

(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2020-502280

(P2020-502280A)

(43) 公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 487/22 (2006.01)	C07D 487/22	4C050
A61K 31/555 (2006.01)	A61K 31/555	4C076
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-554488 (P2019-554488)	(71) 出願人	591101777 デューク ユニバーシティ DUKE UNIVERSITY アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7706 ダーラム アーウィンロード (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成29年12月19日 (2017.12.19)	(71) 出願人	519221925 バイオミメティックス ジェイブイ、エル エルシー
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月15日 (2019.8.15)	(71) 出願人	アメリカ合衆国、コロラド州 80113 、イングルウッド、エス. フォレスト ス トリート、4650
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/067263	(74) 代理人	100085545 弁理士 松井 光夫
(87) 國際公開番号	W02018/118891		
(87) 國際公開日	平成30年6月28日 (2018.6.28)		
(31) 優先権主張番号	62/436,743		
(32) 優先日	平成28年12月20日 (2016.12.20)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換ポルフィリン医薬化合物及び組成物を製造する方法

(57) 【要約】

本明細書は、Mn(III)オルトN-ブトキシエチルピリジルポルフィリンを含む置換ポルフィリン、及びそれを含む組成物を製造する為の方法、並びにそれらを製造する為に有用な中間体を記載する。幾つかの実施態様において、本発明の方法は、本発明の化合物の或るパーセント又は収率（例えば、少なくとも80重量%、85重量%、90重量%又は95重量%）を有する組成物を提供する。

【選択図】図1

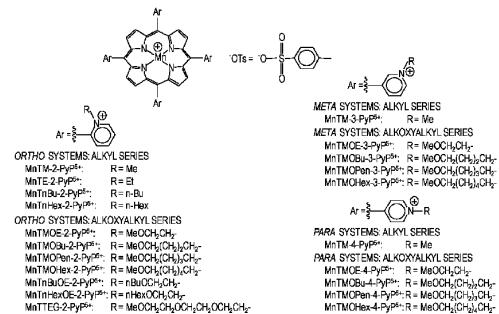


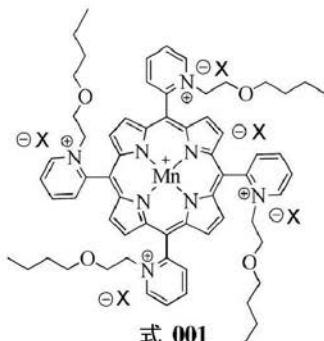
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 001

【化 1】



10

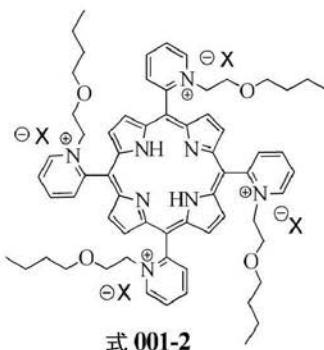
ここで、Xは、アニオン（例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である、

の化合物を製造する方法であって、

(a) pH 1.0 ~ 1.2（例えば、1.1）の水性溶液中の下記の式 001-2

20

【化 2】



30

の化合物を用意すること；次に

(b) MnCl₂ × 4H₂Oを上記水性溶液と一緒にして、混合溶液を生成すること；次に

(c) 上記混合溶液を酸素化すること、

(d) 上記(c)の間に、式 001 の上記化合物を生成するのに十分な時間、上記混合溶液の酸素化を継続しながら、上記混合溶液の pH を監視し且つ定期的に調整して、その pH を (7.6 又は 7.8) ~ (8.2 又は 8.4) に維持すること（例えば、pH 8 を維持すること）

40

を含む、上記方法。

【請求項 2】

上記監視することが、上記酸素化工程の間、上記混合溶液と接触する pH センサー又は pH 検出器で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

上記定期的に調整することが、上記監視された pH が 7.6 未満又は 7.8 未満である場合には塩基を上記混合溶液に添加することによって、及び / 又は上記監視された pH が 8.2 超又は 8.4 超である場合には酸を上記混合溶液に添加することによって行われる、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

50

【請求項4】

式001-2の上記化合物を用意する工程が、ピリジルポルフィリンの組成物を用意することによって行われ、

上記組成物は、式001-2の上記化合物を、他の異なるピリジルポルフィリンと一緒に含み、

上記組成物中の全てのピリジルポルフィリンの少なくとも80、85、90又は95重量パーセントが式001-2の上記化合物である、

請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

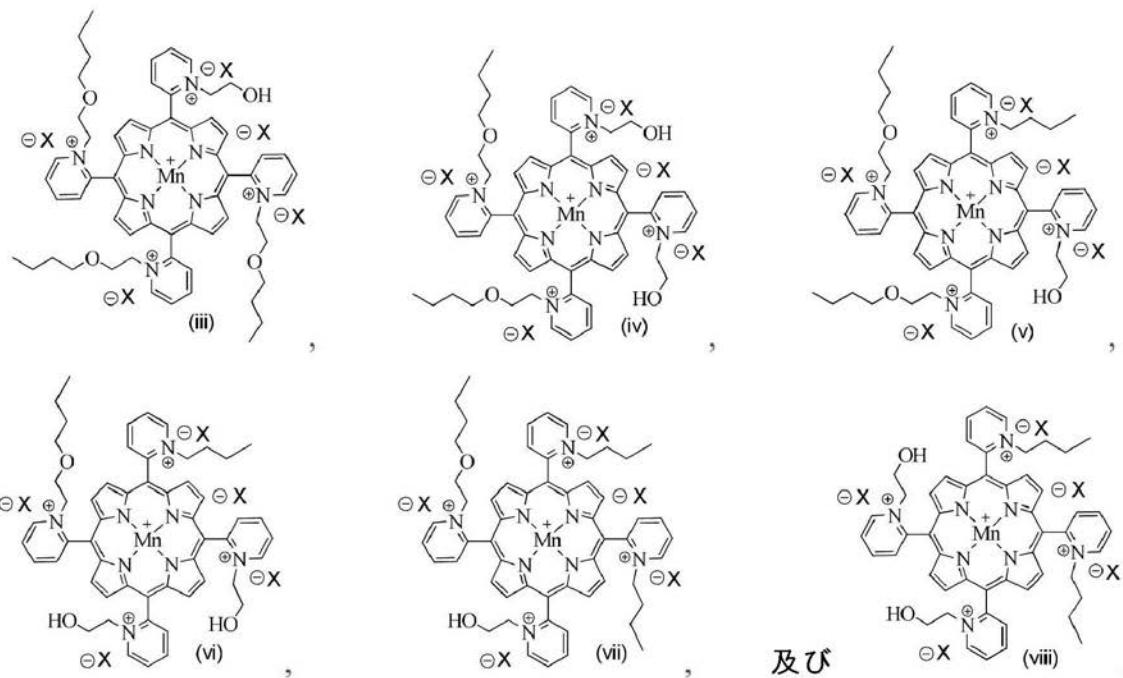
【請求項5】

式001-2の上記化合物から又は式001-2の上記化合物を含む上記組成物から生成された全てのマンガンピリジル-ポルフィリンの少なくとも80、85、90又は95重量パーセントが、式001の上記化合物である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。10

【請求項6】

上記方法から生成された全てのマンガンピリジル-ポルフィリンの20、15，10又は5重量パーセント以下が、下記の式(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)及び(viii)20

【化3】

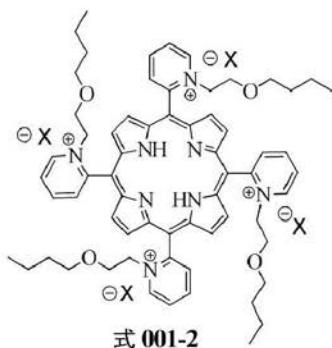


ここで、Xは、上記された通りのアニオンである、
の化合物からなる、請求項4又は請求項4に従属する請求項5に記載の方法。

【請求項7】

下記の式001-240

【化4】

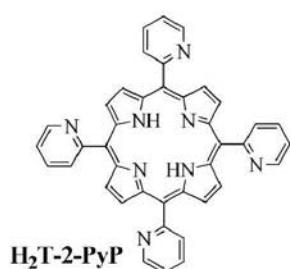


10

ここで、Xは、アニオン（例えば、Cl⁻、PF₆⁻）である、の化合物を製造する方法であって、

(a) 極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）の加熱された溶液中の下記の化合物H₂T-2-PyP

【化5】



20

とトリ-n-オクチルアミン（Oct₃N）とを用意する工程であって、上記加熱された溶液から（例えば、不活性ガス、例えば窒素又はアルゴン、を注入することにより）酸素がバージされる、上記用意する工程；次に

30

(b) 上記加熱された溶液を2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネートと一緒にして、液体混合物を生成する工程；

(c) 上記液体混合物を、中間液体中で中間生成物（すなわち、BMX-001-2-OTS）を生成するのに十分な時間（例えば、45～60時間）、高められた温度（例えば、85～105）で維持する工程；次に

30

(d) 上記中間生成物が凝集剤（例えば、有機又は無機の凝集剤、例えば粉末状セルロース（例えば、Sokafloc））と一緒にになるように、上記中間液体を該凝集剤と一緒にする任意の工程；

40

(e) 該凝集剤が存在する場合には、上記凝集剤を、（例えば、濾過、沈降、遠心分離、又はそれらの組み合わせにより）上記中間液体から分離する工程、次に

(f) 上記凝集剤を水性洗浄溶液で洗浄して、上記中間反応生成物を含む水性溶液を生成する工程；及び

(g) 上記水性溶液を上記アニオンの塩と一緒にして、式001-2の上記化合物を生成する工程

を含む、上記方法。

【請求項8】

上記一緒にする工程(b)が、（上記2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネートに対して）1重量パーセント未満のテトラヒドロフラン（THF）を含む2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネート組成物を用いて行われる、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

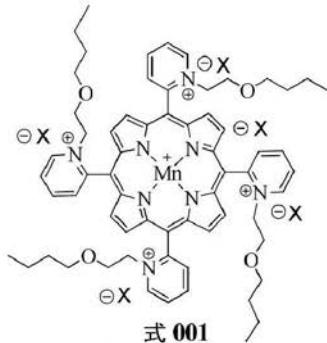
50

トリ-n-オクチルアミンが、H₂T-2-PyPに対して約5～約25モル過剰の範囲の量で含まれている、請求項7又は8に記載の方法。

【請求項10】

薬学的に許容される担体中に金属化ピリジル-ポルフィリンを含む医薬組成物であって、上記組成物中の上記金属化ピリジル-ポルフィリンの全ての少なくとも80、85、90又は95重量パーセントは、下記の式001

【化6】



ここで、Xは、薬学的に許容されるアニオンである、
の化合物である、上記組成物。

10

20

【請求項11】

Xが、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、メシレート及びベシレートからなる群から選択される、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

上記担体が水性担体である、請求項10又は11に記載の組成物。

【請求項13】

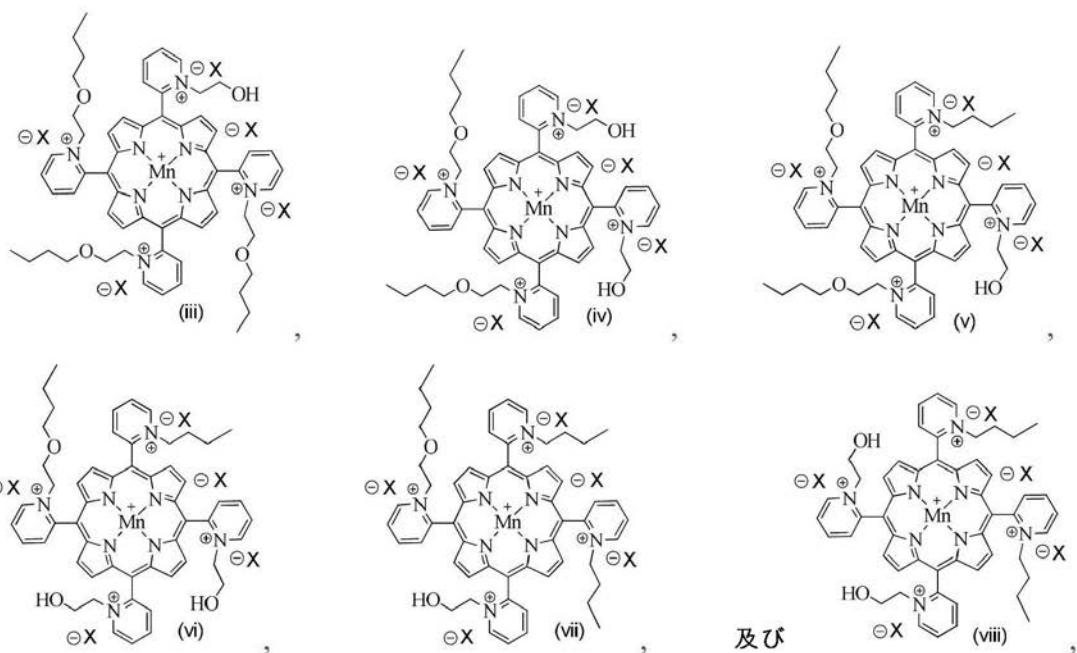
上記組成物が、上記担体の重量を除いて、1、1.3又は2重量パーセント未満の遊離マンガンを含む、請求項10～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

上記組成物中の全ての金属化ピリジル-ポルフィリンのせいぜい20、15、10又は5重量パーセントが、下記の式(i i i)、(i v)、(v)、(v i)、(v i i)及び(v i i i)

30

【化7】



ここで、Xは、上記されたアニオンである、
の化合物からなる、請求項10～13のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

炎症性肺疾患、神経変性疾患、放射線障害、がん、糖尿病、心臓の状態、及び鎌状赤血球症を処置するのに使用する為の、請求項10～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

下記の式002

【化8】



式 002

ここで、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン（例えば、C1、PF6-、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である、
の化合物を製造する方法であって、
(a) pH10～12（例えば、11）の水性溶液中の下記の式002-2

【化9】



式 002-2

10

20

30

40

50

ここで、各 R は独立して、C 4 ~ C 12 アルキルであり、且つ X は、アニオン（例えば、C 1、P F₆、トリセレート、ベシレート、メシレートなど）である、の化合物を用意すること；次に

(b) MnCl₂ × 4H₂O を上記水性溶液と一緒にして、混合溶液を生成すること；及び次に

(c) 上記混合溶液を酸素化すること、

(d) 上記(c)の間に、式 002 の上記化合物を生成するのに十分な時間、上記混合溶液の酸素化を継続しながら、上記混合溶液の pH を監視し且つ定期的に調整して、その pH を(7.6 又は 7.8) ~ (8.2 又は 8.4) に維持すること（例えば、pH を 8 に維持すること）

を含む、上記方法。

【請求項 17】

上記監視することが、上記酸素化工程の間、上記混合溶液と接触する pH センサー又は pH 検出器で行われる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

上記定期的に調整することが、上記監視された pH が 7.6 未満又は 7.8 未満である場合には塩基を上記混合溶液に添加することによって、及び／又は上記監視された pH が 8.2 超又は 8.4 超である場合には酸を上記混合溶液に添加することによって行われる、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

式 002-2 の上記化合物を用意する工程が、ピリジルポルフィリンの組成物を用意することによって行われ、

上記組成物は、式 002-2 の上記化合物を、他の異なるピリジルポルフィリンと一緒に含み、

上記組成物中の全てのピリジルポルフィリンの少なくとも 80、85、90 又は 95 重量パーセントが式 002-2 の上記化合物である、

請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

式 002-2 の上記化合物から又は式 002-2 の上記化合物を含む上記組成物から生成された全てのマンガンピリジル - ポルフィリンの少なくとも 80、85、90 又は 95 重量パーセントが、式 002 の上記化合物である、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

上記方法から生成された全てのマンガンピリジル - ポルフィリンのせいぜい 20、15, 10 又は 5 重量パーセントが、下記の式 (i i i a)、(i v a)、(v a)、(v i

a)、(vicia)及び(vicia)

【化10】



(iii)a



(iva)



(va)



(via)



(vii)a



(viiia)

10

20

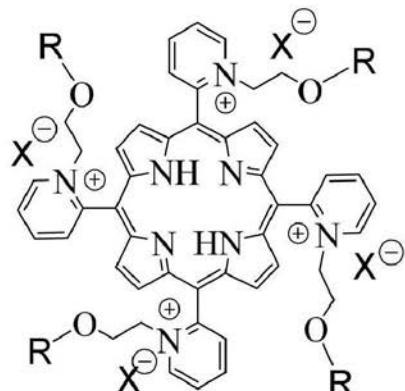
ここで、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXは上記されたアニオンである。

の化合物からなる、請求項19又は20に記載の方法。

【請求項22】

下記の式002-2

【化11】



式 002-2

30

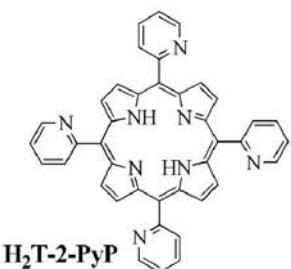
40

ここで、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン（例えば、C1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である。

の化合物を製造する方法であって、

(a) 極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）の加熱された溶液中の下記の化合物 H₂T-2-PyP

【化12】



トリ-n-オクチルアミン(Oct₃N)とを用意する工程であって、上記加熱された溶液から(例えば、不活性ガス、例えば窒素又はアルゴン、を注入することにより)酸素がバージされる、上記用意する工程；次に

(b) 上記加熱された溶液を2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネートと一緒にして、液体混合物を生成する工程；

(c) 上記液体混合物を、中間液体中で中間生成物(すなわち、BMX-001-2-OTS)を生成するのに十分な時間(例えば、45~60時間)、高められた温度(例えば、85~105)で維持する工程；次に

(d) 上記中間生成物が凝集剤(例えば、有機又は無機の凝集剤、例えば粉末状セルロース(例えば、Solkafloc))と一緒にになるように、上記中間液体を該凝集剤と一緒にする任意の工程；

(e) 該凝集剤が存在する場合には、上記凝集剤を、(例えば、濾過、沈降、遠心分離、又はそれらの組み合わせにより)上記中間液体から分離する工程、次に

(f) 上記凝集剤を水性洗浄溶液で洗浄して、上記中間反応生成物を含む水性溶液を生成する工程；及び

(g) 上記水性溶液を上記アニオンの塩と一緒にして、式002-2の上記化合物を生成する工程

を含む、上記方法。

【請求項23】

上記一緒にする工程(b)が、(上記2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネートに対して)1重量パーセント未満のテトラヒドロフラン(THF)を含む2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネート組成物を用いて行われる、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

トリ-n-オクチルアミンが、H2T-2-PyPに対して約5~約25モル過剰の範囲の量で含まれている、請求項22又は23に記載の方法。

【請求項25】

薬学的に許容される担体中に金属化ピリジル-ポルフィリンを含む医薬組成物であって、上記組成物中の上記金属化ピリジル-ポルフィリンの全ての少なくとも80、85、90又は95重量パーセントは、下記の式002

10

20

30

【化13】



10

式002

ここで、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXは、薬学的に許容されるアニオンである、

の化合物である、上記医薬組成物。

【請求項26】

Xが、C1、PF₆、トシレート、メシレート及びベシレートの化合物からなる群から選択される、請求項25に記載の組成物。

20

【請求項27】

式002の化合物におけるRが、C4アルキル、C5アルキル、又はC6アルキルである、請求項25に記載の組成物。

【請求項28】

上記担体が水性担体である、請求項25～27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項29】

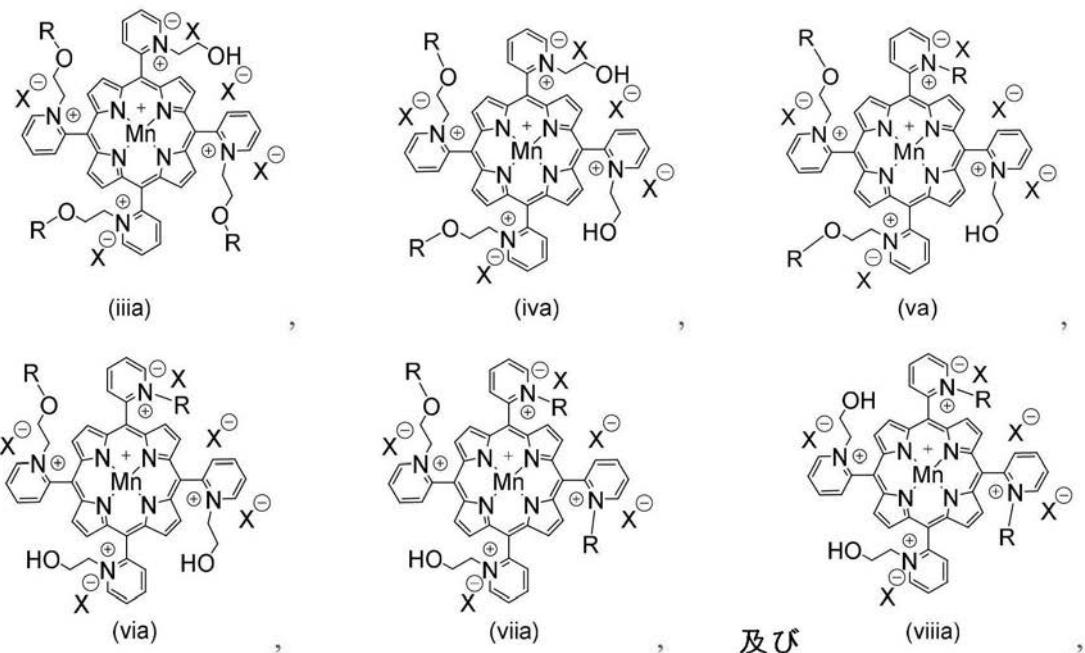
上記組成物が、上記担体の重量を除いて、1、1.3又は2重量パーセント未満の遊離マンガンを含む、請求項25～28のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項30】

上記組成物中の全ての金属化ピリジル・ポルフィリンのせいぜい20、15，10又は5重量パーセントが、下記の式(iiiia)、(iv a)、(v a)、(vi a)、(vii a)及び(viii a)

【化14】



10

20

ここで、各 R は独立して、C 4 ~ C 12 アルキルであり、且つ X は上記されたアニオンである。

の化合物からなる、請求項 25 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

炎症性肺疾患、神経変性疾患、放射線障害、がん、糖尿病、心臓の状態、又は鎌状赤血球症を処置するのに使用する為の、請求項 25 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の情報

本出願は、2016年12月20日出願の米国特許仮出願第 62/436,743 号明細書の利益を主張し、該開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

政府支援のステートメント

本発明は、アメリカ国立衛生研究所 (the National Institute of Health) により与えられる交付番号 1 U L 1 R R 0 2 4 1 2 8 - 0 1 及び 5 - P 3 0 - C A 1 4 2 3 6 - 2 9 で政府の援助により為された。米国政府は本発明においてある権利を有する。

【0003】

本発明は、Mn (III) オルトN-ブトキシエチルピリジルポルフィリンを含む置換ポルフィリン、及びそれを含む組成物を製造する為の方法、並びにそれらを製造する為に有用な中間体に関する。

40

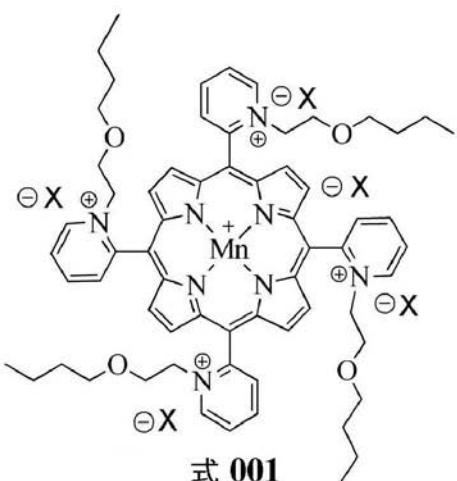
【背景技術】

【0004】

化合物 Mn (III) オルトN-ブトキシエチルピリジルポルフィリン (下記の式 001; MnTnBuOE-2-PyP⁵⁺ と略記されることもある) は知られており、且つ Z. Rajic et al., Free Radical Biology & Medicine 53, 1828-1834 (2012) に記載されている。

【0005】

【化1】



10

【0006】

この化合物は、例えば、炎症性肺疾患、神経変性疾患、放射線障害、がん、糖尿病、心臓の状態、及び鎌状赤血球症の処置を含む種々の活性を有すると記載されている。一般的には、Batinic-Haberle et al.、米国特許第8,616,089号明細書を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、この化合物は、薬学的使用に十分純粋な形態で製造することが困難であり、従って新しいそれらの合成方法は非常に有用であろう。

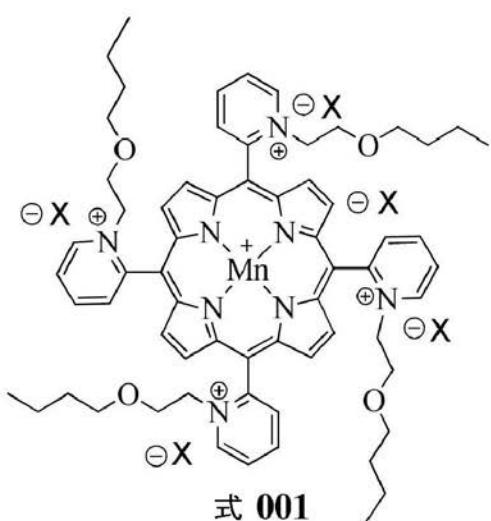
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一つの観点は、下記の式001

【0009】

【化2】



30

40

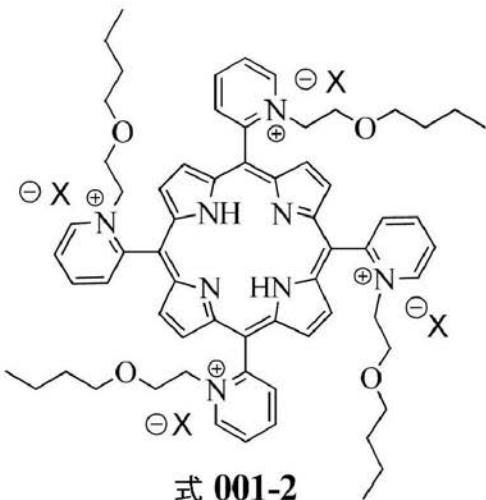
(式中、Xは、アニオン(例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)

の化合物を製造する方法に向けられており、

該方法は、

50

(a) pH 1.0 ~ 1.2 (例えば、11) の水性溶液中の下記の式 001-2
 【0010】
 【化3】



10

20

30

40

(式中、Xは、アニオン (例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど) である)

の化合物を用意すること; 次に

(b) MnCl₂ × 4H₂O を上記水性溶液と一緒にして、混合溶液を生成すること; 次に

(c) 上記混合溶液を酸素化すること、

(d) 上記(c)の間に、式 001 の上記化合物を生成するのに十分な時間、上記混合溶液の酸素化を継続しながら、上記混合溶液の pH を監視し且つ定期的に調整して、その pH を (7.6 又は 7.8) ~ (8.2 又は 8.4) に維持すること (例えば、pH 8 を維持すること)

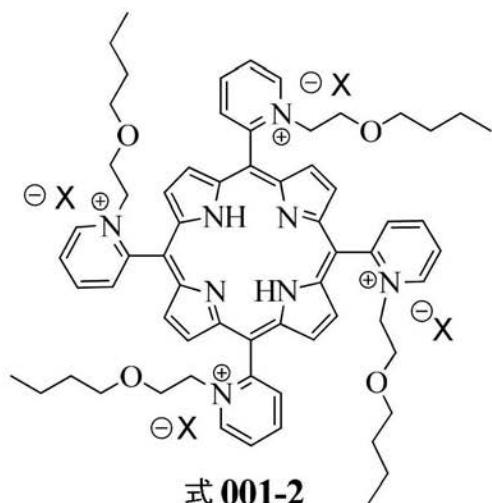
を含む。

【0011】

本発明の別の観点は、下記の式 001-2

【0012】

【化4】



(式中、Xは、アニオン (例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど) である)

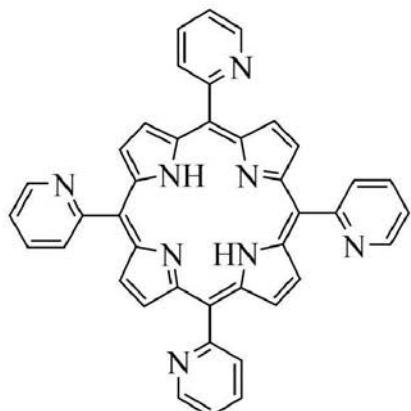
の化合物を製造する方法に向けられており、該方法は、

50

(a) 極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)の加熱された溶液中の下記の化合物H₂T-2-PyP

【0013】

【化5】



H₂T-2-PyP

とトリ-n-オクチルアミン(Oct₃N)とを用意する工程であって、上記加熱された溶液から(例えば、不活性ガス、例えば窒素又はアルゴン、を注入することにより)酸素がバージされる、上記用意する工程；次に

(b) 上記加熱された溶液を2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネートと一緒にして、液体混合物を生成する工程；

(c) 上記液体混合物を、中間液体中で中間生成物(すなわち、BMX-001-2-OTS)を生成するのに十分な時間(例えば、45~60時間)、高められた温度(例えば、85~105)で維持する工程；次に

(d) 上記中間生成物が凝集剤(例えば、有機又は無機の凝集剤、例えば粉末状セルロース(例えば、Sokafloc))と一緒になるように、上記中間液体を該凝集剤と一緒にする任意工程；

(e) 該凝集剤が存在する場合には、上記凝集剤を、(例えば、濾過、沈降、遠心分離、又はそれらの組み合わせにより)上記中間液体から分離する工程、次に

(f) 上記凝集剤を水性洗浄溶液で洗浄して、上記中間反応生成物を含む水性溶液を生成する工程；及び

(g) 上記水性溶液を上記アニオンの塩と一緒にして、式001-2の上記化合物を生成する工程

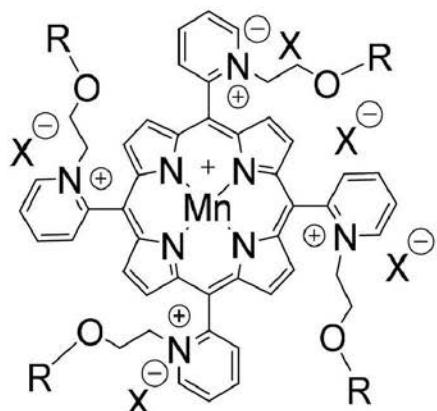
を含む。

【0014】

本発明の別の観点は、下記の式002

【0015】

【化6】



10

式 002

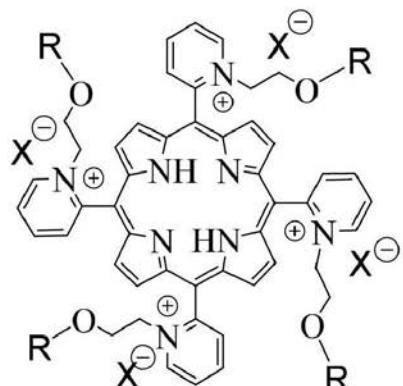
(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン(例えば、C1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)の化合物を製造する方法に向けられており、該方法は、

20

(a) pH 1.0～1.2(例えば、1.1)の水性溶液中の下記の式002-2

【0016】

【化7】



30

式 002-2

(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXは、アニオン(例えば、C1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)の化合物を用意すること；次に

40

(b) MnCl₂ × 4H₂Oを上記水性溶液と一緒にして、混合溶液を生成すること；及び次に

(c) 上記混合溶液を酸素化すること、

(d) 上記(c)の間に、式002の上記化合物を生成するのに十分な時間、上記混合溶液の酸素化を継続しながら、上記混合溶液のpHを監視し且つ定期的に調整して、そのpHを(7.6又は7.8)～(8.2又は8.4)に維持すること(例えば、pHを8に維持すること)

を含む。

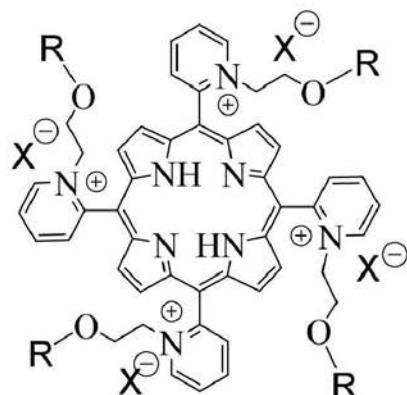
【0017】

本発明の別の観点は、下記の式002-2

【0018】

50

【化8】



式 002-2

10

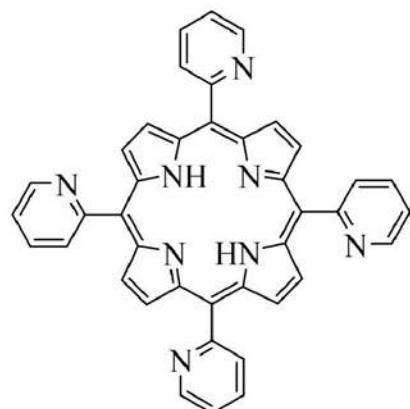
(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン（例えば、C1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である）の化合物を製造する方法に向けられており、該方法は、

(a) 極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）の加熱された溶液中の下記の化合物H₂T-2-PyP

【0019】

20

【化9】



30

H₂T-2-PyP

とトリ-n-オクチルアミン(Oct₃N)とを用意する工程であって、上記加熱された溶液から（例えば、不活性ガス、例えば窒素又はアルゴン、を注入することにより）酸素がバージされる工程；次に

(b) 上記加熱された溶液を2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネートと一緒にして、液体混合物を生成する工程；

(c) 上記液体混合物を、中間液体中で中間生成物（すなわち、BMX-001-2-OTS）を生成するのに十分な時間（例えば、45～60時間）、高められた温度（例えば、85～105）に維持する工程；次に

(d) 上記中間生成物が凝集剤（例えば、有機又は無機の凝集剤、例えば粉末状セルロース（例えば、Sokafloc））と一緒にになるように、上記中間液体を該凝集剤と一緒にする任意の工程；

(e) 該凝集剤が存在する場合には、上記凝集剤を、（例えば、濾過、沈降、遠心分離、又はそれらの組み合わせにより）上記中間液体から分離する工程、次に

(f) 上記凝集剤を水性洗浄溶液で洗浄して、上記中間反応生成物を含む水性溶液を生成する工程；及び

(g) 上記水性溶液を上記アニオンの塩と一緒にして、式002-2の化合物を生成す

40

50

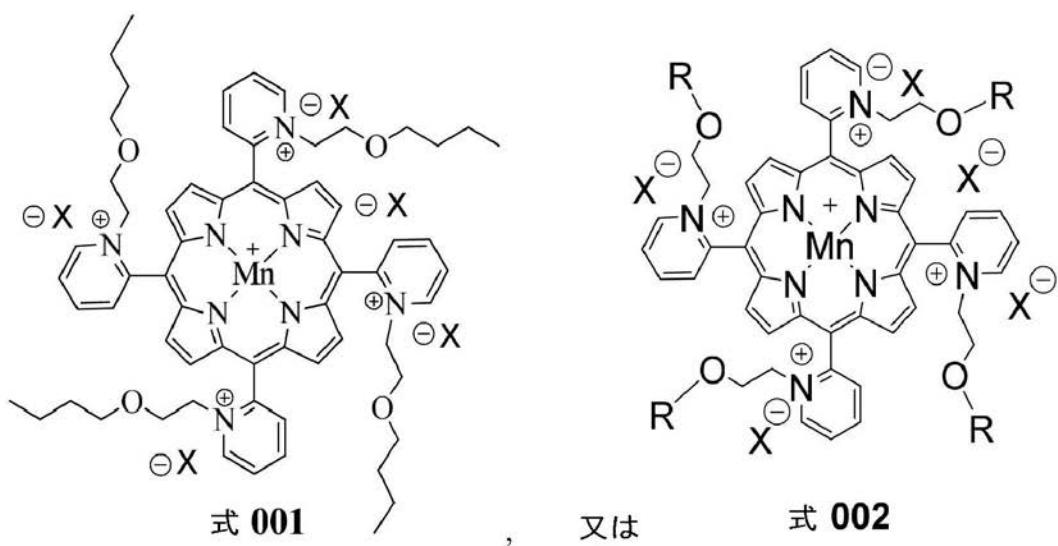
る工程
を含む。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらなる観点は、薬学的に許容される担体中に金属化ピリジル・ポルフィリンを含む医薬組成物に向けられており、ここで、上記組成物中の上記金属化ピリジル・ポルフィリンの全ての少なくとも 80、85、90 又は 95 重量パーセントは、下記の式 001 又は下記の式 002 の化合物

〔 0 0 2 1 〕

【化 1 0】



(式中、Xは、薬学的に許容されるアニオンであり、各Rは独立して、C4～C12アルキルである)である。

【 0 0 2 2 】

本発明の別の観点は、炎症性肺疾患、神経変性性疾患、放射線障害、がん、糖尿病、心臓の状態、及び／又は鎌状赤血球症の処置における本発明の組成物の使用に向けられている。

【 0 0 2 3 】

一実施態様に関して記載された本発明の観点は、それらに関連して具体的に記載されていなくても、異なる実施態様に組み込まれうることが言及される。すなわち、全ての実施態様及び／又は任意の実施態様の特徴は、任意の方法及び／又は組み合わせで合わさることができる。出願人は、従属する任意の最初に出願された請求項及び／又は任意の他の1つの請求項又は複数の請求項の任意の特徴を修正することができる権利、最初にその様式で請求されていないにも拘わらず、組み込むことができる権利を含む、任意の最初に出願された請求項を変更する、及び／又は従って任意の新しい請求項を出願する権利を留保する。本発明のこれらの及び他の目的及び／又は観点は、下で述べられる明細書で詳細に説明される。本発明のさらなる特徴、利点及び詳細は、当業者により、図の読み取り及び以下の好ましい実施態様の詳細な説明、本発明の単に例示にすぎないそのような記載から理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 4 】

【図1】図1はMn(III)ポルフィリンの構造を示す。

【図2】図2は、「MeOBu/3-Py」系のTLCスポットから回収された粗混合物及び材料の両方のTLCプレート及びESI-MS分析を示し、それは、最初、MnTMMOBu-3-PyP⁵⁺を生ずると考えられた。TLC-SiO₂は、1:1:8=飽和KNO₃H₂O:H₂O:CH₃CN系で実施された。*m/z* 370~500領域におけるESI-MSのピークは、イオン対(MnP⁵⁺+2HFBA⁻)³⁺/3に対応する

。

【図3】図3は、異なるN-メトキシアルキルピリジルポルフィリン製剤において、ピリジル窒素上に「n」個のメトキシアルキル基及び「4-n」個のメチル基（n=0～4）を有する種の混合物の分布を示す。

【図4】図4は、異なるN-メトキシアルキルピリジルポルフィリン製剤における全メチル化（メトキシアルキル化ではなく）のレベルを示す。

【図5】図5は、アルコキシアルキルトシレートの存在下におけるN-ピリジルポルフィリンのアルコキシアルキル化及びメチル化の競合反応について提案された反応機構を示す。ピリジンは、N-ピリジルポルフィリンのピリジル部分のための代用種として使用された。R=メチルであり、及びメトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシペンチル又はメトキシヘキシルトシレートのそれぞれについてn=0、2、3、又は4である。R=ブチルであり、ブトキシエチルトシレートの場合についてはn=0である。

【図6】図6は、図5で示された機構と関連する種についてM06-2X/6-311+ +G(2d,p) // M06-2X/6-31+G(d) DFTレベルで計算されたギブスの自由エネルギーのプロファイルを示す。圧縮及びイオン対の効果は、必要に応じて考慮に入れられた。

【図7】図7は、図5に示された機構と関連する種についてM06-2X/6-311+ +G(2d,p) // M06-2X/6-31+G(d) DFTレベルで計算されたMeOEtOTS及びnBuOEtOTS系について、ギブスの自由エネルギーの比較を示す。圧縮及びイオン対の効果は、必要に応じて考慮に入れられた。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明は、以下に添付図面を参照して、より完全に記載され、そこで本発明の実施態様が示される。しかしながら、本発明は、多くの異なる形態で具体化されうるので、本明細書で説明された実施態様に限定されると解釈されるべきではなく；むしろ、これらの実施態様は、この開示が徹底的及び完全であり、及び本発明の範囲を当業者に十分に伝えるように提供される。

【0026】

本発明の本明細書における記載で使用される用語は、特定の実施態様を記載する目的だけのものであり、本発明を限定することは意図されない。本発明及び添付の請求項の記載で使用される、単数形「a」、「a n」及び「t h e」は、文脈が明確に他のように指示していない限り、複数形も同様に含むことを意図されている。

【0027】

特に断りのない限り、本明細書で使用される全ての用語（技術的及び科学的用語を含む）は、本発明が属する技術分野の当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。用語、例えば、一般的に使用される辞書で定義されている用語は、本出願及び関連技術の関係でそれらの意味と矛盾がない意味を有すると解釈されるべきであり、本明細書で明白にそのように定義されていない限り、理想化されて又は過度に形式的な意味で解釈されるべきでないことがさらに理解されるであろう。本明細書における本発明の記載で使用される用語は、特定の実施態様を記載する目的のためだけのものであり、本発明を限定することは意図されない。本明細書で言及された全ての出版物、特許出願、特許及び他の参考文献は、それらの全体で引用により組み込まれる。用語で不一致の場合には、本明細書が制御する。

【0028】

本明細書において使用される「及び／又は」は、1つ又は複数の関連するリストの項目の任意の及び全ての可能な組み合わせ、ならびに代替的（「又は」）に解釈される場合における組み合わせの欠如も指し且つ包含する。

【0029】

文脈が他のように指示していない限り、本明細書に記載された本発明の種々の特徴は、任意の組み合わせで使用されることができることが特に意図されている。その上、本発明

10

20

30

40

50

は、本発明の幾つかの実施態様において、本明細書で述べられた特徴の任意の特徴又は組み合わせは、排除されるか又は省略されることも考慮している。例示する為に、本明細書が、複合体が構成要素A、B及びCを含むと明確に述べていれば、A、B又はCのいずれか、又はそれらの組み合わせが、省略されて権利を放棄することができる事が特に意図されている。

【0030】

本明細書において使用される、移行句「から本質的になる」（及び文法的変形）は、挙げられた材料又は工程及び請求されている発明の「基本的な及び新規な1以上の特性に実質的に影響しないこれらのもの」を包含すると解釈されるべきである。reHertzで、537F.2d549、551～52、190U.S.P.Q.461、463(CCPA1976)（原本における強調）を参照されたい；MPEP§2111.03も参照されたい。従って、本明細書において使用される語「から本質的になる」は、「を含む」と等価と解釈されるべきでない。

10

【0031】

本明細書において使用される語「約」は、測定可能な値、例えば、量又は濃度等を指す場合には、特定された値と同様に特定された値の±10%、±5%、±1%、±0.5%、又はさらに±0.1%の変動を包含することが意味される。例えば、測定可能値である場合の「約X」は、XならびにXの±10%、±5%、±1%、±0.5%、又はさらに±0.1%の変動を含むことが意味される。測定可能な値について本明細書で提供される範囲は、その中の任意の他の範囲及び/又は個々の値を含みうる。

20

【0032】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」は、該化合物、アニオン、又は組成物が、該疾患の重症度及び該処置の必要性を考慮して、過度に有害な副作用がなく、本明細書に記載された処置を達成する為に、対象に投与するのに適切であることを意味する。

20

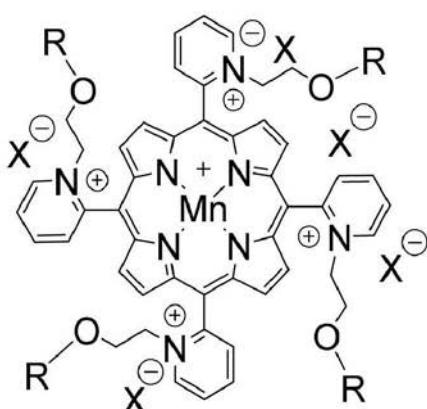
【0033】

本発明の実施態様に従うと、下記の式002

【0034】

【化11】

30



40

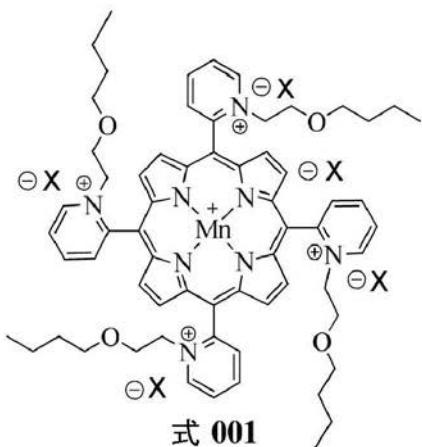
式 002

（式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン（例えば、C1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である）の化合物を製造する方法が提供される。幾つかの実施態様において、式002の化合物における全てのR基は同じであり、C4～C12アルキル（例えば、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、又はC12アルキル）である。幾つかの実施態様において、Rは、C4～C6アルキルである。幾つかの実施態様において、下記の式001

【0035】

50

【化12】



10

(式中、Xはアニオン(例えば、C₁、P F₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)の化合物を製造する方法が提供される。

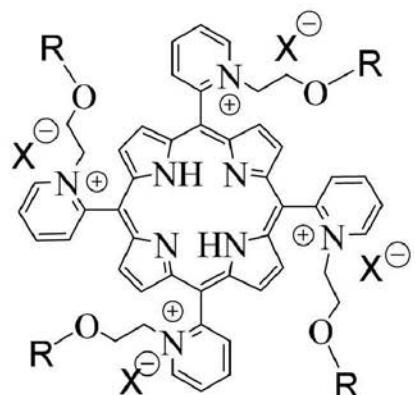
【0036】

幾つかの実施態様において、本発明の方法は、(a)pH10～12の水性溶液中の下記の式002-2

【0037】

【化13】

20



30

(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXは、アニオン(例えば、C₁、P F₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)の化合物を用意すること；(b)MnCl₂・4H₂Oを該水性溶液と一緒にして、混合溶液を生成すること；(c)上記混合溶液を酸素化すること；及び(d)式002の上記化合物を生成するのに十分な時間、上記混合溶液の酸素化を継続しながら、上記混合溶液のpHを監視し且つ定期的に調整して、そのpHを(7.6又は7.8)～(8.2又は8.4)に維持すること(例えば、pHを8に維持すること)を含む。上記混合溶液を酸素化する間、該pHは、連続的に、規則的に(例えば、10、20、30、又は40分毎に)、及び/又は不連続的に監視されうる。幾つかの実施態様において、式002-2の化合物における全てのR基は同じであり、C4～C12アルキル(例えば、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、又はC12アルキル)である。幾つかの実施態様において、Rは、C4～C6アルキルである。

40

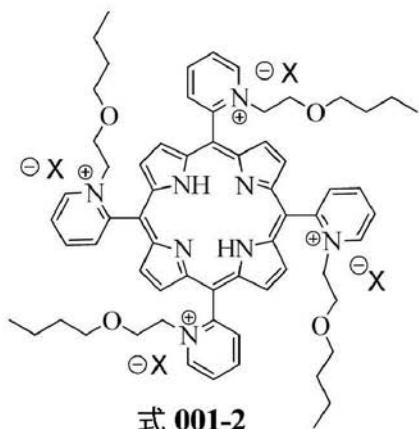
【0038】

幾つかの実施態様において、本発明の方法は、(a)下記の式001-2

【0039】

50

【化14】



10

20

30

40

50

(式中、Xは、pH 10～12の水性溶液中でアニオン(例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トリシレート、ベシレート、メシレートなど)である)の化合物を供すること;(b)MnCl₂・4H₂Oを該水性溶液と一緒にして、混合溶液を生成すること;(c)上記混合溶液を酸素化すること;及び(d)式001の上記化合物を生成するのに十分な時間、上記混合溶液の酸素化を継続しながら、上記混合溶液のpHを監視し且つ定期的に調整して、そのpHを(7.6又は7.8)～(8.2又は8.4)に維持すること(例えば、pHを8に維持すること)を含む。

【0040】

本発明の方法において、該水性溶液は、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、又は12.0のpHを有しうる。幾つかの実施態様において、該水性溶液は、10.5～11.5の範囲内にpHを有しうる。幾つかの実施態様において、該水性溶液は、約11のpHを有しうる。

【0041】

該混合溶液を酸素化する間、該混合溶液は、pHを7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、又は8.4に維持及び/又は定期的に調整されうる。幾つかの実施態様において、該混合溶液を酸素化する間、該混合溶液は、pHを約8.0に維持及び/又は定期的に調整されうるか、又は該pHは、(7.6又は7.8)～(8.2又は8.4)のpHの範囲又は間でありうる。監視することの間、該混合溶液が、7.6又は7.8未満のpHを有していれば、次に該混合溶液のpHは、該混合溶液に塩基を添加することにより定期的に調整されうる。あるいは、該監視することの間に、該混合溶液が8.2又は8.4超のpHを有している場合、酸を該混合溶液に添加することにより、該混合溶液のpHは定期的に調整されうる。該監視することは、酸素化工程中に該混合溶液をpHセンサー及び/又はpH検出器と接触させることにより行われうる。

【0042】

式001-2又は式002-2の化合物を用意する工程は、式001-2又は式002-2の化合物それぞれと、1つ又は複数の異なるピリジルポルフィリンとを含むピリジルポルフィリンの組成物を用意することにより行われうる。ピリジルポルフィリンの組成物は、式001-2又は式002-2の化合物を、上記組成物中の全てのピリジルポルフィリンの少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、又は99重量パーセント又はそれを超える量で含みうる。

【0043】

本発明の方法は、式002の化合物を、式002-2の化合物又は式002-2の化合物を含む組成物から生成された全てのマンガンピリジル-ポルフィリンの少なくとも約8

0、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、又は99重量パーセント又はそれを超える量で生成させうる。

【0044】

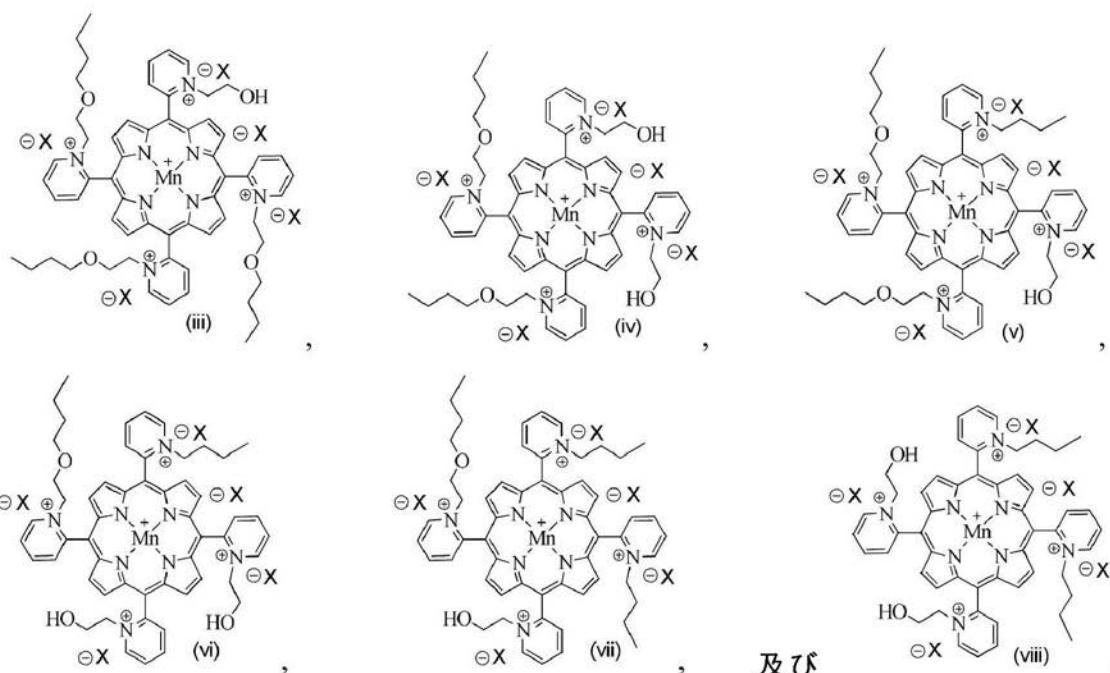
幾つかの実施態様において、本発明の方法は、式001-2の化合物又は式001-2の化合物を含む組成物から生成された全てのマンガンピリジル-ポルフィリンの少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、又は99重量パーセント又はそれを超える量で式001の化合物を生成させうる。

【0045】

幾つかの実施態様において、本発明の方法から生成された全てのマンガンピリジル-ポルフィリンの20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5重量パーセント以下又は未満は、下記の式(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)及び(viii)：

【0046】

【化15】



(式中、Xは上で記載されたアニオンである)の化合物からなる。

【0047】

幾つかの実施態様において、本発明の方法から生成された全てのマンガンピリジル-ポルフィリンの20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、又は5重量パーセント以下又は未満は、下記の式(iiiia)、(ivia)、(via)、(viiia)及び(viiia)：

【0048】

10

20

30

40

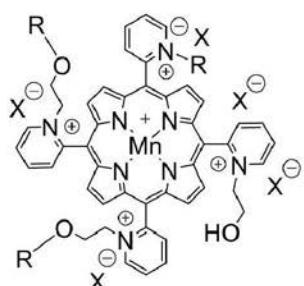
【化16】



(iii)a),



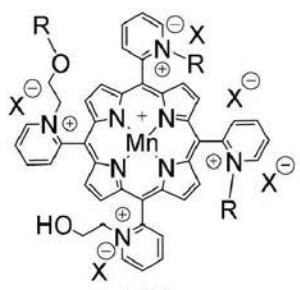
(iv)a),



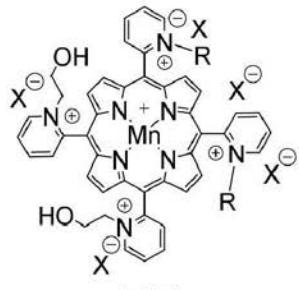
(v)a),



(vi)a),



(vii)a),



(viii)a),

10

20

30

(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXは、上で記載されたアニオンである)の化合物からなる。幾つかの実施態様において、式(iii)a)、(vi)a)、(v)a)、(vi)a)、(vii)a)又は(viii)a)の化合物における全てのR基は同じであり、C4～C12アルキル(例えば、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、又はC12アルキル)である。幾つかの実施態様において、Rは、C4～C6アルキルである。

【0049】

幾つかの実施態様に従うと、下記の式002-2:

【0050】

【化17】



式002-2

40

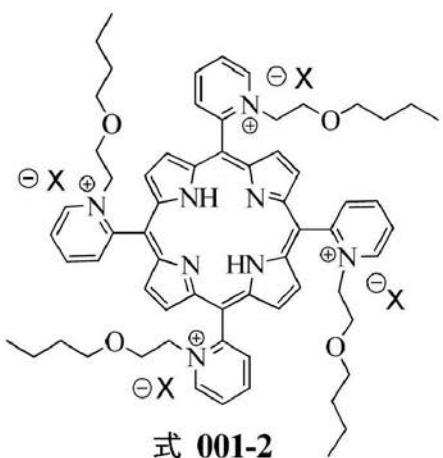
(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン(例えば、C1、PF₆)である)の化合物を製造する方法が提供される。幾つかの実施態様において、式002-2の化合物における全てのR基は同じであり、C4～C12アルキル(例えば、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、又はC12アルキル)であ

50

る。幾つかの実施態様において、RはC4～C6アルキルである。幾つかの実施態様において、下記の式001-2

【0051】

【化18】



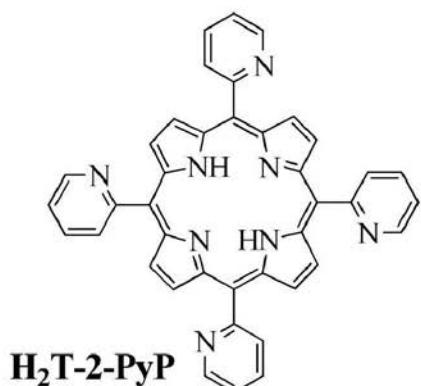
10

(式中、Xは、アニオン(例えば、Cl⁻、PF₆⁻)である)の化合物を製造する方法が提供される。式002-2又は式001-2の化合物を製造する方法は:(a)極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)の加熱された溶液中の下記の化合物H₂T-2-PyP

20

【0052】

【化19】



30

をトリ-n-オクチルアミン(Oct₃N)、トリ-イソプロパノールアミン、トリ-n-デシルアミン及び/又はトリ-n-ドデシルアミンと共に用意する工程であって、該加熱溶液から酸素がバージされる工程；(b)該加熱溶液を2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネート(例えば、式001-2の化合物に対しては2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネート)と一緒にして、液体混合物を生成する工程；(c)該液体混合物を、中間液体中で中間生成物間を生成するのに十分な時間、高められた温度に維持する工程；(d)任意選択で、該中間液体を凝集剤と一緒にして、中間生成物が凝集剤と分配する工程；(e)該凝集剤が存在する場合には、該凝集剤を、該中間液体から分離する工程；(f)該凝集剤を、水性洗浄溶液で洗浄して、該中間反応生成物を含む水性溶液を生成する工程；及び(g)該水性溶液をアニオンの塩と一緒にして、式002-2又は式001-2の化合物を生成する工程を含みうる。

40

【0053】

幾つかの実施態様において、不活性ガス、例えば、窒素又はアルゴン、を注入することにより、該加熱溶液から酸素がバージされうる。

【0054】

50

幾つかの実施態様は、該液体混合物を、中間液体中で中間生成物を生成させるのに十分な約45～約60時間の範囲内の時間、約85～約105の範囲内の高められた温度に維持することを含む。幾つかの実施態様において、該中間生成物はBMX-001-2-OTSである。幾つかの実施態様において、該液体混合物は、約45、50、55、又は60時間、又はそれらの任意の範囲内の時間、約85、90、95、100、又は105、又はそれらの任意の範囲内の高められた温度に維持されうる。

【0055】

該凝集剤は、有機又は無機の凝集剤、例えば粉末状セルロース（例えば、Solkafloc）でありうる。該凝集剤は、該中間液体から、任意の好適な方法を使用して、例えば、濾過、沈降、遠心分離、又はそれらの組み合わせにより分離されうる。10

【0056】

幾つかの実施態様において、該一緒にする工程（b）は、1重量パーセント未満（上記2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネートに対して）のテトラヒドロフラン（THF）を含む2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネート（例えば、2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネート組成物）を用いて行われる。いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、この工程は、2-アルコキシエチルp-トルエンスルホネート（例えば、2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネート）からテトラヒドロフランを除去することに役立ちて及び／又は最終の組成物中のBMX-001以外の望ましくない生成物を減少させることに役立ちうる。

【0057】

トリ-n-オクチルアミン、トリ-イソプロパノールアミン、トリ-n-デシルアミン及び／又はトリ-n-ドデシルアミンは、該極性非プロトン性溶媒中にH2T-2-PyPを超える約5～約25モル過剰の量で存在しうる。例えば、トリ-n-オクチルアミン、トリ-イソプロパノールアミン、トリ-n-デシルアミン及び／又はトリ-n-ドデシルアミンは、該極性非プロトン性溶媒中に、H2T-2-PyPと比較して約5、10、15、又は20モル過剰の量で存在しうる。20

【0058】

本発明の方法は、1以上の汚染中間化合物を生成しうる。該ピリジル窒素上の誤った置換に基づく汚染中間化合物は、下記の式（i a）及び／又は（i ia）：

【0059】

【化20】



（式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXは、アニオン（例えば、C1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である）の化合物を含みうる。幾つかの実施態様において、式（i a）又は（i ia）の化合物における全てのR基は同じであり、C4～C12アルキル（例えば、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、又はC12アルキル）である。幾つかの実施態様において、RはC4～C6アルキルである。40

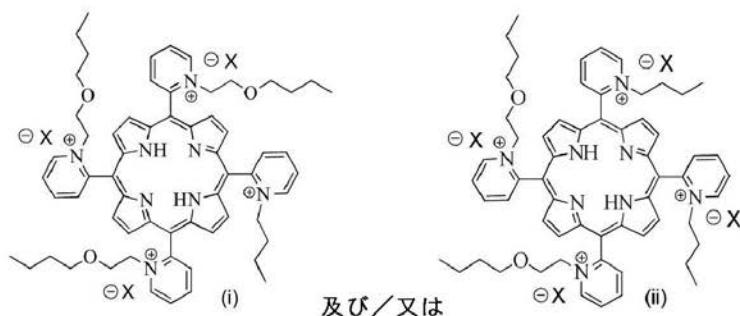
【0060】

幾つかの実施態様において、ピリジル窒素上の誤った置換に基づく汚染中間化合物は、

下記の式 (i) 及び / 又は (i i) :

【 0 0 6 1 】

【化 2 1】



10

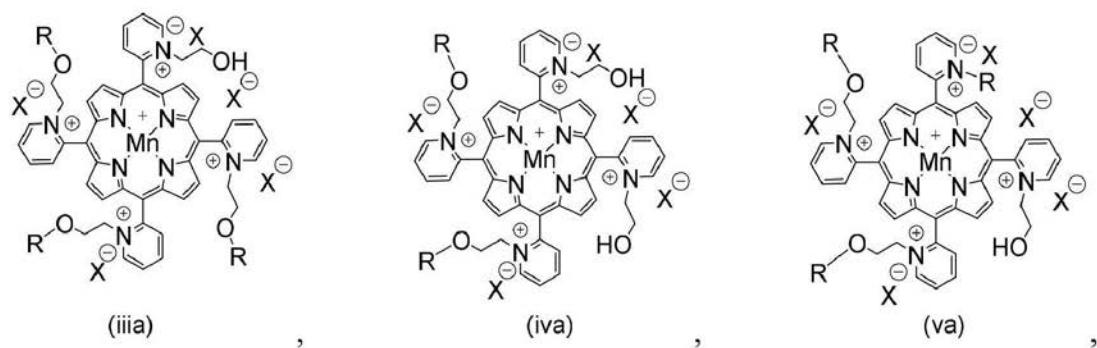
(式中、Xはアニオン(例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)の化合物を含みうる。

【 0 0 6 2 】

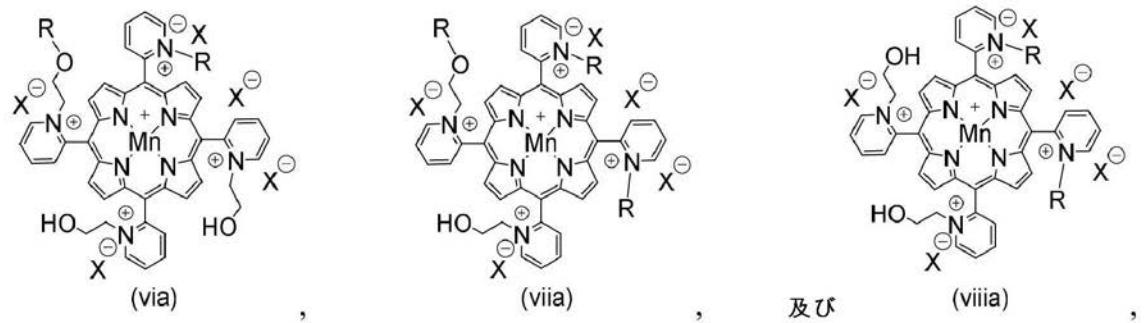
(先行する工程からすでに存在しうる上で記載された汚染物質を考慮に入れて) 金属化中のアルコキシエチル(例えば、プロキシエチル)鎖の開裂に基づく汚染金属化化合物は、下記の化合物

[0 0 6 3]

【化 2 2】



20



30

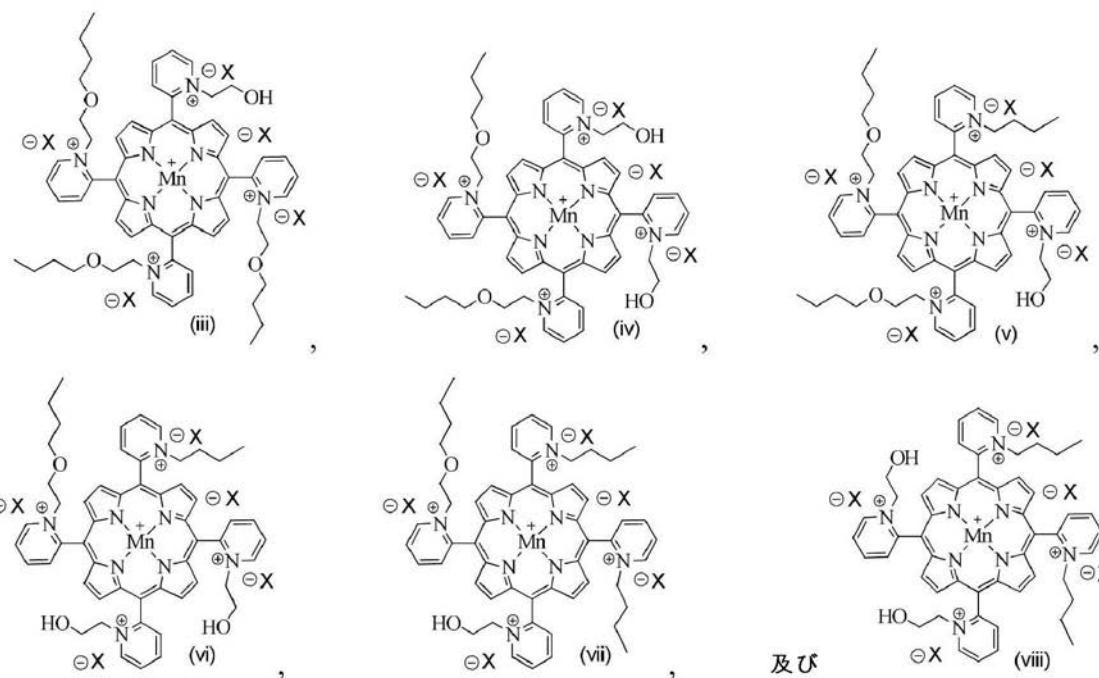
(式中、各Rは独立して、C4～C12アルキルであり、且つXはアニオン（例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である）を含みうる。

【 0 0 6 4 】

幾つかの実施態様において、（先行する工程からすでに存在しうる上で記載された汚染物質を考慮に入れて）金属化中のブトキシエチル鎖の開裂に基づく汚染金属化化合物は、下記の化合物

[0 0 6 5]

【化 2 3】



(式中、Xはアニオン(例えば、Cl⁻、PF₆⁻、トシレート、ベシレート、メシレートなど)である)を含みうる。

【0066】

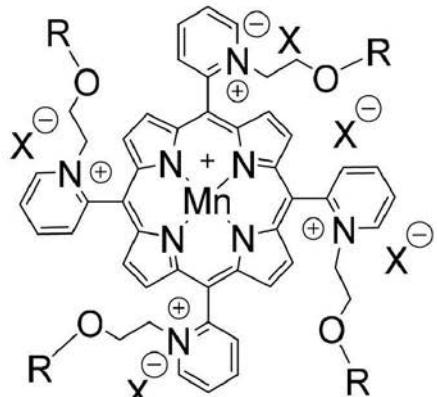
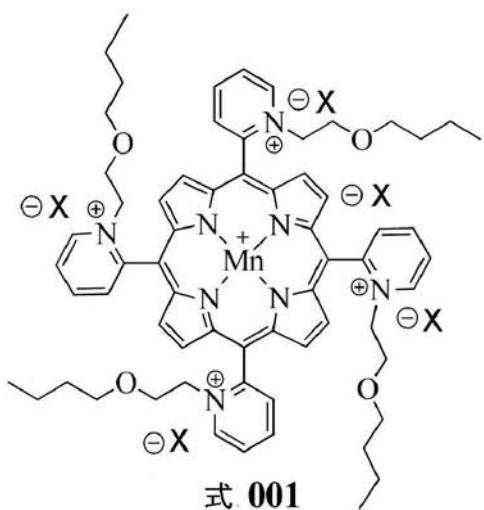
本発明の化合物及び組成物は、炎症性肺疾患、神経変性性疾患、放射線障害、がん、糖尿病、心臓の状態、鎌状赤血球症その他を処置することを含むが、これらに限定されない、ヒト及び他の哺乳動物の対象における任意の種々の状態を処置するのに使用されうる。Batinic-Haberle et al.、米国特許第8,616,089号明細書を一般的に参照されたい。

【0067】

幾つかの実施態様において、本発明の方法により調製される化合物を含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施態様において、医薬組成物は、薬学的に許容される担体中の金属化ピリジル-ポルフィリンを含み得、ここで、上記組成物中の全ての上記金属化ピリジル-ポルフィリンの少なくとも約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、又は100重量パーセントが下記の式001の化合物又は式002：

【0068】

【化 2 4】



又は

(式中、Xは、薬学的に許容されるアニオンであり、各Rは独立して、C4～C12アルキルである)の化合物である。

【 0 0 6 9 】

該薬学的に許容されるアニオンXは、C1、PF₆トシレート、メシレート、及びベシレートからなる群から選択されうる。該薬学的に許容される担体は水性担体でありうる。

【 0 0 7 0 】

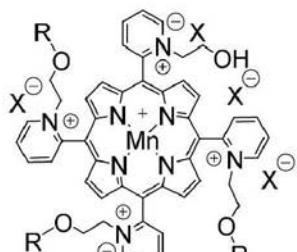
本発明の医薬組成物は、該組成物中の薬学的に許容される担体の重量を除いて、約2.1.8、1.5、1.3、又は1重量パーセント未満の遊離マンガンを含みうる。

【 0 0 7 1 】

幾つかの実施態様において、該組成物中の全ての金属化ピリジル・ポルフィリンの 20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、又は 1 重量パーセント以下が、下記の式 (i i i a)、(i v a)、(v a)、(v i a)、(v i i a) 及び (v i i i a) :

【 0 0 7 2 】

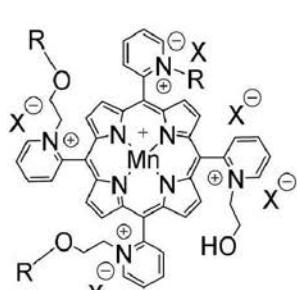
【化 2 5】



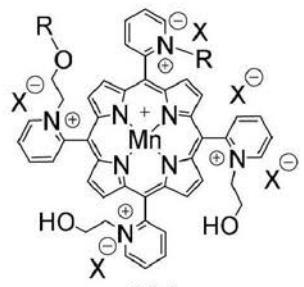
(iii)a),



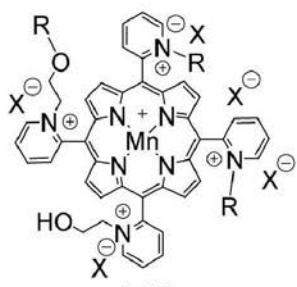
(iva),



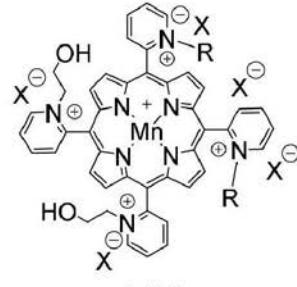
(va),



(via),



(viiia),



(viiiia),

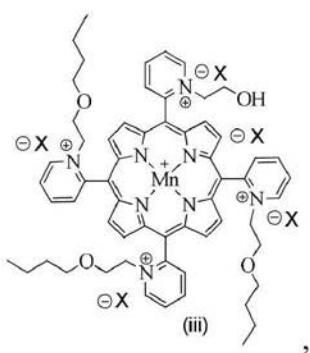
(式中、各 R は独立して、C 4 ~ C 12 アルキルであり、且つ X はアニオン（例えば、C 1、PF₆、トシレート、ベシレート、メシレートなど）である）の化合物からなる。

【0073】

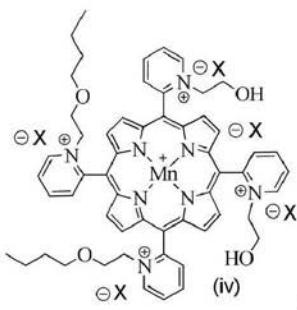
幾つかの実施態様において、該組成物中の全ての金属化ピリジル・ポルフィリンの 20
、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、
4、3、2、又は 1 重量パーセント以下が、下記の式 (iii)、(iv)、(v)、
(vi)、(vii) 及び (viii) :

【0074】

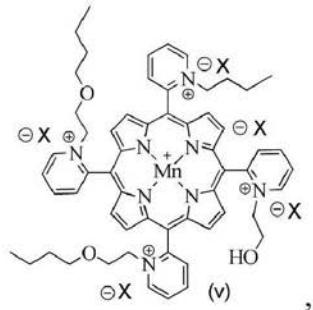
【化 2 6】



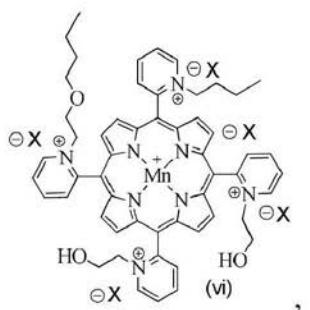
(iii),



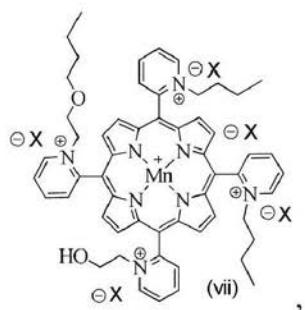
(iv),



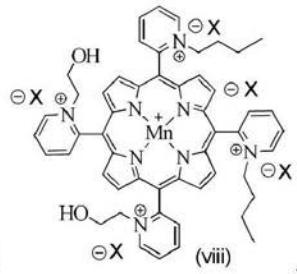
(v),



(vi),



(vii),



及び (viii),

(式中、X は、上で与えられたアニオンである）の化合物からなる。

【0075】

10

20

30

40

50

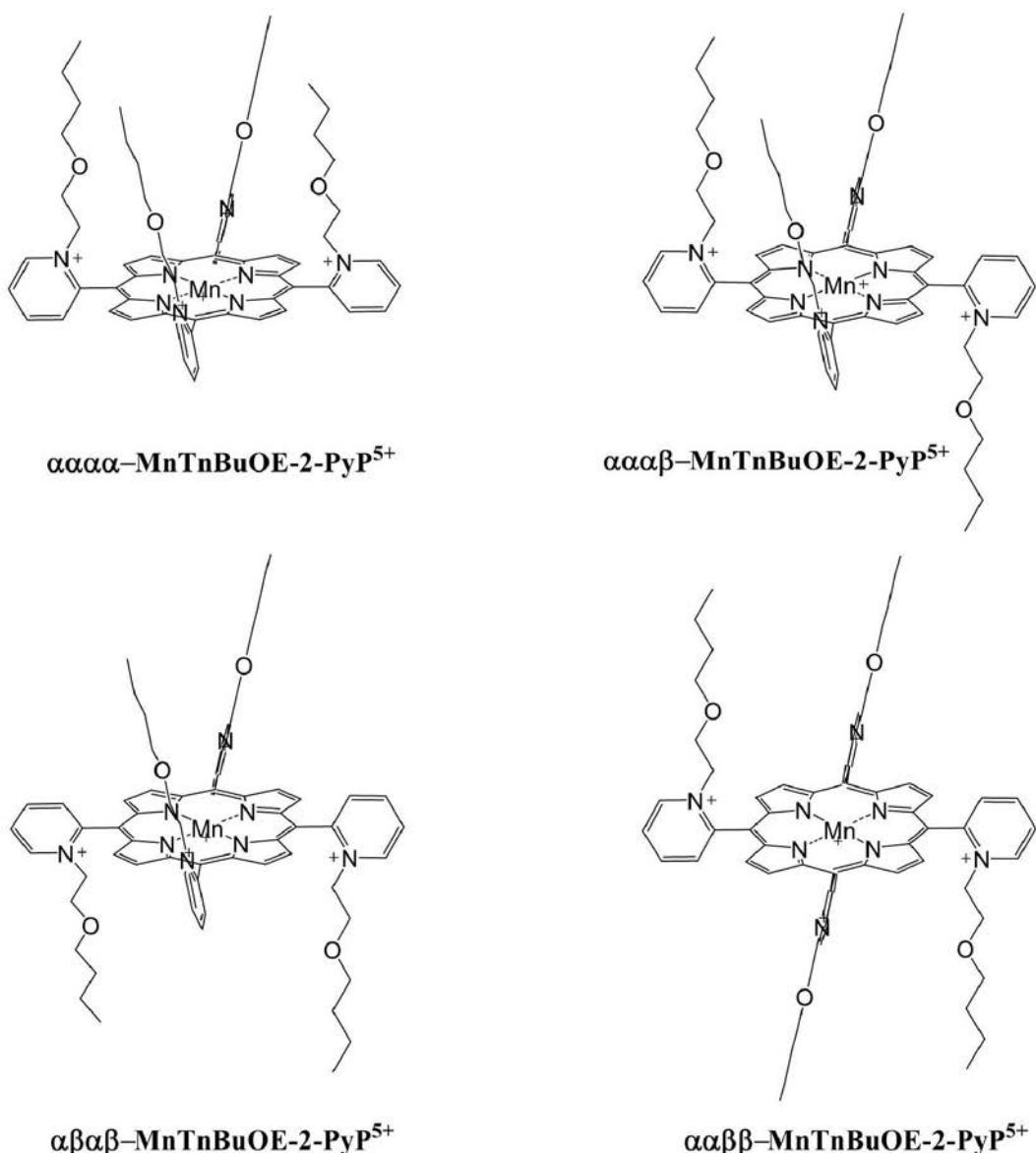
幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、1つ又は複数の（例えば、1、2、3、4、又はそれを超える）アトロブ異性体を有しうる。従って、本発明の組成物は、化合物、例えば、式001の化合物又は式002の化合物の1つもしくは複数の（例えば、1、2、3、4、又はそれを超える）アトロブ異性体を含みうる。

【0076】

幾つかの実施態様において、式001の化合物又は式002の化合物は、4つのアトロブ異性体を有し得、その4つのアトロブ異性体の構造は、4つのピリジル基の各々の側鎖（例えば、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₃）の位置を除いて同一である。該アトロブ異性体は、それらは、ポルフィリン環の平面の上又は下のいずれかで広がらなければならないという事実により創出され得、それらは、立体障害により位置に保たれ得、容易に相互変換しえない。該4つのアトロブ異性体は、以下のようにありうる：アトロブ異性体#1：4個の全ての側鎖がポルフィリン環の同じ側に（すなわち、アルファ-アルファ-アルファ-アルファ）、アトロブ異性体#2：3個の側鎖がポルフィリン環の一方の側に及び一方が他の側に（すなわち、アルファ-アルファ-アルファ-ベータ）、アトロブ異性体#3：2個の鎖が該環の上、及び環の下で交互の位置（すなわち、アルファ-ベータ-アルファ-ベータ）、及びアトロブ異性体#4：2個の鎖が該環の上及び2個が該環の下で該2個の側鎖が互いに隣接する（すなわち、アルファ-アルファ-ベータ-ベータ）。幾つかの実施態様において、下記の式001の化合物は：

【0077】

【化27】



により表される構造を有しうる。

【0078】

幾つかの実施態様において、アトロブ異性体 # 1 (すなわち、アルファ - アルファ - アルファ - アルファ) を、式 001 の化合物の約 5 重量 % ~ 約 15 重量 % の量で、アトロブ異性体 # 2 (すなわち、アルファ - アルファ - アルファ - ベータ) を式 001 の化合物の約 4.5 重量 % ~ 約 5.5 重量 % の量で、アトロブ異性体 # 3 (すなわち、アルファ - ベータ - アルファ - ベータ) を式 001 の化合物の約 10 重量 % ~ 約 20 重量 % の量で、及びアトロブ異性体 # 4 (すなわち、アルファ - アルファ - ベータ - ベータ) を式 001 の化合物の約 20 重量 % ~ 約 30 重量 % の量で、本発明の式 001 の化合物は有しうる、及び / 又は本発明の組成物は含みうる。

【0079】

本発明の医薬組成物は、対象における炎症性肺疾患、神経変性性疾患、放射線障害、がん、糖尿病、心臓の状態、及び / 又は鎌状赤血球症の処置に使用されうる。本明細書において使用される「処置する (Treat)」、「処置すること (treating)」又は「の処置 (treatment of)」(及びそれらの文法的変形)は、対象に恩恵を与える任意のタイプの処置を指し、該疾患又は障害と関連する少なくとも 1 つの臨床的

症状において、対象の状態の重症度が低減される、少なくとも部分的に改善されるか又は軽減されること、及び／又は幾らか改良、緩和又は減少及び／又は該疾患又は障害の進行に遅れがあることを意味しうる。

【0080】

幾つかの実施態様において、本発明の医薬組成物は、処置有効量で投与されうる。本明細書において使用される「処置有効」量とは、対象を処置（本明細書で定義されたように）するのに十分な量である。当業者は、幾らか恩恵が対象に提供される限り、治療効果は完全又は治癒的である必要はないことを理解するであろう。幾つかの実施態様において、処置有効量は、本発明の医薬組成物を投与することにより達成されうる。

【0081】

本発明は、獣医学的及び医学的の両方の用途に使用を見出す。本発明の医薬組成物で処置されることに好適な対象は、哺乳動物の対象を含むが、これらに限定されない。本発明の哺乳動物は、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、齧歯類（例えばラット及びマウス）、ウサギ目、靈長類（例えば、サル及びヒト）、非ヒト靈長類（例えば、モンキー、ヒヒ、チンパンジー、ゴリラ）等、及び胎生哺乳動物を含むが、これらに限定されない。本発明により処置される必要がある任意の哺乳動物の対象が適切である。両性の及び任意の発育段階（すなわち、新生児、幼児、未成年期、青年、成人）にあるヒト対象が本発明により処置されうる。本発明の幾つかの実施態様において、対象は哺乳動物であり、ある実施態様において、対象はヒトである。ヒト対象は、胎児、新生児、幼児、未成年期、青年、成人、及び老齢の対象ならびに妊娠中の対象を含む全ての年齢の男性及び女性の両方を含む。

10

20

30

【0082】

幾つかの実施態様において、本発明の医薬組成物は、動物の対象、特に哺乳動物の対象、例えば、マウス、ラット、イヌ、ネコ、家畜及びウマで、獣医学的目的の為に及び／又は薬物スクリーニング及び／又は薬物開発目的の為に実施されうる。

【0083】

本発明の化合物は、薬学的担体中で投与する為に、既知の技法により製剤化されうる。例えば、Remington, The Science And Practice of Pharmacy (9th Ed. 1995) を参照されたい。本発明による薬学的製剤の製造では、該化合物（生理学的に許容されるそれらの塩を含む）は、典型的には、とりわけ、許容される担体と混合される。該担体は、言うまでもなく、該製剤中の任意の他の成分と適合性であるという意味で許容されなければならず、患者に有害であってはならない。該担体は、固体又は液体、又は両方でありえ、好ましくは、該化合物を用いて、0.01又は0.5重量%～9.5重量%又は9.9重量%の該化合物を含有しうる単位投薬量製剤、例えば、錠剤として製剤化される。1種又は複数の化合物が本発明の製剤中に組み込まれ得、それは、1種又は複数の補助成分を任意選択で含む構成要素と混合することを含む任意の周知の調薬の技法により調製されうる。

40

【0084】

本発明の製剤は、経口、直腸、局所、バッカル（例えば舌下）、腔内、非経口（例えば、皮下、筋肉、皮内、又は静脈内）、局所（すなわち、気道表面を含む皮膚及び粘膜の両方の表面）及び経皮投与の為に好適なものを含むが、任意の所与の場合に最も好適な経路は、処置される状態の性質及び重症度ならびに使用される特定の化合物の性質に依存するであろう。

40

【0085】

経口投与の為に好適な製剤は、分離した単位で、例えば、所定量の該化合物を各々含有するカプセル剤、カシェ剤、ロゼンジ剤、又は錠剤で；粉末剤又は顆粒剤として；水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油又は油中水エマルションとして提供されうる。そのような製剤は、該化合物及び適切な担体（それは、上で言及した1種又は複数の補助成分を含有しうる）を一緒にする工程を含む任意の好適な薬学的方法によって調製されうる。一般的に、本発明の製剤は、該化合物を液体又は微細に分割された固体担

50

体、又は両方と均一に及び密に混合すること、及び次に、必要であれば、生じた混合物を成形することにより調製される。例えば、錠剤は、該化合物を、任意選択で1種又は複数の補助成分と共に含有する粉末又は顆粒を圧縮又は鑄型成形することにより調製されうる。圧縮された錠剤は、好適な機械で、自由に流動する形態、例えば、粉末又は顆粒の該化合物を圧縮して、1以上の、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、及び／又は表面活性／分散剤と任意選択で混合することにより調製されうる。鑄型で成形された錠剤は、好適な機械で、不活性な液体結合剤で湿らされた粉末状化合物を鑄型で成形することにより製造されうる。

【0086】

パックル（舌下）投与の為に好適な製剤は、香味付けされた基剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント中に該化合物を含むロゼンジ剤；及び不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴム中に該化合物を含むトローチ剤を含む。

10

【0087】

非経口投与の為に好適な本発明の製剤は、1以上の該化合物の滅菌水性及び非水性注射溶液を含み、その製剤は、意図されるレシピエントの血液と好ましくは、等張である。これらの製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び該製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有しうる。水性及び非水性滅菌懸濁液は、懸濁剤及び増粘剤を含みうる。該製剤は、単位投薬量又は複数回投薬量の容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルで提供され得、滅菌液体担体、例えば、食塩水又は注射用の水を使用直前に添加することだけを必要とする凍結乾燥状態で貯蔵されうる。即時調合注射溶液及び懸濁液は、前に記載された種類の滅菌散剤、顆粒及び錠剤から調製されうる。例えば、本発明の一つの観点において、1以上の有効化合物又はそれらの塩を、密閉容器中の単位投薬量形態で含む注射用の、安定な、滅菌組成物が提供される。該化合物又は塩は、凍結乾燥された形態で提供されて、それは、好適な薬学的に許容される担体で再構成されて、それらを対象に注射する為に好適な液体組成物を形成することができる。該単位投薬量形態は、典型的には、約10mg～約10グラムの該化合物又は塩を含む。該化合物又は塩が実質的に水に不溶性である場合には、生理学的に許容される十分な量の乳化剤が、該化合物又は塩を水性担体中に乳化するのに十分な量で使用されうる。1種のそのような有用な乳化剤はホスファチジルコリンである。

20

【0088】

直腸投与に好適な製剤は、好ましくは、単位投薬量坐剤として提供される。これらは、該化合物を1種又は複数の従来の固体担体、例えば、ココアバターと混合して、及び次に生じた混合物を成形することにより調製されうる。さらに、本発明は、本明細書で開示された該化合物及びそれらの塩のリポソームの製剤を提供する。リポソームの懸濁液を形成する技術は当技術分野において周知である。該化合物又はそれらの塩が水溶性塩である場合、従来のリポソーム技術を使用して、それは脂質小胞中に組み込まれうる。そのような場合に、該化合物又は塩の水溶解度に基づいて、該化合物又は塩は、実質的にリポソームの親水性中心又はコア内に混入される。使用される脂質層は、任意の従来の組成物でありえて、コレステロールを含有するか又はコレステロールを含まないかのいずれかでありうる。対象の該化合物又は塩が水不溶性である場合、従来のリポソーム形成技術を再び使用して、該塩は実質的に該リポソームの構造を形成する疎水性脂質二重層内に混入されうる。いずれの場合にも、製造される該リポソームは、標準的超音波処理及び均質化技法の使用により、サイズが減少されうる。言うまでもなく、本明細書で開示された化合物又はそれらの塩を含有する該リポソームの製剤は、凍結乾燥されて凍結乾燥物を生じて、それは、薬学的に許容される担体、例えば水で再構成されて、リポソームの懸濁液を再生しうる。

30

【0089】

他の医薬組成物は、本明細書で開示された水不溶性化合物又はそれらの塩の、例えば、水性系エマルションから調製されうる。そのような場合には、該組成物は、所望の量の該

40

50

化合物又はそれらの塩を乳化するのに十分な量の薬学的に許容される乳化剤を含有するであろう。特に有用な乳化剤は、ホスファチジルコリン、及びレシチンを含む。

【0090】

本発明の1以上の化合物に加えて、該医薬組成物は、他の添加剤、例えば、pH調整添加剤を含有しうる。特に、有用なpH調整剤は、酸、例えば、塩酸、塩基又は緩衝剤、例えば、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、又はグルコン酸ナトリウムを含む。さらに、該組成物は、微生物の防腐剤を含有しうる。有用な微生物の防腐剤は、メチルパラベン、プロピルパラベン、及びベンジルアルコールを含む。該微生物の防腐剤は、典型的には、該製剤が複数回使用のためのバイアルデザインに入れられる場合に使用される。言うまでもなく、簡単に述べたように、本発明の医薬組成物は、当技術分野で周知の技法を使用して凍結乾燥されうる。

10

【0091】

上で言及したように、本発明は、本発明の化合物（薬学的に許容されるその塩を含む）を、薬学的に許容される担体中に含む、経口、直腸、局所、バッカル、非経口、筋肉、皮内、又は静脈内、及び経皮投与のための医薬組成物を提供する。

【0092】

本明細書に記載されて任意の特定の方法で使用するための本明細書に記載された任意の特定の化合物の有効量（例えば、治療有効又は処置有効量）又は投薬量は、要因、例えば、処置される状態、投与経路、対象の一般的な状態（例えば、年齢、性別、体重など）などに依存して変化するであろう。一般的に（例えば、経口又は非経口投与のための）該投薬量は、対象の体重1キログラム当たり約0.01、0.05、又は0.1ミリグラム（mg/kg）から、約1、5、又は10mg/kgまでありうる。局所投与の為には、該化合物は、適用される薬学的に許容される組成物中に、任意の好適な量で、典型的には0.01、0.1、又は1重量パーセントから、10、20、又は40重量パーセントまで、又はそれを超える重量の該組成物中に、再び要因、例えば、処置される状態、対象の状態などに依存して含まれうる。

20

【0093】

本明細書に記載された該化合物は、直接又は薬学的に許容されるプロドラッグの対象への投与により投与され得、プロドラッグは、その後インビボで有効な作用剤に変換される。語「プロドラッグ」とは、インビボにおいて、例えば血液中における加水分解により急速に転換されて、上の式の親化合物を生ずる化合物を指す。徹底的な議論が、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 及びEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供され、それらの両方共、本明細書に引用により組み込まれる。米国特許第6,680,299号明細書も参照されたい、実施例は、インビボで対象により代謝されて本明細書に記載された化合物の活性を有する有効薬物になるプロドラッグを含み、ここで該プロドラッグは、例えば、米国特許第6,680,324号明細書及び米国特許第6,680,322号明細書に記載されている、そのような基が該化合物中に存在すれば、アルコール又はカルボン酸基のエステル；そのような基が該化合物中に存在すれば、アルコール基のアセタール又はケタール；そのような基が該化合物中に存在すれば、アミン基のN-マンニッヒ塩基又はイミン；又はそのような基が該化合物中に存在すれば、カルボニル基のシップ塩基、オキシム、アセタール、エノールエステル、オキサゾリジン、又はチアゾリジンである。

30

【0094】

本発明は、以下の非限定的な実施例により詳細に説明される。

40

【0095】

実施例1～8

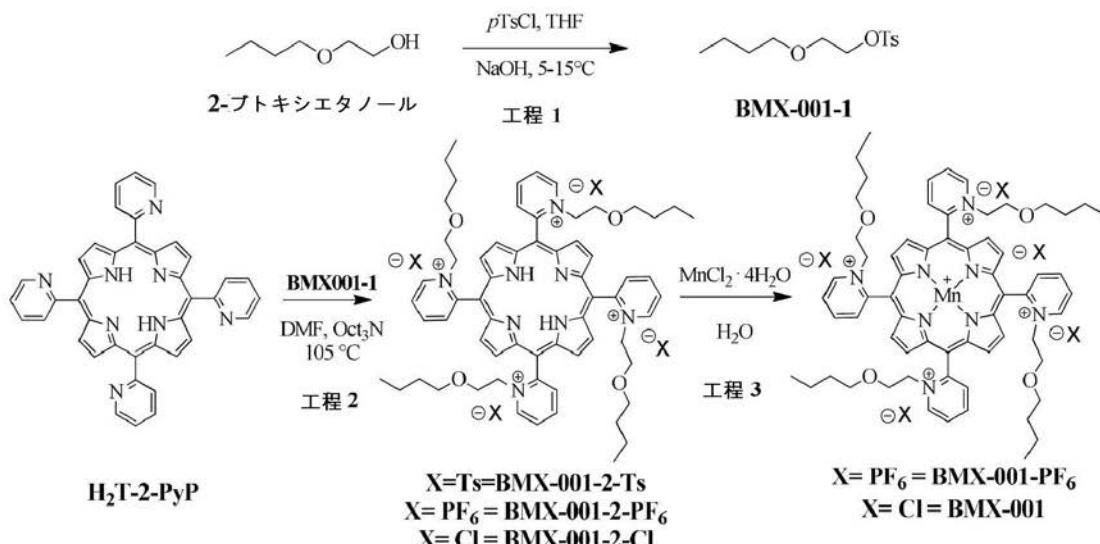
2-ブトキシエタノール及び5,10,15,20-テトラキス(2-ピリジル)ポルフィリン(H₂T-2-PyP)からのBMX-001の合成

50

これらの例は、以下の全体のスキームによる上の出発試薬からの上の化合物の合成を記載する：

【0096】

【化28】



20

20

【0097】

H₂T-2-PyPは既知である。例えば、I. Batinic-Haberle et al., Dalton Trans. 2004, 1696-1702を参照されたい。BMX-001-1、又は2-ブトキシエチルp-トルエンスルホネートも既知である。例えば、R. Tipson, On esters of p-toluenesulfonic acid, J. Org. Chem. 9, 235-241 (1944)を参照されたい。上の「T s」はp-トルエンスルホネートを指す。前述の全体的スキーム及びそれらの特定の実施態様の工程は、下でより詳細に説明される。

【実施例1】

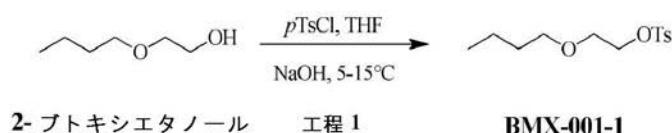
【0098】

BMX-001-1の合成

30

【0099】

【化29】



40

【0100】

2-ブトキシエタノール(7.0 kg、59.2モル)及び水(12 L、House RO水)が、機械的攪拌機、熱電対プローブ、及び蒸留ヘッドを備えた100 LのSlytherinガラスジャケット付き反応器に充填された。バッヂは攪拌され、静的窒素下で0~5℃に冷却された。0~30℃に維持しながら、50 wt %のNaOH(5.45 kg、68.1モル)の溶液が加えられた。注：該添加が完了する為に30分を要した。5~20℃を維持しながら、塩化p-トルエンスルホニル(10.2 kg、53.3モル)のテトラヒドロフラン(THF)(28.0 L)中の溶液が該バッヂに加えられた。注：該添加が完了する為に90分を要した。次に該バッヂは20~25℃に温められて1時間攪拌された。1時間後に、有機層がサンプリングされて濃縮され、¹H NMR(CDCl₃)により残存塩化p-トルエンスルホニルについて分析された。20~25℃で1時

50

間後に、該塩化 p - トルエンスルホニルの含有率は < 1 w t % であり、該反応は完結したように思われた。M T B E (2 1 L) が加えられて、該バッチは、水性 6 M H C 1 (1 . 7 L) を添加することにより pH = 7 . 0 ~ 7 . 5 に調整された。注：初期 pH は 1 4 及び最終の pH は 7 . 0 であった。該有機層は分離されて、水 (1 2 . 6 L, House R O 水) 中の水性飽和ブライン (1 . 4 L) の溶液で洗われて、真空蒸留により (2 3 ~ 2 6 インチ H g, 4 0 ~ 4 5 のバッチ温度) 蒸留が終了するまで濃縮された。該バッチは 2 0 ~ 3 0 に冷却されて水 (4 × 2 8 L, House R O 水) で洗浄された。M T B E (1 4 L) が加えられて該バッチは、水 (1 2 . 6 L, House R O 水) 中の水性飽和ブライン (1 . 4 L) の溶液で洗浄された。次に該有機層は T H F (1 4 . 0 L) で希釈されて、該バッチは、真空蒸留 (2 3 ~ 2 6 インチ H g, 4 0 ~ 4 5 のバッチ温度) により蒸留が終了するまで濃縮された。該バッチは 2 0 ~ 2 5 に冷却されて、残存する水 (K a r l F i s h e r < 0 . 1 w t %) 及び T H F (¹ H N M R (C D C 1₃) 8 w t % T H F) についてアッセイされた。残存水 < 0 . 1 w t % という規定に合格した後、該バッチは 5 ミクロンのナイロンフィルター布を使用して、仕上げ濾過されて、残存 N a C 1 を除去した。これは、淡黄色の液体として B M X - 0 0 1 - 1 [1 3 . 4 k g, 8 5 % 収率 (T H F 含有量について補正された)] 、 2 . 5 w t % T H F] を生じた。

【 0 1 0 1 】

この例において、試薬の等価物及び溶媒は、B M X - 0 0 1 - 1 の変換及び収率を最大化する為に最適化された。

【 0 1 0 2 】

後処理段階中に、該有機溶媒は、残存 2 - プトキシエタノールを水洗で洗浄除去する為に除去されなければならない。2 - プトキシエタノールは、有機溶媒 (M T B E, T H F, C H₂C l₂, E t O A c, I P A c, 及びヘプタン) の存在下では水性層中に分配されないのである。

【 0 1 0 3 】

いかなる特定の理論にも拘束されることは望まず、B M X - 0 0 1 - 1 中における残存 T H F の量は、関連する方法のパラメーターであります。T H F は、次の工程で使用される反応条件下で B M X - 0 0 1 - 1 と反応して、B M X - 0 0 1 - 2 - C 1 中の不純物を生ずると思われ、それは除去することが困難である。この不純物を最小化する為に、B M X - 0 0 1 - 1 中の T H F の量は、1 重量パーセント未満 (B M X - 0 0 1 - 1 に対して) であるべきである。

【 0 1 0 4 】

2 - プトキシエタノールは、不純物のメタノールを含有し得、従ってメチルトルエンスルホネートが形成されるであろう。メチル化は極端に速いので（小さいメチル基における立体障害の欠如に基づき）ごく少量のメタノールでさえ、3 つのプトキシエチル鎖及び 1 つのメチル鎖を有する少量の不純物の生成を生ずるであろう。

【 0 1 0 5 】

実施例 2 ~ 3

B M X - 0 0 1 - 2 - P F₆ 及び B M X - 0 0 1 - 2 - C 1 の合成

【 0 1 0 6 】

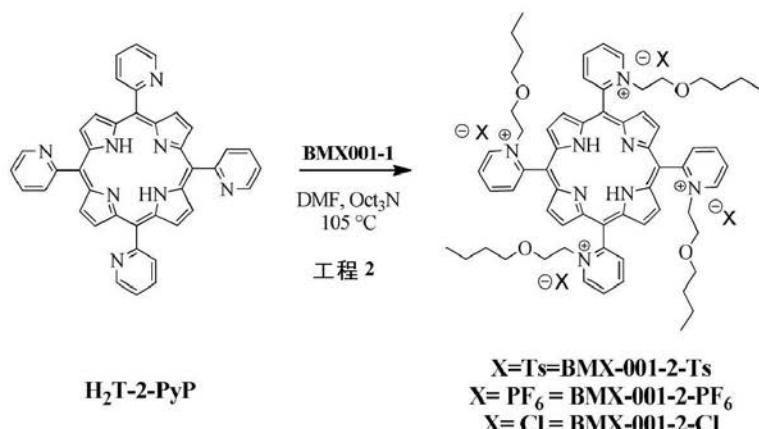
10

20

30

40

【化30】



10

【実施例2】

【0107】

B M X - 0 0 1 - 2 - P F ₆ の合成

H₂T-2-PyP (100 g、161.6 mmol)、トリ-n-オクチルアミン (Oct₃N) (572 g、1.62 mol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (6.0 L) の溶液が、N₂で15分間パージされて、次に80 (内部温度) に加熱された。80 で、パージのチューブは除去されて、バッチはN₂の遅い掃引下に置かれた。85~105 に維持しながら、該バッチは、105 に加熱されて、B M X - 0 0 1 - 1 (8.8 kg、32.3 mol、2.5 wt% THFを含有する) が加えられた。該添加が完了した後、該バッチは105 に加熱された。該反応の進行は、HPLCによりモニターされた。45時間後に、HPLCにより該反応は完結したように思われた。該反応物は、室温に冷却されてSolka Fllocの薄いパッドを通して、18インチ (11ミクロン) のシャークスキン濾紙の上に濾過された。次に該濾液は、75分かけてSolka Flloc 40NF (1.0 kg, International Fiber) 及びMTBE (60 L) の混合物を含有するフラスコにゆっくり加えられた。添加が完了した後、スラリーは15分間攪拌されて次に18インチ (11ミクロン) のシャークスキン濾紙を使用して濾過された。

20

【0108】

Solka Fllocの固体を含有するB M X - 0 0 1 - 2 - OTsが、1/1のTHF (2.5 L) 及びMTBE (2.5 L) の溶液で洗浄された。次に該Solka Flloc固体が真空下に室温で20時間乾燥された。

30

【0109】

粗B M X - 0 0 1 - 2 - OTsは、水 (10 L, House RO水) を使用して、Solka Fllocを濯ぎ除去された。該濾液は、DARCO G60活性化チャーコール (40 g) で処理されて、1時間室温で攪拌された。次に該混合物は、Solka Flloc 40NFの薄いパッドを通して濾過されてB M X - 0 0 1 - 2 - OTsの水性溶液を提供了。

40

【0110】

該水性B M X - 0 0 1 - 2 - OTs溶液は、飽和水性ブライン (2.5 L) で処理された。該バッチは、22 Lのフラスコに移されて、NH₄PF₆ (200 g) の水 (600 mL, House RO水) 中の溶液が、60分かけてゆっくり加えられた。生じた赤色のスラリーは、65分間攪拌されて、次に10インチのヌッヂェを5ミクロンのナイロンフィルター布と共に使用して濾過された。固体は、真空下に該フィルター上でケークの上に適用されたN₂を用いて41時間乾燥された。これは、赤色固体としてB M X - 0 0 1 - 2 - PF₆ [217 g、収率84%、HPLCにより88.7% (AUC)、水2.7 wt%] を生じた。

【0111】

50

この例において、溶媒(DMF)、BMX-001-1の等価物、及びOct₃Nの等価物の体積が、105における長時間の加熱中のH₂T-2-PyPのBMX-001-2への変換を最大化して不純物の形成を最少化する為に最適化された。

【0112】

それに加えて、Solka Floc上への沈殿によりBMX-001-2-OTSを単離する特徴は、中間体の反応器壁への「オイリングアウト(oiling out)」を減少させることに役立つ。BMX-001-2-OTSのSolka Flocからの水を用いる抽出及びBMX-001-2-PF₆への直接変換は、問題の多い水性後処理を回避することを助け、ここで、生成物は水性層及び有機層の両方に分配される。チャーコール処理及びNaClの添加の組込みもBMX-001-2-PF₆の沈殿中におけるオイリングアウトを減少させることに役立つ。
10

【実施例3】

【0113】

BMX-001-2-C1の合成

BMX-001-2-PF₆(200g)が、グリコール外套の50Lのガラス反応器に充填された。該反応器にアセトン(10.0L)が加えられて、混合物は固体が溶解するまで攪拌された。次にメチルイソブチルケトン(MIBK)(10.0L)が該反応器に加えられて、バッヂは15分間攪拌された。Aliquat 336(441g、Alfa Aesar)のアセトン(2.0L)及びMIBK(2.0L)中の溶液が、該バッヂに、窒素雰囲気下で65分かけて滴加された。これは、赤色固体の微細なスラリーを生じた。さらに30分間攪拌した後、該スラリーは、10インチのヌッヂを5ミクロンのナイロンフィルター布と共に使用して濾過された。該混合物は、湿気汚染を避ける為に、濾過中N₂の陽圧下に保たれた。次に該固体は1/1アセトン/MIBK(2×10.0L)の混合物で洗われて、真空下にケークの上に適用されたN₂を用いて17時間乾燥された。これは、赤色固体としてBMX-001-2-C1[147g、収率100%、HPLCによりにより88.7%(AUC)]を生じた。
20

【0114】

この例において、BMX-001-2-C1を沈殿させるための貧溶媒として、Et₂Oの有害性のより低い代替品として、MIBKが使用される。それに加えて、C1アニオンをPF₆アニオンに替えて、nBu₄NClの代わりにAliquat(登録商標)336が使用される。Aliquat(登録商標)336は、アセトン及びMIBK中でより大きい溶解度を有し、BMX-001-2-C1の単離中の洗浄除去がより容易である。
30

【実施例4】

【0115】

BMX-001-2-C1の任意選択の精製

プラグカラム：BMX-001-2-C1(145g)は、1/3/3飽和水性KC1(Fisher)/水(House RO水)/CH₃CN(Fisher 7)を溶離剤として使用して、シリカゲル(1.5kg、Silicycle)プラグカラムにより精製された。7つの暗赤色の分画が収集されてHPLCにより分析された。最初の3分画(88.9%AUC)が合わされて元の体積の1/3に濃縮され、CH₃CNを除去した。混合物は、水(12.0L、House RO水)で希釈され、22Lの反応器に移された。NH₄PF₆(300g、SynQuest)の水(900mL、House RO水)中の溶液がバッヂに60分かけてゆっくり加えられた。生じた紫色のスラリーは30分間攪拌され、次に5ミクロンのナイロンフィルター布と共に10インチのヌッヂを使用して濾過された。固体は該フィルター上で真空下に62時間乾燥された。これはBMX-001-2-PF₆[155g、収率75%、HPLCにより90.4%(AUC)]を赤紫色の固体として提供した。
40

【0116】

BMX-001-2-PF₆のBMX-001-2-C1への逆変換：BMX-001

10

20

30

40

50

-2-PF₆ (153g) が22Lの反応器に加えられた。アセトン(7.65L)が加えられて、混合物は固体が溶解するまで攪拌された。次にMIBK(7.65L、Pharmco)が該反応器に加えられて、バッヂは15分間攪拌された。Aliquat(登録商標)336(337g、Alfa Aesar)のアセトン(1.5L、SAFC)及びMIBK(1.5L、Pharmco)中の溶液が、該バッヂに窒素雰囲気下で70分かけて滴加された。これは、赤色の固体の微細なスラリーを生じた。さらに30分間攪拌された後、該スラリーは、5ミクロンのナイロンフィルター布と共に10インチのヌッヂを使用して濾過された。該混合物は、湿気汚染を避ける為に、濾過中N₂の陽圧下に保たれた。次に該固体は、1/1アセトン(SAFC)/MIBK(Pharmco)(2×7.7L)の混合物で洗われて、ケークの上にN₂を適用して真空下で16時間乾燥された。これは、BMX-001-2-C1[120g、収率100%、HPLCにより90.4%(AUC)]を赤色固体として提供した。

10

【0117】

任意選択で、KC1、CH₃N、及び水を用いるSiO₂クロマトグラフィーが、BMX-001-2-C1の純度を約1~2パーセント(HPLCによるAUC)高める為に使用される事ができる。KC1が、このクロマトグラフィーの為に重要である。KC1は、ポルフィリンに凝集塊を形成させて固定相を单一のバンドとして移動させる。KC1がなければ、材料は該固定相から溶離しない。

20

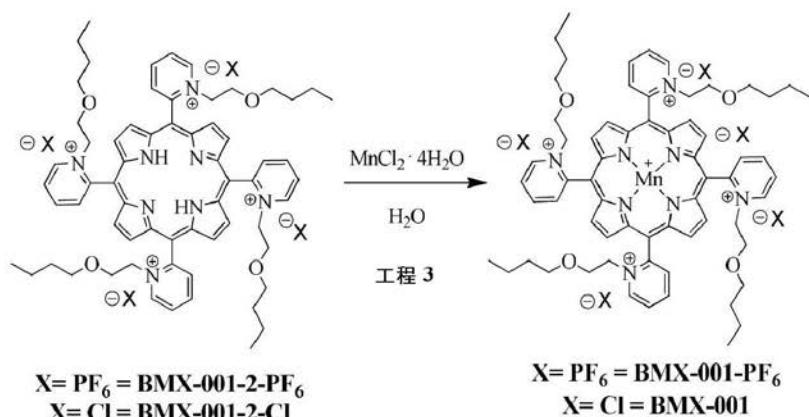
【0118】

実施例5~8

BMX-001-PF₆及びBMX-001の合成

【0119】

【化31】



30

【実施例5】

【0120】

「粗」BMX-001-PF₆の合成

22Lの反応器にBMX-001-2-C1(120g)が、続いて水(12.0L、House RO水)が加えられた。混合物は15分間攪拌されて、次に水性1M NaOHを使用して、pHがpH=11.0に調整された。この溶液にMnCl₂×4H₂O(306g、SAFC)が1回で加えられて、生じた混合物は周囲温度で攪拌された。MnCl₂×4H₂Oを加えた後、1/4インチのポリプロピレンチューブを使用して、0.1cmの流速でバッヂを通して、空気で泡立たされた。該バッヂのpHが監視され、最初の2時間の間30分毎に追加の1M NaOHを加えることにより、pHを8.0に調整された。反応はHPLCによりモニターされて、金属の挿入及び中間体のMn(I)ポルフィリンの所望のMn(III)ポルフィリンへの酸化の両方を決定した。5時間後に、該反応は完結したと考えられた。該混合物は、10インチのヌッヂ(5ミクロンナイロンのフィルター布)及びSolka Floc 40NFのパッドを使用して濾過された。

40

50

【0121】

濾液は22Lの反応器に移されて、NH₄PF₆(270g、SynQuest)の水(810mL、House RO水)中の溶液が、該バッヂに60分かけてゆっくり加えられた。生じた赤色のスラリーが35分間攪拌されて、次に5ミクロンナイロンのフィルター布と共に10インチのヌッヂを使用して濾過された。固体は、該フィルター上で真空中に40時間乾燥された。これは、赤色固体としてBMX-001-PF₆[174g、収率94%、HPLCによりにより89.4%(AUC)、2.9wt%水]を生じた。

【0122】

いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、pH11に調整された初期pHは、MnCl₂×4H₂OによるBMX-001-2-C1の急速な及び汚染のない金属化を達成することに役立ちうると考えられる。MnCl₂×4H₂Oの当量は最適化されて(15当量)、BMX-001中の残存Mnを最少化する。いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、金属化中のpH制御は、円滑な金属化及び/又はそれに続くMn(II)中間体のBMX-001の所望のMn(III)酸化状態への空気酸化を確実にすることに役立ちうる。

10

【実施例6】

【0123】

「粗」BMX-001の合成

BMX-001-PF₆(170g)が、22Lの反応器に加えられた。アセトン(7.65L、SAFC)が加えられて、混合物は、固体が溶解するまで攪拌された。次にMIBK(7.65L、Pharmco)が該反応器に加えられて、バッヂは15分間攪拌された。Aliquat(登録商標)336(334g、AlfaAesar)のアセトン(1.5L、SAFC)及びMIBK(1.5L、Pharmco)中の溶液が、該バッヂに窒素雰囲気下で100分かけて滴加された。これは、赤色の固体の微細なスラリーを生じた。さらに75分間の攪拌後、該スラリーは、5ミクロンのナイロンフィルター布と共に10インチのヌッヂを使用して濾過された。該混合物は、湿気汚染を避ける為に、濾過中N₂の陽圧下に保たれた。次に該固体は1/1のアセトン(SAFC)/MIBK(Pharmco)の混合物で洗われて(2×8.5L)、ケーキの上にN₂を適用して真空下で22時間乾燥された。これは、褐色固体としてBMX-001[117g、収率99%、HPLCにより89.4%(AUC)]を生じた。

20

30

【0124】

この例において、残存マンガンのレベルを低下させる為に、BMX-001は、BMX-001-PF₆に変換されて、次にBMX-001に戻された。この例は、Et₂O(有害)の代わりにBMX-001を沈殿させるための貯蔵媒としてMIBKを使用することを再び含み、nBu₄NClの代わりにAliquat(登録商標)336(登録商標)を使用して、ClアニオンをPF₆アニオンに交換した。

【実施例7】

【0125】

BMX-001-PF₆の合成

40

22Lの反応器にBMX-001-2-C1(110g)が、続いて水(8.8L、House RO水)が加えられた。NH₄PF₆(248g、SynQuest)の水(743mL、House RO水)中の溶液がバッヂに60分かけてゆっくり加えられた。生じた赤色のスラリーはさらに40分間攪拌されて、次に5ミクロンのナイロンフィルター布と共に10インチのヌッヂを使用して濾過された。固体は、水(2×1.0L、House RO水)で洗われて、次に該フィルター上で真空中に68時間乾燥された。これは、赤色固体としてBMX-001-PF₆[145g、HPLCにより92%、AUCにより89.1%(AUC)、3.7wt%水]を生じた。

【0126】

いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、この追加の沈殿が、BMX-0

50

0 1 に混入した遊離残存 Mn の量を低下させる為に役立つ。

【実施例 8】

【0 1 2 7】

B MX - 0 0 1 の合成

B MX - 0 0 1 - P F₆ (1 4 0 g) が 2 2 L の反応器に加えられた。アセトン (6 . 3 L 、 S A F C) が加えられて混合物は固体が溶解するまで攪拌された。次に M I B K (6 . 3 L 、 P h a r m c o) が該反応器に加えられて、バッヂは 1 5 分間攪拌された。A l i q u a t (登録商標) 3 3 6 (2 7 5 g 、 A l f a A e s a r) のアセトン (1 . 3 L) 及び M I B K (1 . 3 L 、 P h a r m c o) 中の溶液が、該バッヂに窒素雰囲気下で 9 0 分かけて滴加された。これは、赤色の固体の微細なスラリーを生じた。さらに 4 5 分攪拌の後、該スラリーは、5 ミクロンのナイロンフィルター布と共に 1 0 インチのヌッヂを使用して濾過された。該混合物は、湿気汚染を避ける為に、濾過中 N₂ の陽圧下に保たれた。次に該固体は 1 / 1 のアセトン (S A F C) / M I B K (P h a r m c o) の混合物 (2 × 7 . 0 L) で洗われて、ケークの上に N₂ を適用して真空下で 4 4 時間乾燥された。該 B MX - 0 0 1 固体は、ガラストレーに移されて、真空オーブンの内側で定常質量が到達されるまで乾燥された。注：該固体は、周囲温度で乾燥されて、N₂ のゆっくりした漏入を、該オーブン中に導入してヘッドスペースの溶媒蒸気を追い出すことを助けた。該真空オーブン内に 9 5 時間置いた後、定常質量が到達されるまで乾燥された。これは、褐色固体として B MX - 0 0 1 [9 6 . 7 g 、収率 1 0 0 % 、 H P L C により 8 9 . 9 % (A U C)] を生じた。

10

20

30

40

50

【0 1 2 8】

いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、この追加の沈殿工程は、 B MX - 0 0 1 と共に混入した遊離残存 Mn の量を低下させる為に役立つ。

【実施例 9】

【0 1 2 9】

下の記載は、先行された研究であり、金属系の、レドックス活性の治療用 Mn (I I I) メソ - テトラキス (N - n - プトキシエチルピリジル) ポルフィリン、MnTnBuO E - 2 - PyP⁵⁺ (B MX - 0 0 1) の調製を導き、これは現在、がん患者中の正常組織の放射線防護剤として第 I / I I 相の臨床試験中である。N 置換ピリジルポルフィリンは最も強いスーパーオキシドジスムターゼ (S O D) 模倣体の中にある Mn (I I I) 錫体のためのリガンドであり、従って合成は難しい。それらの設計を進歩させて、それによりそれらの物理的及び化学的性質及びバイオアベイラビリティ / 毒性プロファイルを改善する為に、アルコキシアルキル化反応により、酸素原子を N - アルキルピリジル鎖に入れることに対応する系統的研究が企てられた。対応するトシレートによるアルコキシアルキル化反応中に偶然起こる予想されない構造転位が、本明細書に示される。幅広い実験及びコンピューターによる手法が使用されて、ピリジル窒素の四級化に関する転位機構を解明し、該四級化は、単一生成物ではなく、種々の混合した N - アルコキシアルキル化及び N - アルキル化されたピリジルポルフィリンを導いた。該転位機構は、鎖長依存性の様式で、中間体のアルキルオキソニウムカチオンの形成を伴い、それは、その後、イン・シチュー (i n s i t u) の N - アルキル化に対する競合的 N - アルコキシアルキル化の異なる動力学及び熱力学を推進する。酸素原子に隣接する異なる長さのアルキルフラグメントの多数のアルコキシアルキルトシレートの使用は、本発明者らが、高純度の及び優れた治療的潜在能力のある単一の化合物の合成を生ずるアルキルフラグメントの集合を同定することを可能にした。

【0 1 3 0】

カチオン性 Mn (I I I) ポルフィリンは、酸化的ストレスの状態として一般的に記載される、乱れた細胞レドックス環境と関連する疾患を処置するのに最も有効な S O D 模倣体及びレドックス活性の実験的治療薬の中にある。N - アルキル置換されたピリジル - 又はイミダゾリル Mn ポルフィリンの中で、それらのオルト異性体がインビトロ及びインビボで最も研究された化合物である。これらは、Mn (I I I) メソ - テトラキス - (N -

エチルピリジニウム - 2 - イル) ポルフィリン ($MnTE-2-PyP^{5+}$, AEOL 10113, BMX-010)、 Mn (III) メソ - テトラキス - (N, N' - ジエチルイミダゾリウム - 2 - イル) ポルフィリン ($MnTDE-2-ImP^{5+}$, AEOL 10150)、 Mn (III) メソ - テトラキス - (N - n - ヘキシリルピリジニウム - 2 - イル) ポルフィリン ($MnTnHex-2-PyP^{5+}$)、及び、より最近、 Mn (III) メソ - テトラキス - (N - n - プトキシエチルピリジニウム - 2 - イル) ポルフィリン ($MnTnBuOEt-2-PyP^{5+}$, BMX-001) を含む(図1)。

【0131】

レドックス活性治療薬の開発は、強力なSOD模倣体の合成における進歩と並行した。 Mn (III) 2 - N - アルキルピリジルポルフィリンは、強いSOD模倣体として出現して、それらのいくつかはSOD酵素の活性に近づいた。 Mn Pの固有の酸化防止剤力価は物理化学的に制御されるが、それらの生物学的活性は、それらの毒性及びバイオアベイラビリティにも依存して、それは、今度は、要因、例えば、サイズ及び親油性に依存する。固有のSOD活性を制御することにおける Mn Pの最も重要な構造的特徴、化合物安定性、親油性、バイオアベイラビリティ、細胞内への局在化、及び薬物動態の理解が、他の関連する化合物の最適化への道を敷いた。

【0132】

Mn P系治療薬の最適化は、側鎖のピリジニウム部分の制御された改変により活発に探求されてきた。短いアルキル鎖の類似体、例えば、 $MnTE-2-PyP^{5+}$ は、低親油性及びそれ故脳組織に対する低有効性であり、そのことが中枢神経系障害の処置におけるその使用を制限する。それに拘わらず、一連の疾患モデルにおける短いアルキル鎖の誘導体 $MnTE-2-PyP^{5+}$ の好結果の前臨床プロファイルが、それをカナダにおける第I/I相臨床試験に進ませた。長いアルキル鎖の類似体、例えば、 $MnTnHex-2-PyP^{5+}$ が、そのエチル類似体よりも高いレベルで細胞に蓄積する。それでも、親油性N - アルキルピリジルポルフィリンの全身的投与は、それらの界面活性剤 / ミセル的性質と関連する毒性により妨げられている。長いアルキル側鎖によりもたらされる界面活性剤の特性を低下させる試みとして、アルキル鎖のCH₂基を酸素原子により置き換えてアルコキシアルキル類似体を得る戦略が構想された。それでも、そのような手法の実行は面倒であった。

【0133】

これらの研究を妨げた落とし穴、及び最終的に本発明者らを注目すべきSOD模倣体 - $MnTnBuOEt-2-PyP^{5+}$ の開発に導いた実験及びコンピューターによる研究が本明細書に記載されている(図1)。前臨床研究における $MnTnBuOEt-2-PyP^{5+}$ の注目に値する生物学的有効度及び安全な毒性プロファイル(例えば、ラットコメットアッセイ(rat Comet assay)における遺伝子毒性の欠如)が、臨床に向かうその追求を正当化した; 実際、 $MnTnBuOEt-2-PyP^{5+}$ は、現在、神経膠腫患者(NCT02655601)において正常脳の放射線防護剤として第I/I相臨床試験中であり、頭頸部がんの患者で唾液腺及び口腔粘膜の放射線防護に関する別の試行に間もなく入るであろう。さらに具体的には、酸素化された側鎖 Mn P、例えば、オルト、メタ、及びパラ Mn (III)N - ピリジルポルフィリンのメトキシアルキル(MOアルキル)誘導体(アルキル = Et, n - Bu, n - Pen、及びn - Hex)の開発を妨げる不純物が、メチル含有 Mn Pの予想外の形成に関係することが、本明細書で示される。汚染の程度は、メトキシアルキル鎖の長さと共に変化して、メチル-及びメトキシアルキル-含有種の分離は困難なので、いくつかのメトキシアルキル構造の使用を厳しく限定した。このことは、今度は、試料の生物学的試験に欠陥を生じさせる。全てのメトキシアルキル Mn P製剤を悩ませたこれらの不純物の性質及び起源を理解することが、親油性、無毒性 Mn Pに基づく治療の分野におけるこれから合成の努力を容易にするであろう。メチル化 / メトキシアルキル化の競合反応と関連する機構が、M06 - 2Xレベルにおける密度関数理論により研究されて、実験データと密接に相關した。ここで提供された全体的結果は、Fe(III)及び Mn (III)両方のポルフィリン、例えば、FP-1

10

20

30

40

50

5、MnTT EG - 2 - PyP⁵⁺、及びMnTMOE - 2 - PyP⁵⁺²⁵、²⁶に関する以前出版されたPEG及びメトキシアルキルデータの再評価を求める。

【0134】

材料及び方法

試薬。H₂T - 2 - PyP、H₂T - 3 - PyP及びH₂T - 4 - PyPは、Frontier Scientificから、2 - メトキシエチルトシレート(>98%)、4 - メトキシブタノール(>98%)、6 - プロモヘキサン - 1 - オール(>95%)は、TCI Americaから、5 - メトキシペンタノール(98%)はKarl Indusries Inc.から、塩化p - トルエンスルホニル(98%)は、lpha Aesarから、ピリジン(99%)及びテトラ - n - ブチル塩化アンモニウム水和物(98%)はAldrichから、MnCl₂ × 4H₂O(99.7%)及びヘキサンは、J.T. Bakerから、及びNH₄PF₆(純度99.99%)はGFS chemicalsから購入された。無水ジエチルエーテル及びアセトンはEMD chemicalsから、無水メタノール、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、EDTA及びKNO₃はMallinckrodtから、98%無水N,N-ジメチルホルムアミド(4 - モレキュラーシーブス上で保管)、プラスチック裏打ちシリカゲル TLCプレート(Z122777-25EA)はSigma-Aldrichから、及びシリカ(SilicaFlash(登録商標)G60、70~230メッシュ)はSilicycle(カナダ)からであった。6 - メトキシヘキサン - 1 - オール及びH₂TMOE - 2 - PyP⁴⁺は、以前記載されたように²⁶、²⁷調製された。全ての他の化学物質は受けとったまま使用された。
10
20

【0135】

4 - メトキシブチル、5 - メトキシペンチル、及び6 - メトキシヘキシルトシレート。合成は、前に記載されたように²⁸、²⁹実施された。簡単に説明すると、0.048モルの好適なメトキシアルコール(4 - メトキシブタノール: 5.00g; 5 - メトキシペンタノール: 5.67g; 6 - メトキシヘキサノール: 6.40g)を含有する50mLのCHCl₃溶液に、0で、ピリジン(7.763mL、0.096モル)が加えられ、続いて塩化p - トルエンスルホニル(13.73g、0.072モル)の50mLのCHCl₃溶液が滴加された。反応混合物は、0で2時間(4 - メトキシブタノール及び5 - メトキシペンタノールについて)又は4.5時間(6 - メトキシヘキサノールについて)攪拌された。H₂O(4 × 100mL)、2M HCl(4 × 100mL)、飽和NaHCO₃溶液(pH約6まで)及びH₂O(3 × 100mL)で抽出された後、有機相は無水Na₂SO₄で乾燥されて濾過された。該溶液は、ロータリーエバポレーターで蒸発されて、油性残渣は、フラッシュクロマトグラフィー(CombiFlash instrument、移動相 = Hex : EtOAc)により精製された。所望の生成物を含有していた分画が合わされてロータリーエバポレーターで蒸発されて無色の油を生じた。¹H、¹³C NMR、及びMSデータは、提案された構造と一致した。収率: 4 - メトキシブチルトシレート: 84.7%(10.50g); 5 - メトキシペンチルトシレート: 76.7%(10.03g); 6 - メトキシヘキシルトシレート: 90%(12.37g)。
30
40

【0136】

Mnポルフィリン。MnTMOE - X - PyPCl₅、MnTMOBu - X - PyPCl₅、MnTMOPen - X - PyPCl₅、及びMnTMOHEx - X - PyPCl₅(X = 2、3、又は4)を調製するためのH₂T - X - PyP(X = 2、3、又は4)のメトキシアルキル化及びその結果のMn金属化は、他の関連するアルキル系について前に記載されたように³⁰実施された。H₂T - X - PyP(X = 2、3、又は4)(20mg、0.032mmol)の無水DMF(2mL、105で15分間予め加熱された)中の溶液に、好適なトシレートが加えられた(2 - メトキシエチルトシレート、MeOEtOTS: 3.67g、0.016モル; 4 - メトキシブチルトシレート、MeOBuOTs: 4.18g、0.016モル; 5 - メトキシペンチルトシレート、MeOPenO
50

T s : 4 . 0 0 g、0 . 0 1 6 モル；6 - メトキシヘキシリ p - トシレート、M e O H e x O T s : 2 . 2 0 g、0 . 0 0 8 モル）。反応の進行は、T L Cにより、1 : 1 : 8 K N O₃ - 飽和H₂O : H₂O : アセトニトリルを移動相として使用して追跡された。反応混合物は、H₂O及びクロロホルムを含有する分液漏斗中に濾過されてクロロホルムで数回抽出された。塩化物塩の単離、M n C l₂を用いる金属化及び塩化物塩としてのM n ポルフィリンの単離は、M n (I I I) N - アルキルピリジルポルフィリンについて以前記載されたように^{3 0}実施された。生成物は、真空下に室温で乾燥された。単離された固体は、使用された出発原料のメトキシアルキルトシレート及びポルフィリンに従って「メトキシアルキル鎖 / ポルフィリン異性体」と標識された；短縮形はトシレート（すなわち、M e O E t、M e O B u、M e O P e n、M e O H e x）及びポルフィリン異性体（2 - P y、3 - P y、及び4 - P yは、オルト、メタ、及びパラN - ピリジルポルフィリン系を表す）の両方のそれぞれについて使用された。関連するM n T E - 2 - P y Pについて以前報告された^{3 1}ような、起こりそうな熱的脱アルキル化を避ける為に、高められた温度における固体の乾燥は試みられなかった。T L C及びE S I - M S分析が、固体は完全に四級化されるが、单一の化合物ではないことを示すことは注目に値しない（結果及び考察の節を参照されたい）。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 7 】

M n 錯体の分析。電気化学、エレクトロスプレーイオン化質量分析法（E S I - M S）、U V - 可視分光法及びS O D様活性が、以前記載されたように^{2 9}、^{3 2}実施された。全ての量子化学計算は、M 0 6 - 2 X / 6 - 3 1 1 + + G (2 d , p) // M 0 6 - 2 X / 6 - 3 1 + G (d) D F T レベルで^{3 3} ~ ^{3 8}、G a u s s i a n 0 9 ソフトウェア^{3 9}を使用して実施された。全ての頻度計算は、1 0 5 で実施されて、最小及び遷移状態をキャラクタライズする為に使用された。溶媒効果は、N , N - ジメチルホルムアミド（D M F）について、C P C M 連続体溶媒和モデル^{4 0}の使用が考慮に入れられた。反応体、遷移状態、及び生成物の自由エネルギーは、溶液中で最適化され^{4 0}及び標準の1モルL⁻¹濃度への気体の圧縮作業を含む理想ガス分配関数^{4 1}（又は遊離自由エネルギー^{4 2}）を含むよう補正された構造に対する理想のガス分配関数から得られた。D M F中におけるイオン対の形成に基づくクーロンの安定化工エネルギーも、各イオンを球と近似することにより最終結果に含まれて、ここで、その球の体積は該溶質の空洞の体積と同じとみなされた^{4 3}；該イオン対中におけるカチオンとアニオン間の距離は2個の球の半径の合計とした。

【 0 1 3 8 】

結果及び考察

M n (I I I) N - ピリジルポルフィリンのメトキシアルキルトシレートによる四級化は、競合するi n s i t u のメチル化により弱められる。酸素化されたアルキル側鎖の導入が、M n (I I I) N - アルキルピリジルポルフィリンの毒性を低下させる手段として探求された。本発明者らは、この合成戦略に関連する合成の弱点をここで説明する。該合成手法を理解することは、M n T n B u O E - 2 - P y P^{5 +}の開発が臨床へのその経路を敷くことに益した。N - ピリジルポルフィリンの3種全ての異性体のメトキシアルキル化は、好適な鎖長の4種のトシレート（すなわち、M e O E t O T s、M e O B u O T s、M e O P e n O T s、及びM e O H e x O T s）で実施されて、12種の製剤を数えた。該合成及び精製経路は、関係するアルキル誘導体の該合成及び精製経路から改良され、1 0 5 におけるD M F中のH₂T - X - P y P (X = 2 、 3 、 又は 4) の好適なトシレートとの反応とそれに続く室温における水性条件下のM n C l₂を用いる金属化を含めた。单一の化合物と思われる固体は単離されなかった（下を参照されたい）。

【 0 1 3 9 】

メトキシアルキル化反応は、T L Cによりモニターされた。該製剤のどれも单一のT L Cスポットを生じなかった。実際、T L Cプレートは、いくつかの製剤が少なくとも5種の殆ど均等に分布した生成物の混合物であることを示した。反応は、出発のポルフィリンが完全に消費されて、生じたスポット形成のプロファイルが時間と共に変化しなかったと

きに完結したとみなされた。2つ以上のTLCスポットの存在が、長いアルキル鎖（例えば、n-ヘキシル）を有するオルト異性体について、アトロブ異性体の混合物であるそれらの結果として共通しているが、单一のTLCスポットが、短いアルキル鎖（例えば、メチル及びエチル）を有するオルト異性体の場合に、ならびにアトロブ異性が予想されないメタ及びパラ異性体に対して、常に観察された。MnPの不完全な四級化の結果としての複数のTLCスポットの起源は、以下の証拠に基づいて除外された：(a) 延長された加熱時間及び追加量のメトキシアルキル化試薬は、該TLCプロファイルを変化させなかつた；(b) 単離された材料のUV-visスペクトルは、完全に四級化されたMnPに対して予想される領域で明確に定義されたSoretバンドによりキャラクタライズされた（部分的四級化があれば、Soretバンドをより高い波長に偏位させたはずである）；(c) 単離されたMnPのボルタモグラムは、対称的でありショルダーがなく、唯一のMnP種の存在（該TLC分析を考慮すれば、そうではない）、又は該試料が殆ど同一の金属が中心にあるMn(III)/Mn(II)の還元電位 $E_{1/2}$ を有する非常に近い関係の種の混合物を含有することのいずれかを示した。四級化の程度が変化する種の混合物ならば不都合な特徴のボルタモグラムを生じたはずで、それはどの該製剤でも観察されなかつた。ESI-MSスペクトルは、化合物の混合物に典型的な、及びTLCデータと一致する一組のピークを示した。ヘプタフルオロブチレートアニオン(HFBA⁻)が、他の場所で報告されたMnP断片化を排除する条件下で、ESI-MS分析のためのイオン対形成剤として使用された。全ての試料のESI-MSスペクトルが、2組のピークによりキャラクタライズされた（図2）。m/z 385~m/z 520の範囲の第1組は、イオン対が形成されたクラスター(MnP⁵⁺+2HFBA⁻)³⁺/3と規則的に関連する領域で起るが、それに対してm/z 685~890の第2組は、イオン対(MnP⁵⁺+3HFBA⁻)²⁺/2と関連する。完全に四級化されたメトキシアルキル種に対応する予想されたピークが各場合に観察されたが、これらのピークは、より低いm/z値及び時としてより大きい強度の他のピークにより常に伴われた。これらの系をキャラクタライズすることにおけるブレークスルーは、ESI-MS分析をTLC-SiO₂（飽和KNO₃（aq）：H₂O：CH₃CN、1：1：8v/v/v）による該試料の予備的分離と合わせることにより達成された。各TLCスポットが単離されて、各TLCスポットから回収されたMnPがESI-MSにより個々に分析された。典型的な場合として、「MeOBu/3-Py」材料のTLC分析は、4つのスポットを生じた。ESI-MS分析で4種のMnP⁵⁺-タイプの化合物の4つの明瞭なスペクトル特性が得られ、該(MnP⁵⁺+2HFBA⁻)³⁺/3のイオン対形成領域に対応するそのスペクトルの特徴が、図2に示される。図2中の各スペクトルは、最初に単離された試料のm/z 385~520領域に4ピークの1つを含有する；同じことが他のスペクトル領域についても真である（示していない）ことは注目するに値しない。図2における各化合物についてのESI-MSデータは、完全に四級化されたMnP⁵⁺種（2つのHFBA⁻アニオンとイオン対を形成している）と一致して、4から1に減少したメトキシアルキル部分の数及び対応して0から3に増加したメチル基の数の両方が、4に等しいピリジル部分における置換基の合計数を維持している。該試料におけるメチル基の数が多くなるほど、TLCのR_f値は小さくなり、そのことは、ピリジル側鎖の長さの減少に伴うMnP⁵⁺極性における増大（低下した親油性）についての以前のデータ^{11, 12, 30}と一致した。関連するオルト系「MeOBu/3-Py」（図2）において、m/z 386.2及びm/z 685.5における余分なピークは、疑いの余地なく全くメトキシブチル基を含有せず、その代わりに4メチル基を含有する完全にキャラクタライズされた化合物、すなわち、MnTM-3-PyP⁵⁺に対応する。同様なシナリオはMeOBu/2-Py系でも見られた。いくつかの単離された固体の元素分析及びC/N比は驚くべきことに優れていたことは注目に値しない。従って、元素分析に基づいて、該製剤のいくつかは单一の化合物からどのくらい離れているかについてのヒントはなかった。

【0140】

全てのMnP⁵⁺種は、側鎖のタイプがメチル及び/又はメトキシアルキルであるかに

10

20

30

40

50

関わらず、イオン化、イオン対形成、及びイオン抑制挙動に関して同様な特徴を共有するはずであることを考慮すると、E S I - M Sスペクトルにおけるピークの強度は、単離された混合物全体に対する各個々の種の寄与の粗い測定として使用された。所望のテトラメトキシアルキル化ポルフィリンの該12種の製剤の各々において、ピリジル基が、1、2、3、又は4個のメチル基により代わりに四級化されていた副生物に対する分布比が図3に描かれている。メトキシアルキル化の損傷で起こる全メチル化の程度が図4に提示されている。図2におけるE S I - M Sのデータは、視覚検査により定性的に判定された該TLCスポットの相対色強度と一致する。分布データ(図3)及びメトキシアルキル化に対するメチル化の程度の(図4)の検討は、メチル化の可能性及び程度は、使用されたポルフィリン異性体及びメトキシアルキルトシレートの両方の性質で変化することを示した。これらの系における一般的傾向がまとめられると以下のようである：(i) 望ましくないメチル化は、メタ又はパラ異性体系におけるよりもオルト異性体系においてより顕著である；(ii) メトキシアルキル化は、(メチル化と反対に) MeOEtOTS及びMeOHexOTSの使用により容易になるが、それに対してメチル化は、MeOBuOTS及びMeOPenOTSの使用で優勢になり、目標のテトラメトキシアルキル化MnPは最少になる；(iii) メチル化はMeOPenOTS系で優位を占め、「MeOPen/X-Py」(X = 2、3、又は4)の固体は、MnTM-X-PyP⁵⁺種(X = 2、3、又は4)で特に多い：該オルト系で試みられたメトキシベンチル化は、単離された混合物中における主要な化合物として、望ましくないMnTM-2-PyP⁵⁺を生じた。メチル化がメトキシアルキル化と競合することは明らかである。該反応混合物中におけるメチル基の供給源、及びこの競合に対する機構の理解は下で述べられる。

10

20

20

【0141】

機構の研究：メチル化と競合するメトキシアルキル化。*in situ*におけるメトキシアルキル基及びメチル基の両方の供給源としてのメトキシアルキルトシレートの役割が、実験及びコンピューターによるデータにより確認されて、それは、競合するメトキシ化及びメチル化反応の原因となる可能な1以上の機構を明らかにすることにいくらか役立った。

【0142】

100~105における純DMF中における長引いた加熱で、N-ピリジルポルフィリンは不变のままであり、このことは、メチル基の供給源が、出発ポルフィリンのバッチ中のいかなる不純物でも、*in situ*でDMF単独の熱分解により発生したいかなる化合物でもないことを示した。これは、対応するN-アルキルピリジルポルフィリンシリーズ(アルキル=Et、nBu、nHex、nHepなど)の調製において、メチル化が観察されたことがないという圧倒的なデータと一致する。該メチル化は、メトキシアルキルトシレートが存在する反応条件下におけるDMF分解に関与するいくつかの方法から生ずることができることが想定されることがある。メチル基の供給源としてDMFの関与を疑いの余地なく除外する為に、MeOBuOTSによるH₂T-2-PyPの四級化反応が重水素化DMF(d₆-DMF)で実施されて、単離された材料のE S I - M Sの生成物分布プロファイルが、非重水素化DMFを用いて観察されたプロファイルと同一であった。それに加えて、メチル化は起きたが、ピークの同位体偏位(メチル化が-C_D₃基の供給源としてd₆-DMFを有した場合に予想された)は観察されなかったので、このことがメトキシアルキルトシレートを、*in situ*におけるメチル化種の供給源として再確認した。

30

40

【0143】

メトキシアルキルトシレートが、¹H及び¹³C NMR分光法、TLC、E S I - M S及びG C / M Sにより徹底的に分析されて、メチル化の原因となることができる不純物は検出されなかった。このことが、メチル化種は、DMF中における*in situ*の何らかの熱的方法により発生することができるという仮説を支持した。これは、ポルフィリンと独立の経路を表す。それ故、メトキシアルキルトシレートの熱的安定性が、ポルフィリン四級化で使用された条件と同様な条件下で研究された。従って、メトキシアルキルト

50

シレートが、DMF中100で加熱されて、一方、転換は、TLC及びESI-MSによりモニターされた。7時間の加熱後、変化は、MeOEtOTs及びMeOHexOTsの場合には観察されなかった。反対に、MeOBuOTs及びMeOpenOTsの場合に新しい生成物が明確に形成された。粗材料のESI-MSスペクトルは、m/z 187にピークの存在を示したが、これは、反応混合物中におけるメチルトシレート(MeOTs)の存在と一致する。これらの材料の確実なMeOTs試料とのTLCの共溶離が、DMF中の100におけるMeOBuOTs及びMeOpenOTsの加熱におけるMeOTsの形成を確認した。それ故、in situにおけるMeOTsの形成は、N-ピリジルポルフィリンのメトキシアルキル化中に観察された競合するメチル化反応を説明することができた。

10

【0144】

メトキシアルキルトシレートMeOBuOTs及びMeOpenOTsは、予想されたように、MeOTsへの転換に対して温度が低いほどより安定であった。60~80範囲内の温度で、MeOTsは、MeOBuOTs及びMeOpenOTsをDMF中でそれぞれ45時間及び21時間加熱したときに検出された。この情報は、ポルフィリンのメトキシアルキル化自体の為にはあまり重要性はないが(MeOTsの蓄積、従ってメチル化を可能にすると思われるこれらの温度で、メトキシアルキル化は、通常のアルキル化と同様に、かなり遅いので)、MeOBuOTsがMeOpenOTsよりもMeOTsに転換されやすいことが確立される。in situでMeOTsを生ずるこの相対的傾向は、メチル化が、MeOBuOTs系と比較してMeOpenOTs系で支配的であるという事実と関連する(図3)。尚、MeOTsは、その長めのアルキル類似体、例えば、Et、nBu、nHeXなどよりも有意に速く反応する。

20

【0145】

図3に描かれたMnP種の分布は、2つの競合する反応：メトキシアルキル化及びメチル化の間のバランスから生ずることは明らかである。それに加えて、図4に示されたメチル化の程度は、種々の効果、例えば、四級化されていないピリジル基の有効性、in situで発生したメチル化剤の蓄積、及びメトキシアルキルトシレート及びメチル化剤の両方に対するピリジル基の相対反応性の組み合わせの結果である。3通りの可能な経路は、これらの系で観察された正味の転換を受け容れると考えられた(図5)。競合する全体的反応性の傾向のN-ピリジルポルフィリン異性体及びメトキシアルキルトシレート鎖の長さの両方に対する依存性についても明らかにする目的で、各経路についての機構及び反応プロファイルが、コンピューターにより研究された。N-ピリジルポルフィリンのピリジル部分は、図5中の遊離のピリジン環により表された。ピリジル基の代用としてのピリジンの使用は、N-ピリジルポルフィリン中の4つのピリジル基の各々が互いに独立に反応するという事実により正当化され；そのような単純化がより正確な計算を可能にする。

30

【0146】

経路A(図5)は、所望のメトキシアルキル化反応と関連する機構を描き、該機構はメトキシアルキルピリジニウムの対応するトシレート塩(生成物3a)を生ずる遷移状態(TS)_{2A}を通る通常のS_N2機構に従うことが示唆される。メチル化反応は、メチル化剤をin situで生ずるメトキシアルキルトシレートの転位を確かに含み、その為に、2つの補助経路(B及びC)が構想された：出発のメトキシアルキルトシレートが経路B及びCの両方における共通の中間体(3_{B,C})としてのメチルオキソニウムシクロアルカンのトシレート塩に転位する。この中間体は、次に、ピリジン(経路B)又はトシレート(経路C)のいずれかと直接反応しうる。経路Bは、トリアルキルオキソニウム塩により実施されたアルキル化についての先行文献があるので、このオキソニウム塩のメチル化の性質を試すものである。経路Cでは、メチルオキソニウムシクロアルカンのトシレート塩は転位して安定な生成物MeOTs及び対応する環状エーテル(生成物5c)をさらに生ずる。経路Cにおけるメチル化剤は、MeOTsであり、それは次にピリジンと反応してメチルピリジニウムのトシレート塩を生ずる。

40

50

【0147】

図5に描かれた機構に関する量子化学計算は、DFTレベルで、金属を含有しない種の熱化学、熱化学的動力学、及び非共有結合相互作用研究において優れた性能を示したM06-2X混成メタ一般化勾配近似汎関数を使用して実施された。6-311++G(2d,p)基準の設定で単一点計算が、6-31+G(d)基準の設定で最適化された幾何学的配置で実施された。予備的単一点計算も、より小さい6-311+G(d,p)基準の設定で実施された。2通りの基準設定で得られた結果の間に定性的な差はないが、2つの設定の結果の間に6kJモル⁻¹までの変化が観察された。全ての実験の反応は、DMF中105で実施されたので、全ての自由エネルギーのデータは、DMFについて、CP CM連続体溶媒とモデルを使用してこの温度で計算された。連続体溶媒とモデルの使用は、特定の溶質・溶媒相互作用（例えば、水素結合）が、該研究された系では予想されないので正当化される。それに加えて、CP CMモデルは、非水性溶液中における化合物の障壁の高さ及び反応エネルギーの研究において優れた性能を示している。反応体、遷移状態及び生成物の自由エネルギーは、図6に示される。これらの値は、1モルL⁻¹の標準状態の溶液相濃度に対する1気圧の標準状態の気相濃度から、溶質の移動に関連する圧縮作業の補正を含む。この効果は、反応又は反応物と生成物との間の分子性が変更される工程、例えば、1_A、2_B、_C、3_B、_C、4_B、5_B、4_C、5_C、及び6_C、7_C(=5_B)の工程に関連して、自由エネルギー変化の有意の低下(105で約10.8kJモル⁻¹だけ)を説明する。MeOEtOTSについて、圧縮仕事の効果は、2_B、_Cと2_Aとの間のエネルギー差の増大を導き、一方、MeOBuOTS及びMeOPENOTSについては、それはこのエネルギー差の減少を導くが、そのような減少は、2_A及び2_B、_Cのエネルギーの順序づけを逆に戻すには十分でない。それに反して、MeOHexOTSの場合に、そのような効果は、2_B、_C及び2_Aのエネルギーにおける逆転を引き起こす(図6)。3_A、3_B、_C、4_B及び5_Bにおけるようなイオン対の形成に基づくクーロンの安定化エネルギーは、約5kJモル⁻¹であったので；及びそのような補正是、自由エネルギー全体のプロファイルに対する影響が殆どなかった。

【0148】

経路B及びCは、遷移状態、中間体、又は生成物としてのオキサシクロアルカンの関与又は形成により特色付けられる。従って、MeOEtOTS、MeOBuOTS、MeOPENOTS、及びMeOHexOTSは、対応するヘテロシクロ環オキサシクロプロパン（オキシラン、エポキシド）、オキサシクロペンタン（オキソラン、テトラヒドロフラン）、オキサシクロヘキサン（オキサン、テトラヒドロピラン）、及びオキサシクロヘプタン（オキセパン）とそれぞれ関連する。図4は、N-ピリジルポルフィリンのメチル化が、異性体のタイプに関わらず、以下、MeOPENOTS > MeOBuOTS > MeOHexOTS > MeOEtOTSの順で容易であり、この反応性全体が、対応する複素環の安定性の傾向、テトラヒドロピラン（6員環）> テトラヒドロフラン（5員環）オキセパン（7員環）>> エポキシド（3員環）⁵¹とおおまかに相關するが、例外はMeOHexOTS系であり、それはMeOEtOTSの場合と同様なメチル化のレベルを示すことは注目に値しない（図4）；この見かけの不調和は後で扱われるであろう。MeOEtOTS系について、経路B又はCのいずれかによるメチル化は、不安定な3員環種の形成に依存して、直接メトキシアルキル化（経路A）は、(39kJ・モル⁻¹を超えることにより）他の経路よりもかなり有利であり（図6で、第1の遷移状態2_A及び2_B、_Cのエネルギーを比較されたい）、このことは、この場合に検証されたメチル化の非常に低いレベルと矛盾しない。MeOBuOTS及びMeOPENOTS系では、遷移状態2_B、_C及び2_Aのエネルギーにおける差（約6kJ・モル⁻¹の）は、MeOEtOTS系についての対応するエネルギー差より有意に小さいのにもかかわらず、5及び6員環の予備的構成と関連する第1のエネルギー障壁は、経路Aにおけるよりも、経路B及びCにおいて小さい（すなわち、2_B、_C < 2_A）。しかしながら、この比較的小さい差でさえ、後で論ずる他の効果と一緒にになって、これらの2つの系で得られるはるかにより高い程度のメチル化に寄与するのに十分高いと思われ（図3及び4）；エネルギーにおける差はお

10

20

30

40

50

よそ 2 R T に等しく、従って、アレニウスの方程式の指数因子に対するその寄与を考慮すれば、それは、該反応の速度定数における大きい効果をもたらす。別の点は、3員環種から5員環種へ、5員環種から6員環種へ、すなわち、MeOEtOTS系からMeOBuOTs系へ、MeOBuOTs系からMeOPenOTS系への、それぞれの中間性と関連する系から進むに伴う第1の工程(1→2)の最低活性化エネルギーにおける減少である。従って、MeOEtOTSからMeOBuOTs系に変化するとき、活性化エネルギーにおける約5kJ・モル⁻¹の減少が予測されるが、それに対してMeOBuOTsからMeOPenOTS系に変化するとき、活性化エネルギーはさらに約4kJ・モル⁻¹だけ減少する(図6)。

【0149】

10

該反応の速度の制御における別の特徴は、所与の原子が、増殖的なTSが形成されるように、所望の転換と関連する正しい原子に命中する確率である。例えば、TS_{2A}を形成するには、効果的な遷移状態_{2A}を生ずるに、反応を生じさせない他の原子との多くの非効率的な衝突という犠牲を払って、ピリジン環のN原子は、MeOアルキルOTs中のトシレート基と直接結合しているC原子に到達しなければならない(図5)。従って、そのような有利な遭遇及び効果的な衝突の確率は、トシレートの側鎖が長くなるにつれて減少する。それ故、そのような効果は、5及び6員環系、すなわち、MeOBuOTs及びMeOPenOTS系、それぞれのための遷移状態_{2A}により要求される系を構造的に構成する尤度におけるさらなる減少(障壁高さの影響は別にして)を導くはずであると予想され、それは、最終的にこのより長い側鎖を有するトシレートのための経路Aの効果的な尤度の減少といえられる。これらの特定のMeOBuOTsとMeOPenOTS系の間ににおけるそのような効果の大きさの差は、殆ど無視されうるはずであり、その理由は、それらは、側鎖中の6又は7個のコア原子のうち、それぞれ、ただ1個のC原子だけ異なるのみであるからである。このタイプの統計的効果は、分子内ヘテロシクロ環形成を含む遷移状態_{2B,C}(図5)の形成にも関連することが予想される。N本の単結合により形成される所与の鎖の回転異性体の数(最少)は3^Nである^{5,2}。本発明の場合に、Nは、ヘテロシクロ環中の単結合の数と一致するが、それは、これらの結合だけが閉環確率と関連するからである。所与の最小の集団は、ボルツマン分布によりそのエネルギーと結びつけられることができる。MeOBuOTsについては、最低のエネルギーの最小のものが、合計243通りの可能な配座異性体(N=5)のうちで、TS_{2B,C}の形成に対応する特定の5員環配座異性体の前駆体であると予想される。MeOBuOTs中の3及び4員環の前駆体に類似する配座異性体は、所望の反応を生ずるには非効率的であり(O原子は、内部の活性化されていないCH₂基に命中するであろう)、それに加えて、環の歪みの結果として^{5,1}、それらのエネルギーは、かなり高いはずである。従って、それらは、比較的多数の配座異性体に寄与するという事実にもかかわらず、それらのボルツマン集団は、小さいと予想される。それ故、それらの発生は、TS_{2B,C}の形成にとって殆ど無視しうる障壁を表すと仮定することが妥当である。同じことが、MeOPenOTSについて成り立ち、それは、_{2B,C}の望ましい前駆体は、729通りの可能な配座異性体(N=6)のうち6員環であり、非効率的な5、4及び3員環配座異性体のエネルギーは、それより高く、順に高くなる(5員<4員<3員環)からである。他方、2187通りの極小がある(N=7)MeOHexOTSの場合には、所望の反応は7員環の形成を含み、7員環は、その全ての可能な前駆体の環のうち、最低のエネルギー環ではない。従って、TS_{2B,C}の形成は、そのより低いエネルギー^{5,1}の帰結として、所望の効果的な7員環配座異性体の対応する集団より高いボルツマン集団を有する非効率的な6員の前駆体環配座異性体の発生を考慮すれば、困難である。全体として、MeOHexOTSの場合における正味の効果は、活性化の障壁の唯一の効果の帰結として予想されるものと比較して、TS_{2B,C}の形成を妨げることである。これらの合わされたエネルギーの及び配座の要因は、MeEtOTS系で見出されたレベルに近く、この系について実験的に観察されたメチル化の低レベル(図4)の説明になる。次に、統計的な及びエネルギー障壁の効果の正味の結果が、MeOHexOTSにおける効果的なTS_{2B,C}

20

30

40

50

_c の形成を、MeOEtOTS の場合と同じく不利にすることが示唆される。

【0150】

図 6 は、生成物 _{3A} の形成が、MeOEtOTS 及び MeOHexOTS の両方に向かう _{5B} よりも熱力学的に有利である、すなわち、メトキシアルキル化経路がメチル化経路より有利であることを表す。しかしながら、MeOEtOTS について生成物と反応体との間のエネルギー差が約 50 kJ・モル⁻¹ であるのに対して、MeOHexOTS についてこの差はただの約 1 kJ・モル⁻¹ である。従って、これらの 2 つの系について、熱力学的効果は MeOHexOTS については非常に小さいが、経路 A (メトキシアルキル化) は、反応速度論的に、ならびに熱力学的に、経路 B 及び C より有利である。他方、MeOBuOTS 及び MeOPenOTS については、_{5B} の形成は、_{3A} の形成よりも、約 23 及び約 37 kJ・モル⁻¹ だけ、それぞれ熱力学的に有利である。それ故、MeOBuTS 及び MeOPenOTS について、経路 B 及び C (メチル化反応に至る) は、反応速度論的及び熱力学的の両方で経路 A より有利である。

【0151】

MeOEtOTS について、遷移状態 _{4B} と _{4C} との間の相対安定性は、副次的な重要事項であるように思われ、その理由は、_{2A} の自由エネルギーが _{2B}, _C のそれよりも有意に低いので(図 6)、経路 B 及び C が、_{2B}, _C の形成に関して、すでに第 1 の工程で回避されているからである。逆に、MeOHexOTS について遷移状態 _{4B} と _{4C} の間の相対安定性(図 6) が、_{5B} の形成を妨げることを助長し得、それは、実験的に観察される低いメチル化の収率と矛盾しない(図 4)。そのような差(約 12.8 kJ・モル⁻¹) が比較的大きいという事実にもかかわらず、生成物 _{5C} の形成は、無視できないと思われ、従って、メチル化されたピリジニウム種 _{5B} の収率におけるさらなる減少を惹起する。メチル化生成物 _{5C} の比較的高い量の形成は、TS _{4C} の形成は、その速度がトシレートの濃度に依存する 2 分子反応を含むので、実験条件下で使用された大過剰の MeO アルキル OTs により説明されうる。逆に、TS _{4B} から _{5B} が形成される速度は、MeO アルキル OTs の濃度と無関係である。それに加えて、_{5C} の形成は、単独で、DMF 中において 105 で加熱された MeO アルキル OTs が、実験でメチル化剤 MeOTs を生ずることが示されたという事実によっても正当化される。MeOBuOTS 及び MeOPenOTS 系のためのメチル化経路の MeOHexOTS と比較した優越は、_{3A} 及び _{5B} のはるかに大きい熱力学的相対安定性(及び前に言及された MeOHexOTS に対する他の効果)と一緒になった _{4C} に対する TS _{4B} の相対安定性における約 2.2 kJ・モル⁻¹ のさらなら増大から生じうる。

【0152】

経路 B 及び C は、共通のメチルオキソニウム塩を中間体として通って進む。該メチルオキソニウム塩とそのトシレート対イオンとの、又はピリジン(又は N - ピリジルポルフィリンのピリジル部分)との反応は、経路 C 又は経路 B のそれぞれの結果として、全体を通したメチル化を特徴づけるのに重要な工程を表す。各メチルオキソニウムカチオンの形成は、該カチオンに近接したトシレートアニオンの同時に生ずる形成をもたらす。適時の様式におけるピリジン(又は N - ピリジルポルフィリン)のメチルオキソニウムカチオンへの接近は、それが、ピリジン部分の、溶液の大部分からメチルオキソニウムカチオン中間体への効果的な拡散に依存することを考慮すれば、必ずしも認められない。それ故、このカチオンとトシレートとの反応は、最終的にメチル化(経路 C)を促進する安定なメチル化剤 MeOTs を生じて、メチル部分がオキソニウムカチオン中間体からピリジン又は N - ピリジルポルフィリンに直接移動することによって起こるはずである。

【0153】

N - ピリジルポルフィリンのメチル化反応に対するメトキシアルキル化を説明する経路 A、B、及び C により提案された機構の間の妥協のバランスは、特に、種々の系におけるポルフィリン異性体の完全四級化の為に必要な反応時間に関連して分析された場合に、図 2、3 及び 4 に描かれた実験データと一致する。一般的に、2 - メトキシエチル及び 6 - メトキシヘキシル鎖による N - ピリジルポルフィリンのメトキシアルキル化反応の完結に

10

20

30

40

50

必要な時間は、同等の鎖長の対応するアルキル類似体で観察された反応と同様であった。完全に四級化されたMnP混合物を生ずる、MeOBuOTs及びMeOOpenOTsを用いる該反応は、著しく遅い。例えば、MeOEtOTs及びMeOHexOTsとのオルトN-ピリジルポルフィリンの反応は、予想されたように、約24時間続いたが、それに対してMeOBuOTs及びMeOOpenOTsを用いる完全四級化は、4時間という顕著に短い時間枠で達成された。これらの短縮された反応時間は、より高いレベルのメチル化される種と関連しており、それは、メトキシアルキル化に利用できなくて、はるかに急速に支配的にメチル化されたが、完全に四級化された生成物を生ずるピリジルと思われる。N-ピリジルポルフィリンのピリジル基とトシレートの活性化されたCH₂基との間の効果的な衝突は、側鎖が長くなるにつれて統計的に起こりにくくなり、それは、正常な状態下では、より長い側鎖トシレートにとっては、より遅い反応で生ずるべきことである³⁰。逆に、メチル化は、メチル化剤が利用可能であれば、効果的な衝突がより起こりやすいのでかなり速い。従って、MeOBuOTs及びMeOOpenOTsにおけるように、メトキシアルキルトシレートが転位しやすければ、遅いメトキシアルキル化は、側鎖の再構成が起こる時間を可能にして、in situで生じたメチル化剤が、メトキシアルキル化によって、メチル化を容易にするのに十分なレベルに蓄積することを可能にする。そのような反応の傾向は、図3及び4に示されたメチル化のプロファイルを生ずる。全体的構図は、N-ピリジルポルフィリンが、これらのメトキシアルキルトシレート系におけるin situのメチル化剤の形成の為に、いくらか珍しい捕捉試薬及び高価なセンサーとして作用していることを示すことは注目に値しない。

10

20

30

【0154】

MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺。メトキシアルキルトシレート系の研究は、ブトキシエチル側鎖を有するMn(III)2-N-ピリジルポルフィリン誘導体、MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺(BMX-001)の合成が成功するための道ならしをした(図1)。この化合物は、現在、米国で第I/I相の臨床試験中である。この化合物の設計は、アルコキシエチルトシレート中のスルホナト基に近い方の酸素原子の位置が、メトキシエチルトシレート系に対する類推により、トシレートの転位を不利にして、従って、アルキル化に対してアルコキシエチル化を有利にするという事実を探求した。実際、MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺の合成は、競合するブチル化反応の徵候がなく達成された⁴⁴。ブトキシエチルトシレート系について、競合する経路A、B、及びCに関するDFT計算は、nBuOEtOTsに基づくn-ブチル化が、MeOEtOTsに基づくメチル化よりほんの僅かに不利であることを除いて、MeOEtOTs系の場合と非常に似たエネルギープロファイルを生じた(図7)。酸素原子を2個の炭素だけスルホナト基から離して保つことにより、経路B及びCにおける中間体としての3員環の形成は非常に不利であり、所望のブトキシエチル化反応(経路A)がMnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺に至る主要な経路である。MeOEtOTs及びnBuOEtOTsの全体的プロファイルは、従って、実験の反応性の傾向とよく一致する。

40

【0155】

MeOOpenOTs及びnBuOEtOTsは、同一の鎖長の異性体であるが、鎖内の酸素原子の相対位置が、これらの2種の化合物を非常に相反する傾向の反応性にして: MeOOpenOTsは極端に転位しやすく、対応するメチル化経路(経路B及び/又はCを通る)を有利にして、一方、nBuOEtOTsは、それ自体で反応して、ブトキシエチル化生成物を有利にする(経路A)ことは注目に値しない。

50

【0156】

反応性パターンに対するトシレートの影響は別にして、酸素原子の相対位置も、生じたMnP複合体の親油性を制御すること及び特徴づけることに最も重要である。該酸素原子が曝露される(側鎖の末端で)系の溶媒和の程度は、該鎖内に深く埋め込まれた酸素原子に対するものと大きく異なる。メトキシヘキシリル誘導体は比較的親水性であるにもかかわらず、ブトキシエチル類似体、MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺は親油性であるばかりでなく、低い界面活性の特性及び低毒性も示す。4個のカチオン窒素で、予想される高い

50

Mn(III) / Mn(II)還元電位($E_{1/2}$)及び高いSOD様活性が示された。

【0157】

MnTMOE-2-PyP⁵⁺及びMnTT EG-2-PyP⁵⁺製剤の純度/同一性の再評価。酸素を有するp-トルエンスルホネートによる四級化の機構を理解することは、本発明者らが、SOD模倣体の構造を設計及び最適化することだけでなく、本発明者らにより報告された他のSOD模倣体及びペルオキシナイトライト除去剤、すなわち、MnTMOE-2-PyP⁵⁺及びMnのPEG化されたポルフィリン(MnTT EG-2-PyP⁵⁺)の製剤中の主生成物及び副生物を再検討して正確に同定すること、及び他の研究者により調製されたFePEG化された類似体、FP-15の組成を推測することを可能にした。本発明者らは、MnTMOE-2-PyP⁵⁺及びMnTT EG-2-PyP⁵⁺の効力をインビボで(Ecoliの研究における以外に)試験していないが、FP-15は種々の動物モデルで使用された。本発明者らが、MnTMOE-2-PyP⁵⁺及びMnTT EG-2-PyP⁵⁺の本発明者らの製剤の同一性及び純度を最初に報告した時点で、本発明者らは、分析対象の断片化を防止するESI-MS条件を未だ確立していなかった。従って本発明者らは、次に、質量スペクトル中の複数のピークを、単離された材料中におけるMnPの汚染物質の同定を妨げたESI-MSイオン化室における断片化及び損失に帰属させた²⁵、²⁶。ヘプタフルオロ口酪酸をイオン対形成及びMnP断片化の防止を可能にするESI-MS添加剤として使用して、以前MnTMOE-2-PyP⁵⁺試料と呼ばれた状況が現在の研究で解明された:図6は、単離された製剤が、実は、完全に四級化されたMnPの混合物であり、その中で、目標のMnTMOE-2-PyP⁵⁺化合物量は約70%であり、残余の約30%は1つ又は2つのメトキシエチル部分がメチル基により置き換えられたMnP⁵⁺種に関する事を示す(図6)。

10

20

30

【0158】

MnのPEG化された化合物の再検討されたESI-MS分析は、妥当な数の副生物;金属中心としてMnの代わりにFeを有することによってのみMnTT EG-2-PyP⁵⁺と異なるFP-15は、類似のポルフィリン系の不純物/副生物を同様に含有することを明らかにした。四級化中における異なる長さのサイクルの形成に基づいて、MnTT EG-2-PyP⁵⁺の製剤は、関心のある化合物だけでなく、アルキル及びアルコキシアルキルピリジル置換基が異なる種も含有する(表1)。全ての副生物は、SOD活性であるに違いないが(カチオン性のポルフィリンの為に考案された構造-活性の関係を考慮すれば)、それらは大きく異なる親油性を、それ故、バイオアベイラビリティを有すると思われ、それは、それらのインビボにおける効力にかなり影響するはずである。

【0159】

【表1】

表1. MnTTEG-2-PyP⁵⁺についてのエレクトロスプレーイオン化質量分析データ

MnTTEG-2-PyP ⁵⁺ 種	m/z	
		[実測値(計算値)]
(4PEG + HFBA ⁻) ⁴⁺ /4	368.4 (368.1)	
(1PEG/3Me + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	430.2 (429.8)	
(1PEG/2Me/1MeOEt + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	445.0 (444.4)	10
(2PEG/2Me + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	473.9 (473.8)	
(2PEG/1Me/1MeOEt + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	488.9 (488.5)	
(3PEG/1Me + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	518.0 (517.8)	
(3PEG/1MeOEt + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	533.0 (532.5)	20
(4PEG + 2HFBA ⁻) ³⁺ /3	562.3 (561.8)	
(4PEG + 3HFBA ⁻) ³⁺ /2	949.7 (549.0)	

1 : 1 v / v アセトニトリル : H₂O (0.01 v / v % ヘプタフルオロ酸 (HFB
A) を含有する) の混合物中におけるMnTTEG-2-PyP⁵⁺ の ~ 1 μM の溶液、
20 V コーン電圧

【0160】

アルコキシアルキルトシレートを有するこれらのオルト、メタ、パラ Mn (III) N - ピリジルポルフィリンの系統的評価が企てられて、該研究は、どのタイプの酸素を有する類似体が、生物学的要求と適合性を有する純度で合成されることができるかを示した。MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺ が頭角を現して、放射線防護剤として現在、臨床試験に入っている。

【0161】

本明細書で報告された研究は、N - メトキシアルキルピリジルポルフィリン中のN - メチル化されたピリジル種が、p - トルエンスルホネート、溶媒、又は出発の非アルキル化されたポルフィリン中の不純物からよりも、むしろ予想されない転位機構から生ずることを示す。オルト及びパラ N - メトキシアルキルピリジルポルフィリンの合成と同様に、4 - メトキシブチル及び5 - メトキシペンチル置換基で完全に四級化された適度に純粋な (> 95 %) メタ N - ピリジルポルフィリンを調製する可能性は放棄された。ポルフィリンピリジルのN - アルコキシアルキル誘導体化の機構に関する研究は、MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺ の合成を導き、小さい3員環の形成と関連する不安定性が、ブトキシエチルトシレート側鎖の転位及びその結果の望ましくない副生物形成の尤度を最小化したことを証明している。該化合物は、類似のオルト Mn P⁵⁺ の強力なレドックスの性質を保持しており、予想されるように、類似のアルキル鎖のミセルの性質を乱す酸素原子に基づく毒性は4 ~ 5倍弱い。ヘキサオキシエチル類似体、MnTnHexOEt-2-PyP⁵⁺ の合成における以前の成功も、MnTnBuOEt-2-PyP⁵⁺ の純度と同じ高純度の化合物の単離を導く四級化中における不利な3員環形成によって説明される。本明細書で得られた知識は、望ましくないアルキル化された生成物を導きうる競合するトシレートの転位及び望ましくない種の形成を最小化することが可能なピリジル基に近い酸素原子を有

10

20

20

30

40

50

するN-アルコキシアルキルピリジルポルフィリンを合成する為に測り知れぬほど貴重である。従って、本明細書に記載された研究は、MnTnBuOE-2-PyP⁵⁺の設計、及び他の関係する化合物がレドックス活性治療薬として見込みのない混合物を生ずるにもかかわらず、何故この化合物が高収率/純度における調製に実際に適するかに関する理解の両方を導いた。

【実施例10】

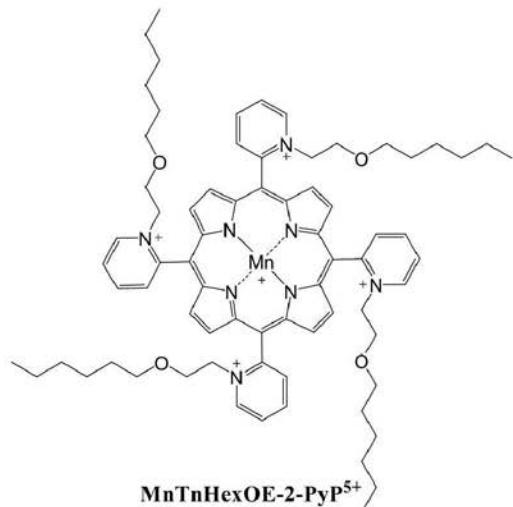
【0162】

H₂TnHexOE-2-PyP⁴⁺及びMnTnHexOE-2-PyP⁵⁺の合成

【0163】

【化32】

10



20

【0164】

H₂TnHexOE-2-PyPCl₄、メソ-テトラキス(N-(2'-n-ヘキサオキシエチル)ピリジニウム-2-イル)ポルフィリンテトラクロリド：H₂T-2-PyP(70mg、0.113mmol)が、予め加熱された4mLのDMF中に約5分間115℃で溶解されて、8.5gの2-n-ヘキサオキシエチルp-トルエンスルホネート(0.028モル)が加えられた。N-四級化の進行は、シリカゲルプレート上の薄層クロマトグラフィー(TLC)により、アセトニトリル：KNO₃(飽和)：水=8:1:1を移動相として使用して追跡された。メタノール/クロロホルム(1/4)溶媒系も該反応の進行をモニターする為に使用された。該反応は、48時間以内に完結された。ポルフィリンは、該反応混合物からジエチルエーテルにより沈殿させられて濾過され、ジエチルエーテル(5×30mL)で洗浄された。次にポルフィリントシレートは、100mLの熱水に溶解されて、NH₄PF₆の飽和水性溶液でPF₆⁻塩として沈殿させられた。該沈殿物はジエチルエーテルで徹底的に洗浄された。乾燥された沈殿物は、次に、アセトンに溶解されて、溶液は濾過され、それからポルフィリンが、メチル-トリ-n-オクチルアンモニウムクロリドの飽和アセトン溶液で、塩化物塩として沈殿した。該沈殿物は、アセトンで洗われて水に溶解された。二重沈殿がさらに1回繰り返されて最高の純度の調製を確実にした。ポルフィリンは真空オーブン中でC1⁻塩の形態で乾燥された。元素分析：H₂TnHexOE-2-PyPCl₄·8H₂O：元素分析：C₇₂H₁₁₀C₁₄N₈O₁₂の計算値：H、7.8；C、60.84；N、7.88%。実測値：H、7.72；C、60.56；N、7.92%。264.4(4.38)、419.4(5.35)、513.5(4.27)、545.5(3.64)、586.4(3.86)、640(3.43)。エレクトロスプレーイオン化質量分析(ESI-MS)データ、化学種[m/z、実測値(計算値)]：[H₂P⁴⁺+HFBA⁻]³⁺/3[449.4(449.2)]、[H₂P⁴⁺+2HFBA⁻]²⁺/2[780.2(780.4)]、[H₂P]⁴⁺/4283.6(283.7)[H₂P⁴⁺-H^{+]】³⁺/337}

30

40

50

8 . 1 (3 7 7 . 9) [H₂P⁴⁺ - H⁺ + HFBA⁻]²⁺ / 2 6 7 3 . 3 (6 7 3 . 4)、[H₂P⁴⁺ + H⁺ + 3HFBA⁻]²⁺ / 2 8 8 7 . 0 (8 8 7 . 3)。TLC 保持係数、R_f (シリカゲル TLC プレート上でアセトニトリル : KNO₃ (飽和) : 水 = 8 : 1 : 1 を移動相として使用) 0 . 5 3 。

【0165】

MnTnHexOЕ - 2 - PyPCl₅、Mn(III)メソ - テトラキス(N-(2'-n-ヘキサオキシエチル)ピリジニウム - 2 - イル)ポルフィリンペントクロリド : 80 mL の H₂TnHexOЕ - 2 - PyPCl₄ の水性溶液 (100 mg, 0 . 0 7 8 mmol) の pH が、10 . 9 に調整されて、20 倍過剰の MnCl₂ (310 mg, 1 . 5 5 mmol) が、攪拌されながら、25 で 2 . 5 時間金属化が完了するまで該溶液に加えられた。金属化の進行は、シリカゲル TLC プレート上でアセトニトリル : KNO₃ (飽和) : 水 = 8 : 1 : 1 を移動相として使用して追跡された。溶液の pH は、定期的に 7 . 2 に調整された。それに加えて、金属化の進行は、約 350 nm の UV 光下のポルフィリンリガンドの蛍光の消失としてモニターされた。ポルフィリン溶液は、最初粗い濾紙を通して、次に細かい濾紙を通して濾過された。Mn ポルフィリンは、PF₆⁻ 塩として NH₄PF₆ の飽和水性溶液で沈殿させられた。該沈殿物は、ジエチルエーテルで徹底的に洗浄された。次に乾燥された沈殿物は、アセトンに溶解され濾過されて、メチル - トリ - n - オクチルアンモニウムクロリドの飽和アセトン溶液で塩化物塩として沈殿させられた。該沈殿物は、アセトンで洗われて水に溶解された。該二重沈殿は、さらに 1 回繰り返されて最高純度のポルフィリンを確実にして、遊離のマンガン種の除去を完全にした。

元素分析 : MnTnHexOЕ - 2 - PyPCl₅ · 8 . 5 H₂O : 元素分析 : C₆₄H₉₄C₁₅MnN₈O₉ の計算値 : H、7 . 2 3 ; C、56 . 9 3 ; N、7 . 3 8 ; Cl、11 . 6 7 %。実測値 : H、7 . 0 5 ; C、56 . 5 8 ; N、7 . 6 8 ; Cl、11 . 2 8 %。UV 可視光、_{m a x} nm (log) : 212 . 5 (4 . 7 2)、261 . 7 (4 . 5 6)、365 . 4 (4 . 7 4)、411 . 4 (4 . 3 9)、455 . 5 (5 . 2 6)、561 . 1 (4 . 1 6)、786 . 5 (3 . 3 8)。エレクトロスプレーイオン化質量分析 (ESI - MS) データ、化学種 [m/z、実測値 (計算値)] : [MnP⁵⁺ + HFBA⁻]⁴⁺ / 4 [350 . 2 (350 . 2)]、[MnP⁵⁺ + 2HFBA⁻]³⁺ / 3 [537 . 7 (537 . 9)]、[MnP⁴⁺ + 3HFBA⁻]²⁺ / 2 [913 . 0 (913 . 3)]。TLC 保持係数、R_f (シリカゲル TLC プレート上でアセトニトリル : KNO₃ (飽和) : 水 = 8 : 1 : 1 を移動相として使用) 0 . 5 0 。

【0166】

比較例

B MX - 0 0 1 の先行技術による合成

Z. Rajic et al., Free Radical Biology & Medicine 53, 1828-1834 (2012) は、その中の 1830 頁、第 1 欄に、MnTnBuOЕ - 2 - PyP⁵⁺ の先行合成を記載している。

【0167】

本発明の発明者らは、Z. Rajic らに報告された手順が、多量の汚染物質、例えば、遊離マンガン及び / 又は別の形態のピリジルポルフィリンが、実質的に限定された、又は制御された本明細書に記載された式 I の化合物の組成物を提供しないことを発見した。例えば、上で記載された別の形態のピリジルポルフィリンの発生を避ける為に、金属化中の pH 範囲は、厳密に制御されるべきであることが、今回見出された。さらに、Z. Rajic らに記載された手順は、H₂T - 2 - PyP の BMX - 0 0 1 - 2 への変換を最大にして、105 における長時間の加熱中における不純物の形成を最少にする為に、溶媒 (DMF)、BMX - 0 0 1 - 1 の等価物、及び Oct₃N の等価物の体積を最適化する必要を認識していない。さらに、先行の手順は、水を用いる凝集剤からの所望の生成物の沈殿、抽出による BMX - 0 0 1 - 2 - OTs の単離、及び該生成物が水性相と有機相の両方に分配する場合に問題となる、特により大量のそれらが生成されている場合の水性後処理を回避することに役立つ、BMX - 0 0 1 - 2 - PF₆ への直接変換において凝集剤

10

20

30

40

50

を含む必要性を認識していない。さらに、Z. Rajicらに記載された手順は、初期材料中、すなわち2-ブトキシエタノール中、及び中間生成物中、すなわち、その後の工程における不純物レベルを増大させる極端に反応性の試薬の形成をもたらしうるBMX-001-1中における不純物のプロファイルの重要性を認識していない。

【0168】

前述のことは本発明の例示であり、本発明を限定すると解釈されるべきでない。本発明は、添付の特許請求の範囲により、その中に含まれるべき請求項の等価物と共に規定される。

【図1】

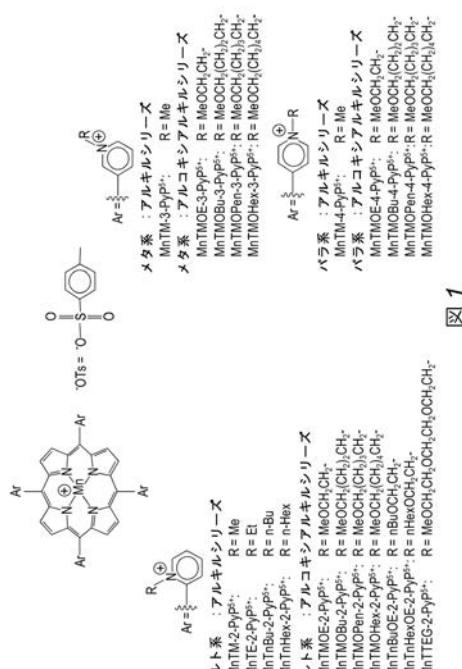


図1

【図2】

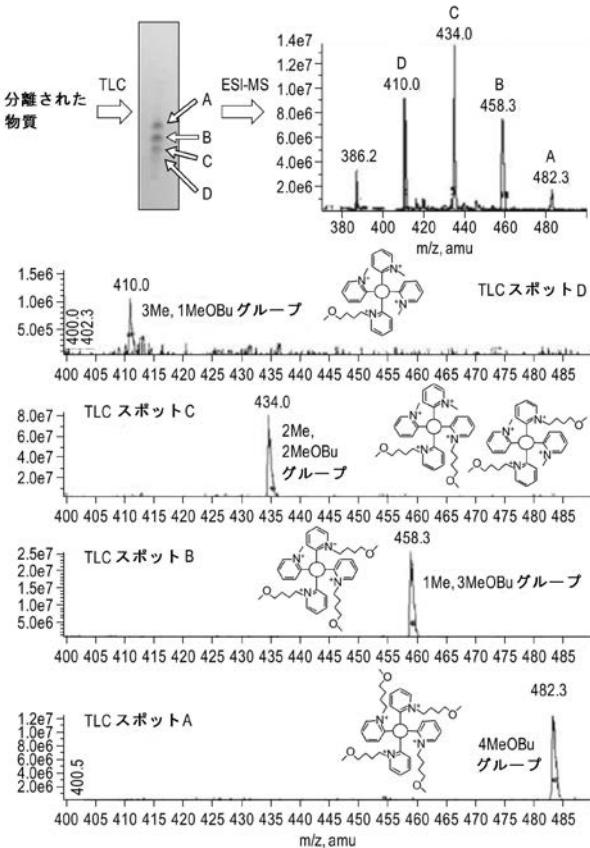
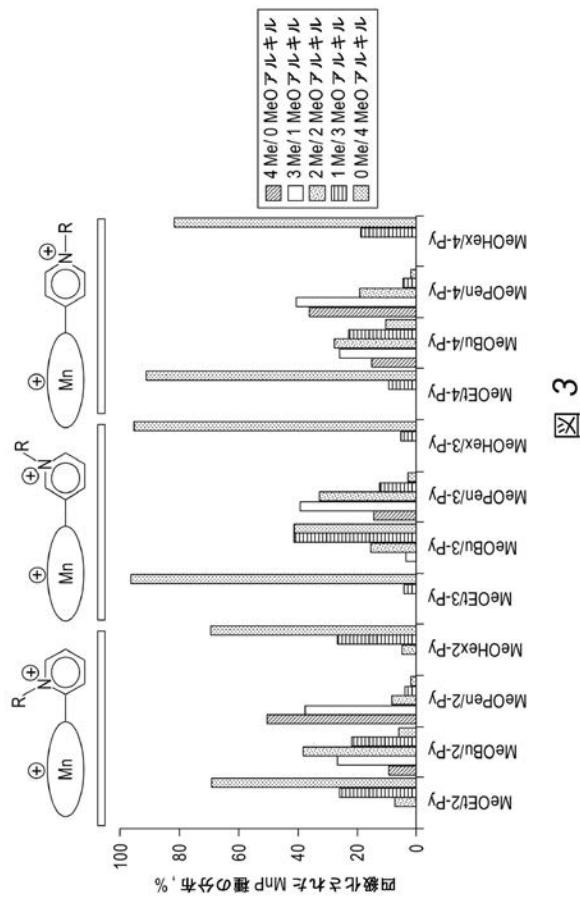
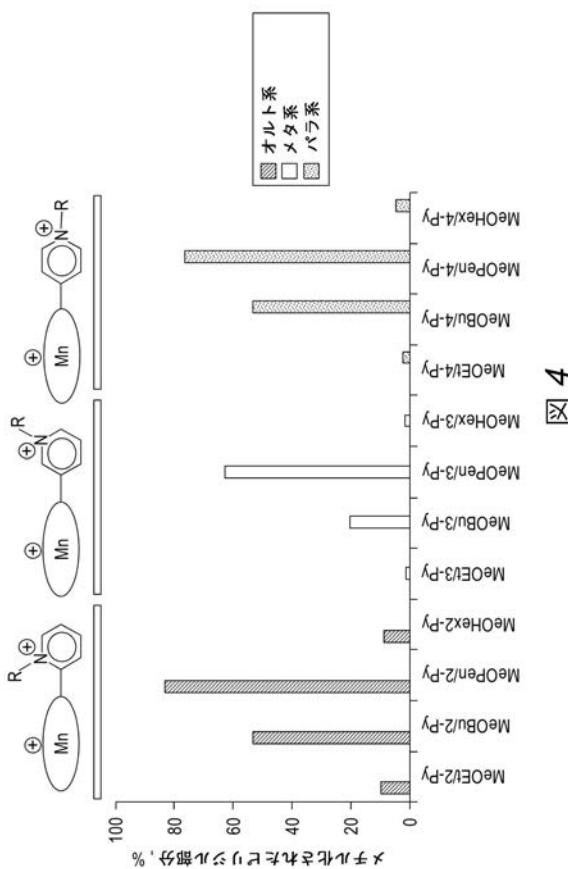


図2

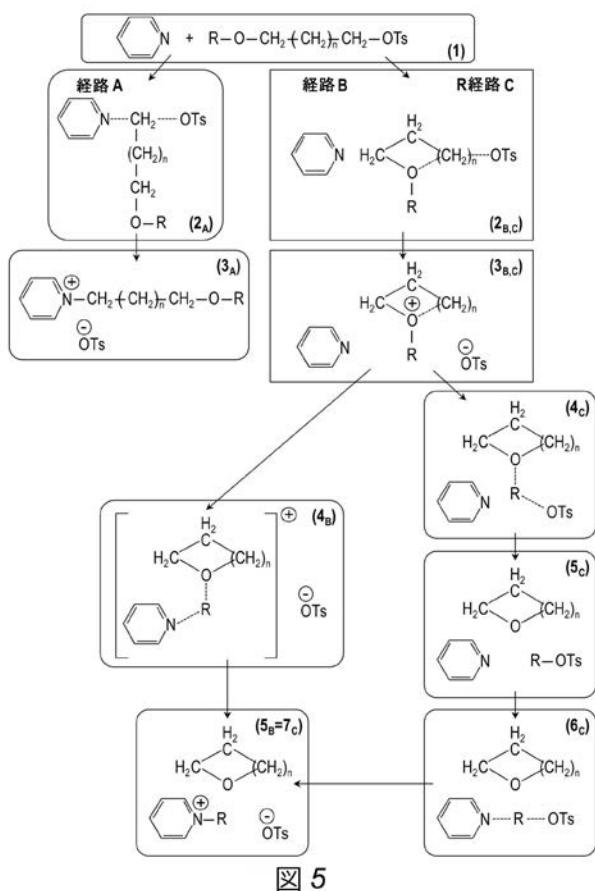
【図3】



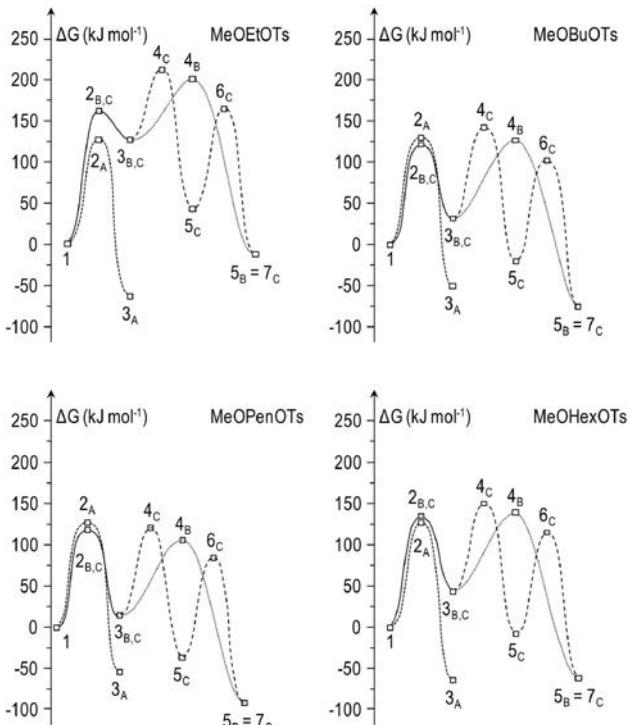
【図4】



【図5】



【図6】



【図6】

【図7】

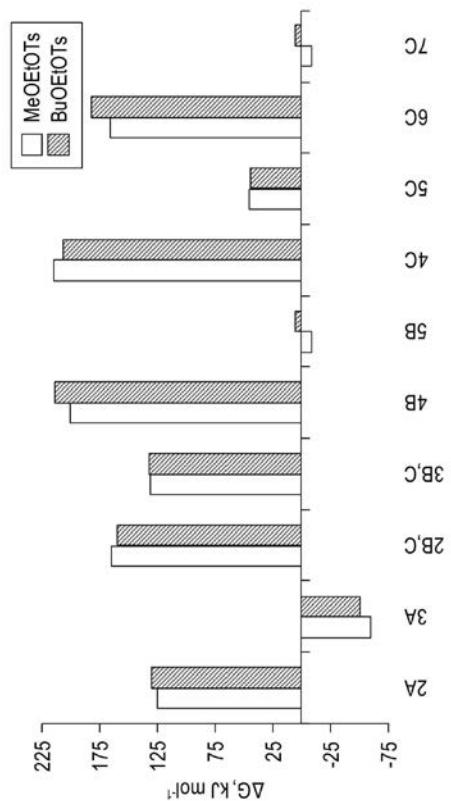


図7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/67263
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07B 47/00, C07D 487/22 (2018.01) CPC - C07D 487/04, C07D 487/22, C07D 403/06		
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) <i>See Search History Document</i>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <i>See Search History Document</i>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <i>See Search History Document</i>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tovmasyan et al. "Rational Design of Superoxide Dismutase (SOD) Mimics: The Evaluation of the Therapeutic Potential of New Caltonic Mn Porphyrins with Linear and Cyclic Substituents" Inorganic Chemistry. 21 October 2014 (21.10.2014) vol 53, pg. 11467-11483; pg. 11470, figure 3, pg. 11470, left col, para 2-3, right col, para 1-3	7-9, 23-25 ----- 1-3, 17-19
X	US 2016/324868 A1 (DUKE UNIVERSITY) 10 November 2016 (10.11.2016); para [0082]-[0084]	11-13, 26-28
Y	US 9,289,434 B2 (Aeclis Sciences, Inc.) 22 March 2016 (22.03.2016); col 12, ln 40-50	1-3, 17-19
A	US 2011/0275606 A1 (Batinic-Haberle et al.) 10 November 2011 (10.11.2011); entire document	1-3, 7-9, 11-13, 17-19, 23-28
A	US 7,485,721 B2 (Batinic-Haberle et al.) 03 February 2009 (03.02.2009); entire document	1-3, 7-9, 11-13, 17-19, 23-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 13 February 2018	Date of mailing of the international search report 06 MAR 2018	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/67263

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.: 4-6, 14-16, 20-22, 29-32
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:

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.:

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.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06
C 0 9 B 47/00	(2006.01)	C 0 9 B 47/00

(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, T, J, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, 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, G, T, 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

(74)代理人 100118599

弁理士 村上 博司

(72)発明者 バティニック - ハベルレ, イネス

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27707, ダーラム, コットウォルド プレイス 1

(72)発明者 トブマシャン, アルタック

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27705, ダーラム, アパートメント ジー, ルイス
サークル 706

(72)発明者 ドゾリック, ズリンカ ラジック

クロアチア共和国, クロアチア 10000, ポジェガ, マティジエ グブカ 4

(72)発明者 スパソジエヴィック, アイヴァン

アメリカ合衆国, ノースカロライナ州 27707, ダーラム, コットウォルド プレイス 1

(72)発明者 リー, クリストファー アレン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01095, ウィルブラハム, ワード ドライブ 8

F ターム(参考) 4C050 PA04

4C076 AA12 CC01 CC04 CC11 CC14 CC15 CC21 CC27 FF70

4C086 AA01 AA04 CB04 HA28 MA01 MA04 MA17 NA14 ZA02 ZA36

ZA55 ZA59 ZB11 ZB26 ZC35