物(1:1)とは異なり、レボメデトミジンが主なエナンチオマー形態である。本発明の別の目的は、2種のエナンチオマー形態の混合物の組成物を使用することであり、その場合、レボメデトミジンは、海洋環境における防汚剤として作用する物質として、その混合物の少なくとも90、80、70、60、50%を占めており、それは、メデトミジンのラセミ混合物よりもヒトへの影響がより少ない。他の目的及び利点は、以下の開示及び添付の特許請求の範囲からより充分に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0006】

10

(図及びグラフを含む。)

【図1】図1は、レボメデトミジンの構造を示す(例としてそのHCl塩を示す)。

【図2】図2aは、メデトミジンのラセミ体を用いたフジツボの定着実験に関する。

図2bは、エナンチオマーであるレボメデトミジンを用いたフジツボの定着実験に関する。

【発明を実施するための形態】

【0007】

次に、本発明の上記の及び他の態様を、本明細書に提供された説明及び方法についてより詳細に説明する。本発明は、種々の形態で実施することができ、本明細書に記載された実施態様に限定されるように解釈されるべきではないことを理解すべきである。寧ろ、これららの実施態様は、この開示が完璧且つ完全となり、そして本発明の範囲を当業者に充分に伝えるために提供される。

20

【0008】

本明細書において本発明の説明に使用される用語は、特定の実施態様を説明することのみを目的としており、且つ本発明を限定することを意図するものではない。本発明の実施態様の説明で使用されるような単数形「a」、「a n」及び「t h e」は、特に明示の断りがない限り、複数形も含むことを意図している。更に、本明細書で使用されるような「及び/又は」は、列挙された関連項目の一つ又はそれ以上の任意の及び全ての可能な組合せを指し且つ包含する。更に、化合物の量、用量、時間、温度等の測定可能な値を指す場合、本明細書で使用されるような「約」という用語は、特定量の20%、10%、5%、1%、0.5%、又は更に0.1%の変動を包含することを意味する。範囲(例えば、XからYまでの範囲)が使用される場合、測定可能な値は約Xから約Yまでの範囲であり、又は、例えば約X₁から約Y₁まで等、その中の任意の範囲であることを意味する。更に、「含む」及び/又は「含んでいる」という用語は、本明細書で使用される場合、記載された特徴、整数、工程、動作、要素、及び/又は成分の存在を明記するものであって、1種以上の他の特徴、整数、工程、動作、要素、成分、及び/又はそれらの群の存在又は追加を排除するものではないことを理解すべきである。別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語を含むすべての用語は、本発明が属する技術分野の通常の知識を有する者によって、普通に理解されるのと同じ意味を有する。

30

【0009】

40

本明細書において言及される全ての特許、特許出願及び刊行物は、その全体が参照により援用される。矛盾する用語の場合には、本明細書が優先する。更に、本発明の一態様において説明された実施態様は、説明された態様に限定されない。更に、実施態様は、実施態様が、本発明のこれらの態様のその意図した目的のための動作を妨げない限り、本発明の別の態様にもまた適用することができる。

本発明は、一般的に、海洋環境における表面の海洋生物付着の阻害に関し、具体的には、固体表面の海洋生物付着を防止するための薬剤としての物質の使用及び海洋環境に暴露される表面のコーティングのための組成物に関する。より具体的には、本発明は、そのような薬剤として作用するメデトミジンの特定のエナンチオマー形態、即ちレボメデトミジン(図1)の使用に関する。

50

【0010】

従って、一態様では、本発明は、メデトミジンを含む表面コーティング組成物に関し、その組成物は、デクスメデトミジンに比べて、相対的により多量のレボメデトミジンを含む。更に、表面コーティング組成物は、表面コーティング組成物の技術分野において既知のようなバインダー相、顔料、及び適切な溶媒を更に含むことができる。表面コーティング組成物は、船舶に使用するための塗料、例えば船舶用セルフポリッシング (self-polishing) 塗料組成物であり得る。

【0011】

2 - アドレナリン受容体アゴニストメデトミジンは、哺乳類や魚類に与えられた場合、鎮静及び運動抑制をもたらすことが知られている (Sinclair, 2003年; Ruuskanenら、2005年)。メデトミジン (10 nM) は、キプリス (cypriid) 幼生のキックを毎分 100 キックを超えて、強力に高めたので、キプリス幼生においては反対のことが見出された (Mol Pharmacol 78巻: 237~248 頁、2010年)。従って、メデトミジンは、脊椎動物と無脊椎動物とで異なる生理学的效果を有し、脊椎動物におけるような鎮静 / 運動阻害よりも寧ろ多動性を示す。メデトミジンは、運動活性化応答をフジツボキプリスに引起すので、これは、定着阻害の最も可能性の高い根拠となる。より具体的には、前の突起物 (脚) の動き (キック) の増加は、メデトミジンの定着防止モードの作用であることが示唆される。

【0012】

EP 72615 に最初に記載されたメデトミジン、即ち (±) 4 - [1 - (2, 3 -ジメチルフェニル)エチル] - 1H - イミダゾールは、2種の光学鏡像異性体、即ち左旋性及び右旋性光学異性体の等しい割合のラセミ混合物であり (MacDonaldら、1991; Savola と Virtanen、1991年)、一般名はそれぞれレボメデトミジンとデクスメデトミジンである。WO 2011/070069 には、メデトミジン ((±) 4 - [1 - (2, 3 -ジメチルフェニル)エチル] - 1H - イミダゾール) のラセミ混合物の調製方法及び関連中間体が開示されている。以前の合成のうちの多くは、高価な4 - 置換イミダゾール誘導体を出発材料として使用するが、WO 2011/070069 では、手頃な市販の出発材料から合成され、イミダゾール環は、寧ろ、合成の間に作られる。

【0013】

メデトミジンは、ヒト臨床試験において研究されており、そして、活性成分である (S) - エナンチオマーであるデクスメデトミジンとともに動物用の麻酔薬としても使用されている。一方、レボメデトミジンには、明らかな鎮静効果や鎮痛効果はない (Kuuseila、J Vet Pharmacol Ther 23 (1)、15~20 頁、2000年) が、より多い用量のレボメデトミジンは、デクスメデトミジンの投与に関連した低い鎮静及び鎮痛効果を示した (Kuuseila、Am J Vet Res 62 (4)、616~621 頁、2001年)。これは、鎮静及び鎮痛効果のためにデクスメデトミジンのみを投与することは、等量のデクスメデトミジンとレボメデトミジンを含有するメデトミジンのラセミ混合物を投与することよりも有益であることを示唆している。これらのタイプの研究に基づいて、デクスメデトミジンを純粋に調製することが正当化され、種々の名称、例えば Dexdor (登録商標) (Orion Pharma AB) の下で市販されている。Dexdor は、成人 ICU 患者の穏やかな鎮静に適応し (EMA / 789509 / 2011 ヒト用途の医薬品委員会 (CHMP))、そして Dexdomitor (登録商標) (Orion Pharma AB) は、獣医学的用途に適応する。そのような純粋な調製は、ラセミ混合物からのデクスメデトミジンの分離及び精製によりなされ、その場合、レボメデトミジンは、純粋なデクスメデトミジンの主な不純物であると考えられる。

【0014】

上記のように、メデトミジンのラセミ混合物、即ち (±) - 4 (5) - [1 - (2, 3 -ジメチルフェニル)エチル] - 1H - イミダゾールは、フジツボの定着に関する効率

10

20

30

40

50

的な阻害剤であることが以前に示されている。驚くべきことに、本発明で明らかにされるように、ラセミ混合物及びメデトミジンのエナンチオマー形態の両方（デクスマデトミジン及びレボメデトミジン）は、同様の阻害効果を有する。このことは、エナンチオマー形態の1つのみが活性であり、他方のエナンチオマー形態は不活性であると、例えば、メデトミジンを含む製薬業界における薬剤中の分子の特定のエナンチオマー形態の一方のみの用途が他の文章にはよく掲載されているのとは逆である。レボメデトミジンが同様の阻害効果を有することは、特に予想外であり、且つ顕著な効果である。フジツボキプリス幼生の定着を阻害することは、以下の例1並びに図2a及び2bに記載されている。

【0015】

従って、本発明の好ましい実施態様は、海洋環境中に浸漬されている種々の表面上の生物付着を防止するために、船舶用塗料用途における有効成分／構成要素としてレボメデトミジンを使用することである。 10

レボメデトミジンは、メデトミジンのラセミ混合物及び他のエナンチオマーであるデクスマデトミジンと比べて、ヒト及び動物に対して非常に限定された影響を有することが報告されているので、エナンチオマー形態のレボメデトミジンを使用することにより、ヒトへの影響がより少ない最終製品に対する解決策がもたらされる。これにより、塗料の塗布に関わる個人等のエンドユーザーに対するメデトミジン又はデクスマデトミジンを含有する任意の製品（複数可）の、例えば製造、輸送、貯蔵及び塗布の間の取扱いの如何なるリスクも、寧ろ、レボメデトミジンの使用によって低減される。更に、レボメデトミジンの代謝は、哺乳動物においてより迅速であることが示されており、それは、メデトミジンのラセミ混合物又はエナンチオマーであるデクスマデトミジンの使用に比べて有益である。更に、レボメデトミジンは、臨床用途のためにエナンチオマーであるデクスマデトミジンを処理し、且つ精製する場合、不純物であると看做され、従って、廃棄されるので、価格水準が有利となる。更に、これは、本明細書における本発明は、デクスマデトミジンの製造からの廃棄物を扱う問題を解決する際にも役立つことを意味する。デクスマデトミジンの精製は、WO 2013069025の「デクスマデトミジンの調製法」に開示されており、そこでは、デクスマデトミジンは、高収率で調製され、且つエナンチオマーの純度は99%より高い。無論、同じ方法を使用する類似のアプローチを、寧ろ、レボメデトミジンの調製に適用可能であろう。左旋性及び右旋性エナンチオマーを分離する方法は、CN 200910093379にも記載されている。症状の予防又は治療に使用するための医薬品としてのレボメデトミジンの使用は、EP 0858338に記載されているようなアドレナリン-2受容体の過剰発現又は過敏化に関連する。 20

【0016】

従って、本発明の好ましい実施態様は、海洋環境で防汚剤として作用する物質として、メデトミジンの特定のエナンチオマーである、ヒトへの影響がより少ないレボメデトミジンを個々にそして別々に使用することである。 30

本発明の別の好ましい実施態様は、海洋環境で防汚剤として作用する物質として、ヒトへの影響がより少ないメデトミジンのエナンチオマー形態の組成物を使用することであり、それは、ラセミ混合物（1:1）とは異なり、レボメデトミジンが主なエナンチオマー形態である。本発明の別の好ましい態様は、2種のエナンチオマー形態の混合物の組成物を使用することであり、その場合、レボメデトミジンは、海洋環境における防汚剤として作用する物質として、混合物の少なくとも90、80、70、60、50%を占め、メデトミジンのラセミ混合物よりもヒトへの影響がより少ない。 40

【0017】

本発明の関連する好ましい実施態様は、WO 2006/096129に開示されるような抑制された放出を目的とするセルフポリッシング塗料における添加剤としての殺生物剤-ポリマー複合体の組合せを使用することである。具体的には、このような好ましい実施態様は、スルホナート、酸性硫酸エステル、ホスホン酸、カルボン酸又は酸性リン酸エステルで修飾されたポリマー骨格、例えばポリスチレン又はアクリレートポリマー等に結合したレボメデトミジンを使用して、水中構造物上の例えればフジツボの定着を特異的に且つ 50

効率的に妨げる防汚塗料に関する方法と使用に関する。本発明の別の好ましい目的は、塗膜からの防汚性物質の放出を適切に抑制することにより、必要な殺生物剤用量が少なくて済む防汚方法を作り出すことである。例えばポリスチレン - ブロック - ポリ(エチレン - *r a n* - ブチレン) - ブロック - ポリスチレンに結合したレボメデトミジン分子は、塗料からの活性化合物が水中に抑制された様式でゆっくり漏れ出すようになるであろう。レボメデトミジン - ポリマーイオン対は、水と接触した場合に、実際の膜表面でのみ溶解されて、その結果、レボメデトミジンが放出される。従って、防汚塗料における表面活性化合物は、表面活性により、表面に近くでの濃度が高まるので、水中に塗料から漏れ出す化合物よりも、フジツボ幼生の定着への影響がより大きいようである。

関連する好ましい実施態様では、防汚剤からの放出の抑制には、ナノ粒子サイズにされた CuO、ZnO、TiO₂、AlO₃、SiO₂、MgO、好ましくは銅(II)酸化物、及び亜鉛(II)酸化物からなるナノ粒子もまた利用することができる。比表面積(表面積と粒子体積との間の割合)が大きいため、ナノ粒子は、防汚剤、例えばレボメデトミジン、又は他の防汚剤、例えばクロロタロニル、ジクロフルアニド(diclofluanide)、Seanine、イルガロール、ジウロン、及びトリルフルアニドの吸着に寄与する。CuOとZnOの粒子は、それぞれ2.9と2.1 m²·g⁻¹の比表面積である。これにより、塗膜を介する防汚剤の拡散運動を制限するために、レボメデトミジンとナノ粒子の両方を少量含有する塗料系を設計可能となる。ナノ粒子をミクロメートルサイズの粒子で置き換えると、吸着は極僅かになるようであった。これらの結果から、粒子表面上の防汚剤の吸着に関しては、表面積が大きいことが重要であることがわかる。防汚剤、例えばナノサイズの金属酸化物に結合したレボメデトミジンは、水中へ塗料から抑制された様式で漏れ出す化合物である。従って、ナノサイズの金属酸化物に結合した防汚剤は、防汚剤粒子単独と比べて、そのサイズが大きいため、優れた分散安定性を有する。サイズ特性により、防汚剤 - 金属酸化物粒子は、塗膜に留まり、水に漏れ出さない。その結果、塗膜における防汚性粒子の濃度は、「寿命」の間、同一のままである。その結果、防汚剤の濃度は、塗膜全体で等しいであろう。別の結果は、ナノ粒子の総表面積は、防汚剤の全てを吸着するのに充分であり、殺生物剤の無駄がないであろうということである。

【0018】

フジツボ等の海洋生物付着生物の動物群に対する神経シグナル又は他の特異的作用を妨害する化合物が以前に記載されており、例えば、米国特許第6,762,227号にはメデトミジンの使用が記載され、そして更にスウェーデン特許出願第0300863~8号には同じ目的のためにスピロイミダゾリンを使用することが記載されている。しかし、このような生成物を使用しても、藻類への影響はないか又は殆どない。例えば、メデトミジンは、フジツボキプリスには特異的作用があるが、藻類には標的の蛋白質がないため、藻類の成長には影響がない。藻類の成長を防止するには幾つかの方法があり、それらの中には、銅及び他の金属をかなり高濃度で使用する方法がある。除藻剤は、除草剤として発明されることが多く、光合成阻害剤、例えば米国、デラウェア州、ウィルミントンのD uPont Agricultural ProductsによるDIURON(商品名)(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,1-ジメチル尿素)及び米国、ニューヨーク州、タリータウンのCiba社によるIRGAROL(商品名)1051(2-メチルチオ-4-tert-ブチルアミノ-6-シクロプロピルアミノ-s-トリジアン(triziane))である。更に一般的な戦略として、殺菌剤、例えばArc Chemicals社による亜鉛ピリチオン(亜鉛、ビス(1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジンチオナート-O,S)-,(T-4)-)及びArc Chemicals社による銅ピリチオン(銅、ビス(1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジンチオナート-O,S)-,(T-4)-)、米国、ペンシルベニア州、ピッツバーグのBayer Chemicalsによるトリルフルアニド(N-(ジクロロフルオロメチルチオ)-N',N'-ジメチル-N-p-トリルスルファミド)、Bayer Chemicalsによるジクロフルアニド(N'-ジメチル-N-フェニルスルファミド)、FMC社によるZINEB(商品名)(亜鉛エチレンビスジチオカルバマート)、TamincoによるZINRAM(商

10

20

30

40

50

品名) (亜鉛ビス(ジメチルチオカルバマート))、MANEB(マンガンエチレンビスジチオカルバマート)又は第四級アンモニウム化合物を使用することがある。第3の戦略は、毒性であるが、半減期が短い化合物、例えば米国、ペンシルベニア州、フィラデルフィアのRohm and Haas社によるSEANINE(商品名)(4,5-ジクロロ-2-n-オクチル-3(2H)-イソチアゾロン)、及び関連化合物を使用することである。従って、本発明の方法の原理には、レボメデトミジンの存在下で、亜鉛-及び銅-ピロチオン等の防藻化合物、トリルフルアニド及びジクロフルアニドのような殺菌剤、Diuron(商品名)及びIrgarol(商品名)等の除草剤、又はより一般的な殺生物剤、例えば米国、ニュージャージー州、タイタスビルのJanssen PharmaceuticalによるSeaNine(商品名)又はEconea(商品名)(2-(p-クロロフェニル)-3-シアノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル)と組合せて、キプロス幼生の標的細胞への神経シグナルを妨害又は遮断する物質又は薬剤を使用することが含まれる。本発明の好ましい実施態様は、ベースポリマー塗料に当該物質を添加することであり、それは、例えば船体に塗布される。従って、関連する好ましい実施態様では、本発明には、基体に保護コーティングを塗布することが含まれ、前記コーティングには、a)レボメデトミジンを含むフジツボ生物付着を阻害する物質、及びb)除藻剤が含有される。特定の好ましい除藻剤には、銅、亜鉛及び他の金属、Diuron(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,1-ジメチル尿素)、Irgarol 1051(商品名)(2-メチルチオ-4-tert-ブチルアミノ-6-シクロプロピルアミノ-s-トリアジン)、亜鉛ピロチオン(亜鉛、ビス(1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジンチオナート-O,S)-,(T-4)-)、銅ピロチオン(銅、ビス(1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジンチオナート-O,S)-,(T-4)-)、ジクロフルアニド(N'-ジメチル-N-フェニルスルファミド)、zinreb(商品名)(亜鉛エチレンビスジチオカルバマート)、Zinram(商品名)(亜鉛ビス(ジメチルチオカルバマート))、maneb(マンガンエチレンビスジチオカルバマート)、第四級アンモニウム化合物、SeaNine(商品名)(4,5-ジクロロ-2-n-オクチル-3(2H)-イソチアゾロン)、及びEccone(商品名)(2-(p-クロロフェニル)-3-シアノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメチル)が含まれる。

【0019】

本明細書で使用されるような「メデトミジン」、「デクスマデトミジン」及び「レボメデトミジン」の用語には、特に断りのない限り、その塩及び溶媒和化合物が含まれる。レボメデトミジンの許容可能な塩には、酸付加塩が含まれる。このような塩は、従来の手段で形成することができ、例えば、任意に溶媒中で、又は塩が不溶な媒体中で、遊離塩基形態の本発明に係る化合物を1当量以上の適切な酸又は塩基と反応させ、この後、標準的な技術(例えば、真空中で又は凍結乾燥により)を使用して、前記溶媒、又は前記媒体を除去することにより形成することができる。更に、塩は、塩の形態の本発明に係る化合物の対イオンを別の対イオンと、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して交換することにより調製することもできる。疑いを避けるために、レボメデトミジンの他の許容可能な誘導体は、本発明の範囲内に含まれる(例えば、溶媒和化合物、プロドラッグ等)。好ましい溶媒は、非制限的に、n-ブタノール、イソ-ブタノール、メタノール、ベンジルアルコール及び1-メトキシ-2-プロパノールである。メデトミジンのエナンチオマーは、当該技術分野において既知のキラル分割又はキラルカラムクロマトグラフィーを使用して、ラセミ体又はエナンチオマーの他の混合物を分離することにより、互いに他から単離且つ分離することができる。あるいは、所望のエナンチオマーを、キラル合成又は非対称合成とも称されるエナンチオ選択性合成により調製することができ、これは、1種以上の新規なキラリティーの要素が基質分子に形成され、立体異性体(エナンチオマー又はジアステロマー)生成物を不等量で生じる化学反応(又は反応シーケンス)と定義される(IUPAC)。好ましくは、保護コーティングには、更に船舶用塗料が含まれる。

【実施例】

【0020】

10

20

30

40

50

例 1

材料及び方法

フジツボキプリス幼生の定着阻害

定着のアッセイを、塩分濃度 $3.2 \pm 1\%$ の 5 ml のろ過した海水を含有するペトリ皿を使用して行った。約 20 個のフジツボキプリス幼生を各ペトリ皿に添加した。その後、メトミジン / レボメトミジンを添加し、そして最終的な濃度（それぞれ 10^{-9} 及び 10^{-10} M ）にした。コントロールは、ろ過した海水のみからなった。各実験を 5 連（replicate）で行い、そして 3 日まで維持した。その後、定着阻害を、立体顕微鏡を使用して調べ、そして定着又は非定着の幼生について確認した。その結果を図 2 に示す。

10

【0021】

参考文献

Sinclair 2003 年: Sinclair, M. D., Can Vet J 44 卷、885~897 頁 (2003 年)

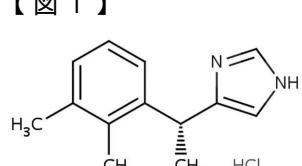
Ruuskanen 2005 年: Ruuskanen, J. O. 編. Journal of Neurochemistry, 94 卷、1559~1569 頁 (2005 年)

MacDonald 1991 年: MacDonald, E. 編. J Pharmacol Exp Ther. 259 卷、848~854 頁、(1991 年)

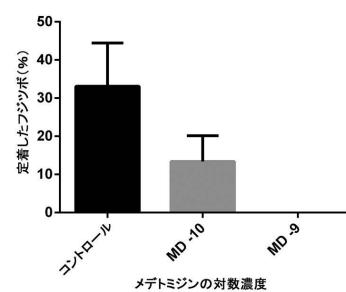
Savola と Virtanen 1991 年: Savola, J. M., Virtanen, R., Eur J Pharmacol, 195 卷、193~199 頁 (1991 年)

20

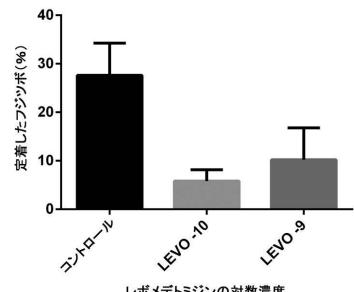
【図 1】



【図 2 a】



【図 2 b】



フロントページの続き

合議体

審判長 濑良 聰機

審判官 佐々木 秀次

審判官 関 美祝

(56)参考文献 特表2008-535943号公報(JP, A)

特表2012-512918号公報(JP, A)

特表2008-533237号公報(JP, A)

特表2009-503229号公報(JP, A)

国際公開第2011/118526号(WO, A1)

国際公開第2012/176809号(WO, A1)

特表2000-503298号公報(JP, A)

野平博之編著、現代応用化学シリーズ1 光学活性体 - その有機工業化学、株式会社朝倉書店、
1989年1月20日、初版第1刷、20-21頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

IPC A01N43/00-43/92

A01P1/00-23/00

DB名 C A p l u s / R e g i s t r y (S T N)