(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-506555
(P2022-506555A)
(43)公表日　令和4年1月17日(2022.1.17)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/155*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02	
Ａ６１Ｋ	*31/53*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/53	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全21頁）

(21)出願番号　特願2021-523969(P2021-523969)
(86)(22)出願日　令和1年11月8日(2019.11.8)
(85)翻訳文提出日　令和3年6月4日(2021.6.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/060577
(87)国際公開番号　WO2020/097536
(87)国際公開日　令和2年5月14日(2020.5.14)
(31)優先権主張番号　62/766,879
(32)優先日　平成30年11月8日(2018.11.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521182799
ファン－シン チェン
Ｈｗａｎｇ－Ｈｓｉｎｇ Ｃｈｅｎ
アメリカ合衆国 テキサス州 ７５０１３
アレン ウッドランド ポンド ドライヴ
２０７
(74)代理人　100139723
弁理士　樋口 洋
(72)発明者　ファン－シン チェン
アメリカ合衆国 テキサス州 ７５０１３
アレン ウッドランド ポンド ドライヴ
２０７

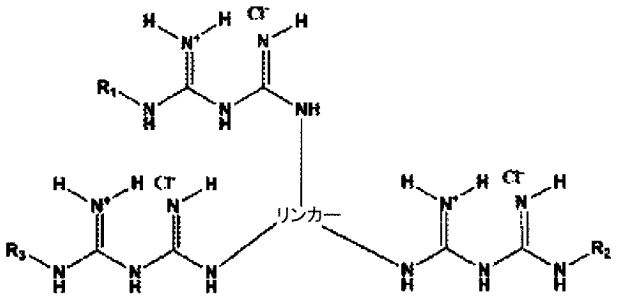
Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC64 MA01 MA04 MA57 MA58 MA63
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　トリス置換ビグアニド化合物およびその使用

(57)【要約】
新規のトリス置換ビグアニド化合物は、ナトリウムジシアナミドと三官能性第一級アミンの反応、およびそれに続くアニリンとの反応によって製造される。トリス置換ビグアニド化合物は強力な殺生物剤であり、消毒剤として有用である。新規化合物は、抗菌スペクトルの幅に関して、および即効性において、広く使用されているクロルヘキシジンに匹敵する殺生物活性を有する。新規のトリス置換ビグアニド化合物は、創傷の洗浄、歯垢の予防、口腔の酵母感染の処置、および尿道カテーテルの閉塞の防止にも使用できる。これらの新規化合物は、優れた水溶性およびバイオアベイラビリティを有し、特にアシネトバクター・バウマニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉ）および肺炎桿菌（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）に対して強力な抗菌活性を有する。

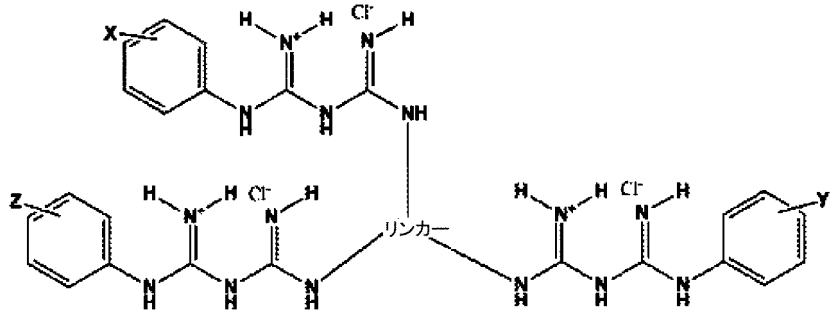
【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式の３つの置換ビグアニド基を有する化合物を含む殺生物剤溶液：
【化１】

式1



［式中、
リンカーは、ビグアニド基のための３つ以上の接続点を有する連結基を表し；
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－Ｒ４、Ｎ－Ｒ５Ｒ６、Ｒ７で置換されており；
Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキルまたはアリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－アルキルで置換されており；
Ｃｌ－は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、またはグルコン酸塩を含む対イオンを表す］。
【請求項２】
下記式の３つの置換ビグアニド基を有する化合物を含む、請求項１に記載の殺生物剤溶液：
【化２】

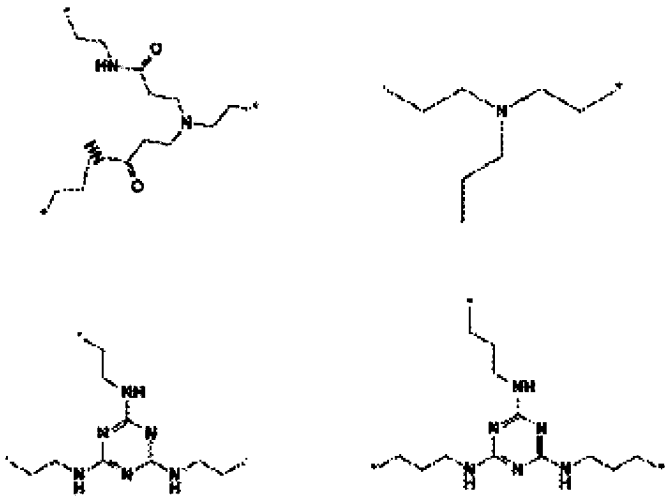
式2



［式中、
リンカーは、ビグアニド基のための３つ以上の接続点を有する連結基を表し：
Ｘ、Ｙ、Ｚは、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキル、Ｏ－アルキル、アリールまたはＯ－アリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－Ｒ４、Ｎ－Ｒ５Ｒ６、Ｒ７で置換されており；
Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキルまたはアリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－アルキルで置換されており；

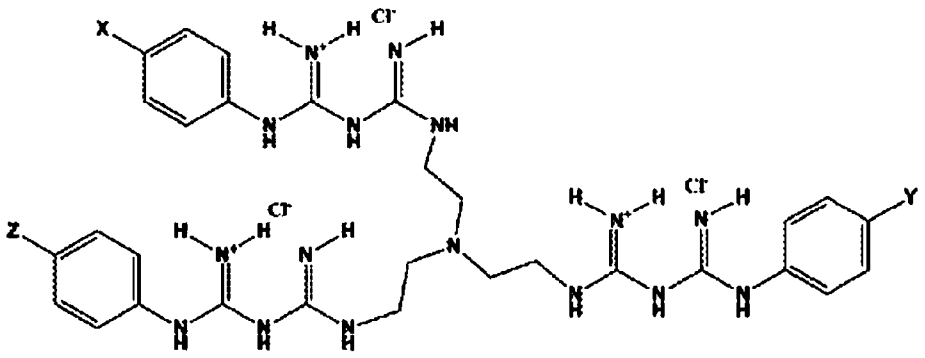
前記リンカーは、下記構造の連結基を表す：
【化３】

リンカー



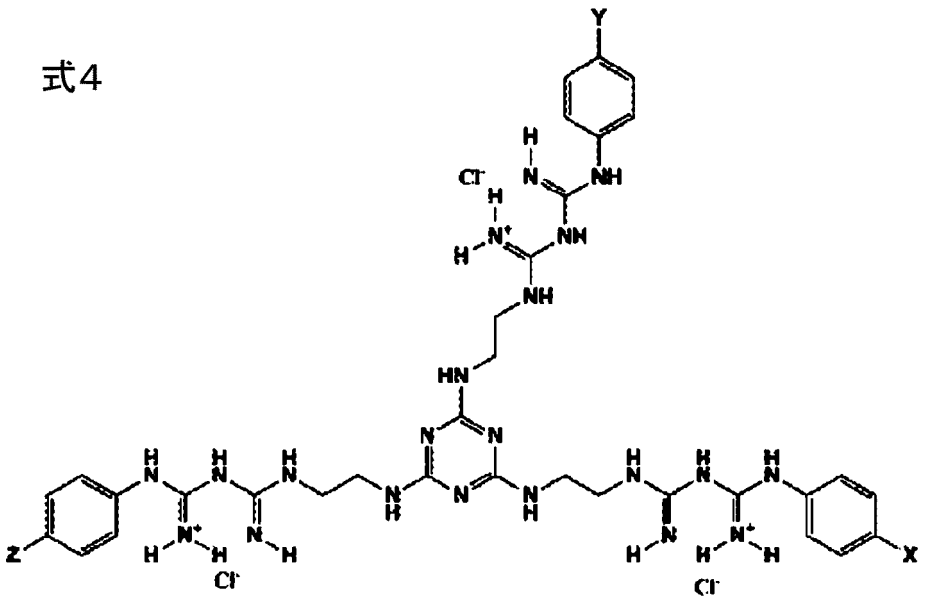
（Ｃｌ－は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、またはグルコン酸塩を含む対イオンを表す）］。
【請求項３】
前記化合物が、下記式の３つの置換ビグアニド基を有する、請求項２に記載の殺生物剤溶液：
【化４】

式3



【化５】

式4

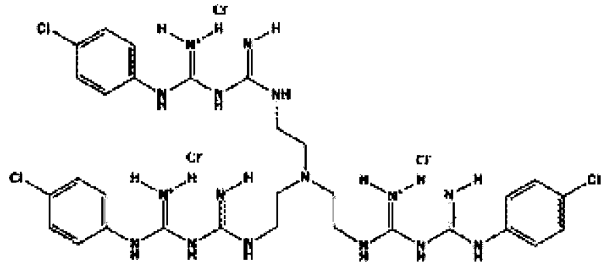


［式中、
Ｘ、Ｙ、Ｚは、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキル、Ｏ－アルキル、アリールまたはＯ－アリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－Ｒ４、Ｎ－Ｒ５Ｒ６、Ｒ７で置換されており；
Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキルまたはアリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－アルキルで置換されており；
Ｃｌ－は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、またはグルコン酸塩を含む対イオンを表す］。
【請求項４】
医薬組成物のための保存有効量の化合物を含む請求項１に記載の殺生物剤溶液。
【請求項５】
医薬組成物のための保存有効量の化合物を含む請求項２に記載の殺生物剤溶液。
【請求項６】
レンズケア組成物のための殺菌有効量の化合物を含む請求項１に記載の殺生物剤溶液。
【請求項７】
レンズケア組成物のための消毒有効量の化合物を含む請求項２に記載の殺生物剤溶液。
【請求項８】
組成物が、例えば、ポリヘキサメチレンビグアニドポリマー（「ＰＨＭＢ」）、ポリクオタニウム－１、ミリスタミドプロピルジメチルアミン（アルドックス）、およびアミノビグアニドなどであるがそれらに限定されない１つまたは複数の追加の抗菌剤を含んでいてもよい、請求項２に記載の殺生物剤溶液。
【請求項９】
眼科用液剤中の化合物の濃度が０．０００１～５．０ｗ／ｖ％の範囲である、請求項２に記載の殺生物剤溶液。
【請求項１０】
洗口剤組成物のための保存有効量の化合物を含む請求項１に記載の殺生物剤溶液。
【請求項１１】
洗口液組成物のための保存有効量の化合物を含む請求項２に記載の殺生物剤溶液。
【請求項１２】
請求項２に記載の化合物の調製方法であって、

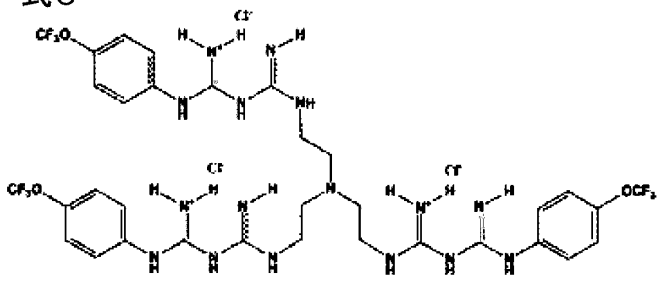
ａ）ナトリウムジシアナミドと三官能性第一級アミンの縮合、
ｂ）アニリン塩酸塩との反応
のプロセスによるものであり、前記三官能性第一級アミンは、プロパン－１，２，３－トリアミン、ペンタン－１，３，５－トリアミン、Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－ビス（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノヘキシル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノプロピル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノブチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノヘプチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノペンチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミンからなる群より選択される、方法。
【請求項１３】
請求項２に記載の化合物の調製方法であって、
ａ）ナトリウムジシアナミドとアニリン塩酸塩の縮合、
ｂ）三官能性第一級アミンおよび酸との反応
のプロセスによるものであり、前記三官能性第一級アミンは、プロパン－１，２，３－トリアミン、ペンタン－１，３，５－トリアミン、Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－ビス（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノヘキシル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノプロピル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノブチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノヘプチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{6}－トリス（６－アミノペンチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミンからなる群より選択される、方法。
【請求項１４】
下記の化学物質のうちの少なくとも１つを含む化合物を含む請求項２に記載の殺生物剤溶液。

【化６】

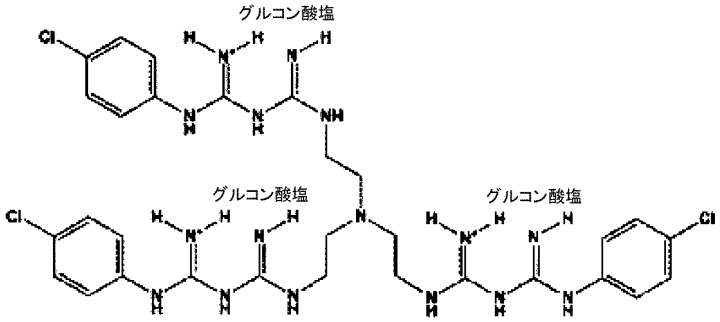
式5



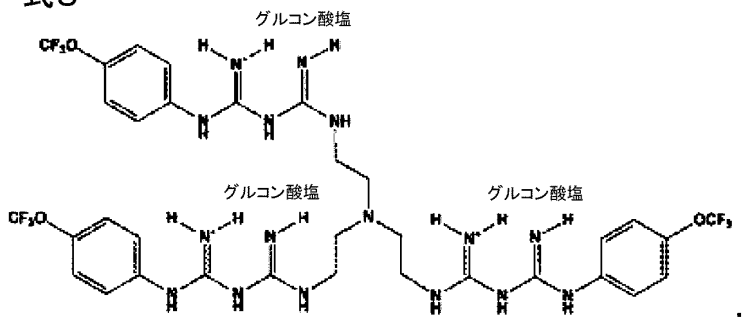
式6



式7



式8



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規のトリス置換ビグアニド化合物に関する。トリス置換ビグアニドは、ナトリウムジシアナミドと三官能性第一級アミンを縮合させた後、置換アニリン塩酸塩と反応させることにより製造される。あるいは、トリス置換ビグアニドは、置換アニリン塩酸塩とナトリウムジシアナミドを縮合させた後、三官能性第一級アミンと反応させることによって製造することもできる。好ましい三官能性第一級アミンには、プロパン－１，２，３－トリアミン、ペンタン－１，３，５－トリアミン、Ｎ１，Ｎ１－ビス（２－アミノエチ

ル）－エタン－１，２－ジアミン、Ｎ２，Ｎ４，Ｎ６－トリス（６－アミノヘキシル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ２，Ｎ４，Ｎ６－トリス（６－アミノプロピル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ２，Ｎ４，Ｎ６－トリス（６－アミノブチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ２，Ｎ４，Ｎ６－トリス（６－アミノヘプチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミン、Ｎ２，Ｎ４，Ｎ６－トリス（６－アミノペンチル）－１，３，５－トリアジン－２，４，６－トリアミンが含まれる。

【０００２】

トリス置換ビグアニド化合物は、おそらくより良好な微生物の表面被覆（surface coverage）により、特に緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に対して、広く使用されているクロルヘキシジンよりも高い殺生物効果を示す。トリス置換ビグアニド化合物は、既知のビスビグアニド化合物と比較してより高い分子量を示し、より高い殺生物効果を有する。トリス置換ビグアニド化合物は、広く使用されているクロルヘキシジンと比較して、追加の塩なしでその溶解性を高めることができるアミノ基を有する。より高いＭＷのトリス置換ビグアニド化合物は、目や皮膚に安全であり、コンタクトレンズへの吸着が少なく、眼科および化粧品用途に適している。

【背景技術】

【０００３】

殺生物剤は化学物質であり、任意の有害な生物を抑止したり、無害にしたり、制御効果を発揮したりすることができる。殺生物剤は、医学、農業、林業、および工業で一般的に使用されている。

【０００４】

新規で有用な殺生物剤の開発には、次のような多くの要素を考慮する必要がある：制御が望まれる生物のタイプ；殺生物剤が配置される方法；殺生物剤を調製および供給する費用；環境または廃棄の問題など。想定される潜在的な用途に応じて、主な検討事項には、標的となる生物に対するその効力と、例えばそれに接触する可能性のあるヒトまたは動物に対する毒性の欠如などの生体適合性の両方が含まれるであろう。殺生物剤は、広い活性スペクトルを有する場合や、狭い活性スペクトルを有する場合がある。

【０００５】

現在の有機殺生物剤の多くは、親水性／極性部分と疎水性／油部分の２つの官能基成分を有する。広域スペクトルの殺生物剤は、生体膜に浸透してその完全な効力を達成するために、より高い疎水性要素を必要とし得る。殺生物剤の疎水性は、分子の構造に長鎖炭化水素またはアリール基を組み込むことで実現することができる。しかしながら、製薬分野で現在使用されている有機殺生物剤は、生体適合性を改善してヒト組織に対する毒性を低減することに焦点を合わせている。

【０００６】

その使用分野において、親水性と疎水性の望ましいバランスを有する殺生物剤の発見は重要でかつ非常に困難である。

【０００７】

本発明は、１９５４年に消毒剤として開発されたビスビグアニド化合物であるクロルヘキシジンに関連するがそれとは異なる。クロルヘキシジンは、広範囲の一般的な細菌に対して消毒または殺菌活性を示し、その即効性と低い毒性のために広く使用されている。特に、水への溶解度が高いグルコン酸塩として、病院での手指の消毒、手術される皮膚の消毒、および医療器具、特に手術器具の消毒に使用されている。

【０００８】

しかしながら、クロルヘキシジンには、一部のグラム陰性菌、特にＰｙｏｃｙａｎｅｕｓ　ｂａｃｉｌｌｕｓ（その典型が緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））に対して効果が低いという欠点がある。さらに、最近、この消毒剤に耐性のあるＰｙｏｃｙａｎｅｕｓ　ｂａｃｉｌｌｕｓ菌株およびシュードモナス・セパシア（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｃｅｐａｃｉａ）菌株が医療機関で問題となっていることが報告されてい

る。クロルヘキシジンは、従来の濃度で粘膜に投与するとショック症状を引き起こすことがある。そのため、結膜以外の粘膜への投与は現在禁止されている。

【０００９】

このような状況下で、クロルヘキシジンの幅広い抗菌スペクトルを保持し、かつクロルヘキシジンよりも優れた殺菌効果および医療適用性を有するクロルヘキシジンの代替物が求められている。したがって、粘膜に安全に適用できるほど十分に低い濃度で使用でき、特にクロルヘキシジンが有効ではないＰｙｏｃｙａｎｅｕｓ　ｂａｃｉｌｌｕｓ菌株に対して改善された殺菌活性を有し、さらには外科手術のための局所消毒剤としての使用に適した、医療用の新規なクロルヘキシジンタイプの消毒剤が求められている。

【００１０】

例えば、特許文献１は、特に緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）に対する抗菌効力を増強するトリフルオロメトキシル基でクロロ基を置き換えることにより、フェニル基の異なる置換基を有する新規ビスビグアニド化合物を開示する。

【００１１】

特許文献２は、ウイルス感染の処置または予防のためのポリビグアニドベースの化合物を開示する。ポリビグアニド化合物の多くのエンドキャップ修飾が開示されている。

【００１２】

特許文献３は、ジアミン、トリアミン、またはポリアミンに由来する「非置換末端ビグアニド」を含む、細菌感染、ＨＩＶ感染を予防、阻害するための組成物、方法を開示する。

【００１３】

特許文献４は、抗ウイルスおよび抗菌活性を有するグアニジンおよびビグアニジン誘導体を開示する。誘導体は、抗菌剤、抗生物質、キノロン、またはアザキノロンからなる基と結合する末端グアニジンまたはビグアニジン基を有する線状または分岐状の骨格からなる。

【００１４】

特許文献５は、ジ、トリス、またはポリ「非置換末端ビグアニド」を含む感光性写真材料を開示する。

【００１５】

特許文献６～１７は、抗菌、創傷被覆、洗浄およびデオドラント用途のためのポリヘキサメチレンビグアニドからなる組成物を開示する。

【００１６】

しかしながら、ポリヘキサメチレンビグアニドは、眼組織を刺激することが知られている。従来技術はすべて、トリス非置換ビグアニド化合物およびビスビグアニドに関連するが、トリス置換ビグアニド化合物については全く開示されていない。有用な抗菌活性；非刺激性；低毒性；接触する材料および組織との適合性；を備えた殺生物剤の必要性が依然として存在する。

【先行技術文献】

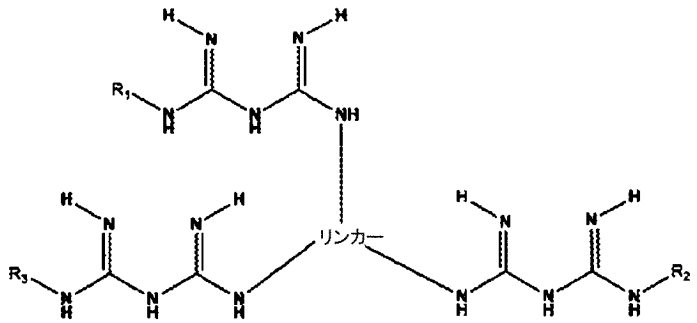
【特許文献】

【００１７】

【特許文献１】米国特許第５，４２０，３５０号明細書
【特許文献２】米国特許出願公開第２０１２／０１４８５３０号明細書
【特許文献３】国際公開第２０１２／０４７，６３０号
【特許文献４】米国特許出願公開第２０１４／００７３６３１号明細書
【特許文献５】米国特許第２，３６８，６４７号明細書
【特許文献６】米国特許第８，４４０，２１２号明細書
【特許文献７】米国特許第７，９５１，３８７号明細書
【特許文献８】米国特許第６，５０３，９５２号明細書
【特許文献９】米国特許第６，３０３，５５７号明細書
【特許文献１０】米国特許第６，０１０，６８７号明細書
【特許文献１１】米国特許第５，９２２，６９３号明細書

【特許文献１２】米国特許第５，８８５，５６２号明細書
【特許文献１３】米国特許第５，６６８，０８４号明細書
【特許文献１４】米国特許第５，５２９，７１３号明細書
【特許文献１５】米国特許第５，４７０，８７５号明細書
【特許文献１６】米国特許第５，３５６，５５５号明細書
【特許文献１７】米国特許第５，１４１，８０３号明細書
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１８】
本発明は、トリス置換ビグアニド化合物に関する。特に、本発明は、３点リンカー（three-point linker）に接続した３つの置換ビグアニド基を有し、抗菌効果を高めるために最大の微生物表面被覆となるように２次元化合物を形成する、新規トリス置換ビグアニド化合物に関する。本発明はまた、産業、特に医薬品、化粧品およびレンズケア製品における、殺生物剤としてのこれらの化合物の使用に関する。特に、本発明は、眼科用組成物、耳用組成物、化粧品組成物または鼻用組成物の防腐剤として、およびコンタクトレンズケア製品の消毒剤としてのこれら新規化合物の使用に関する。
【００１９】
本発明の化合物は、追加のビグアニド基の導入により、以前の化合物とは異なる。理論に拘束されることを望まないが、トリス置換ビグアニド基は、二次元コンフォメーションでの最大の表面被覆によって抗菌効果を高め、またコンタクトレンズでの最小の取り込みおよび放出によって眼の快適さを高めることができると考えられる。本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
本発明の新規殺生物剤は、下記式の３つの置換ビグアニド基を有する化合物を含む：
【化１】

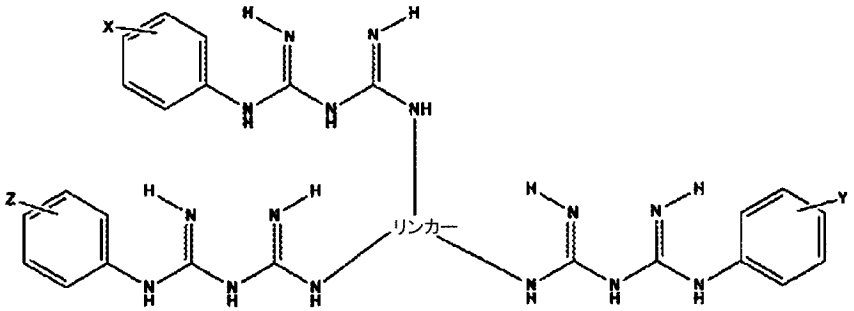
式1



式中、リンカーは、ビグアニド基のための３つ以上の接続点（point of connection）を有する連結基（linkage group）を表し；Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－Ｒ４、Ｎ－Ｒ５Ｒ６、Ｒ７で置換されており；Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキルまたはアリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－アルキルで置換されている。
【００２１】
本発明の好ましい殺生物剤は、下記式のトリス置換ビグアニド化合物を含む：

【化２】

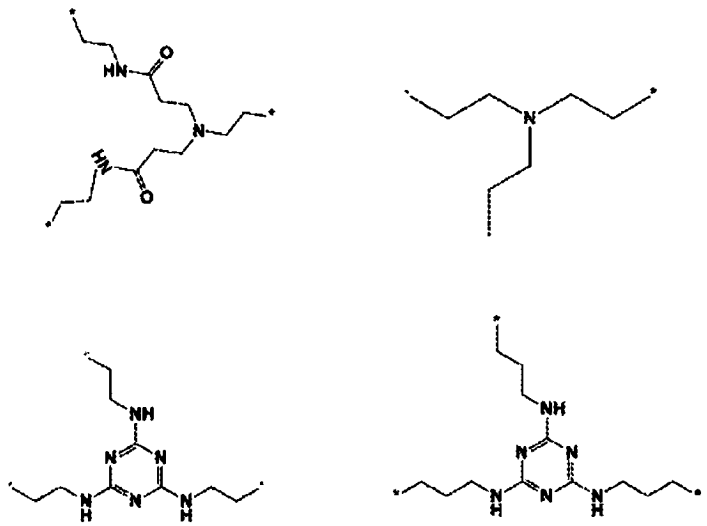
式２



式中、リンカーは、ビグアニド基のための３つ以上の接続点を有する連結基を表し：Ｘ、Ｙ、Ｚは、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキル、Ｏ－アルキル、アリールまたはＯ－アリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－Ｒ４、Ｎ－Ｒ５Ｒ６、Ｒ７で置換されており；Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキルまたはアリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－アルキルで置換されており；リンカーは下記構造の連結基を表す：

【化３】

リンカー

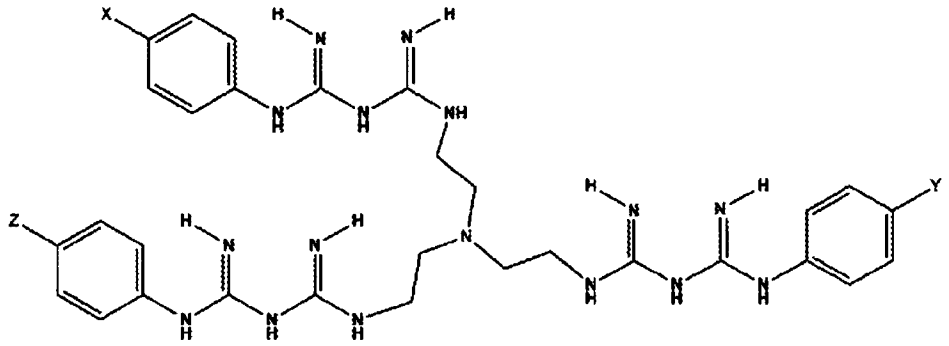


【００２２】

本発明の好ましい殺生物剤は、下記式のトリス置換ビグアニド化合物を含む：

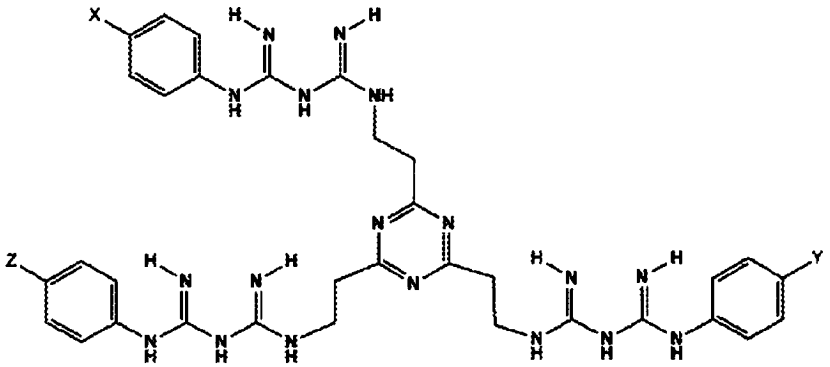
【化４】

式3



【化５】

式4



式中、Ｘ、Ｙ、Ｚは、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキル、Ｏ－アルキル、アリールまたはＯ－アリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－Ｒ４、Ｎ－Ｒ５Ｒ６、Ｒ７で置換されており；Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７は、それぞれ独立して、同じまたは異なるアルキルまたはアリール基を表し、それら基は任意選択でハロゲン、Ｏ－アルキルで置換されている。

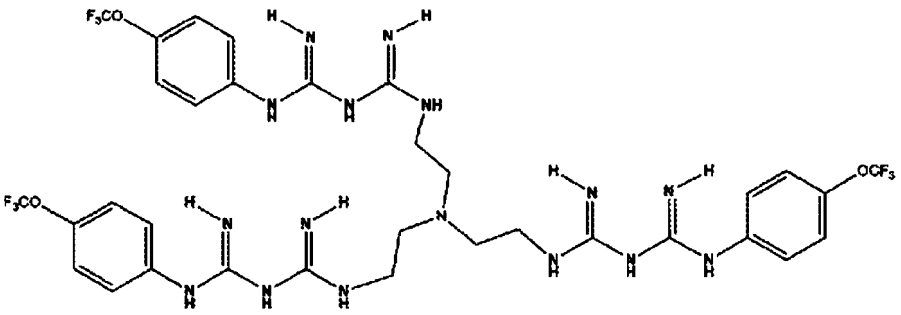
【実施例】

【００２３】

本発明の好ましい分岐ユニットを以下の実施例に例示するが、これらに限定されない；

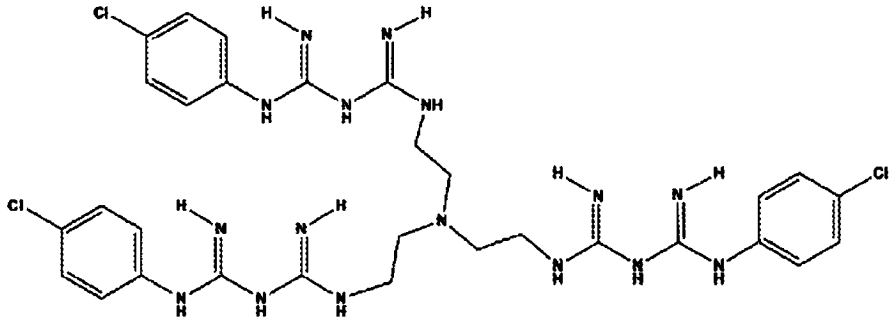
【化６】

実施例1



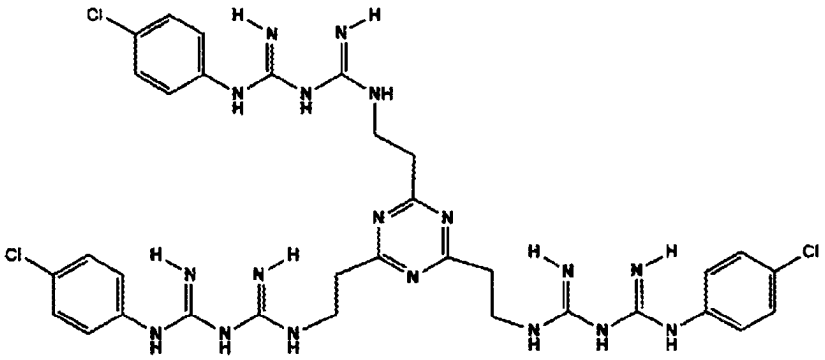
【化７】

実施例2



【化８】

実施例3



【００２４】

本発明の殺生物剤は、広域スペクトルの抗菌活性を有し、化粧品および眼科用液剤（または溶液）を含む多くの用途で使用することができる。本発明の眼科用液剤は、様々な組成物に処方することができ、特にコンタクトレンズケア製品の消毒剤として、および化粧品組成物、眼科用組成物、鼻用組成物または耳用組成物の防腐剤として処方することができ、人工涙液または局所眼科用医薬品などの眼科用組成物での使用に特に適している。式（

Ｉ）の化合物によって保護され得る組成物のタイプには、次のものが含まれる：下記のような眼科用医薬組成物；耳の細菌感染症または炎症の処置に使用される局所組成物などの耳用の医薬組成物；抗炎症組成物、ならびにシャンプーおよび他の化粧品組成物などの皮膚外用組成物；および他の様々なタイプの医薬組成物。一般に、本発明のトリス置換ビグアニドは、約０．０００００１～１．０重量／体積％（ｗ／ｖ％）の間の濃度で組成物中に存在するであろう。消毒剤として使用される場合、トリス置換ビグアニドは、好ましくは、約０．０００５～０．５ｗ／ｖ％の間の濃度で存在する；防腐剤として使用される場合、トリス置換ビグアニドは、約０．０００００５～０．０５ｗ／ｖ％の間の濃度で存在する。トリス置換ビグアニドは、消毒剤として使用される場合は０．００１～０．０５ｗ／ｖ％の間、防腐剤として使用される場合は０．０００１～０．０１ｗ／ｖ％の間の濃度で存在することが好ましい。

【００２５】

本発明の組成物は、他の成分、例えば、緩衝液、等張化剤、キレート剤、界面活性剤、可溶化剤、活性医薬品、防腐剤、ｐＨ調整剤および担体をさらに含み得る。

【００２６】

例えば、コンタクトレンズ用液剤や眼科用液剤の場合、眼との適合性を高めるために様々な薬剤が添加される。痛みまたは刺激を回避するために、溶液が生理学的範囲内の張性およびｐＨを有することが重要であり、例えば、張性については２００～３５０ミリオスモル（ｍＯｓｍｏｌｅ）、ｐＨについては６．５～８．５である。この目的のために、様々な緩衝剤および浸透圧剤がしばしば加えられる。塩化ナトリウムはヒトの涙の主要な溶質であるため、最も単純な浸透圧剤は塩化ナトリウムである。さらに、塩化ナトリウムの一部または全部を置き換えるために、プロピレングリコール、ラクツロース、ソルビトール、マンニトールまたは他の浸透圧剤を添加してもよい。また、クエン酸塩、リン酸塩（Na_2HPO_4、NaH_2PO_4、およびKH_2PO_4の適切な混合物）、ホウ酸塩（ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、四ホウ酸カリウム、メタホウ酸カリウムおよび混合物）、重炭酸塩、およびトロメタミン、ならびにその他の適切な窒素含有緩衝液（ＡＣＥＳ、ＢＥＳ、ＢＩＣＩＮＥ、ＢＩＳ－Ｔｒｉｓ、ビス－トリスプロパン（ＢＩＳ－Ｔｒｉｓ ｐｒｏｐａｎｅ）、ＨＥＰＥＳ、ＨＥＰＰＳ、イミダゾール、ＭＥＳ、ＭＯＰＳ、ＰＩＰＥＳ、ＴＡＰＳ、ＴＥＳ、トリシン（Ｔｒｉｃｉｎｅ））などのさまざまな緩衝系を使用して、約ｐＨ６．５～８．５の間の生理的ｐＨを確保することができる。ホウ酸塩およびポリオール系はまた、緩衝を提供するため、抗菌活性を増強するため、または緩衝および抗菌活性の増強の両方を提供するため、あるいは他の有用な特性を本発明の組成物に提供するために使用され得る。使用され得るホウ酸塩およびポリオール系には、米国特許第６，８４９，２５３号；同第６，５０３，４９７号；同第６，３６５，６３６号；同第６，１４３，７９９号；同第５，８１１，４６６号；同第５，５０５，９５３号；および同第５，３４２，６２０号；に記載されているものが含まれ、それぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００２７】

本発明の組成物に使用され得るホウ酸塩には、ホウ酸、ならびにホウ酸ナトリウム（ホウ砂）およびホウ酸カリウムなどの他の薬学的に許容される塩が含まれる。本明細書で使用される場合、「ホウ酸塩」という用語は、すべての薬学的に適切な形態のホウ酸塩、ならびにメタホウ酸塩を指す。ホウ酸塩は、生理的ｐＨでの優れた緩衝能力と、よく知られている安全性および幅広い薬物および防腐剤との適合性により、眼科用製剤での一般的な賦形剤である。

【００２８】

上記の式（１、２、３、および４）の化合物に加えて、本発明の組成物は、１つまたは複数の追加の抗菌剤を含み得る。本発明は、利用され得る追加の抗菌剤のタイプに関して限定されない。好ましい殺生物剤には次のものが含まれる：ポリヘキサメチレンビグアニド（「ＰＨＭＢ」）、ポリクアテルニウム－１、および米国特許第６，６６４，２９４号（その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているアミノビグアニド

。

【００２９】

アミドアミン、アミノアルコール、およびホウ酸塩／ポリオール複合体もまた、本明細書に記載の組成物の抗菌活性を増強するために利用され得る。好ましいアミドアミンは、ミリスタミドプロピルジメチルアミン（「ＭＡＰＤＡ」）および米国特許第５，６３１，００５号（Ｄａｓｓａｎａｙａｋｅ，ｅｔ　ａｌ．）に記載されている関連化合物である。好ましいアミノアルコールは、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール（「ＡＭＰ」）および米国特許第６，３１９，４６４号（Ａｓｇｈａｒｉａｎ）に記載されている他のアミノアルコールである。‘００５および‘４６４特許の内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

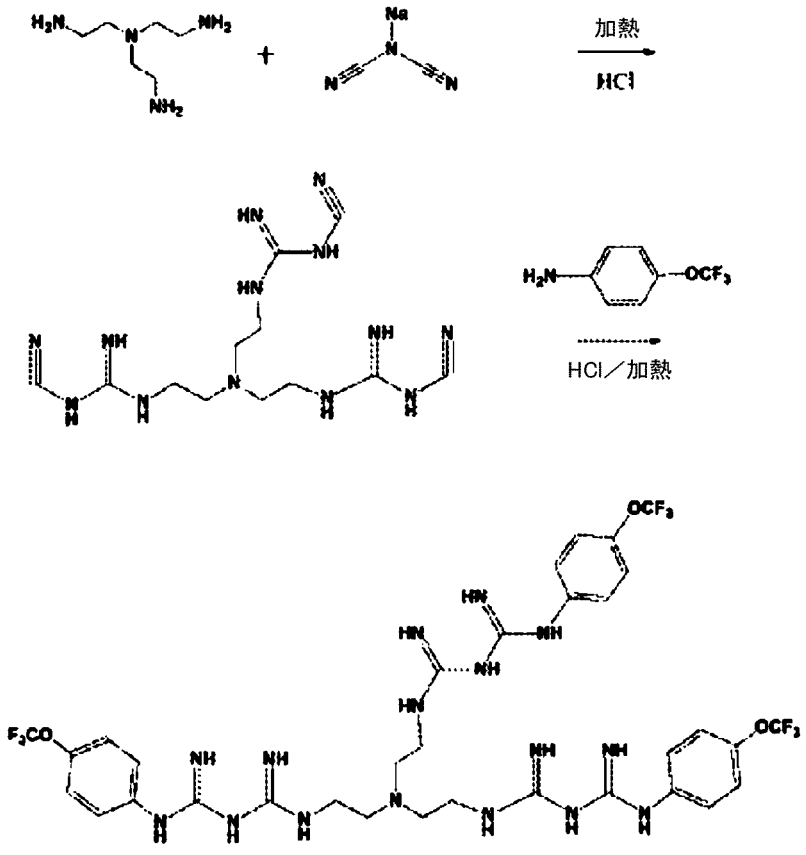
【００３０】

下記のスキームは、本発明の特定の実施形態をさらに説明する。これらの例は、本発明の理解を助けるために提供され、本発明の限定として解釈されるべきではない。

【００３１】

【化９】

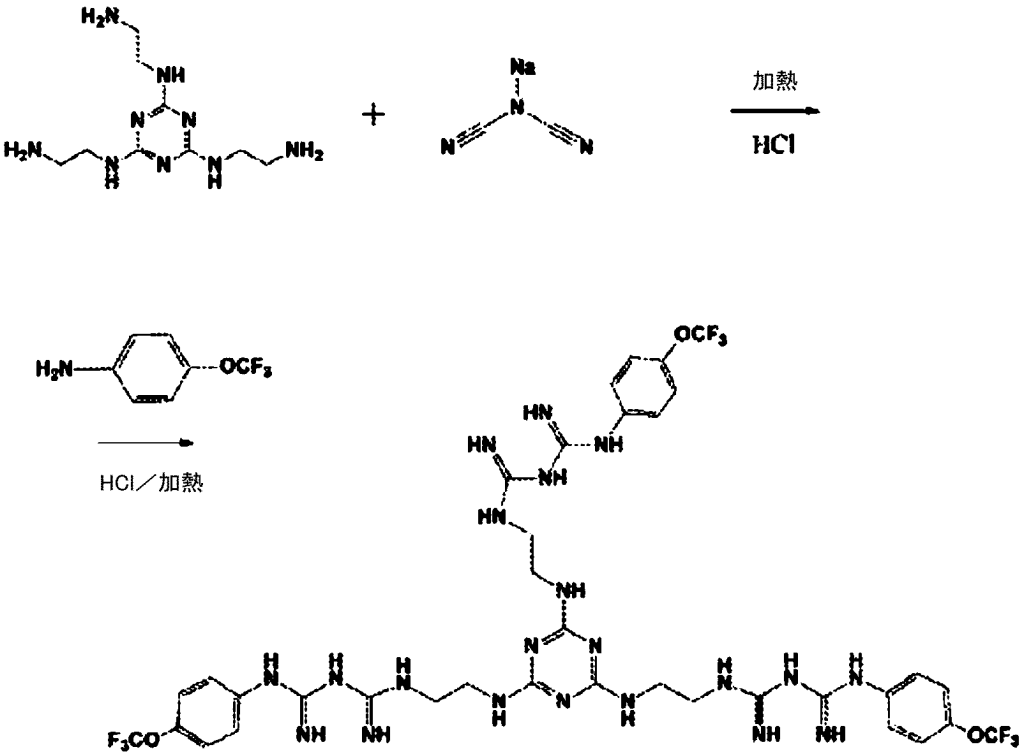
スキーム1



【００３２】

【化１０】

スキーム2



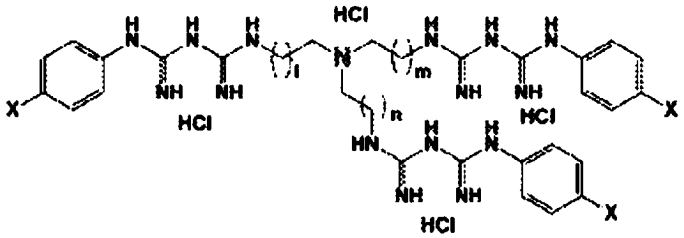
【００３３】
式１、２、３、および４の化合物は、先行文献に開示された合成方法を使用して調製した。

【００３４】
化合物１（ＵＳＤ－１８）
アルコール中でのナトリウムジシアナミドとＮ１，Ｎ１－ビス（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（トリ（２－アミノエチル）アミン）および濃ＨＣｌとの８０～１３０℃で８～２４時間の反応により、精製後に中間体のトリス（（Ｎ３－シアノ－Ｎ１－グアニジノ）エチル）アミンを得た。ＬＣＭＳ　２４８（Ｍ＋１）。アルコール中でのトリス（（Ｎ３－シアノ－Ｎ１－グアニジノ）エチル）アミンと４－クロロアニリン塩酸塩の８０～１５０℃で２～８時間の反応により、白色の沈殿物が得られ、これを精製して目的の化合物を白色固体として得た。ＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ／Ｄ２Ｏ）　７．１０（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）、７．０１（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）、４．９１（ｂｓ，３Ｈ）、２．７３（ｂｓ，６Ｈ）、２．０８（ｂｓ，６Ｈ）。

【００３５】
化合物２（ＵＳＤ－１９）
上記と同じ手順および４－トリフルオロメチルアニリン塩酸塩を使用して、所望の化合物２をオフホワイトの固体として調製した。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ／Ｄ２Ｏ）ｄ７．４１（ｂｄ，６Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）、３．２５（ｂｓ，６Ｈ）、２．５５（ｂｓ，６Ｈ）。

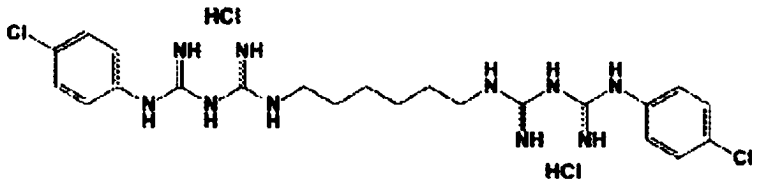
【００３６】
化合物３（ＵＳＤ－３９）
化合物１の調製と同じ手順およびＮ１，Ｎ１－ビス（３－アミノプロピル）プロパン－１，３－ジアミンを使用して、所望の化合物３をオフホワイトの固体として調製した。

【００３７】
化合物４（ＵＳＤ－４０）
上記と同じ手順および４－トリフルオロメチルアニリン塩酸塩を使用して、所望の化合物４をオフホワイトの固体として調製した。
【００３８】
化合物５（ＵＳＤ－４２）
化合物１の調製と同じ手順およびＮ１，Ｎ１－ビス（２－アミノエチル）プロパン－１，３－ジアミンを使用して、所望の化合物５をオフホワイトの固体として調製した。
【００３９】
化合物６（ＵＳＤ－４５）
上記と同じ手順および４－トリフルオロメチルアニリン塩酸塩を使用して、所望の化合物６をオフホワイトの固体として調製した。
【００４０】
【化１１】



USD-18 X=Cl l, m, n = 0
USD-19 X=CF_3 l, m, n = 0
USD-39 X=Cl l, m, n = 1
USD-40 X=CF_3 l, m, n = 1
USD-42 X=Cl l, m = 0, n=1
USD-45 X=CF_3 l, m =0, n = 1

【００４１】
化合物７（ＵＳＤ－２０）
これは参照化合物（クロルヘキシジン二塩酸塩、ＣＨＸ）であり、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから入手した。
【化１２】



USD-20 クロルヘキシジン(CHX)

【００４２】
下記のプロトコルを使用して、７つの細菌株に対して抗菌効果試験を実施した。
プロトコル：９６ウェルポリスチレンプレートにおいて、段階希釈法（０．１９ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／Ｌ）を使用して化合物（ＵＳＤ－１８、１９、３９、４０、４２、４５

、および２０）をブレインハートインフュージョン（ＢＨＩ）ブイヨン培地（酢酸／ＢＳＡを含む、または酢酸／ＢＳＡを含まない＊）に添加する。細菌（大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）または緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）または黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）またはセラチア・マルセッセンス（Ｓ．ｍａｒｃｅｎｅｓ）または肺炎桿菌（クレブシエラ・ニューモニエ、Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）またはアシネトバクター・バウマニ（Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉ）またはカンジダ・アルビカンス（Ｃ．ａｌｂｉｃａｎｓ））を、対照を除くすべてのウェルに添加し、３７℃で２４時間インキュベートする。６００ｎｍで吸光度を読み取った。

【００４３】

約９０％の成長阻害が認められる濃度としてＭＩＣ９０を計算した。Ｎ＝各化合物および細菌について４つの複製。

【表１】

化合物 ID		開始濃度	MIC_{90} *(P. aeruginosa, ATCC-9027)* in μg/mL	MIC_{90} *(E.coli, ATCC-8739)* in μg/mL	MIC *(S. aeureus, ATCC 6538)* in μg/mL	MIC *(S. marcenes, ATCC-21639)* in μg/mL	MIC *(K. pneumonia, ATCC-18804)* in μg/mL	MIC *(A. baumanni-ATCC-19606)* in μg/mL	MIC *(C. albicans, ATCC1-0231)* in μg/mL
	μg/ML								
USD 18*	1000	懸濁液	6.25	3.12	0 78	3.12		3 12	
USD 19*	1000	懸濁液	12.5	12.5	3 12	3.12		3 12	
USD 20*	1000	懸濁液	25	0.78	0 78	6.25	25	25	
USD 18	1000	懸濁液	0.76	3.15	0 76	50	12.5	6 25	6.25
USD 19	1000	懸濁液	3.15	315	1.5	100	25	1 5	6.25
USD 18	1000	DMSO/水中	0.76	6.25	0 76	12.5	6.25	0 39	3.12
USD 20	1000	DMSO/水中	1.5	1.5	0 76	3.25	3.12	0 39	12.5
USD 39	1000	水溶解性	3.125				50	12.5	
USD 40	1000	水溶解性	3.125				12.5	12.5	
USD 42	1000	水溶解性	3.125				12.5	6 25	
USD 45	1000	水溶解性	6.25				6.25	6.25	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/060577

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 47/44; A01N 33/04; A01N 47/42 (2020.01)
CPC - A01N 47/44; A01N 33/04; A01N 47/42 (2020.02)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 424/405; 514/635 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0040924 A1 (WHITEFORD) 14 February 2013 (14.02.2013) entire document	1, 2, 4-6, 12
A	US 2014/0221318 A1 (YIN) 07 August 2014 (07.08.2014) entire document	1, 2, 4-6, 12
A	US 2002/0122831 A1 (MOWREY-MCKEE et al) 05 September 2002 (05.09.2002) entire document	1, 2, 4-6, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 February 2020	03 MAR 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/060577

Box No. 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:

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 No. 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 extra sheet(s).

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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, 4-6, 12

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/060577

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1, 4-6, and 12 have been analyzef subject to the restriction that the claims read on a biocide solution comprising a compound having three substituted biguanide groups of the following formula: Formula I, wherein Linker represents linkage group with 3 or more points of connections for biguanide groups, wherein the linker is the first shown structure of Claim 2 of the instant invention; and R1, R2, R3 represents independently the same alkyl, wherein the alkyl is methyl; Cl- represents counter ions including chloride.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1, 2 (in part), 3-8, 11-13, and 16 are drawn to biocide solutions.

Group II: claims 2 (in part), 14, and 15 are drawn to methods for preparation of a compound.

The first invention of Group I+ is restricted to a biocide solution comprising a compound having three substituted biguanide groups of the following formula: Formula I, wherein Linker represents linkage group with 3 or more points of connections for biguanide groups, wherein the linker is the first shown structure of Claim 2 of the instant invention; and R1, R2, R3 represents independently the same alkyl, wherein the alkyl is methyl; Cl- represents counter ions including chloride. It is believed that claims 1, 4-6, and 12 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a biocide solution comprising a compound having three substituted biguanide groups of the following formula: Formula I, wherein Linker represents linkage group with 3 or more points of connections for biguanide groups, wherein the linker is the second shown structure of Claim 2 of the instant invention; and R1, R2, R3 represents independently the same alkyl, wherein the alkyl is methyl; Cl- represents counter ions including chloride. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, biocide solutions, are not present in Group II; and the special technical features of Group II, methods for preparation of a compound, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, R2, R3, Cl-, linker and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II were considered to share the technical features of a biocide solution comprising a compound having three substituted biguanide groups of the following formula: Formula 1, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2013/0040924 A1 to Whiteford.

US 2013/0040924 A1 to Whiteford teaches a biocide solution (Para. [0274],... it is known in the art that quaternary ammonium compounds are effective biocidal agents...; Claims 174 and 175) comprising a compound having three substituted biguanide groups of the following formula: Formula 1 wherein linker represents linkage group with 3 or more points of connections for biguanide groups and; R1, R2, R3 represent the same aryl group substituted with halogen (Para. [0421], see compound 312).

The inventions listed in Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

Fターム（参考） NA14 ZA33 ZA67 ZB35

4C206 AA01 AA02 HA31 MA01 MA04 MA77 MA78 MA83 NA14 ZA33 ZA67 ZB35