

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5350237号
(P5350237)

(45) 発行日 平成25年11月27日 (2013.11.27)

(24) 登録日 平成25年8月30日 (2013.8.30)

(51) Int.Cl.

C O 7 D 279/36

(2006.01)

F I

C O 7 D 279/36

請求項の数 37 (全 101 頁)

(21) 出願番号	特願2009-518955 (P2009-518955)	(73) 特許権者	507092584
(86) (22) 出願日	平成19年7月10日 (2007.7.10)		ウイスタ・ラボラトリーズ・リミテッド
(65) 公表番号	特表2009-542786 (P2009-542786A)		W I S T A L A B O R A T O R I E S
(43) 公表日	平成21年12月3日 (2009.12.3)		L T D.
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/002570		シンガポール国、シンガポール 1 3 9 9
(87) 国際公開番号	W02008/007074		4 8、ナンバー〇七-〇一/〇二、アイア
(87) 国際公開日	平成20年1月17日 (2008.1.17)		ー・ラジャ・クレセント 5 1
審査請求日	平成22年7月6日 (2010.7.6)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	60/819,627		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成18年7月11日 (2006.7.11)	(74) 代理人	100113653
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

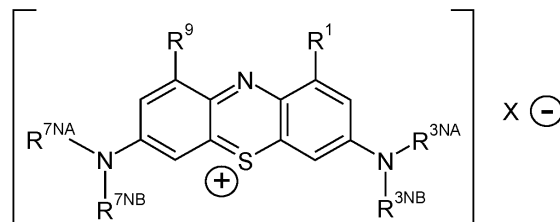
(54) 【発明の名称】 ジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



10

(式中、

各 R¹ および R⁹ は、独立して、-H；C₁～4 アルキル；C₂～4 アルケニル；およびハロゲン化 C₁～4 アルキルから選択され；各 R^{3NA} および R^{3NB} は、独立して、C₁～4 アルキル；C₂～4 アルケニル；およびハロゲン化 C₁～4 アルキルから選択され；各 R^{7NA} および R^{7NB} は、独立して、C₁～4 アルキル；C₂～4 アルケニル；およびハロゲン化 C₁～4 アルキルから選択され；

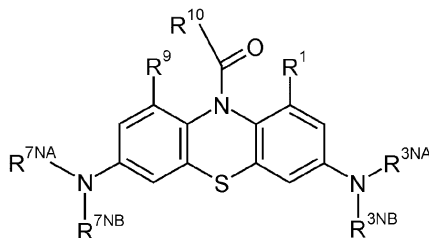
X は、電気的中性を得るための陰イオン性対イオン 1 種以上である)

20

で示されるジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）の合成および／または精製の方法であって、少なくとも以下のステップ：

以下の式：

【化 3】



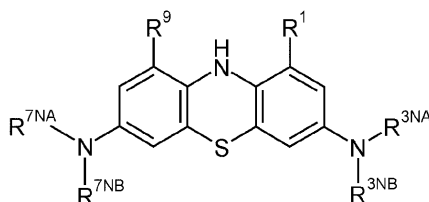
10

（式中、 R^{10} は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1\sim 5}$ アルキル、フェニル、 p -メトキシフェニル、または p -ニトロフェニルである）のアシル化化合物（A C）を精製（P U R）するステップ；

前記アシル化化合物（A C）を脱アシル化（D A C）して、

以下の式：

【化 4】



20

の脱アシル化化合物を得るステップ、ここで脱アシル化ステップは、溶媒として水の使用を含む；

場合により、前記脱アシル化化合物を精製（P U R^{D A C - O X}）するステップ；

前記脱アシル化化合物を酸化（O X）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（D A P T C）を得るステップ、ここで酸化ステップの反応温度が $1\sim 25^{\circ}\text{C}$ である；および

再結晶化により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（D A P T C）を精製（P U R^{O X}）するステップ、を順番どおり含む方法。

【請求項 2】

R^1 および R^9 のそれぞれが、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、または $-Et$ である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ が、独立して、 $-NMe_2$ および $-NEt_2$ から選択される、請求項 1～2 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 4】

X^- が、独立して、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、または NO_3^- である、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の方法。

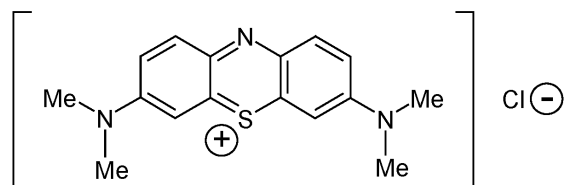
【請求項 5】

ジアミノフェノチアジニウム化合物（D A P T C）が、構造：

30

40

【化 2】



を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の方法。

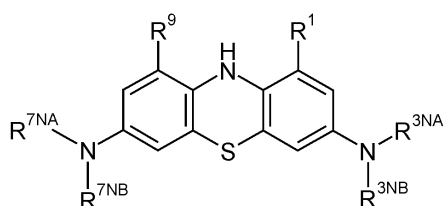
【請求項 6】

10

少なくとも以下のステップ：

アシル化化合物の非アシル化前駆体 (NAPAC) をアシル化 (AC1) して、前記アシル化化合物 (AC) を得るステップ [ここで、前記非アシル化前駆体 (NAPAC) は以下の式：

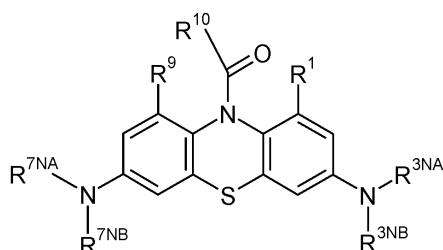
【化 5】



20

で示される化合物であり、前記アシル化化合物 (AC) は以下の式：

【化 6】



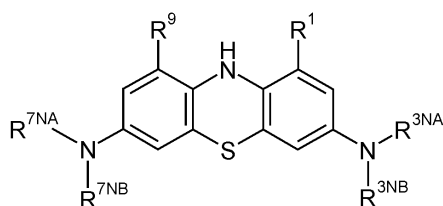
30

(式中、R¹⁰ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ～ 5 アルキル、フェニル、p-メトキシフェニル、または p-ニトロフェニルである) で示される化合物である]；

前記アシル化化合物 (AC) を精製 (PUR) するステップ；

前記精製されたアシル化化合物 (AC) を脱アシル化 (DAC) して、以下の式：

【化 7】



40

で示される脱アシル化化合物を得るステップ、ここで脱アシル化ステップは、溶媒として水の使用を含む；

場合により、前記脱アシル化化合物を精製 (PUR^{DAC-OX}) するステップ；

前記脱アシル化化合物を酸化 (OX) して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物 (DAPTC) を得るステップ、ここで酸化ステップの反応温度は、1 ～ 25℃である；および

50

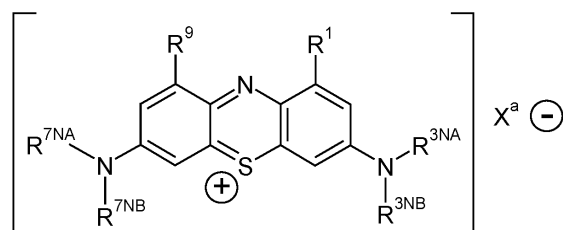
再結晶化により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）を精製（PUR^{O X}）するステップ、
を順番どおり含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも以下のステップ：

アシル化化合物の非アシル化前駆体の酸化前駆体（OPNAPAC）を還元（RED）して、前記アシル化化合物の前記非アシル化前駆体（NAPAC）を得るステップ [ここで、前記酸化前駆体（OPNAPAC）は以下の式：

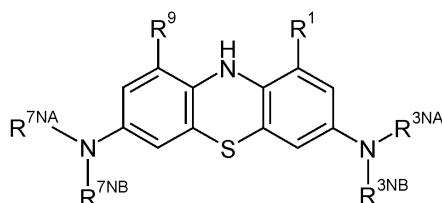
【化 8】



10

（式中、X^a は、X に関して定義されたとおりであり、X と同一または異なってもよい）で示される化合物であり、前記非アシル化前駆体（NAPAC）は以下の式：

【化 9】



20

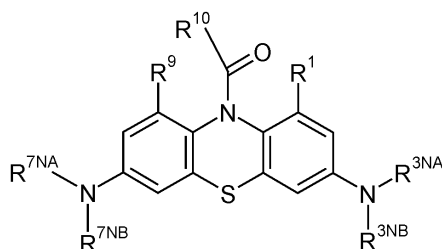
で示される化合物である]；

場合により、前記非アシル化前駆体（NAPAC）を精製（PUR^{DED-AC1}）するステップ；

30

前記アシル化化合物の前記非アシル化前駆体（NAPAC）をアシル化（AC1）して、前記アシル化化合物（AC）を得るステップ [ここで、前記アシル化化合物（AC）は以下の式：

【化 10】



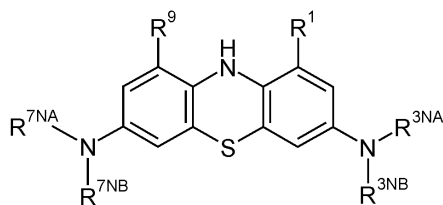
40

（式中、R¹⁰ は、独立して、飽和脂肪族 C₁～₅ アルキル、フェニル、p-メトキシフェニル、または p-ニトロフェニルである）で示される化合物である]；

前記アシル化化合物（AC）を精製（PUR）するステップ；

前記アシル化化合物（AC）を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【化 1 1】



で示される脱アシル化化合物を得るステップ、ここで脱アシル化ステップは、溶媒として水の使用を含む；

10

場合により、前記脱アシル化化合物を精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、ここで酸化ステップの反応温度は、1～25℃である；および

再結晶化により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を精製（PUR^{OX}）するステップ、

を順番どおり含む、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

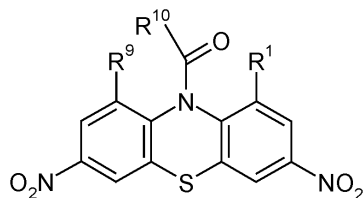
【請求項8】

少なくとも以下のステップ：

アシル化化合物のアシル化上流前駆体（AUPAC）を、前記アシル化化合物（AC）に変換（CON）するステップ〔ここで、前記アシル化上流前駆体（AUPAC）は以下の式：

20

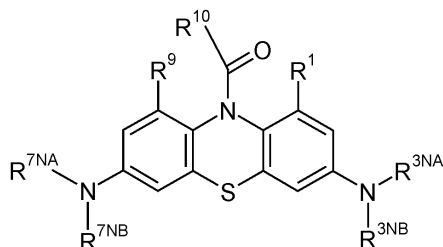
【化 1 2】



30

（式中、R¹⁰は、独立して、飽和脂肪族C₁～₅アルキル、フェニル、p-メトキシフェニル、またはp-ニトロフェニルである）で示される化合物であり、前記アシル化化合物（AC）は以下の式：

【化 1 3】



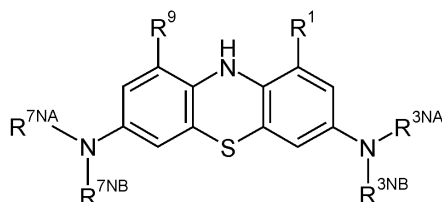
40

で示される化合物である〕；

前記アシル化化合物（AC）を精製（PUR）するステップ；

前記アシル化化合物（AC）を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【化 1 4】



で示される脱アシル化化合物を得るステップ、ここで脱アシル化ステップは、溶媒として水の使用を含む；

10

場合により、前記脱アシル化化合物を精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、ここで酸化ステップの反応温度は、1～25℃である；および

再結晶化により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を精製（PUR^{OX}）するステップ、

を順番どおり含む、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

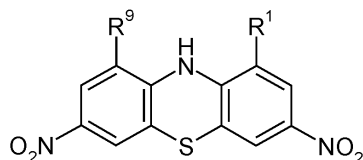
【請求項9】

少なくとも以下のステップ：

アシル化化合物の非アシル化上流前駆体（NAUPAC）をアシル化（AC²）して、前記アシル化上流前駆体（AUPAC）を得るステップ〔ここで、前記非アシル化上流前駆体（NAUPAC）は式：

20

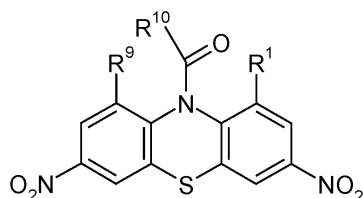
【化 1 5】



で示される化合物であり、前記アシル化上流前駆体（AUPAC）は以下の式：

30

【化 1 6】



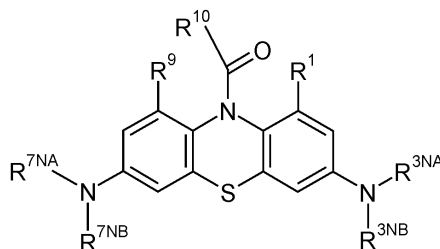
（式中、R¹⁰は、独立して、飽和脂肪族C₁～₅アルキル、フェニル、p-メトキシフェニル、またはp-ニトロフェニルである）で示される化合物である〕；

40

場合により、前記アシル化上流前駆体（AUPAC）を精製（PUR^{AC²-CON}）するステップ；

前記アシル化上流前駆体（AUPAC）を、前記アシル化化合物（AC）に変換（CON）するステップ〔ここで前記アシル化化合物（AC）は以下の式：

【化 1 7】

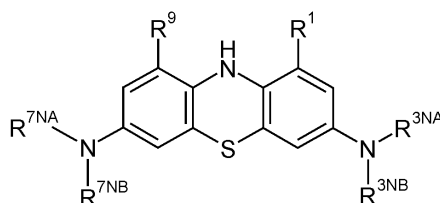


で示される化合物である」；

前記アシル化化合物（A C）を精製（P U R）するステップ；

前記アシル化化合物（A C）を脱アシル化（D A C）して、以下の式：

【化 1 8】



で示される脱アシル化化合物を得るステップ、ここで脱アシル化ステップは、溶媒として水の使用を含む；

場合により、前記脱アシル化化合物を精製（P U R^{D A C - O X}）するステップ；

前記脱アシル化化合物を酸化（O X）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物を得るステップ、ここで酸化ステップの反応温度は、1～25℃である；および

再結晶化により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（D A P T C）を精製（P U R^{O X}）するステップ、

を順番どおり含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 0】

前記精製（P U R）ステップが、沈殿により沈殿物を形成させ、次に前記沈殿物を回収することを含む、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 1】

前記精製（P U R）ステップが、再結晶化を含むかまたは更に含む、請求項 1～1 0 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 2】

前記脱アシル化（D A C）ステップが、脱アシル化ステップ条件下で、脱アシル化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記脱アシル化試薬 1 種以上が、ブレンステッド酸を包含する、請求項 1～1 1 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 3】

前記脱アシル化（D A C）ステップが、脱アシル化ステップ条件下で、脱アシル化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記脱アシル化試薬 1 種以上が、塩酸を包含する、請求項 1～1 1 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 4】

前記酸化（O X）ステップが、酸化ステップ条件下で酸化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記酸化試薬 1 種以上が、ルイス酸を包含する、請求項 1～1 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 1 5】

前記酸化（O X）ステップが、酸化ステップ条件下で酸化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記酸化試薬 1 種以上が、F e C l₃ を包含する、請求項 1～1 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】

前記酸化（OX）ステップが、酸化ステップ条件下で酸化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記酸化試薬 1 種以上が、亜硝酸 C₁ ~ 7 アルキルを包含する；または前記酸化試薬 1 種以上が、Amberlite 樹脂 I.R.120 を包含する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 17】

R¹⁰ が、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 5 アルキルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 18】

R¹⁰ が、独立して、-Me、-Et、-nPr、-nBu、または -nPe である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の方法。 10

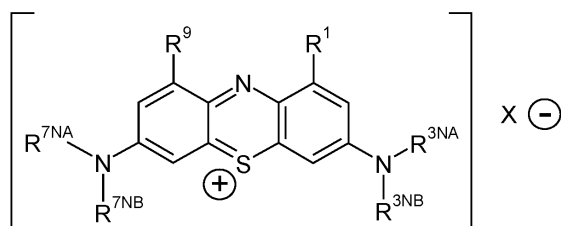
【請求項 19】

R¹⁰ が、独立して、-Me である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】

以下の式：

【化 19】



20

（式中、

各 R¹ および R⁹ は、独立して、-H；C₁ ~ 4 アルキル；C₂ ~ 4 アルケニル；およびハロゲン化 C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

各 R^{3NA} および R^{3NB} は、独立して、C₁ ~ 4 アルキル；C₂ ~ 4 アルケニル；およびハロゲン化 C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

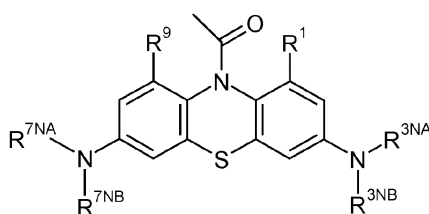
各 R^{7NA} および R^{7NB} は、独立して、C₁ ~ 4 アルキル；C₂ ~ 4 アルケニル；およびハロゲン化 C₁ ~ 4 アルキルから選択され； 30

X は、電気的中性を得るための陰イオン性対イオン 1 種以上である）

で示されるジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）の合成および／または精製の方法であって、少なくとも以下のステップ：

以下の式：

【化 21】



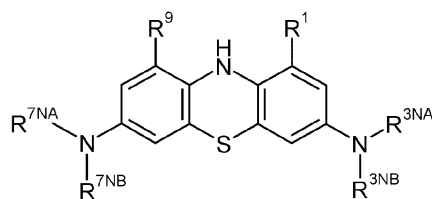
40

のアセチル化化合物（AC）を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化化合物（AC）を脱アセチル化（DAC）して、

以下の式：

【化 2 2】



の脱アセチル化合物を得るステップ；

場合により、前記脱アセチル化合物を精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記脱アセチル化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ；および

場合により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を精製（PUR^O）するステップ、

を順番どおり含む方法。

【請求項 2 1】

R¹ および R⁹ のそれぞれが、独立して、-H、-Me、または-Et である、請求項 2 0 記載の方法。

【請求項 2 2】

基：-N(R^{3NA})(R^{3NB}) および -N(R^{7NA})(R^{7NB}) が、独立して、-NMe₂ および -NEt₂ から選択される、請求項 2 0 ~ 2 1 のいずれか 1 項記載の方法。

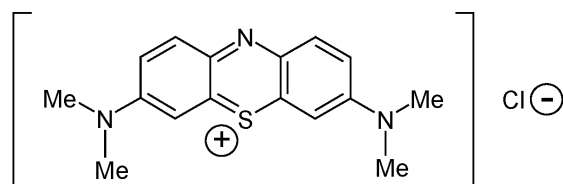
【請求項 2 3】

X⁻ が、独立して、Cl⁻、Br⁻、または I⁻ である、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 4】

ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）が、構造：

【化 2 0】



を有する、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 2 5】

少なくとも以下のステップ：

3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記 3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アセチル化（DAC）して、3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；

場合により、前記 3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記 3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を得るステップ；および

場合により、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を精製（PUR^{OX}）するステップ、

を順番どおり含む、塩化メチルチオニウム（MTC）の合成および／または精製のため

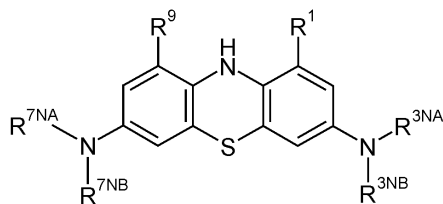
の、請求項 20 記載の方法。

【請求項 26】

少なくとも以下のステップ：

アセチル化化合物の非アセチル化前駆体をアセチル化（AC1）して、前記アセチル化化合物を得るステップ〔ここで、前記非アセチル化前駆体は以下の式：

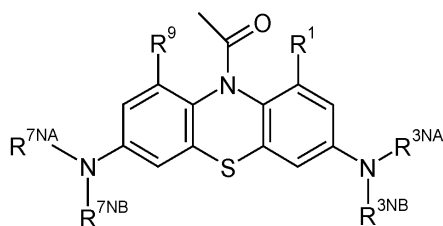
【化 23】



10

で示される化合物であり、前記アセチル化化合物は以下の式：

【化 24】



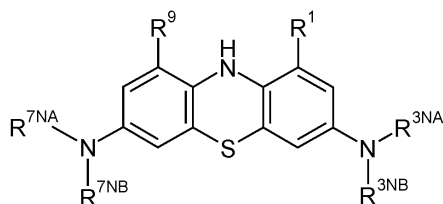
20

で示される化合物である〕；

前記アセチル化化合物を精製（PUR）するステップ；

前記精製されたアセチル化化合物を脱アセチル化（DAC）して、以下の式：

【化 25】



30

で示される脱アセチル化化合物を得るステップ；

場合により、前記脱アセチル化化合物を精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ；および

場合により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を精製（PUR^O）するステップ、

40

を順番どおり含む、請求項 20～24 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 27】

少なくとも以下のステップ：

3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンをアセチル化（AC1）して、3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを得るステップ；

前記 3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記 3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アセチル化（DAC）して、3, 7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ

50

；

場合により、前記 3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを精製（P U R^D A C - O^X）するステップ；

前記 3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（O X）して、前記塩化メチルチオニニウム（M T C）を得るステップ；および

場合により、前記塩化メチルチオニニウム（M T C）を精製（P U R^O X）するステップ、

を順番どおり含む、塩化メチルチオニニウム（M T C）の合成および／または精製のための、請求項 20 記載の方法。

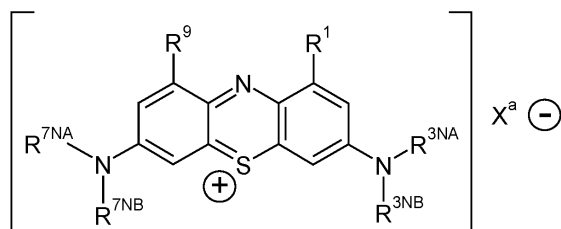
【請求項 28】

10

少なくとも以下のステップ：

アセチル化化合物の非アセチル化前駆体の酸化前駆体を還元（R E D）して、前記アセチル化化合物の前記非アセチル化前駆体を得るステップ [ここで、前記酸化前駆体は以下の式：

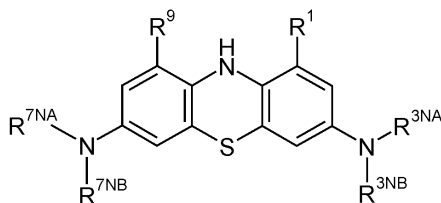
【化 26】



20

で示される化合物であり、前記非アセチル化前駆体は以下の式：

【化 27】



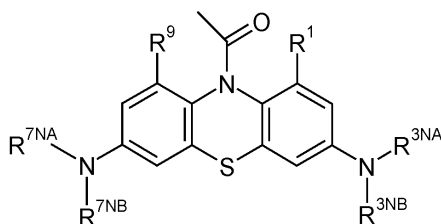
30

で示される化合物である]；

場合により、前記非アセチル化前駆体（N A P A C）を精製（P U R^D E D - A C 1）するステップ；

前記アセチル化化合物の前記非アセチル化前駆体をアセチル化（A C 1）して、前記アセチル化化合物を得るステップ [ここで、前記アセチル化化合物は以下の式：

【化 28】



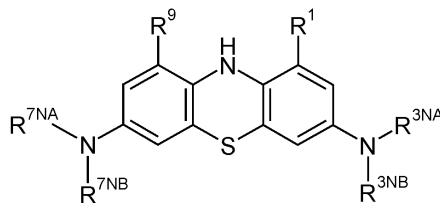
40

で示される化合物である]；

前記アセチル化化合物を精製（P U R）するステップ；

前記精製されたアセチル化化合物を脱アセチル化（D A C）して、以下の式：

【化 29】



で示される脱アセチル化化合物を得るステップ；

場合により、前記脱アセチル化化合物を精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ；および

場合により、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を精製（PUR^O_X）するステップ、

を順番どおり含む、請求項20～24のいずれか1項記載の方法。

【請求項29】

少なくとも以下のステップ：

塩化メチルチオニウム（MTC）を還元（RED）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；

場合により、前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを精製（PUR^{RED-AC1}）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンをアセチル化（AC1）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを得るステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アセチル化（DAC）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；

場合により、前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを精製（PUR^{DAC-OX}）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を得るステップ；および

場合により、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を精製（PUR^O_X）するステップ、

を順番どおり含む、塩化メチルチオニウム（MTC）の合成および／または精製のための、請求項20記載の方法。

【請求項30】

前記アセチル化（AC1）ステップが、アセチル化ステップ条件下でアセチル化試薬1種以上と反応させることによるもので、前記アセチル化試薬1種以上が、無水酢酸（CH₃CO）₂Oを包含する、請求項26～29のいずれか1項記載の方法。

【請求項31】

前記精製（PUR）ステップが、沈殿により沈殿物を形成させ、次に前記沈殿物を回収することを含む、請求項20～30のいずれか1項記載の方法。

【請求項32】

前記精製（PUR）ステップが、再結晶化を含むかまたは更に含む、請求項20～31のいずれか1項記載の方法。

【請求項33】

前記脱アセチル化（DAC）ステップが、脱アセチル化ステップ条件下で、脱アセチル化試薬1種以上と反応させることによるもので、前記脱アセチル化試薬1種以上が、ブレンステッド酸を包含する、請求項20～32のいずれか1項記載の方法。

【請求項 3 4】

前記脱アセチル化（D A C）ステップが、脱アセチル化ステップ条件下で、脱アセチル化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記脱アセチル化試薬 1 種以上が、塩酸を包含する、請求項 2 0 ～ 3 2 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 3 5】

前記酸化（O X）ステップが、酸化ステップ条件下で酸化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記酸化試薬 1 種以上が、ルイス酸を包含する、請求項 2 0 ～ 3 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 3 6】

前記酸化（O X）ステップが、酸化ステップ条件下で酸化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記酸化試薬 1 種以上が、F e C l ₃ を包含する、請求項 2 0 ～ 3 4 のいずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 3 7】

前記酸化（O X）ステップが、酸化ステップ条件下で酸化試薬 1 種以上と反応させることによるもので、前記酸化試薬 1 種以上が、Amberlite 樹脂 I.R.120 を包含する、請求項 2 0 ～ 3 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連の出願

20

本願は、本明細書にその全体が参考として援用された 2 0 0 6 年 7 月 1 1 日出願の米国仮特許出願第 6 0 / 8 1 9 , 6 2 7 号に関する。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、一般に、化学合成および精製の分野、より具体的には塩化メチルチオニウム（M T C）（メチレンブルーとしても知られる）をはじめとする特定の 3 , 7 - ジアミノフェノチアジン-5-イウム化合物（本明細書では「ジアミノフェノチアジニウム化合物」と呼ぶ）の合成および／または精製の方法に関する。本発明は、得られた（高純度の）化合物、それらを含む組成物（例えば、錠剤、カプセル）、および病原を不活性化する方法におけるそれらの使用、ならびに例えば、タウオパチー；タウ蛋白質凝集の疾患；アルツハイマー病（A D）；ピック病；進行性核上性麻痺（P S P）；前頭側頭型痴呆症（F T D）；第 1 7 染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型痴呆症（F T D P - 1 7）；脱抑制-痴呆-パーキンソン症候群-筋萎縮症複合（disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex）（D D P A C）；淡蒼球・橋・黒質の変性（P P N D）；グアム島 A L S 症候群；淡蒼球・黒質・ルイ体の変性（P N L D）；大脳皮質基底核変性症（C B D）；軽度認知症（M C I）；皮膚癌；メラノーマ；メトヘモグロビン症；ウイルス感染；細菌感染；原虫感染；寄生虫感染；マラリア；内臓リーシュマニア；アフリカ睡眠病；トキソプラズマ症；ジアルジア症；Chagas 症；C 型肝炎ウイルス（H C V）感染；ヒト免疫不全症ウイルス（H I V）感染；西ナイルウイルス（W N V）感染；シヌクレイノパチー；パーキンソン病（P D）；レビー小体型痴呆症（D L B）；多系統萎縮症（M S A）；薬剤性パーキンソン症候群；および純粋自律神経失調症（P A F）の医療処置、予防、および診断などの方法におけるそれらの使用にも関する。

30

40

【0 0 0 3】

背景

以下の特許請求の範囲を含む本明細書全体を通して、他に断りがない限り、語「含む（comprise）」およびその変形、例えば「含む（comprises）」および「含んでいる」が、記載された整数もしくはステップ、または整数群もしくはステップ群を包含するが、それ以外の整数もしくはステップ、または整数群もしくはステップ群を除外しないことは理解されよう。

【0 0 0 4】

50

明細書および添付の特許請求の範囲で用いられる単数形「a」、「an」および「the」が、他に明確に記載されない限りは、複数の参照例を包含することに留意しなければならない。つまり、例えば「医薬担体」の参照は、そのような担体２種以上の混合物などを包含する。

【０００５】

範囲は、本明細書では多くの場合、「約」のある一方の特定値から、そして／または「約」のある他方の特定値までとして表されている。そのような範囲が表されている場合、別の実施形態は、その一方の特定値から、そして／またはその他方の特定値までを包含する。同様に、先行詞「約」を使用することで値が近似値として表されている場合、特定の値が別の実施形態を形成しているものと理解する。

10

【０００６】

塩化メチルチオニウム（MTC）（メチレンブルーとしても公知）

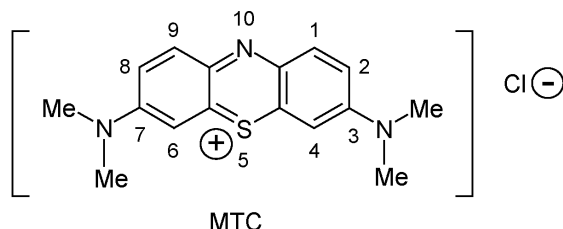
【０００７】

塩化メチルチオニウム（MTC）（メチレンブルー（MB）；塩化メチルチオニン；塩化テトラメチルチオニン；塩化３，７ービス（ジメチルアミノ）フェノチアジン－５－イウム；C.I.Basic Blue 9；塩化テトラメチルチオニン；塩化３，７ービス（ジメチルアミノ）フェナザチオニウム；Swiss Blue；C. I.52015；C. I. Solvent Blue 8；アニリンバイオレット；およびUrolene Blue（登録商標）としても公知）は、以下の式：

【０００８】

【化１】

20



【０００９】

で示される低分子量（３１９．８６）で水溶性の三環式有機化合物である。

【００１０】

30

塩化メチルチオニウム（MTC）（メチレンブルーとしても公知）は、おそらく最もよく知られるフェノチアジン系染色剤および酸化還元指示薬であり、生物物理学的装置の光学プローブとして、ナノポーラス材料中のインターカレータとして、酸化還元メディエータとして、そして光電画像においても用いられてきた。

【００１１】

例えば、Color Index (Vol.4, 3rd edition, 1971) およびLillie et al., 1979および本明細書に引用された参考資料を参照されたい。

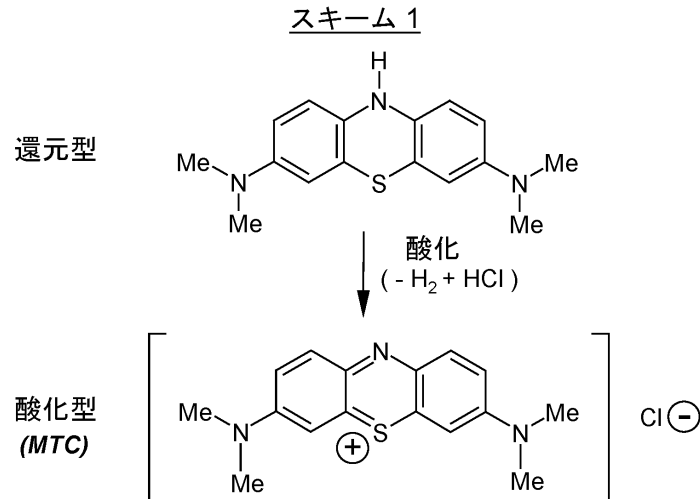
【００１２】

MTCは、簡便に「酸化型」と判断することができるが、対応する１０Hーフェノチアジン化合物であるN，N，N'，N'ーテトラメチルー１０Hーフェノチアジン－３，７ージアミンに関して判断すると、簡便に還元型（ロイコ型とも呼ばれる）と判断することもできる。

40

【００１３】

【化 2】



【0014】

合成および精製

【0015】

MTCは、最初は1877年のドイツ国特許 (Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877) に記載された。その特許では、MTCは、ジメチルアニリンのニトロシル化と、続く還元からN, N-ジメチル-1, 4-ジアミノベンゼンを形成させ、続いて硫化水素 (H_2S) および塩化鉄 (III) ($FeCl_3$) の存在下で酸化カップリングさせることにより合成された。

20

【0016】

Bernthsenは、続いてMTCおよびその合成方法の研究を記載した (Bernthsen, 1885a, 1885b, 1889を参照されたい)。

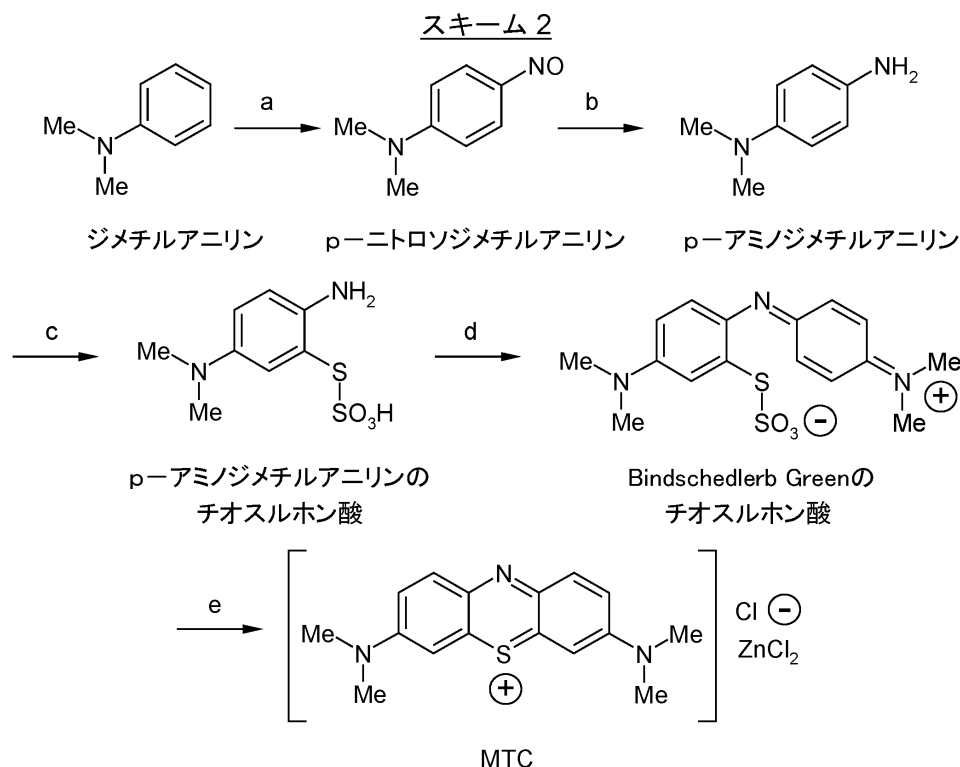
【0017】

Fierz-David and Blangley, 1949にも、以下のスキームに示された、ジメチルアニリンからのMTCの合成方法が記載された。

【0018】

30

【化 3】



10

20

【0019】

ステップ (a) において、ジメチルアニリンを酸 (HCl) 水溶液中の亜硝酸塩 (NaNO₂) で処理することにより、ニトロソジメチルアニリンを製造する。ステップ (b) において、亜鉛末溶液を用いて酸 (HCl) 水溶液中でニトロソ化合物を還元して、p-アミノジメチルアニリンを形成させる。ステップ (c)、(d) および (e) において、p-アミノジメチルアニリンを酸水溶液中で別のジメチルアニリン分子で酸化し、同時にチオスルホン酸基を導入し、その後、二酸化マンガンまたは硫酸銅を用いて閉環する。より特別には p-アミノジメチルアニリンの透明中性溶液を酸性化 (H₂SO₄) し、非還元塩化亜鉛溶液 (ZnCl₂ および Na₂Cr₂O₇) を添加する。チオ硫酸アルミニウム (Al₂(S₂O₃)₃) およびチオ硫酸ナトリウム (Na₂S₂O₃) を添加する。二クロム酸ナトリウム (Na₂Cr₂O₇) を添加する。混合物を加熱して通気する。ジメチルアニリンを添加する。二クロム酸ナトリウム (Na₂Cr₂O₇) を添加する。混合物を加熱すると、Bindschedler Green のチオスルホン酸の形成により、暗緑色がかった青色になる。二酸化マンガンまたは硫酸銅を添加して、混合物を加熱し、濃縮塩化亜鉛溶液から染色剤を沈殿させる。

30

【0020】

非常に類似した合成方法が、Colour Index (Vol. 4, 3rd edition, 1971)、p4470に記載されている。

40

【0021】

Masuya et al., 1992には、特定のフェノチアジン誘導体、それらの製造方法、癌の光線力学療法における使用、および化学ルミネセンスを用いた免疫アッセイにおける使用が記載されている。その化合物は、先に議論されたそれらのものと類似の経路により製造される。

【0022】

Leventis et al., 1997には、出発原料としてフェノチアジンを用い、ハロゲン化と続くアミノ化により所望の 3, 7-置換基が付加される、特定の臭化メチルチオニウム (MTB) 類似体の合成方法が記載されている。著者は、MTC が、市販のものでは、N, N-ジメチルー p-フェニレンジアミンを Na₂S₂O₃ の存在下で Na₂Cr₂O₇ で

50

酸化し、次にN, N-ジメチルアニリンの存在下で更に酸化することにより合成されると明記している。

【0023】

Marshall and Lewis, 1975aには、溶媒抽出および結晶化による市販のMTCおよびAzure Bの精製が記載されている。彼らは、pH 9.5で緩衝された水性MTC/Azure B混合物を、四塩化炭素での抽出により分離し得ることを明記している。四塩化炭素でAzure Bを除去しながら、水層中にMTCを残留させる。彼らは更に、濃度0.25NのMTCを塩酸により低温結晶化すると、金属混入物が除去されると明記している。しかし、そこで報告された有機物純度分析は、定量に適さない薄層クロマトグラフィーに基づいている。同じく硫酸化灰分の微量分析では、金属を含まない試料が示されていない（1975年での好ましい技術は、原子吸光であった）。

10

【0024】

Marshall and Lewis, 1975bには、原子吸光光度法による市販のチアジン染色剤中の金属混入物の分析が記載されている。彼らは、金属濃度が各試料の0.02%~25.35%で広く変動し、検査された金属が鉄、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛であった試料38種を報告している。彼らは、分析されなかった他の金属が存在し得ることも報告している。アルミニウム、クロム、マンガン、および銅は、全てMTCの合成手順に含まれ、ほとんどがある程度は存在することも報告している。重要なこととして、彼らは、MTCの市販試料の金属含量が大きく変動することを報告している。

20

【0025】

Lohr et al., 1975には、カラムクロマトグラフィーにより、具体的には、分離して所望の生成物を単離し、次にイオン交換で塩化物に戻すことによりAzure Bを精製することが記載されている。彼らは、MTCなどの他のカチオン系染色剤がこの方法により精製され得ることを明記している。しかしカラムクロマトグラフィーは、大規模なMTC精製に適した方法ではない。

【0026】

Fierz-David et al., 1949には、MTCの塩化亜鉛複塩の合成および炭酸ナトリウムでキレート化し、次にろ過して亜鉛を除去する、亜鉛を含まないメチレンブルーの生成が記載されている。しかし著者は、収率が低いため、この技術で大規模に用い得ないことを認めている。

30

【0027】

Cohn, 1989には、明らかに無水酢酸および亜鉛粉末を用いた、アセチルロイコメチレンブルーおよびエチレンブルーの合成方法が記載されている。

【0028】

Storey et al., 2006には、MTCなどのジアミノフェノチアジニウム化合物の近年の合成および精製方法を記載している。

【0029】

使用

【0030】

MTCは、現在、メトヘモグロビン症（血液が体に必要な酸素を運搬できなくなった時に生じる状態）の処置に用いられている。MTCは、医療染色剤（例えば、手術前または手術時に体の特定部分を染色するもの）；診断薬（例えば、尿中に存在する特定の化合物を検出する指示染色剤として）；軽度尿消毒薬（mild urinary antiseptic）；粘膜表面刺激剤；腎臓結石の治療薬および予防薬として；そしてメラノーマの診断および治療にも用いられている。

40

【0031】

MTCは、単独で（Guttmann & Ehrlich, 1891）またはクロロキンと併用して（Schirmer et al. 2003; Rengelhausen et al. 2004）、マラリアの処置に用いられてきた。ヒトのマラリアは、Plasmodium属の原虫類4種：P. falciparum、P. vivax、P. ovale、またはP. malariaeのうちの1種によって引き起こされる。全ての種が、感染したメスAnopheles

50

es蚊に刺されて伝染する。場合により、伝染は、輸血、臓器移植、注射針の共用により、または母体から胎児に先天的に生じる。マラリアは、1年間で世界中の3～5億人の感染を起こし、約100万人を死亡させる。しかし、薬物耐性が重大な問題であり、それはほぼ全てのマラリア関連死に関わる種であるP. falciparumが最も大きい。マラリアの予防として現在推奨される薬物または薬物併用としては、クロロキン／塩酸プログアニル、メフロキン、ドキシサイクリンおよびプリマキンが挙げられる。

【0032】

MT C (New YorkのBioenvision Inc., からVirostat (登録商標) の名称で、後にはSuvus (登録商標) の名称) は、インビトロで強力な殺ウイルス活性を示した。具体的にはMT Cは、実験室検査においてC型肝炎ウイルス、HIVおよび西ナイルウイルスなどのウイルスに対して有効である。西ナイルウイルス(WNV)は、中枢神経系に影響を及ぼす潜在的に重篤な疾病である。感染したヒトの大部分は、目に見える症状を示さないか、または軽度のインフルエンザ様症状(例えば、発熱および頭痛)を示す。150例中の約1例が、震せん、けいれん、筋肉低下、視界喪失、しびれ、麻痺または昏睡などの重度の症状を発症する。一般にWNVは、感染した蚊に刺されて伝染するが、輸血、臓器移植、母乳により、または妊娠時に母から子へ感染する可能性もある。

10

【0033】

Suvus (登録商標) は、現在、慢性C型肝炎の処置についても臨床試験の最中である。C型肝炎は、肝臓のウイルス感染である。HCVウイルスは、急性肝炎および慢性肝臓疾患(例えば、肝硬変および肝臓癌)の主因である。HCVは、主としてヒト血液と直接接触することにより感染する。世界のHCV感染の主因は、スクリーニングしていない輸血の使用、ならびに適切に滅菌されていない注射針および注射筒の再使用である。世界保健機構は、C型肝炎が世界的な健康問題であり、世界人口の約3%がHCVに感染しており、地域によりかなりの変動があることを宣言した。米国での疾病率は、1.3%または約350万人と推定されている。エジプトは、約6200万人の人口を有し、世界で最も高いC型肝炎罹患率を含み、国民約62000万人の20%を超えると推定されている。

20

【0034】

MT Cは、光を加えると核酸(DNAまたはRNA)の複製を防ぐことができる。血漿、血小板および赤血球は、核DNAまたはRNAを含まない。MT Cが血液成分に導入されると、それが細菌細胞壁またはウイルス膜を通過し、その後、核酸構造の内部に移動する。その後、その化合物が、光で活性化されると、ウイルスまたは細菌病原の核酸に結合して、DNAまたはRNAの複製を防ぐ。MT Cは、病原を不活性化するような設計であるため、検査により検出されずに残留する病原が伝染するリスクを低下させる可能性がある。

30

【0035】

MT Cおよびその誘導体(例えば、「ジアミノフェノチアジニウム化合物」)は、タウオパチー(例えば、アルツハイマー病など)の処置に有用であることが見出された(例えば、Wischik, C. M., et al., 1996, 2002a参照)。

【0036】

MT Cの経口および非経口製剤は、米国では通常はUrolene Blue (登録商標) の名称で市販されている。しかしこれらの製剤は、実質的な量の金属不純物を含む。これらの不純物は、非常に不適切で、多く(例えば、Al、Cr、Fe、Cuなど)は、欧州の保険機関が設定した安全限界を超えている。

40

【0037】

結論として、より高純度(例えば医薬品等級の純度、例えばヒトの消費に安全な純度、例えば低量の有機および／または金属不純物含量)のジアミノフェノチアジニウム化合物(MT Cなど)が非常に求められている。

【0038】

本発明人は、極めて高純度の生成物、特に、欧州保健機関(例えば、欧州医局方)が設定した安全限界に適う(そして多くはそれを超える)不適切な不純物(有機および金属不

50

純物の両方)が極めて低レベルの生成物を与えるジアミノフェノチアジニウム化合物(MTCなど)の合成方法を開発した。

【0039】

誇張ではなく、本明細書に記載された方法により製造されたMTCは、世界中で入手できる最も純粋なものである。

【0040】

発明の概要

【0041】

本発明の一態様は、本明細書に記載された、例えば塩化メチルチオニニウム(MTC)などのジアミノフェノチアジニウム化合物(DAPT)の合成および／または精製の方法に関する。

10

【0042】

本発明の別の態様は、医薬、例えば、疾患状態(例えば、本明細書に記載された疾患状態)の治療または予防に使用される医薬を製造する方法の一部としての、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法の使用に関する。

【0043】

本発明の別の態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム(MTC)などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

20

【0044】

本発明の別の態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム(MTC)などのジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物(例えば、医薬組成物、例えば、錠剤、カプセル)に関する。

【0045】

本発明の別の態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法(例えば治療または予防の方法、例えば本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法)に使用される、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム(MTC)などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

30

【0046】

本発明の別の態様は、疾患状態(例えば、本明細書に記載された疾患状態)の治療または予防に使用される医薬を製造する際の、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム(MTC)などのジアミノフェノチアジニウム化合物の使用に関する。

40

【0047】

本発明の別の態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム(MTC)などのジアミノフェノチアジニウム化合物の治療上効果的な量または予防上効果的な量を患者に投与することを含む、前記患者の疾患状態(例えば、本明細書に記載された疾患状態)の治療または予防の方法に関する。

【0048】

一実施形態において、疾患状態は、タウオパチー；タウ蛋白質凝集の疾患；アルツハイマー病(AD)；ピック病；進行性核上性麻痺(PS)；前頭側頭型痴呆症(FTD)

50

；第17染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型痴呆症（FTDP-17）；脱抑制－痴呆－パーキンソン症候群－筋萎縮症複合（DDPAC）；淡蒼球・橋・黒質の変性（PPND）；グアム島ALS症候群；淡蒼球・黒質・ルイ体の変性（PNLD）；大脳皮質基底核変性症（CBD）；軽度認知症（MCI）；皮膚癌；メラノーマ；メトヘモグロビン症；ウイルス感染；細菌感染；原虫感染；寄生虫感染；マラリア；内臓リーシュマニア；アフリカ睡眠病；トキソプラズマ症；ジアルジア症；Chagas症；C型肝炎ウイルス（HCV）感染；ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）感染；西ナイルウイルス（WNV）感染；シヌクレイノパチー；パーキンソン病（PD）；レビー小体型痴呆症（DLB）；多系統萎縮症（MSA）；薬剤性パーキンソン症候群；または純粹自律神経失調症（PAF）である。

10

【0049】

本発明の別の態様は、病原を不活性化する方法に用いられる、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

【0050】

本発明の別の態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の効果的量を用いる、病原を不活性化する方法に関する。

20

【0051】

当業者に理解されたとおり、本発明の一態様の特徵および好ましい実施形態が、本発明の別の態様にも関する。

【図面の簡単な説明】**【0052】**

【図1】図1は、合成1で用いられた出発原料：Medex（商標）のHPLCクロマトグラムである。以下の保持時間にピークが観察された：2.765、2.907、3.445、4.033、4.365、5.259、および6.230分。

【図2】図2は、合成4で得られた高純度MTC－5℃生成物のHPLCクロマトグラムである。以下の保持時間にピークが観察された：3.226、5.415、および6.335分。

30

【図3】図3は、合成5で得られた高純度MTC－5℃粗生成物のHPLCクロマトグラムである。以下の保持時間にピークが観察された：5.148、5.418、および6.318分。

【図4】図4は、合成6で得られた高純度MTC－5℃再結晶化生成物のHPLCクロマトグラムである。以下の保持時間にピークが観察された：5.439および6.346分。

【0053】

詳細な説明

【0054】

標的化合物

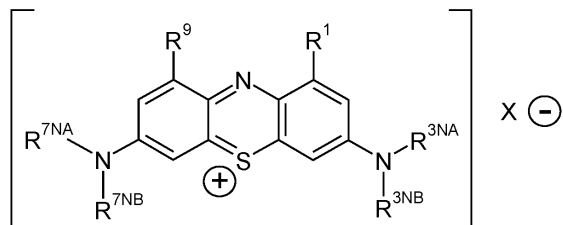
40

【0055】

一般に本発明は、本明細書では集合的に「ジアミノフェノチアジニウム化合物」（DAPTC）と呼ばれる以下の式：

【0056】

【化 4】



【0057】

(式中、

10

各 R^1 および R^9 は、独立して、 $-H$ ； $C_1 \sim 4$ アルキル； $C_2 \sim 4$ アルケニル；およびハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

各 R^{3NA} および R^{3NB} は、独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル； $C_2 \sim 4$ アルケニル；およびハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

各 R^{7NA} および R^{7NB} は、独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル； $C_2 \sim 4$ アルケニル；およびハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

X は、電気的中性にするための陰イオン性対イオン 1 種以上である)

で示される特定の 3, 7-ジアミノフェノチアジン-5-イウム化合物の合成および／または精製の方法に関する。

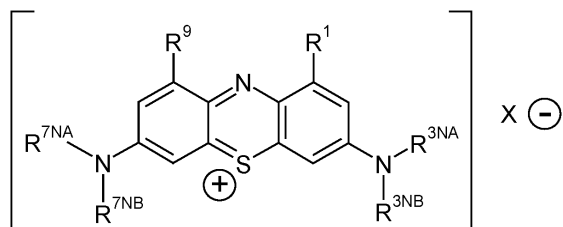
【0058】

20

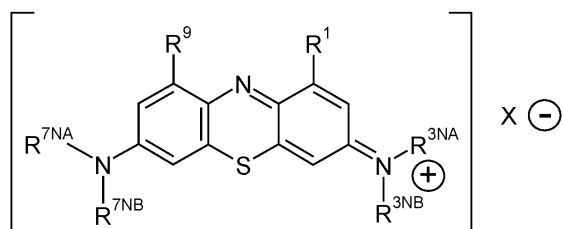
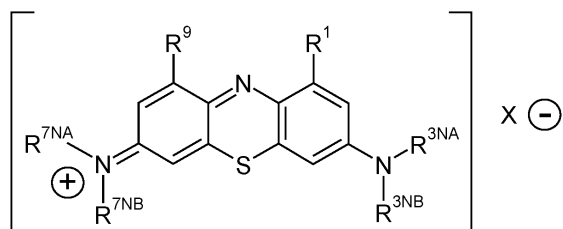
上記構造は、多くの同等の共鳴構造の一種に過ぎず、その幾つかを以下に示すが、その全てが、上記構造に包含されるものとする。

【0059】

【化 5】



30



40

【0060】

一実施形態において、 $C_1 \sim 4$ アルキル基は、直鎖状 $C_1 \sim 4$ アルキル基、例えば、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、および $-nBu$ ；分枝状 $C_3 \sim 4$ アルキル基、例えば、 $-iPr$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 、および $-tBu$ ；ならびに環状 $C_3 \sim 4$ アルキル基、例えば $-cPr$ および $-cBu$ から選択される。

50

【0061】

一実施形態において、 $C_2 \sim 4$ アルケニル基は、直鎖状 $C_1 \sim 4$ アルケニル基、例えば、 $-CH=CH_2$ (ビニル) および $-CH_2-CH=CH_2$ (アリル) から選択される。

【0062】

一実施形態において、ハロゲン化 $C_1 \sim 4$ アルキル基は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-CF_2CF_3$ から選択される。

【0063】

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、または $-CF_3$ である。

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、または $-Et$ である。 10

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、独立して、 $-H$ である。

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、独立して、 $-Me$ である。

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、独立して、 $-Et$ である。

【0064】

一実施形態において、 R^1 および R^9 は、同一である。

一実施形態において、 R^1 および R^9 は、異なる。

【0065】

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} のそれぞれは、独立して、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、または $-CF_3$ である。 20

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} のそれぞれは、独立して、 $-Me$ または $-Et$ である。

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} のそれぞれは、独立して、 $-Me$ である。

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} のそれぞれは、独立して、 $-Et$ である。

【0066】

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} は、同一である。

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} は、異なる。

【0067】

一実施形態において、 R^{7NA} および R^{7NB} のそれぞれは、独立して、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、または $-CF_3$ である。 30

一実施形態において、 R^{7NA} および R^{7NB} のそれぞれは、独立して、 $-Me$ または $-Et$ である。

一実施形態において、 R^{7NA} および R^{7NB} のそれぞれは、独立して、 $-Me$ である。

一実施形態において、 R^{7NA} および R^{7NB} のそれぞれは、独立して、 $-Et$ である。

【0068】

一実施形態において、 R^{7NA} および R^{7NB} は、同一である。 40

一実施形態において、 R^{7NA} および R^{7NB} は、異なる。

【0069】

一実施形態において、 R^{3NA} および R^{3NB} 、ならびに R^{7NA} および R^{7NB} は、同一である。

一実施形態において、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ は、同一である。

一実施形態において、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ は、独立して、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(nPr)_2$ 、 $-N(Bu)_2$ 、 $-NMeEt$ 、 $-NMe(nPr)$ 、および $-N(CH_2CH=CH_2)_2$ から選択される。 50

【0070】

一実施形態において、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ は、独立して、 $-NMe_2$ および $-NEt_2$ から選択される。

【0071】

一実施形態において、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ のそれぞれは、独立して、 $-NMe_2$ である。

【0072】

一実施形態において、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ は、どちらの基も $-NMe_2$ でないことを条件に、本明細書に定義されたとおりである。

10

【0073】

一実施形態において、炭素原子1個以上は、 ^{11}C または ^{13}C である。

一実施形態において、炭素原子1個以上は、 ^{11}C である。

一実施形態において、炭素原子1個以上は、 ^{13}C である。

一実施形態において、窒素原子1個以上は、 ^{15}N である。

【0074】

一実施形態において、基： R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} および R^{7NB} のうちの1個以上または全ての炭素原子1個以上または全てが、 ^{13}C である。

【0075】

一実施形態において、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ のそれぞれは、 $-N(^{13}CH_3)_2$ である。

20

【0076】

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、 $-H$ であり、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ のそれぞれは、 $-N(^{13}CH_3)_2$ である。

【0077】

一実施形態において、 R^1 および R^9 のそれぞれは、 $-H$ であり、基： $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ および $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ のそれぞれは、 $-N(^{13}CH_3)_2$ であり、 X^- は、 Cl^- である。

【0078】

一実施形態において、 X^- は、独立して、ハロゲンアニオン（即ち、ハライド）または硝酸アニオンである。

30

一実施形態において、 X^- は、独立して、ハロゲンアニオン（即ち、ハライド）である。

【0079】

一実施形態において、 X^- は、独立して、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、または NO_3^- である。

【0080】

一実施形態において、 X^- は、独立して、 Cl^- 、 Br^- 、または I^- である。

一実施形態において、 X^- は、独立して、 Cl^- である。

40

【0081】

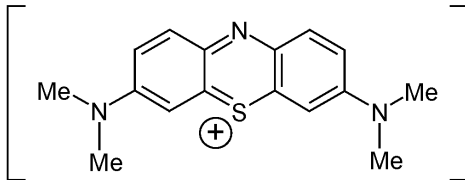
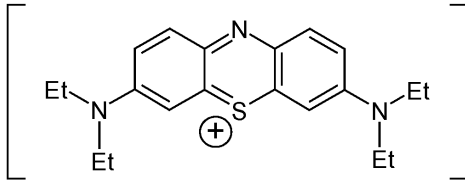
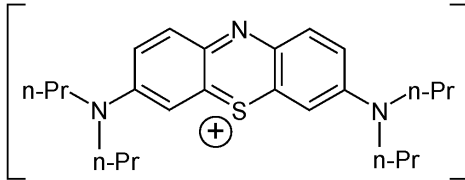
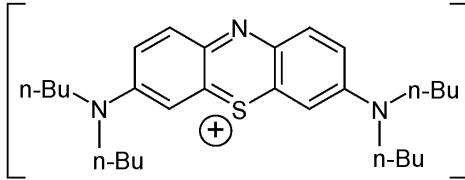
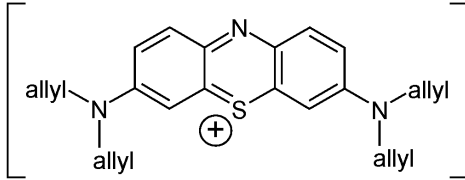
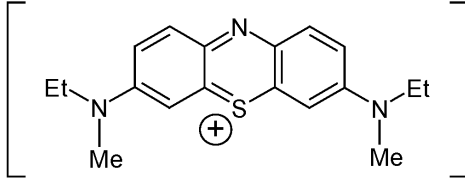
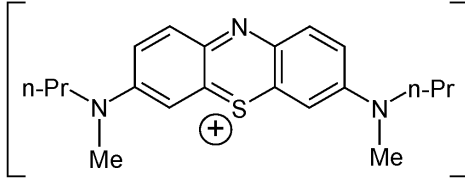
一実施形態において、該化合物は、混合塩の形態である。

【0082】

ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）の例としては、以下のものが挙げられる。

【0083】

【表 1】

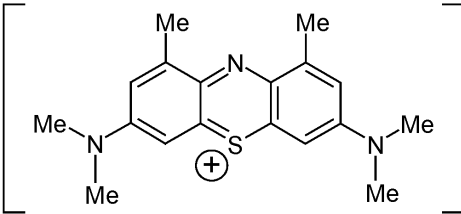
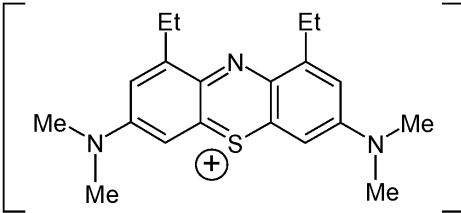
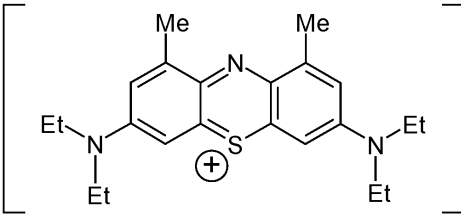
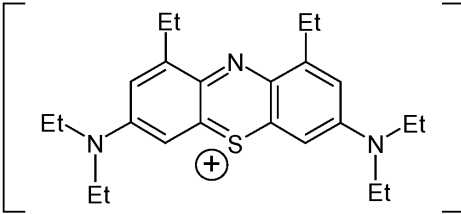
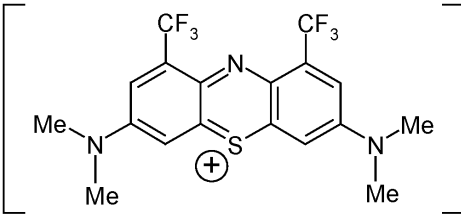
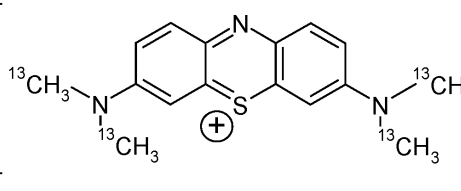
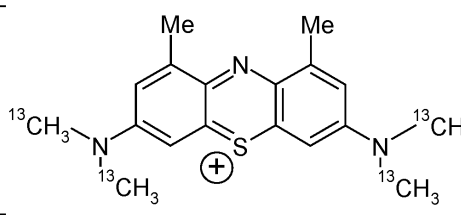
 Cl^-	MTC (メチレンブルー)
 Cl^-	ETC
 Cl^-	PTC
 Cl^-	BTC
 Cl^-	ATC
 Cl^-	EMTC
 Cl^-	PMTC

10

20

30

40

	1,9-DMMTC
	1,9-DEMTTC
	1,9-DMETTC
	1,9-DEETTC
	1,9-D(TFM)MTC
	¹³ C-MTC
	1,9-DM ¹³ C-MTC

【 0 0 8 4 】

一つの特に好ましいジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTTC）は、MTCである。

10

20

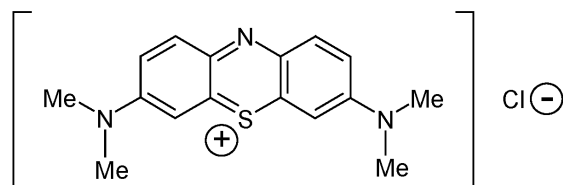
30

40

50

【0085】

【化6】



【0086】

アシル化試薬化合物（ARC）

10

【0087】

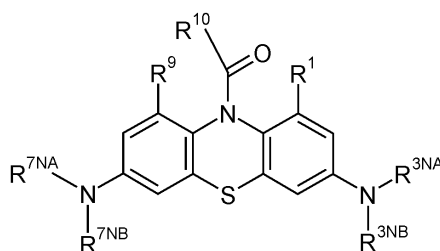
本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）の合成および／または精製の方法は、アシル化試薬化合物（例えば、アセチル化試薬化合物）（ARC）を介して進行する。

【0088】

アシル化試薬化合物（ARC）は、以下の式：

【0089】

【化7】



20

【0090】

（式中、

R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、および R^{7NB} は、先に定義されたとおりであり；

R^{10} は、独立して、飽和脂肪族 $C_1 \sim 5$ アルキル、フェニル、*p*-メトキシフェニル、または *p*-ニトロフェニルである）
で示される化合物である。

30

【0091】

一実施形態において、 R^{10} は、独立して、飽和脂肪族 $C_1 \sim 5$ アルキルである。一実施形態において、 R^{10} は、独立して、飽和直鎖状 $C_1 \sim 5$ アルキルである。

【0092】

一実施形態において、 R^{10} は、独立して、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-nBu$ 、または $-nPe$ である。

【0093】

一実施形態において、 R^{10} は、独立して、 $-Me$ である（そしてアシル化試薬化合物は、アセチル化試薬化合物である）。

40

【0094】

アシル化試薬化合物は、簡便に、「3，7-ジアミノ-10-アシルフェノチアジン化合物」と呼んでもよい。

【0095】

R^{10} が、 $-Me$ である場合、アシル化（即ち、アセチル化）試薬化合物は、簡便に、「3，7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジン化合物」と呼んでもよい。

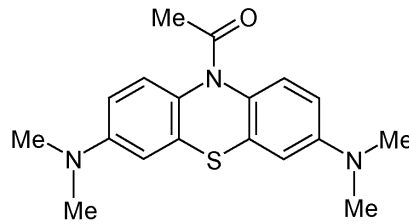
【0096】

特に好ましい実施形態において、アシル化試薬化合物（ARC）は、以下に示す3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンである。

50

【0097】

【化8】



【0098】

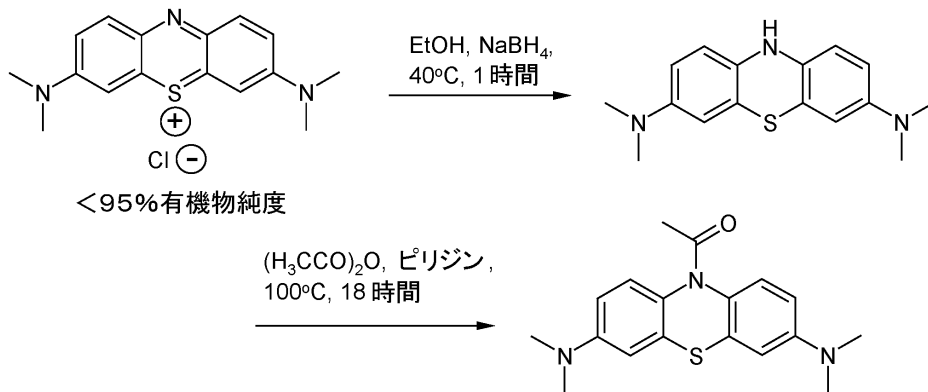
10

そのようなアセチル化試薬化合物は、公知であり、例えば、以下の実施例にも示される以下の合成スキームを用いて、または類似のスキームを用いて、対応する3,7-ジアミノフェノチアジン-5-イウム化合物から、例えば塩化メチルチオニウム(MTC)から製造してもよい。

【0099】

【化9】

スキーム 3



20

【0100】

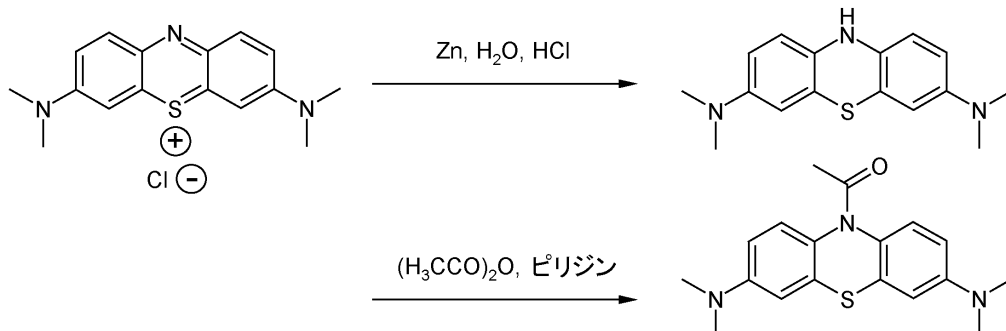
アシル化(例えば、アセチル化)試薬化合物は、以下の合成スキームまたは類似のスキームを用いて得てもよい。例えば、Cohn, G., 1900を参照されたい。

30

【0101】

【化10】

スキーム 4



40

【0102】

先の第1ステップの別の還元剤、例えば、フェニルヒドラジンも用いられた。例えば、Drew et al., 1933を参照されたい。

【0103】

アシル化(例えば、アセチル化)試薬化合物は、以下の合成スキームまたは類似のスキームを用いて得てもよい。この合成スキームの最初の2ステップに関しては、例えば、To

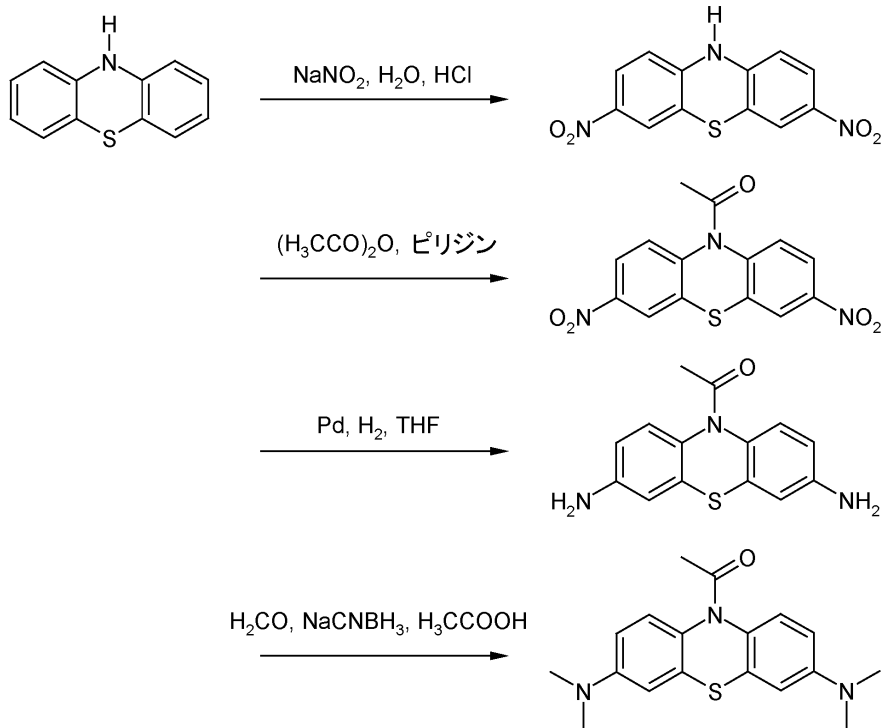
50

milin et al., 1996を参照されたい。

【0104】

【化11】

スキーム 5



10

20

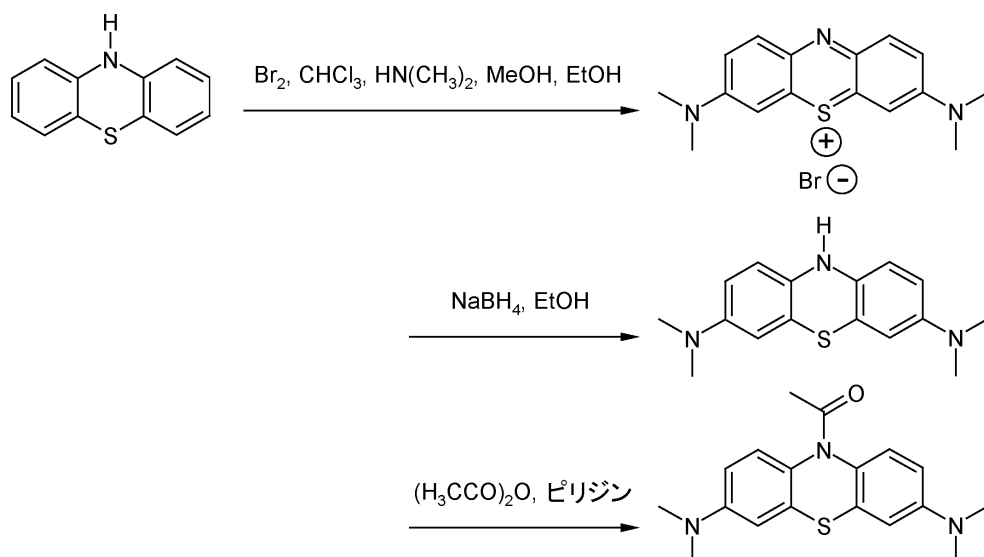
【0105】

アシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物は、以下の合成スキームまたは類似のスキームを用いて得てもよい。この合成スキームの最初のステップに関しては、例えば、Leventis et al., 1997を参照されたい。

【0106】

【化12】

スキーム 6



30

40

【0107】

アシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物は、以下の合成スキームまたは類似のスキームを用いて得てもよい。この合成スキームの最初のステップに関しては、例えば、Gilm

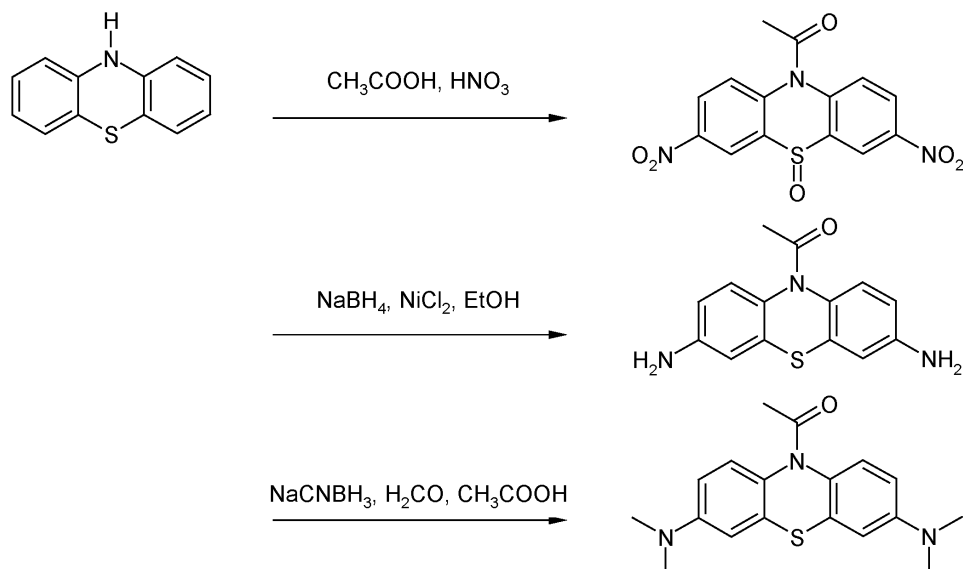
50

an et al., 1944を参照されたい。

【0108】

【化13】

スキーム 7



10

20

【0109】

いずれの合成経路をとったとしても、アシル化（例えば、アセチル化）ステップ、具体的にはアシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物の上流前駆体をアシル化（例えば、アセチル化）するステップが含まれ、最終的にはアシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物（ARC）が得られる。

【0110】

アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体（NAPARC）

【0111】

一実施形態において、アシル化試薬化合物（ARC）（例えば、アセチル化試薬化合物のアセチル化前駆体）は、アシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体（NAPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体）から得られる。

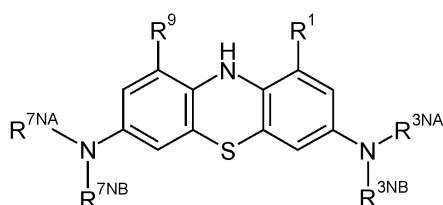
30

【0112】

一実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体（NAPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物のアセチル化前駆体）は、以下の式：

【0113】

【化14】



40

【0114】

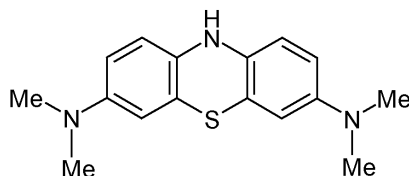
（式中、 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、および R^{7NB} は、本明細書に定義されたとおりである）で示される化合物である。

【0115】

特に好ましい実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体（NAPARC）は、以下に示す3,7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンである。

【0116】

【化 1 5】



【0 1 1 7】

アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体の酸化前駆体（OPNAPARC）

【0 1 1 8】

10

一実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体（NAPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物の非アセチル化前駆体）は、アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体の対応する酸化前駆体（OPNAPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物の非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体）から得られる。

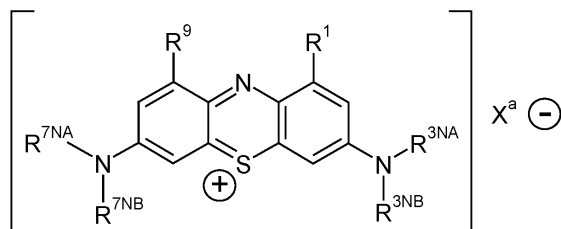
【0 1 1 9】

一実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体の酸化前駆体（OPNAPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物のアセチル化前駆体の酸化前駆体）は、以下の式：

【0 1 2 0】

【化 1 6】

20



【0 1 2 1】

（式中、 R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、および R^{7NB} は、本明細書に定義されたとおりであり、 X^a は、 X に関して定義されたとおりであり、 X と同一または異なっているいてもよい）で示される化合物である。

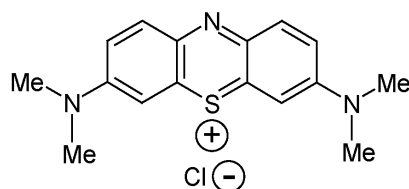
30

【0 1 2 2】

特に好ましい実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化前駆体の酸化前駆体（OPNAPARC）は、以下に示す塩化メチルチオニウム（MTC）である。

【0 1 2 3】

【化 1 7】



40

【0 1 2 4】

上流前駆体

【0 1 2 5】

別のアプローチにおいて、アシル化ステップは、更に上流で実施され、アシル化試薬化合物の対応する非アシル化上流前駆体（NAUPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化上流前駆体）から、アシル化試薬化合物のアシル化上流前駆体（AUPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物のアセチル化前駆体）を与える。

【0 1 2 6】

50

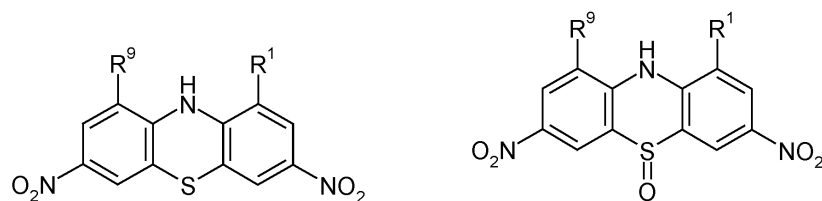
アシル化試薬化合物の非アシル化上流前駆体（NAUPARC）

【0127】

例えば一実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化上流前駆体（例えば、アセチル化試薬化合物の非アシル化上流前駆体）は、以下の化合物類：

【0128】

【化18】



10

【0129】

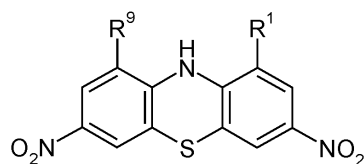
（式中、 R^1 および R^9 は、先に定義されたとおりである）の一種に含まれる。

【0130】

好ましい一実施形態において、アシル化試薬化合物の非アシル化上流前駆体（NAUPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物の非アセチル化上流前駆体）は、以下の式：

【0131】

【化19】



20

【0132】

（式中、 R^1 および R^9 は、本明細書に定義されたとおりである）で示される化合物である。

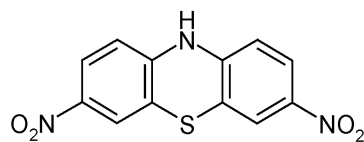
【0133】

アシル化試薬化合物の好ましい非アシル化上流前駆体（NAUPARC）の例は、以下に示す3，7-ジニトロ-10H-フェノチアジンである。

30

【0134】

【化20】



【0135】

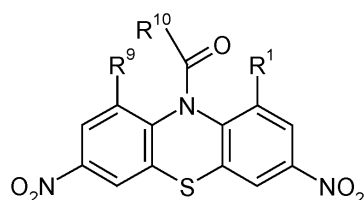
アシル化試薬化合物のアシル化上流前駆体（AUPARC）

【0136】

好ましい一実施形態において、アシル化試薬化合物のアシル化上流前駆体（AUPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物のアセチル化上流前駆体）は、以下の式：

【0137】

【化21】



50

【0138】

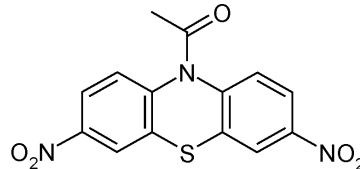
(式中、 R^1 、 R^9 、および R^{10} は、本明細書に定義されたとおりである)で示される化合物である。

【0139】

アシル化試薬化合物の好ましい上流アシル化前駆体(AUPARC)の例は、以下に示す3,7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジンである。

【0140】

【化22】



10

【0141】

一般的なアシル化化合物

【0142】

いずれかの理論に結びつけるつもりはなく、本発明者が信じるのは、アシル化ステップ(例えば、アセチル化ステップ)の使用、およびアシル化試薬化合物(ARC)(例えば、アセチル化試薬化合物)、またはアシル化試薬化合物のアシル化上流前駆体(AUPARC)(例えば、アセチル化試薬化合物のアセチル化上流前駆体)の形成により、多くの不適切な不純物および副生成物の容易な除去が促され、最終的にアシル化試薬化合物(ARC)(例えば、アセチル化試薬化合物)が高純度になり、次々に、目的のジアミノフェノチアジニウム化合物(DAPTC)も高純度になることである。

20

【0143】

例えば、Azure Bは、塩化メチルチオニウム(MTC)の試料中に見出されることの多い不適切な不純物である。市販のMedex(商標)は、Azure Bを5重量%を超えて含有する(以下の分析の詳細を参照)。MTCとAzure Bとの混合物からAzure Bを除去するのは、特に困難である。しかし、そのような混合物が出発原料として用いられて、アセチル化ステップが利用される場合、Azure Bのアセチル化によりジアセチル化された水溶性副生成物が得られ、それは、例えば水での洗浄および再結晶化により、所望の有機物溶解性アセチル化試薬化合物から容易に分離することができる。例えば、所望のアセチル化試薬化合物を合成および沈殿させ、場合により続いて沈殿した所望のアセチル化試薬化合物の再結晶化を行えば、不適切なAzure B(おそらく、ジアセチル化Azure B副生成物の形態)および他の有機不純物の大部分またはほとんどまたは全てが、所望のアセチル化試薬化合物から容易に除去される。

30

【0144】

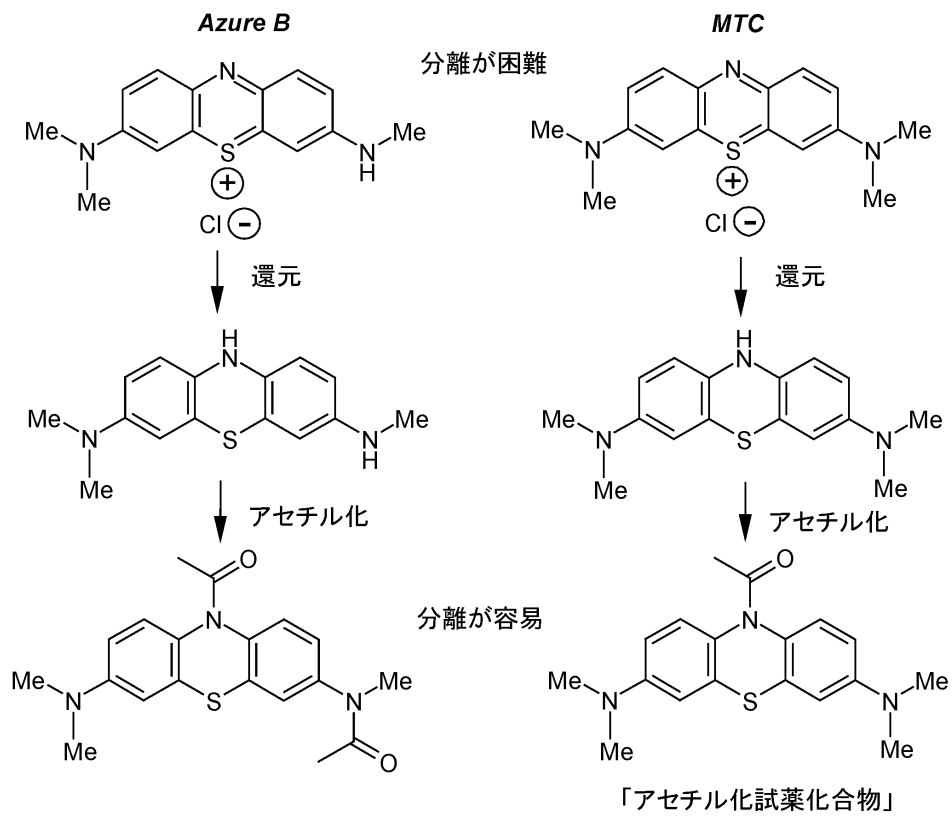
他の不純物の中でもAzure AおよびAzure Cは、同じメカニズムで同様に減少する。

【0145】

40

【化 2 3】

スキーム 8



10

20

【0 1 4 6】

一般的方法

【0 1 4 7】

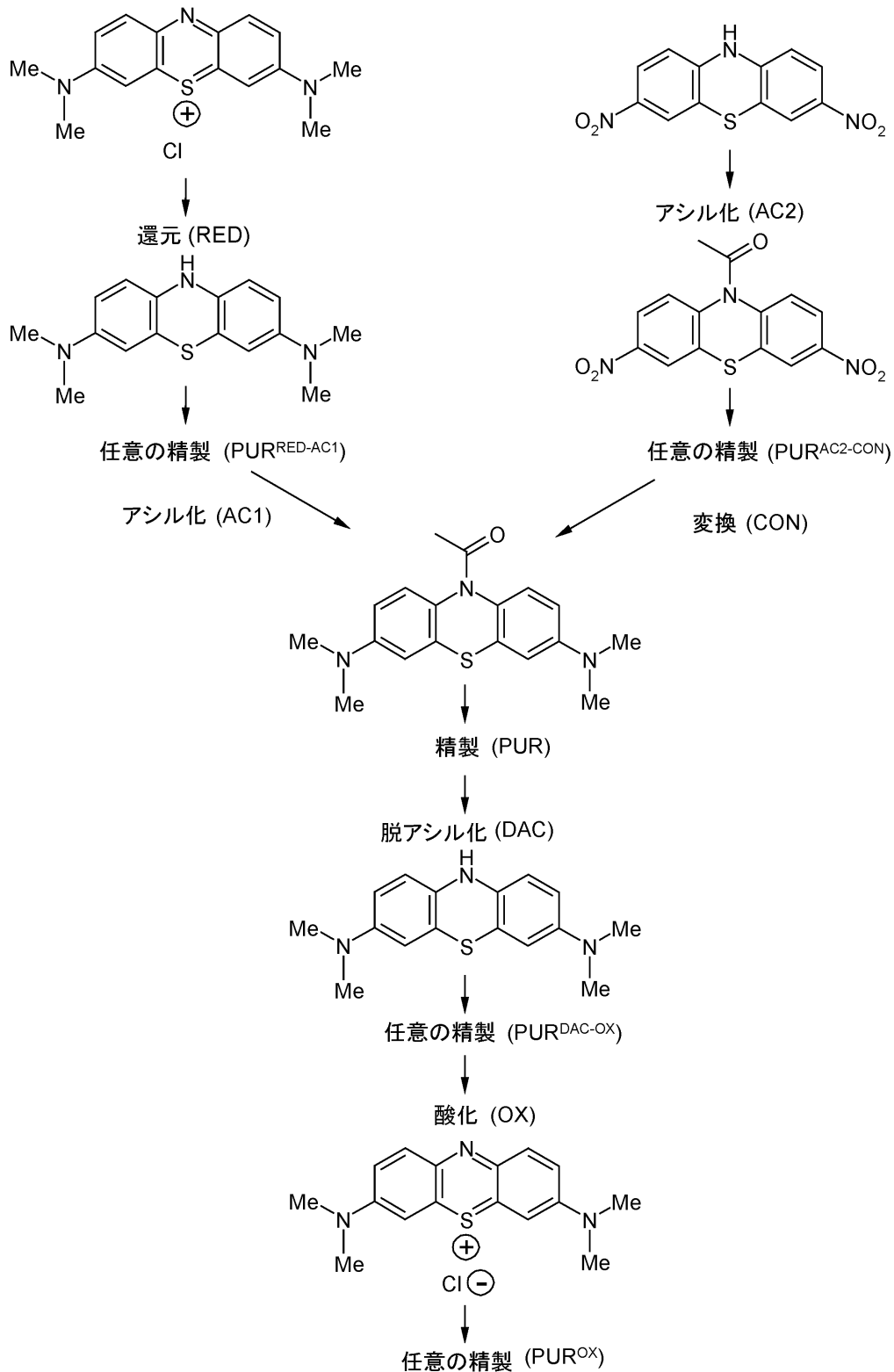
簡便にするために、本明細書に記載された方法の多くは、以下のスキームに表された好ましい例を用いて例示することができる。

【0 1 4 8】

30

【化 2 4】

スキーム 9



【0149】

ジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および/または精製-A

【0150】

つまり、本発明の一態様は、少なくとも以下のステップ:

対応するアシル化試薬化合物 (ARC) を精製 (PUR) するステップ;

前記アシル化試薬化合物 (ARC) を脱アシル化 (DAC) して、対応する脱アシル化

10

20

30

40

50

化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）の合成および／または精製の方法に関する。

【0151】

例えば、一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アセチル化化合物
を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物
を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

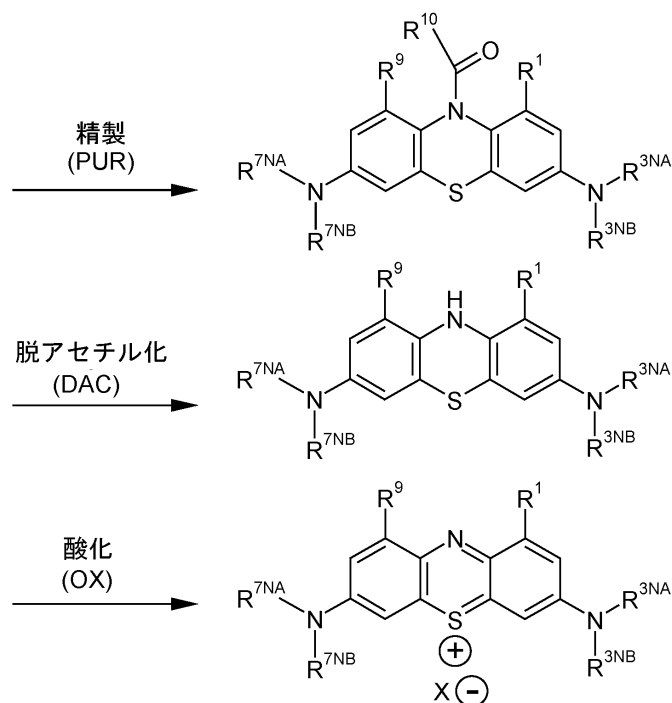
【0152】

一実施形態において、該方法は、以下のスキーム：

【0153】

【化25】

スキーム 10



【0154】

（式中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} および X は、本明細書に定義されたとおりである）に例示されたとおりである。

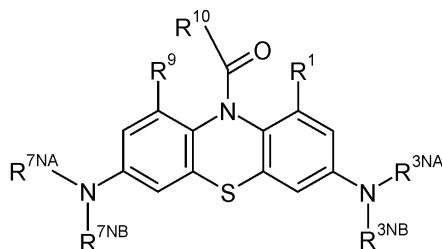
【0155】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

以下の式：

【0156】

【化 2 6】



【0 1 5 7】

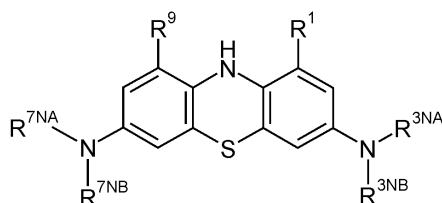
で示される対応するアシル化試薬化合物 (A R C) を精製 (P U R) するステップ；

10

前記アシル化試薬化合物 (A R C) を脱アシル化 (D A C) して、以下の式：

【0 1 5 8】

【化 2 7】



【0 1 5 9】

20

で示される対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化 (O X) して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物 (D A P T C) を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム (M T C) などのジアミノフェノチアジニウム化合物 (D A P T C) の合成および／または精製の方法である。

【0 1 6 0】

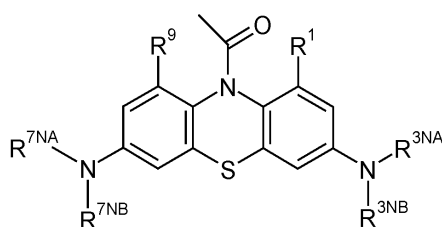
例えば、一実施形態 (アセチル) において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

以下の式：

【0 1 6 1】

30

【化 2 8】



【0 1 6 2】

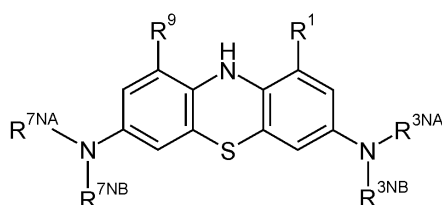
で示される対応するアセチル化試薬化合物を精製 (P U R) するステップ；

40

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化 (D A C) して、以下の式：

【0 1 6 3】

【化 2 9】



【0 1 6 4】

50

で示される対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）の合成および／または精製の方法である。

【0165】

誤解を避けるために、熟語「対応するアシル化試薬化合物」および「対応する脱アシル化化合物」中の言語「対応する」は、「目的のジアミノフェノチアジニウム化合物に対応すること」を意味するものとし、そのため、アシル化試薬化合物および脱アシル化化合物の基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} は、存在するならば、目的のジアミノフェノチアジニウム化合物の対応する基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} と同一である。

10

【0166】

前記精製（PUR）ステップで用いられたアシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物は、いずれの供給源から得てもよく、またはいずれの合成方法を用いて、例えば本明細書に記載された合成方法を用いて得てもよい。

【0167】

好ましい実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

20

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アシル化（DAC）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；
および

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、塩化メチルチオニウム（MTC）の合成および／または精製の方法である。

【0168】

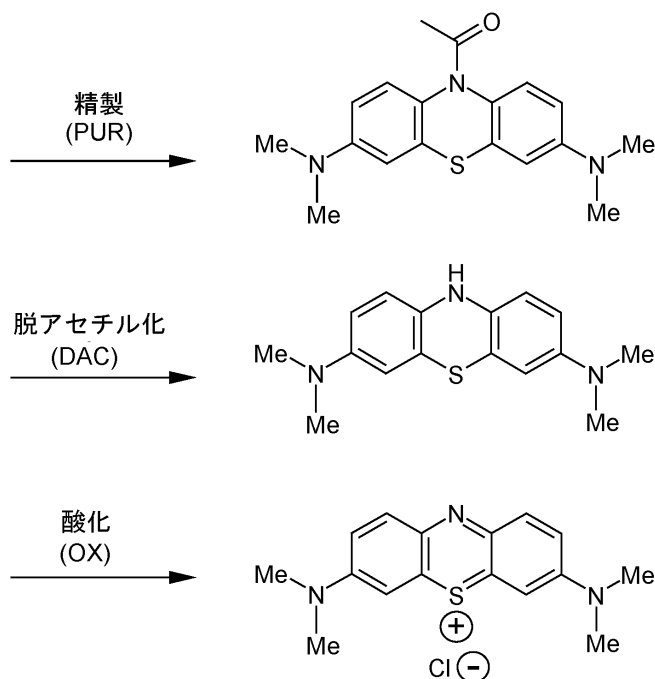
この実施形態の例は、以下のスキームに示される。

30

【0169】

【化 3 0】

スキーム 11



10

20

【0170】

ジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製－A + B

【0171】

一実施形態において、前記精製（PUR）ステップで用いられたアシル化試薬化合物（ARC）は、対応するアシル化試薬化合物の非アシル化（例えば、N¹⁰－非置換）前駆体（NAPARC）をアシル化することにより得られる。

【0172】

例えば、R¹⁰が－Meである一実施形態において、前記精製（PUR）ステップで用いられたアセチル化試薬化合物は、対応するアセチル化試薬化合物の非アセチル化（N¹⁰－非置換）前駆体をアセチル化することにより得られる。

30

【0173】

つまり一実施形態において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

前記アシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体（NAPARC）をアシル化（AC1）して、前記アシル化試薬化合物（ARC）を得るステップ、

を更に含む。

【0174】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

40

前記アセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体をアシル化（AC1）して、前記アセチル化試薬化合物を得るステップ、

を更に含む。

【0175】

一実施形態において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

アシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体（NAPARC）をアシル化（AC1）して、前記アシル化試薬化合物（ARC）を得るステップ、

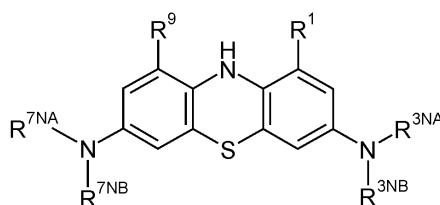
を更に含む、

前記非アシル化前駆体（NAPARC）は、以下の式：

50

【0176】

【化31】



【0177】

で示される化合物である。

10

【0178】

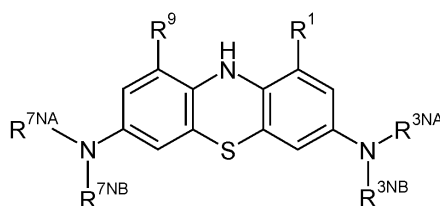
例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

前記アセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体をアシル化（AC1）して、前記アセチル化試薬化合物を得るステップ、
を更に含み、

前記非アセチル化前駆体は、以下の式：

【0179】

【化32】



20

【0180】

で示される化合物である。

【0181】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体（NAPARC）をアシル化（AC1）して、対応するアシル化試薬化合物（ARC）を得るステップ；

30

前記アシル化試薬化合物（ARC）を精製（PUR）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）の合成および／または精製の方法である。

【0182】

40

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体をアシル化（AC1）して、前記アセチル化試薬化合物を得るステップ；

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

50

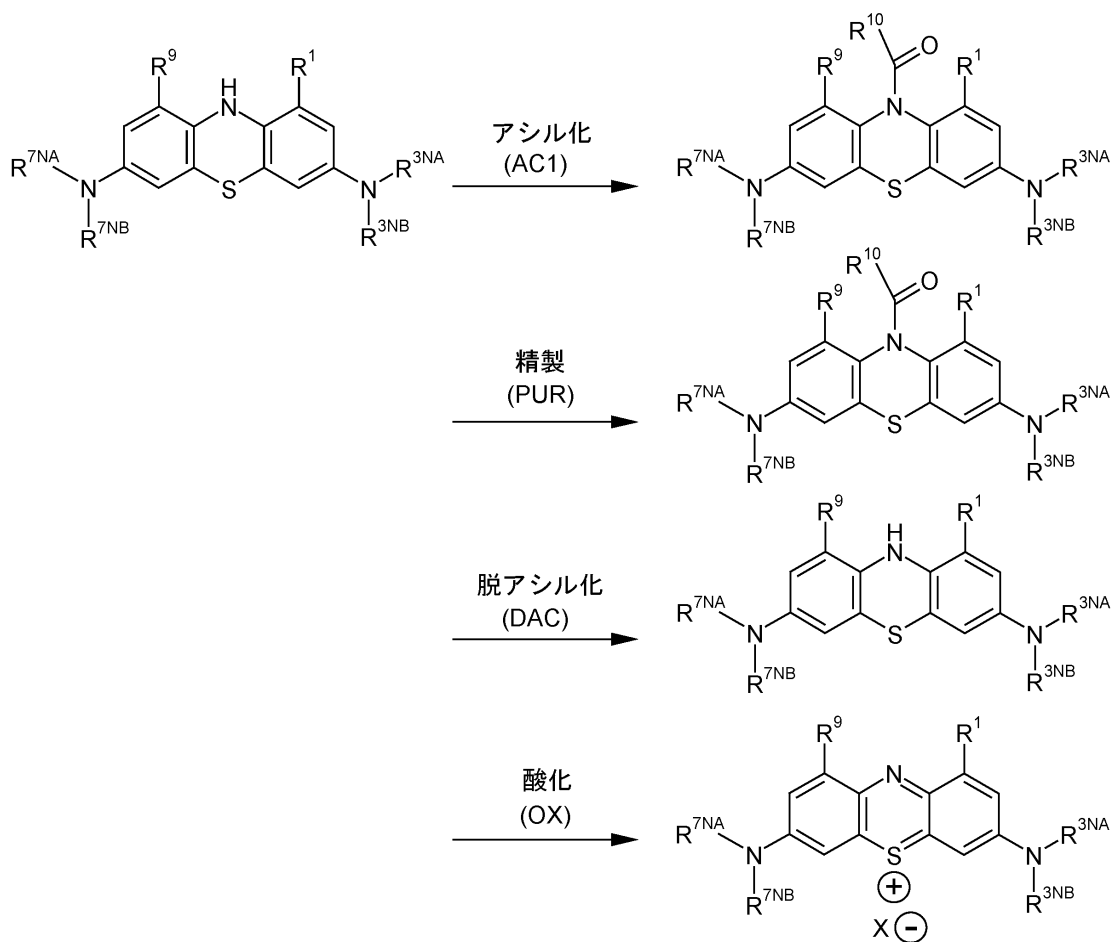
【0183】

一実施形態において、該方法は、以下のスキーム：

【0184】

【化33】

スキーム 12



【0185】

（式中、R¹、R⁹、R¹⁰、R^{3NA}、R^{3NB}、R^{7NA}、R^{7NB}およびXは、本明細書に定義されたとおりである）に例示されたとおりである。

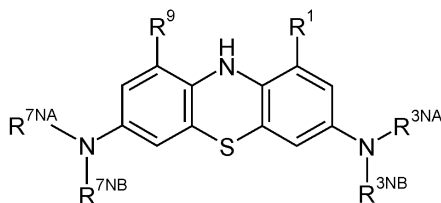
【0186】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体（NAPARC）をアシル化（AC1）して、前記対応するアシル化試薬化合物（ARC）を得るステップ〔ここで、前記非アシル化前駆体（NAPARC）は、以下の式：

【0187】

【化34】



【0188】

で示される化合物であり、前記アシル化試薬化合物（ARC）は、以下の式：

【0189】

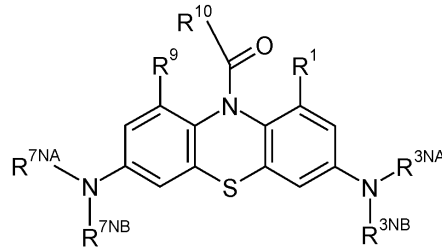
10

20

30

40

【化 3 5】



【0190】

で示される化合物である」；

10

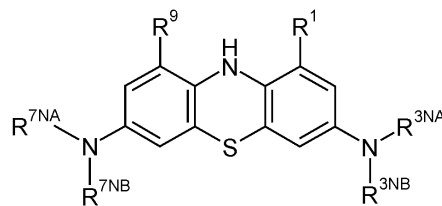
前記アシル化試薬化合物（ARC）を精製（PUR）するステップ；

前記精製されたアシル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、以下の式

：

【0191】

【化 3 6】



20

【0192】

で示される対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0193】

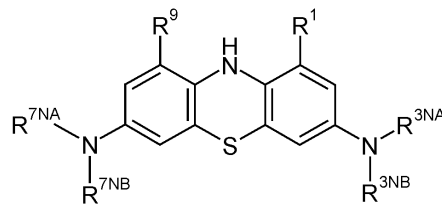
例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体をアシル化（AC1）して、前記アセチル化試薬化合物を得るステップ〔ここで、前記非アセチル化前駆体は、以下の式：

30

【0194】

【化 3 7】



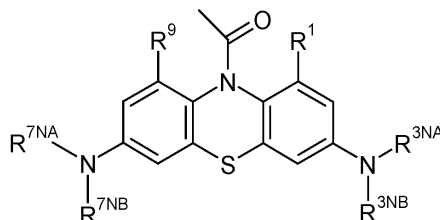
40

【0195】

で示される化合物であり、前記アセチル化試薬化合物は、以下の式：

【0196】

【化 3 8】



【0197】

で示される化合物である」；

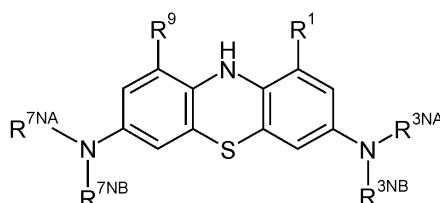
10

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記精製されたアセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【0198】

【化 3 9】



20

【0199】

で示される対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0200】

誤解を避けるために、熟語「対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体」、「対応するアシル化試薬化合物」および「対応する脱アシル化化合物」中の言語「対応する」は、「目的のジアミノフェノチアジニウム化合物に対応すること」を意味するものとし、そのため、非アシル化前駆体、アシル化試薬化合物、および脱アシル化化合物の基：R¹、R⁹、R^{3NA}、R^{3NB}、R^{7NA}、R^{7NB}は、存在するならば、目的のジアミノフェノチアジニウム化合物の対応する基：R¹、R⁹、R^{3NA}、R^{3NB}、R^{7NA}、R^{7NB}と同一である。

30

【0201】

前記アシル化（AC1）ステップで用いられたアシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物の非アシル化（例えば、非アセチル化）（例えば、N¹⁰-非置換）前駆体は、いずれの供給源から得てもよく、またはいずれの合成方法を用いて、例えば本明細書に記載された合成方法を用いて得てもよい。

【0202】

40

好ましい実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンをアシル化（AC1）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを得るステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アシル化（DAC）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；および

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を得るステップ、

50

を順番どおり含む、塩化メチルチオニウム（MTC）の合成および／または精製の方法である。

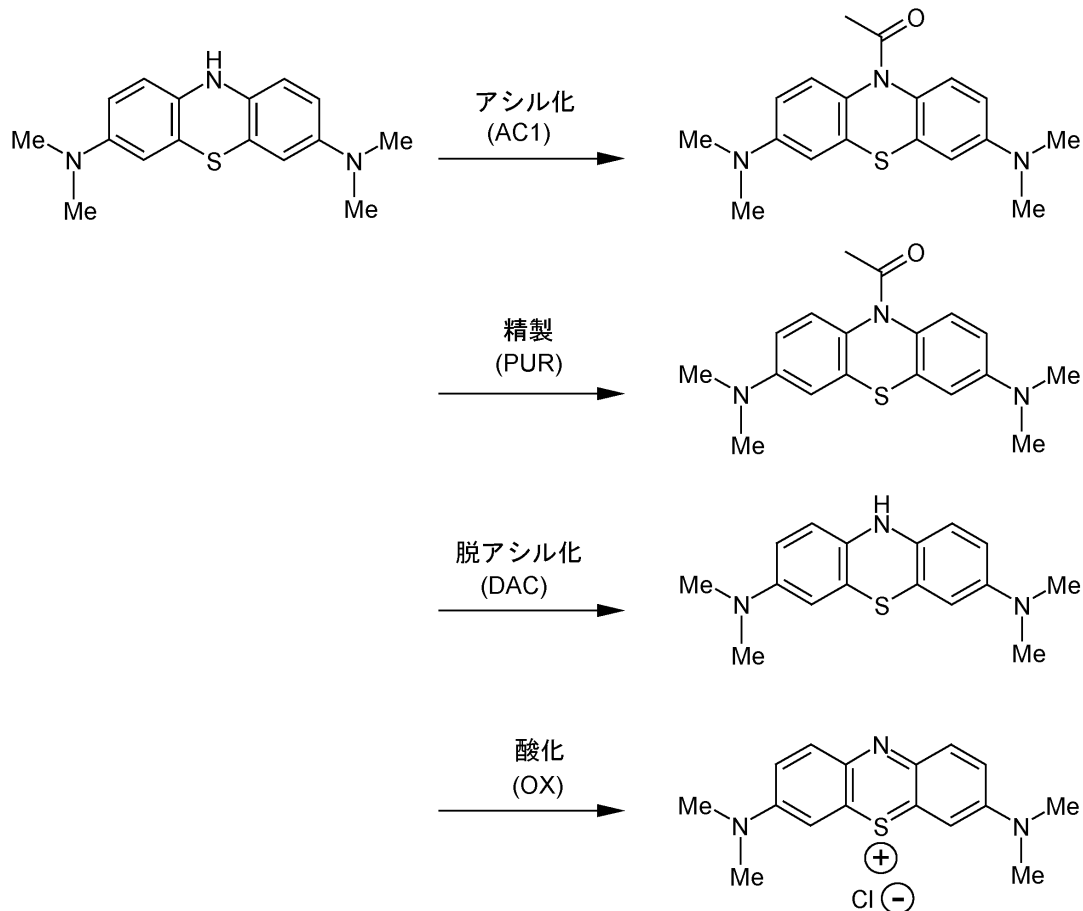
【0203】

この実施形態の例は、以下のスキームに示される。

【0204】

【化40】

スキーム 13



【0205】

ジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製－A + B + C

【0206】

一実施形態において、前記アシル化（AC1）ステップで用いられたアシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物は、対応するジアミノフェノチアジニウム化合物を還元することにより得られる。

【0207】

つまり一実施形態において、該方法は、前記アシル化（AC1）ステップの前に、以下のステップ：

前記アシル化試薬化合物の前記非アシル化前駆体の対応する酸化前駆体（OPNAPARC）を還元（RED）して、前記アシル化試薬化合物の前記非アシル化前駆体を得るステップ、

を更に含む。

【0208】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記アシル化（AC1）ステップの前に、以下のステップ：

前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体を還元（RED）して、前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体を得るステップ、

10

20

30

40

50

を更に含む。

【0209】

一実施形態において、該方法は、前記アシル化（AC1）ステップの前に、以下のステップ：

前記アシル化試薬化合物の前記非アシル化前駆体の対応する酸化前駆体（OPNAPARC）を還元（RED）して、前記アシル化試薬化合物の前記非アシル化前駆体（NAPARC）を得るステップ、

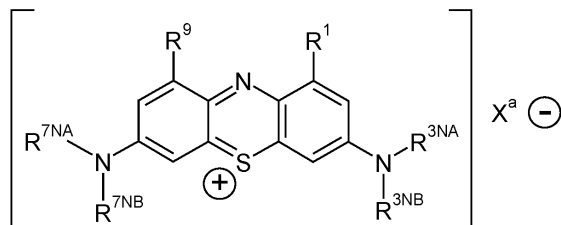
を更に含む、

前記酸化前駆体（OPNARC）は、以下の式：

【0210】

10

【化41】



【0211】

（式中、 X^a は、X に関して定義されたとおりであり、X と同一または異なっている）

20

で示される化合物である。

【0212】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記アシル化（AC1）ステップの前に、以下のステップ：

前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体を還元（RED）して、前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体を得るステップ、

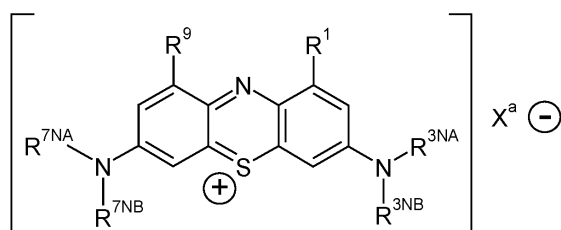
を更に含む、

前記酸化前駆体は、以下の式：

【0213】

30

【化42】



【0214】

（式中、 X^a は、X に関して定義されたとおりであり、X と同一または異なっている）で示される化合物である。

40

【0215】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体の対応する酸化前駆体（OPNAPARC）を還元（RED）して、前記アシル化試薬化合物の前記対応する非アシル化前駆体（NAPARC）を得るステップ；

前記非アシル化前駆体（NAPARC）をアシル化（AC1）して、前記アシル化試薬化合物（ARC）を得るステップ；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を精製（PUR）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アシル化

50

化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0216】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体を還元（RED）して、前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体を得るステップ；

10

前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体をアシル化（AC1）して、前記アセチル化試薬化合物を得るステップ；

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0217】

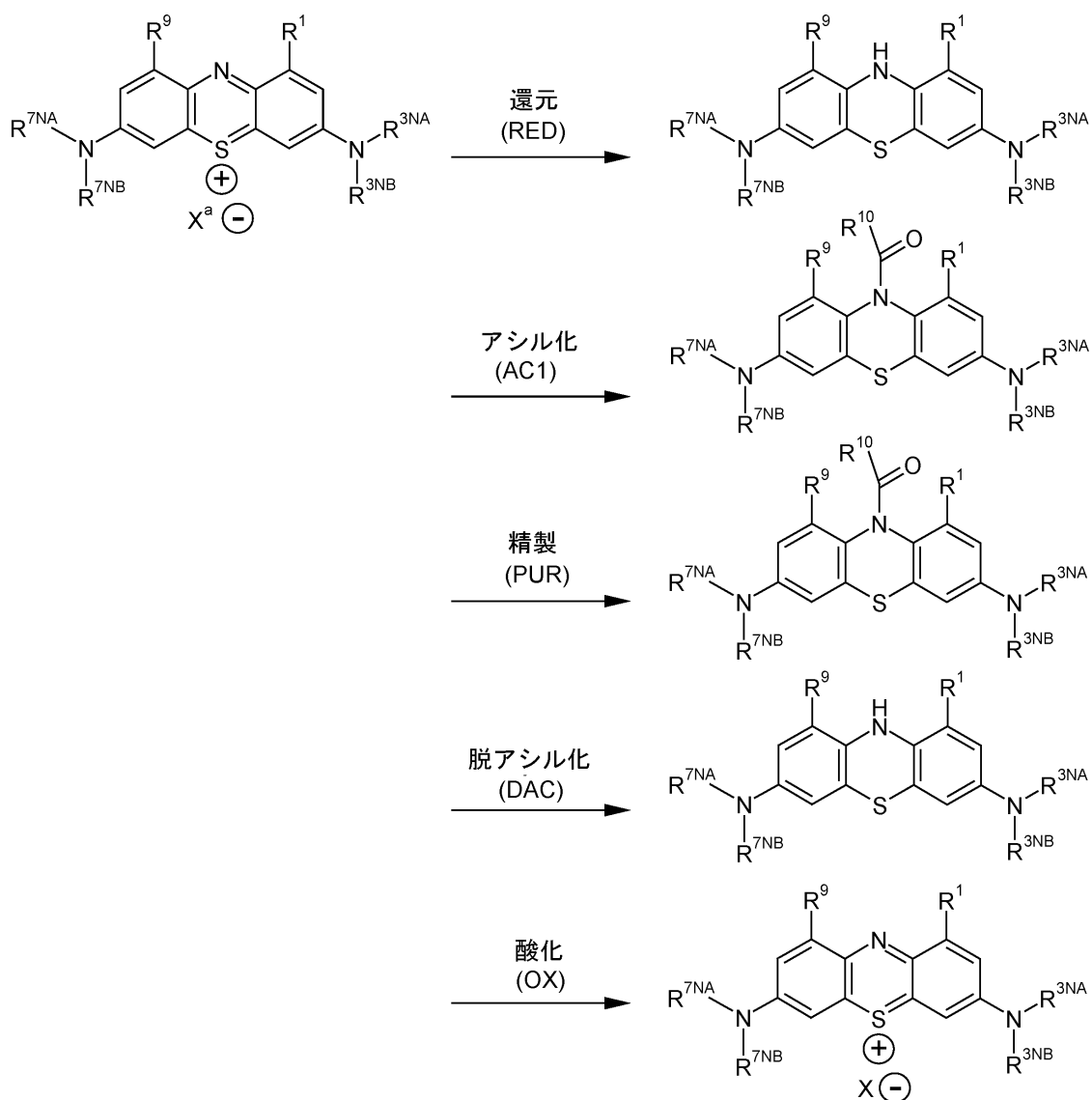
20

一実施形態において、該方法は、以下のスキーム：

【0218】

【化 4 3】

スキーム 14



【0219】

(式中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} および X は、本明細書に定義されたとおりであり、 X^a は、 X に関して定義されたとおりであり、 X と同一または異なってもよい) に例示されたとおりである。一実施形態において、 X^a および X は、同一である。

【0220】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ:

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体の対応する酸化前駆体 (OPNAPARC) を還元 (RED) して、前記アシル化試薬化合物の前記非アシル化前駆体 (NAPARC) を得るステップ [ここで、前記酸化前駆体 (OPNAPARC) は以下の式:

【0221】

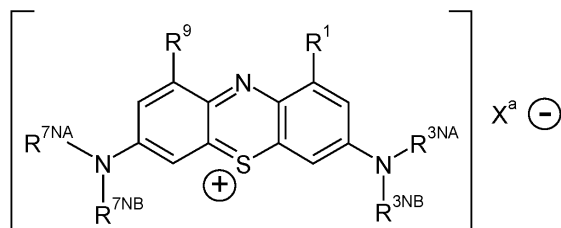
10

20

30

40

【化 4 4】



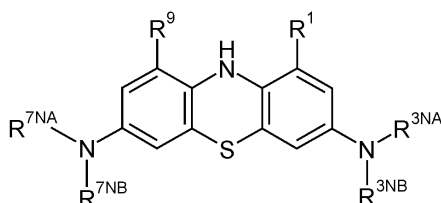
【0 2 2 2】

で示される化合物であり、前記非アシル化前駆体（NAPARC）は、以下の式：

10

【0 2 2 3】

【化 4 5】



【0 2 2 4】

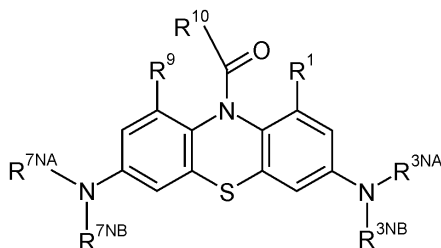
で示される化合物である】；

20

前記アシル化試薬化合物の前記非アシル化前駆体（NAPARC）をアシル化（AC1）して、前記アシル化試薬化合物（ARC）を得るステップ〔ここで、前記アシル化試薬化合物（ARC）は以下の式：

【0 2 2 5】

【化 4 6】



30

【0 2 2 6】

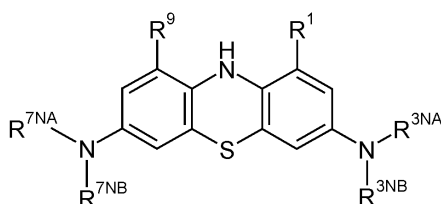
で示される化合物である】；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を精製（PUR）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【0 2 2 7】

【化 4 7】



40

【0 2 2 8】

で示される対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

50

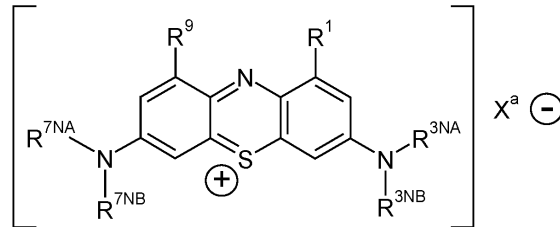
【0229】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体を還元（RED）して、前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体を得るステップ（ここで、前記酸化前駆体は以下の式：

【0230】

【化48】



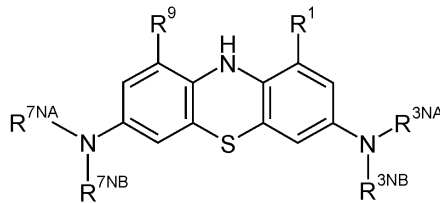
10

【0231】

で示される化合物であり、前記非アセチル化前駆体は以下の式：

【0232】

【化49】



20

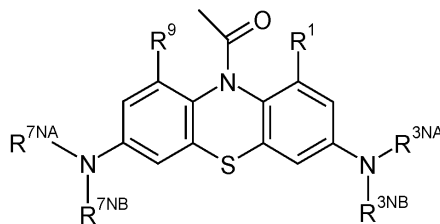
【0233】

で示される化合物である）；

前記アセチル化試薬化合物の前記非アセチル化前駆体をアシル化（AC1）して、前記アセチル化試薬化合物を得るステップ（ここで、前記アセチル化試薬化合物は以下の式：

【0234】

【化50】



30

【0235】

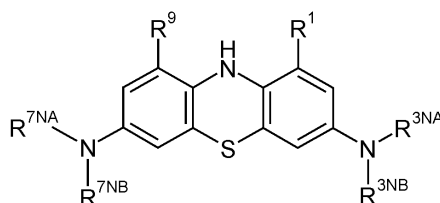
で示される化合物である）；

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【0236】

【化51】



40

【0237】

50

で示される対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む。

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体。

【0238】

誤解を避けるために、熟語「対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化前駆体の対応する酸化前駆体」、「対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化前駆体」、「対応するアシル化試薬化合物」および「対応する脱アシル化化合物」中の言語「対応する」は、「目的のジアミノフェノチアジニウム化合物に対応すること」を意味するものとし、そのため、酸化前駆体、非アシル化前駆体、アシル化試薬化合物、および脱アシル化化合物の基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} は、存在するならば、目的のジアミノフェノチアジニウム化合物の対応する基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} と同一である。

【0239】

前記還元（RED）ステップで用いられたアシル化試薬化合物の非アシル化前駆体の酸化前駆体（OPNAPARC）（例えば、アセチル化試薬化合物の非アセチル化前駆体の酸化前駆体）は、いずれの供給源から得てもよく、またはいずれの合成方法を用いて、例えば本明細書に記載された合成方法を用いて得てもよい。

【0240】

好ましい実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

塩化メチルチオニウム（MTC）を還元（RED）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンをアシル化（AC1）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを得るステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アシル化（DAC）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；
および

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、塩化メチルチオニウム（MTC）の合成および／または精製の方法である。

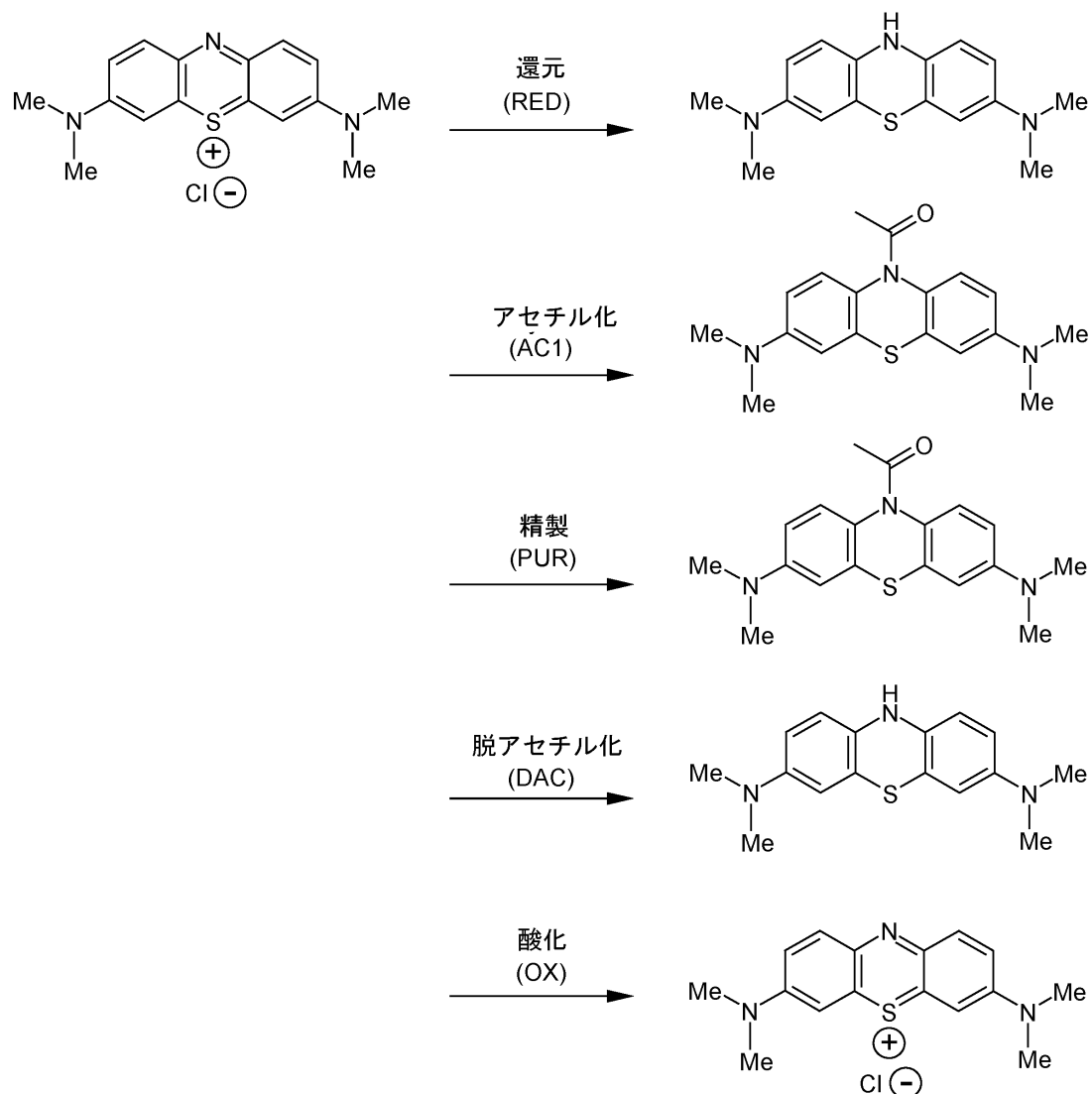
【0241】

この実施形態の例は、以下のスキームに示される。

【0242】

【化 5 2】

スキーム 15



【0 2 4 3】

一実施形態において、アセチル化試薬化合物の非アセチル化前駆体の酸化前駆体（例えば、塩化メチルチオニウム（MTC））は、不純物形態で、例えば、MTCと、1種以上の有機不純物、例えば5%を超える（または4%もしくは3%を超える）有機不純物1種以上、例えば、Azure B、Azure A、Azure C、およびMVBのうちの1種以上、例えば5%を超える（または4%もしくは3%を超える）Azure B、Azure A、Azure CおよびMVBのうちの1種以上との混合物として提供される。

【0 2 4 4】

例えば一実施形態において、該方法は、以下のスキーム：

【0 2 4 5】

10

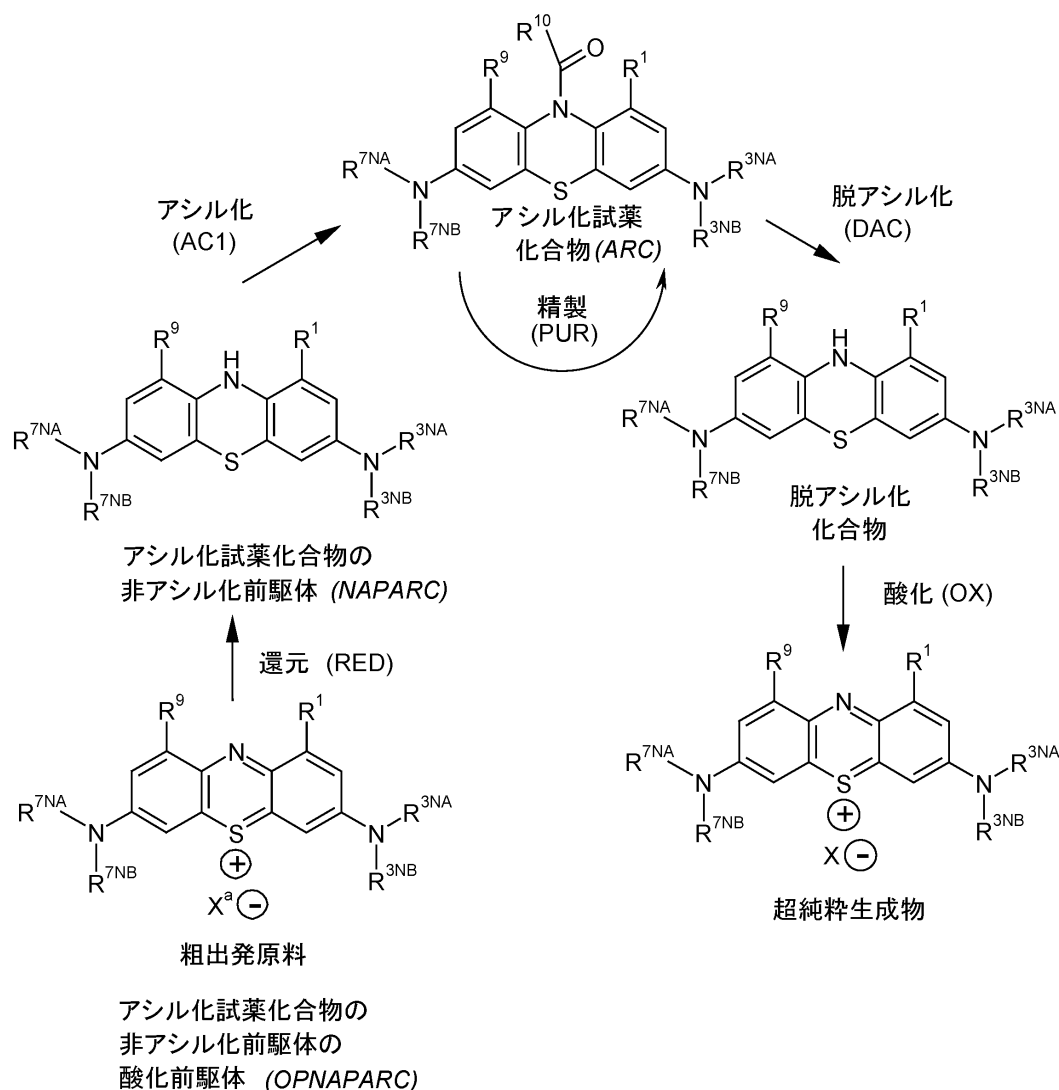
20

30

40

【化 5 3】

スキーム 16



【0246】

(式中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} および X は、本明細書に定義されたとおりであり、 X^a は、 X に関して定義されたとおりであり、 X と同一または異なってもよい) に例示されたとおりである。一実施形態において、 X^a および X は、同一である。

【0247】

ジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製 - A + D

【0248】

一実施形態において、前記精製 (PUR) ステップで用いられたアシル化試薬化合物 (ARC) は、アシル化試薬化合物のアシル化上流前駆体 (AUPARC) を、アシル化試薬化合物 (ARC) に変換 (CON) することにより得られる。

【0249】

例えば、 R^{10} が -Me である一実施形態において、前記精製 (PUR) ステップで用いられたアセチル化試薬化合物は、対応するアセチル化試薬化合物のアセチル化上流前駆体を、アセチル化試薬化合物に変換 (CON) することにより得られる。

【0250】

つまり一実施形態において、該方法は、前記精製 (PUR) ステップの前に、以下のステップ：

前記アシル化試薬化合物の対応するアシル化上流前駆体 (AUPARC) を、前記対応

10

20

30

40

50

するアシル化試薬化合物（A R C）に変換（C O N）するステップ、
を更に含む。

【0251】

例えば一実施形態において、該方法は、前記精製（P U R）ステップの前に、以下のステップ：

前記アセチル化試薬化合物の対応するアセチル化上流前駆体を、前記対応するアセチル化試薬化合物に変換（C O N）するステップ、
を更に含む。

【0252】

一実施形態において、該方法は、前記精製（P U R）ステップの前に、以下のステップ

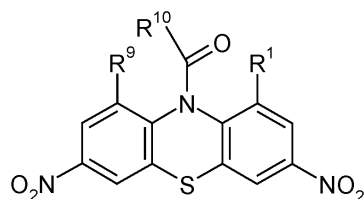
10

：
前記アシル化試薬化合物の対応するアシル化上流前駆体（A U P A R C）を、前記対応するアシル化試薬化合物（A R C）に変換（C O N）するステップ、
を更に含む、

前記アシル化試薬化合物の前記アシル化上流前駆体（A U P A R C）は、以下の式：

【0253】

【化54】



20

【0254】

で示される化合物である。

【0255】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記精製（P U R）ステップの前に、以下のステップ：

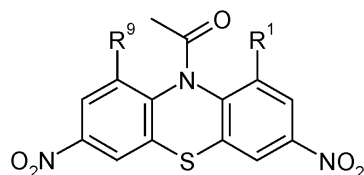
前記アセチル化試薬化合物の対応するアセチル化上流前駆体を、前記対応するアセチル化試薬化合物に変換（C O N）するステップ、
を更に含む、

30

前記アセチル化試薬化合物の前記アセチル化上流前駆体は、以下の式：

【0256】

【化55】



【0257】

で示される化合物である。

【0258】

つまり一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応するアシル化上流前駆体（A U P A R C）を、前記アシル化試薬化合物（A R C）に変換（C O N）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（A R C）を精製（P U R）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（A R C）を脱アシル化（D A C）して、対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（O X）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（D A P T C）を得るステップ、

50

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0259】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応するアセチル化上流前駆体を、前記アセチル化試薬化合物に変換（CON）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

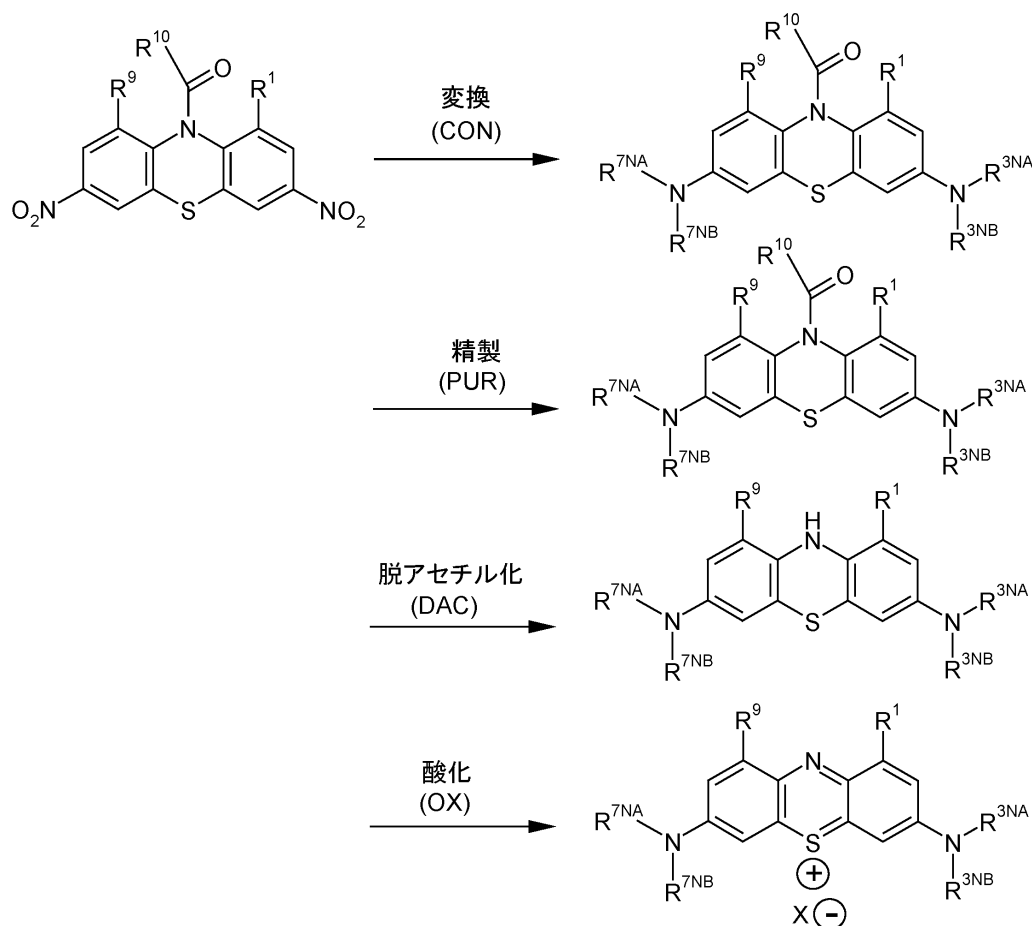
【0260】

一実施形態において、該方法は、以下のスキーム：

【0261】

【化56】

スキーム 17



【0262】

（式中、R¹、R⁹、R¹⁰、R^{3NA}、R^{3NB}、R^{7NA}、R^{7NB} および X は、先に定義されたとおりである）に例示されたとおりである。

【0263】

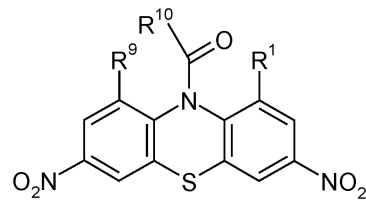
つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応するアシル化上流前駆体（AUPARC）を、前記アシル化試薬化合物（ARC）に変換（CON）するステップ [ここで、前記アシル化上

流前駆体 (AUPARC) は以下の式：

【0264】

【化57】



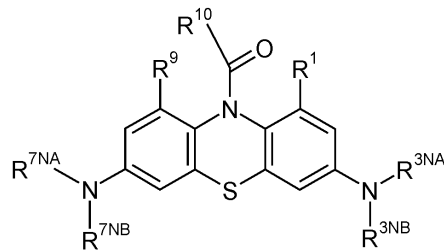
【0265】

10

で示される化合物であり、前記アシル化試薬化合物 (ARC) は以下の式：

【0266】

【化58】



20

【0267】

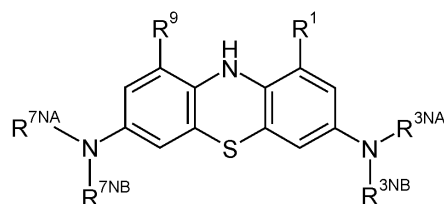
で示される化合物である]；

前記アシル化試薬化合物 (ARC) を精製 (PUR) するステップ；

前記アシル化試薬化合物 (ARC) を脱アシル化 (DAC) して、以下の式：

【0268】

【化59】



30

【0269】

で示される対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化 (OX) して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物 (DAPTC) を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム (MTC) などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0270】

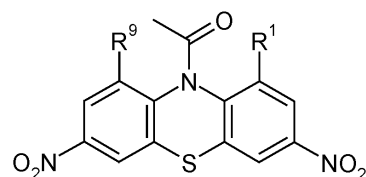
例えば一実施形態 (アセチル) において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

40

対応するアセチル化試薬化合物の対応するアセチル化上流前駆体を、前記アセチル化試薬化合物に変換 (CON) するステップ [ここで、対応するアセチル化試薬化合物の前記対応するアセチル化上流前駆体 (AUPARC) は以下の式：

【0271】

【化60】



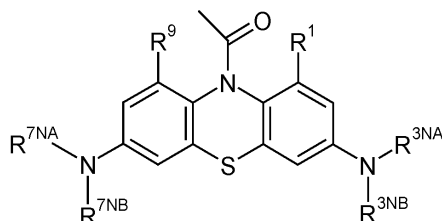
50

【0272】

で示される化合物であり、前記アセチル化試薬化合物は、以下の式：

【0273】

【化61】



10

【0274】

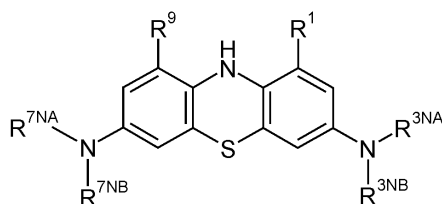
で示される化合物である]；

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【0275】

【化62】



20

【0276】

で示される対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製の方法である。

【0277】

誤解を避けるために、熟語「対応するアシル化試薬化合物の対応するアシル化上流前駆体」、「対応するアシル化試薬化合物」、および「対応する脱アシル化化合物」中の言語「対応する」は、「目的のジアミノフェノチアジニウム化合物に対応すること」を意味するものとし、そのため、アシル化上流前駆体、アシル化試薬化合物、および脱アシル化化合物の基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、および R^{7NB} は、存在するならば、目的のジアミノフェノチアジニウム化合物の対応する基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} と同一である。

30

【0278】

好ましい実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

3，7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジンを3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンに変換（CON）するステップ；

40

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アシル化（DAC）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；および

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニウム（MTC）を得るステップ、を順番どおり含む、塩化メチルチオニウム（MTC）の合成および／または精製の方法である。

50

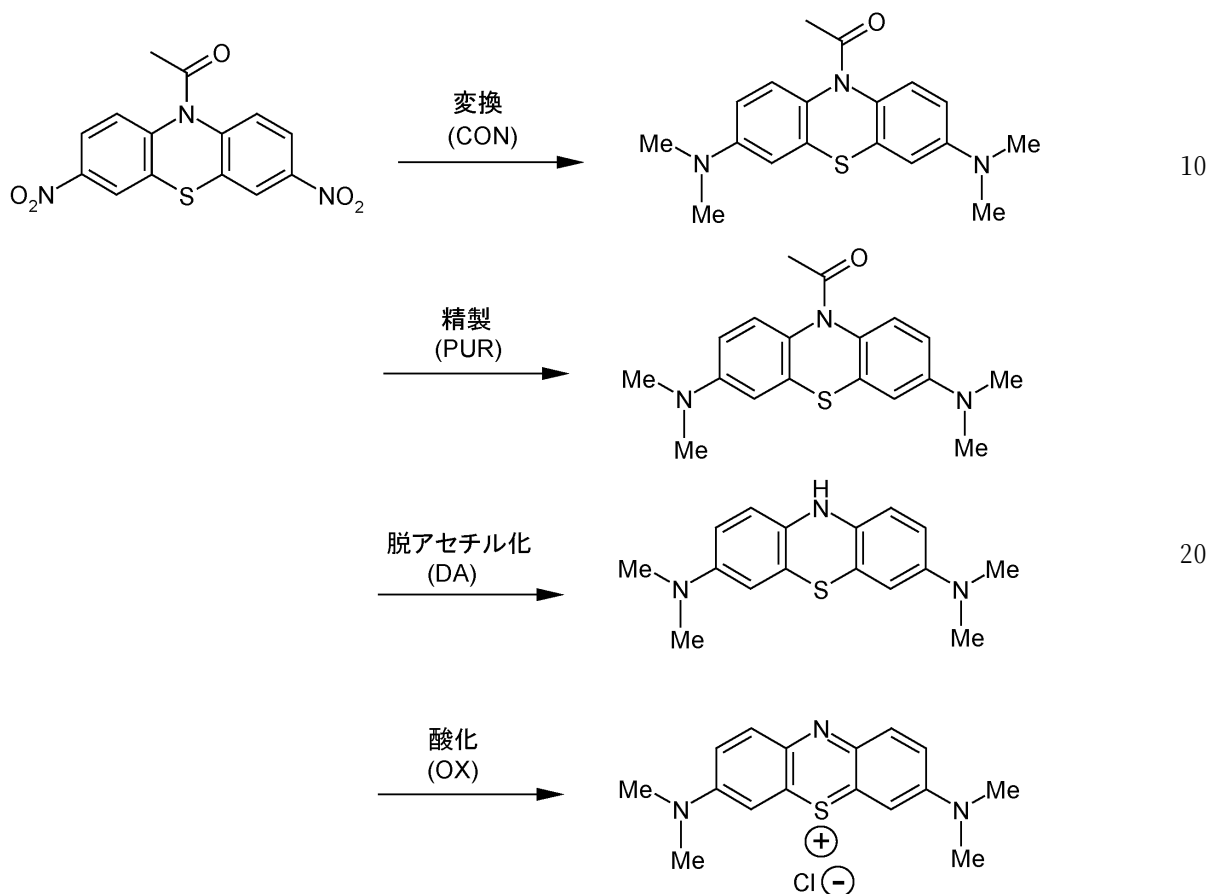
【0279】

この実施形態の例は、以下のスキームに示される。

【0280】

【化63】

スキーム 18



【0281】

ジアミノフェノチアジニウム化合物の合成および／または精製－A + D + E

【0282】

一実施形態において、前記精製（PUR）ステップで用いられた対応するアシル化試薬化合物のアシル化上流前駆体（AUPARC）は、対応するアシル化試薬化合物の非アシル化（例えば、 N^{10} －非置換）上流前駆体（NAUPARC）をアシル化することにより得られる。

【0283】

例えば、 R^{10} が－Meである一実施形態において、前記精製（PUR）ステップで用いられた対応するアセチル化試薬化合物のアセチル化上流前駆体は、対応するアセチル化試薬化合物の非アセチル化（例えば、 N^{10} －非置換）上流前駆体をアセチル化することにより得られる。

【0284】

つまり一実施形態において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化上流前駆体（NAUPARC）をアシル化（AC2）して、前記対応するアシル化試薬化合物の前記アシル化上流前駆体（AUPARC）を得るステップ、

を更に含む。

【0285】

例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前

10

20

30

40

50

に、以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化上流前駆体をアシル化（AC2）して、前記対応するアセチル化試薬化合物の前記アセチル化上流前駆体を得るステップ、
を更に含む。

【0286】

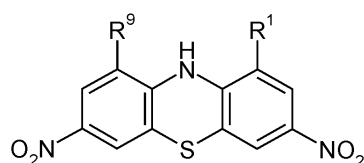
一実施形態において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化上流前駆体（NAUPARC）をアシル化（AC2）して、前記アシル化上流前駆体（AUPARC）を得るステップ、
を更に含む、

前記非アシル化上流前駆体（NAUPARC）は、式：

【0287】

【化64】



【0288】

で示される化合物である。

【0289】

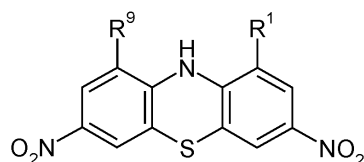
例えば一実施形態（アセチル）において、該方法は、前記精製（PUR）ステップの前に、以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化上流前駆体をアシル化（AC2）して、前記対応するアセチル化試薬化合物の前記アセチル化上流前駆体を得るステップ、
を更に含む、

前記非アセチル化上流前駆体は、式：

【0290】

【化65】



【0291】

で示される化合物である。

【0292】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化上流前駆体（NAUPARC）をアシル化（AC2）して、前記対応するアシル化試薬化合物の前記アシル化上流前駆体（AUPARC）を得るステップ；

前記アシル化上流前駆体（AUPARC）を、前記対応するアシル化試薬化合物（ARC）に変換（CON）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を精製（PUR）するステップ；

前記アシル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アシル化化合物を得るステップ；および

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、

を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）の合成および／または精製の方法である。

【0293】

一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化上流前駆体（NAUPARC）をアシル化（AC2）して、前記対応するアセチル化試薬化合物の前記アセチル化上流前駆体（AUPARC）を得るステップ；

前記アセチル化上流前駆体（AUPARC）を、前記対応するアセチル化試薬化合物（ARC）に変換（CON）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物（ARC）を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；および

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）の合成および／または精製の方法である。

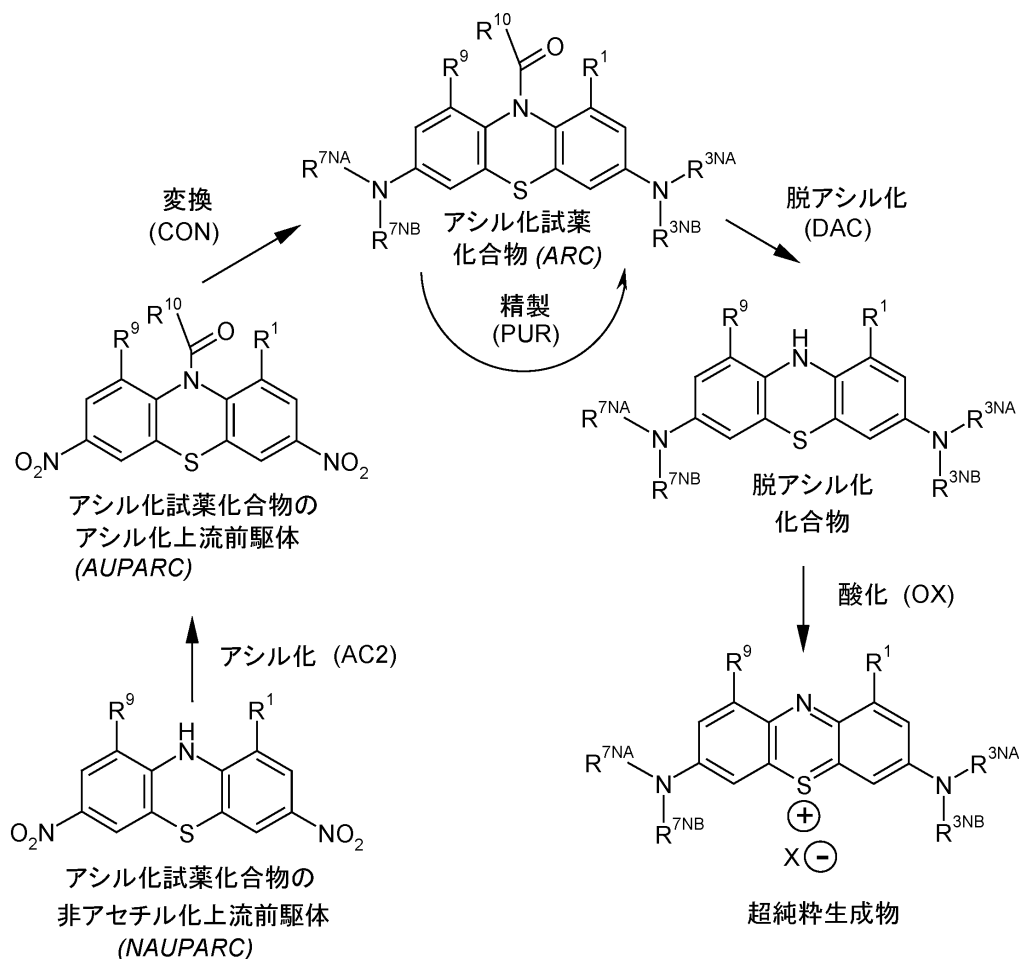
【0294】

一実施形態において、該方法は、以下のスキーム：

【0295】

【化66】

スキーム 19



【0296】

(式中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} および X は、本明細書に定義されたとおりである) に例示されたとおりである。

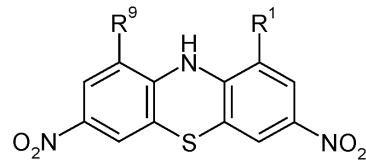
【0297】

つまり一実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアシル化試薬化合物の対応する非アシル化上流前駆体 (NAUPARC) をアシル化 (AC2) して、前記アシル化上流前駆体 (AUPARC) を得るステップ [ここで、前記非アシル化上流前駆体 (NAUPARC) は式：

【0298】

【化67】



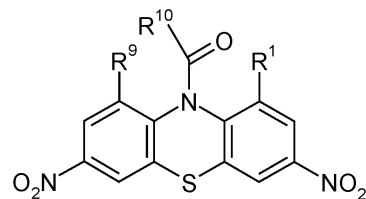
10

【0299】

で示される化合物であり、前記アシル化上流前駆体 (AUPARC) は以下の式：

【0300】

【化68】



20

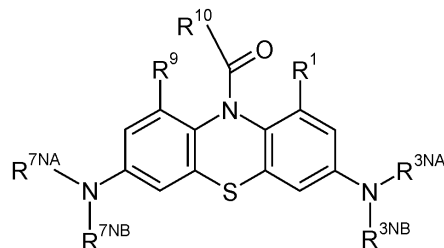
【0301】

で示される化合物である]；

前記アシル化上流前駆体 (AUPARC) を、前記アシル化試薬化合物 (ARC) に変換 (CON) するステップ [ここで、前記アシル化試薬化合物 (ARC) は以下の式：

【0302】

【化69】



30

【0303】

で示される化合物である]；

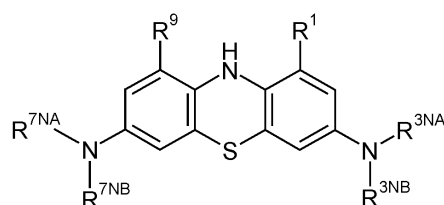
前記アシル化試薬化合物 (ARC) を精製 (PUR) するステップ；

40

前記アシル化試薬化合物 (ARC) を脱アシル化 (DAC) して、以下の式：

【0304】

【化70】



【0305】

50

で示される対応する脱アシル化化合物を得るステップ；

前記脱アシル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPTC）の合成および／または精製の方法である。

【0306】

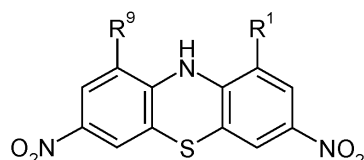
つまり一実施形態（アセチル）において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化上流前駆体をアシル化（AC2）して、前記対応するアセチル化試薬化合物の前記アセチル化上流前駆体を得るステップ
[ここで、前記非アセチル化上流前駆体は式：

10

【0307】

【化71】



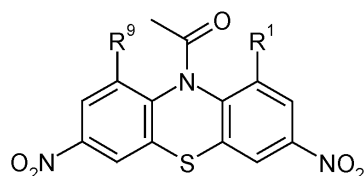
【0308】

で示される化合物であり、前記アセチル化上流前駆体（AUPARC）は以下の式：

20

【0309】

【化72】



【0310】

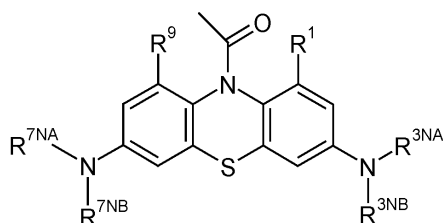
で示される化合物である]；

前記アセチル化上流前駆体（AUPARC）を、前記アセチル化試薬化合物（ARC）に変換（CON）するステップ [ここで前記アセチル化上流前駆体（AUPARC）は以下の式：

30

【0311】

【化73】



40

【0312】

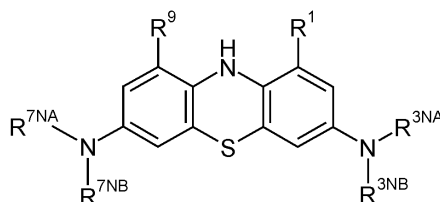
で示される化合物である]；

前記アセチル化試薬化合物を精製（PUR）するステップ；

前記アセチル化試薬化合物（ARC）を脱アシル化（DAC）して、以下の式：

【0313】

【化 7 4】



【0314】

で示される対応する脱アセチル化化合物を得るステップ；

前記脱アセチル化化合物を酸化（OX）して、前記ジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）を得るステップ、
を順番どおり含む、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物（DAPT C）の合成および／または精製の方法である。

10

【0315】

誤解を避けるために、熟語「対応するアセチル化試薬化合物の対応する非アセチル化上流前駆体」、「対応するアシル化試薬化合物の対応するアシル化上流前駆体」、「対応するアシル化試薬化合物」、および「対応する脱アシル化化合物」中の言語「対応する」は、「目的のジアミノフェノチアジニウム化合物に対応すること」を意味するものとし、そのため、非アシル化上流前駆体、アシル化上流前駆体、アシル化試薬化合物、および脱アシル化化合物の基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、および R^{7NB} は、存在するならば、目的のジアミノフェノチアジニウム化合物の対応する基： R^1 、 R^9 、 R^{3NA} 、 R^{3NB} 、 R^{7NA} 、 R^{7NB} と同一である。

20

【0316】

前記変換（CON）ステップで用いられたアシル化（例えば、アセチル化）試薬化合物の非アシル化（例えば、アセチル化）上流前駆体は、いずれの供給源から得てもよく、またはいずれの合成方法を用いて、例えば本明細書に記載された合成方法を用いて得てもよい。

【0317】

好ましい実施形態において、該方法は、少なくとも以下のステップ：

30

3，7-ジニトロ-10H-フェノチアジンをアシル化（AC2）して、3，7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジンを得るステップ；

前記3，7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジンを3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンに変換（CON）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを精製（PUR）するステップ；

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを脱アシル化（DAC）して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを得るステップ；
および

前記3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10H-フェノチアジンを酸化（OX）して、前記塩化メチルチオニニウム（MTC）を得るステップ、
を順番どおり含む、塩化メチルチオニニウム（MTC）の合成および／または精製の方法である。

40

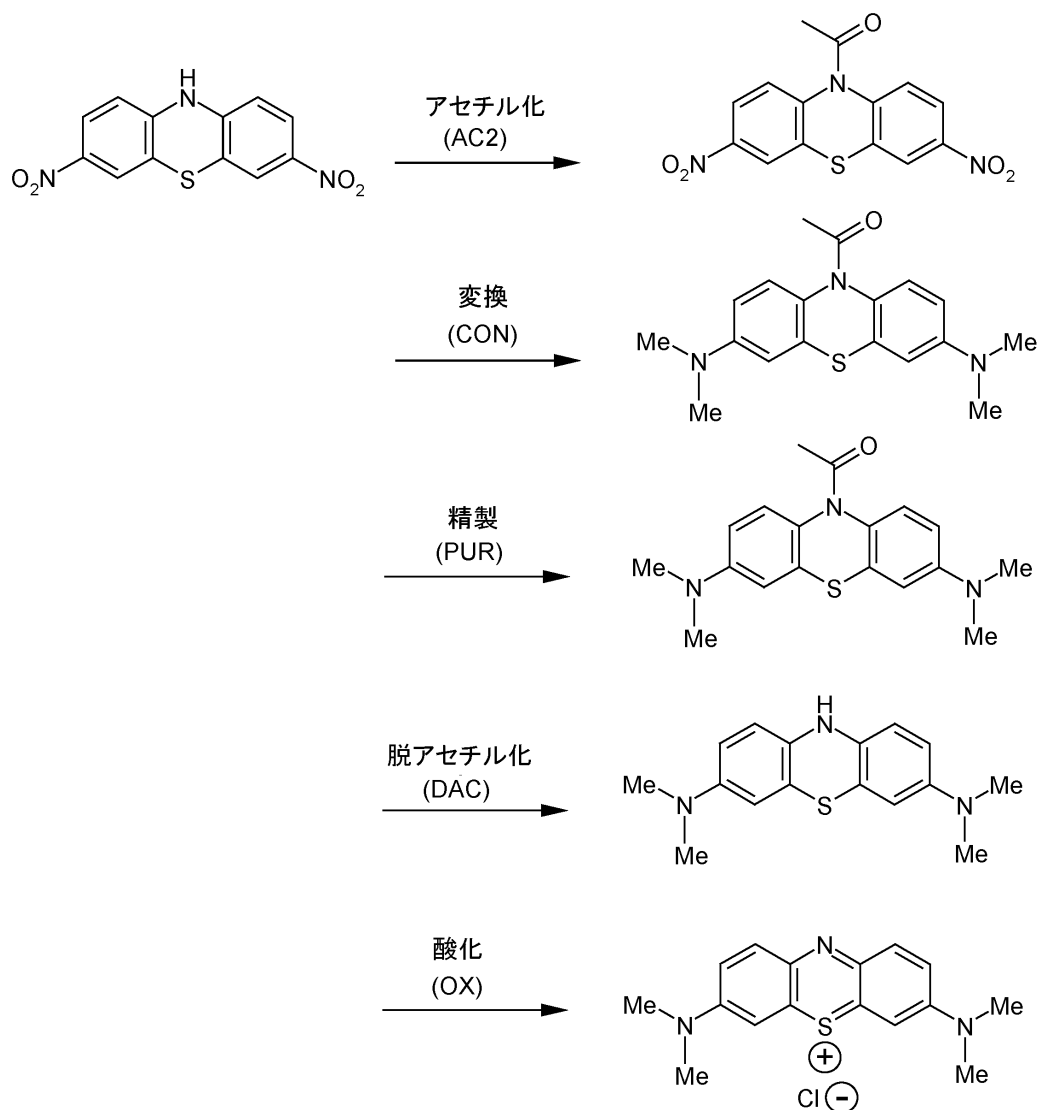
【0318】

この実施形態の例は、以下のスキームに示される。

【0319】

【化 7 5】

スキーム 20



【0320】

任意の更なる精製ステップ

【0321】

場合により、前記還元 (RED) ステップの後、および前記アシル化 (AC1) ステップの前に、前記還元 (RED) ステップで得られた前記非アシル前駆体を精製 (PUR^{RED-AC1}) する。これは好ましい。

【0322】

あるいは、前記還元 (RED) ステップおよび前記アシル化 (AC1) ステップを連続して実施し、前記還元 (RED) ステップで得られた前記非アシル化前駆体の単離または精製を実施しない。この方法では、両方のステップを、「ワンポット」手順で実施してもよい。

【0323】

場合により、前記脱アシル化 (DAC) ステップの後、および前記酸化 (OX) ステップの前に、前記脱アシル化 (DAC) ステップで得られた前記脱アシル化化合物を精製 (PUR^{DAC-OX}) する。しかし、これは好ましくはない。

【0324】

あるいは、前記脱アシル化 (DAC) ステップおよび前記酸化 (OX) ステップを、連続して実施し、前記脱アシル化 (DAC) ステップで得られた前記脱アシル化化合物の単

10

20

30

40

50

離または精製を実施しない。この方法では、両方のステップを、「ワンポット」手順で実施してもよい。これは好ましい。

【0325】

場合により、前記酸化(OX)ステップの後に、前記酸化(OX)ステップで得られた前記ジアミノフェノチアジニウム化合物を精製(PUR^{OX})する。この精製ステップは、以下により詳細に議論する。

【0326】

場合により、前記アシル化(AC2)ステップの後、および前記変換(CON)ステップの前に、前記アシル化(AC2)で得られた前記アシル化上流前駆体を精製(PUR^{AC2-CON})する。

10

【0327】

還元(RED)ステップ

【0328】

還元(RED)ステップは、いずれの適切な還元試薬および／または条件を利用して実施してもよい。

【0329】

一実施形態において、還元(RED)ステップは、還元ステップ条件下で還元試薬1種以上と反応させることによる。

【0330】

一実施形態において、還元試薬1種以上は、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)を包含する。

20

【0331】

一実施形態において、還元試薬1種以上は、メチルヒドラジン(MeNHNH₂)を包含する。

【0332】

一実施形態において、還元試薬1種以上は、ヒドラジン(NH₂NH₂)および／またはヒドラジン水和物(NH₂NH₂・H₂O)を包含する。

【0333】

一実施形態において、還元ステップ条件は、一定反応温度での一定反応時間を包含する。

30

【0334】

一実施形態において、反応温度は、約10～70℃である。

一実施形態において、反応温度は、約30～50℃である。

一実施形態において、反応温度は、約40℃である。

【0335】

一実施形態において、反応時間は、約10分～6時間である。

一実施形態において、反応時間は、約10分～1時間である。

一実施形態において、反応時間は、約20分～3時間である。

一実施形態において、反応時間は、約20分～40分間である。

一実施形態において、反応時間は、約1時間である。

40

一実施形態において、反応時間は、約30分間である。

【0336】

一実施形態において、還元ステップ条件は、還元ステップ溶媒の使用を包含する。

【0337】

一実施形態において、還元ステップ溶媒は、エタノールである。

一実施形態において、還元ステップ溶媒は、アセトニトリルである。

【0338】

一実施形態において、還元ステップ条件は、不活性雰囲気の利用を包含する。

【0339】

一実施形態において、不活性雰囲気は、アルゴン(例えば、乾燥アルゴン)である。

50

一実施形態において、不活性雰囲気は、窒素（例えば、乾燥窒素）である。

【0340】

例えば一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物（～27mmol）、エタノール（75cm³）および水素化ホウ素ナトリウム（～53mmol）を、アルゴン雰囲気下で混和し、得られた混合物を攪拌しながら～40℃で～1時間加熱する。その後、得られた懸濁液を～5℃に冷却し、アルゴン下でろ過して、エタノール（～20cm³）で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の還元生成物を得る。

【0341】

例えば一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物（～27mmol）、アセトニトリル（50cm³）および水素化ホウ素ナトリウム（～35mmol）を、アルゴン雰囲気下で混和し、得られた混合物を攪拌しながら～65℃で～20分間加熱する。その後、得られた懸濁液を～5℃に冷却して、所望の還元生成物を得る。

【0342】

別の実施形態において、メチルヒドラジン（～59mmol；～54mmol）を、水素化ホウ素ナトリウムの代わりに用いる。

【0343】

別の実施形態において、ヒドラジン一水和物（～120mmol；～59mmol）を、水素化ホウ素ナトリウムの代わりに用いる。

【0344】

アシル化（AC1）ステップおよびアシル化（AC2）ステップ

【0345】

アシル化（AC1）ステップおよびアシル化（AC2）ステップは、いずれの適切なアシル化（例えば、アセチル化）試薬および／または条件を利用して実施してもよい。

【0346】

一実施形態において、アシル化（AC1）ステップおよびアシル化（AC2）ステップは、アシル化ステップ条件下でアシル化試薬1種以上と反応させることによる。

【0347】

一実施形態において、アシル化（AC1）ステップは、アセチル化ステップである。

一実施形態において、アシル化（AC2）ステップは、アセチル化ステップである。

【0348】

一実施形態において、アシル化試薬1種以上は、無水酢酸（CH₃CO）₂Oを包含する。

【0349】

一実施形態において、アシル化ステップ条件は、アシル化ステップ溶媒の使用を包含する。

【0350】

一実施形態において、アシル化ステップ溶媒は、塩基性溶媒である。

一実施形態において、アシル化ステップ溶媒は、ピリジンである。

一実施形態において、アシル化ステップ溶媒は、N，N-ジイソプロピルエチルアミンである。

【0351】

一実施形態において、アシル化ステップ条件は、一定反応温度での一定反応時間を包含する。

【0352】

一実施形態において、反応温度は、約90～150℃である。

一実施形態において、反応温度は、約110～130℃である。

一実施形態において、反応温度は、約120℃である。

【0353】

一実施形態において、反応温度は、約80～110℃である。

一実施形態において、反応温度は、約80～100℃である。

一実施形態において、反応温度は、約 90℃である。

【0354】

一実施形態において、反応時間は、約 30分～30時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 12時間～24時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 12時間～18時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 18分間である。

【0355】

一実施形態において、反応時間は、約 30分～4時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 1時間～3時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 2時間である。

10

【0356】

例えば一実施形態において、還元化合物（～20mmol）、添加された無水酢酸（～40cm³）およびピリジン（～10cm³）を混和し、得られた混合物を攪拌しながら～120℃で～18時間加熱する。その後、混合物を冷却し、その後、攪拌しながら氷水に注意深く注ぎ、固体を得てろ過し、水（～100cm³）で洗浄して～60℃のオーブンで乾燥させて、所望のアセチル化試薬化合物を得る。

【0357】

例えば一実施形態において、還元化合物（～20mmol）、添加された無水酢酸（～25cm³）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（～9cm³）を混和し、得られた混合物を攪拌しながら～90℃で～2時間加熱する。その後、混合物を冷却し、攪拌しながら水（50cm³）を添加し、固体を得てろ過し、水（6cm³×4）で洗浄して～60℃のオーブンで乾燥させて、所望のアセチル化試薬化合物を得る。

20

【0358】

精製（PUR）ステップ

【0359】

精製（PUR）ステップは、いずれかの適切な精製手段を利用して実施してもよい。

【0360】

一実施形態において、精製（PUR）ステップは、沈殿（例えば、反応生成物の）により沈殿物を形成させ、続いて沈殿物を回収すること（例えば、ろ過による）を含む。

【0361】

場合により精製（PUR）ステップは、沈殿物を、例えば適切な洗浄溶媒で1回以上（例えば、1、2、3、4回）洗浄する次のステップを更に含む。

30

【0362】

一実施形態において、精製（PUR）ステップは、沈殿させ（例えば、反応生成物を）、次に沈殿物を回収して（例えば、ろ過）、次に沈殿物を、例えば適切な洗浄溶媒で1回以上（例えば、1、2、3、4回）洗浄することを含む。

【0363】

場合により精製は、沈殿物を回収した後、そして／または沈殿物を洗浄した後、沈殿物または洗浄した沈殿物を乾燥させるステップ、例えばオーブンで乾燥させるステップおよび／または真空下で乾燥させるステップを更に含む。

40

【0364】

一実施形態において、精製（PUR）ステップは、沈殿させて（例えば、反応生成物を）、沈殿物を回収し（例えば、ろ過による）、次に洗浄した沈殿物を乾燥させることを含む。

【0365】

一実施形態において、精製（PUR）ステップは、沈殿させて（例えば、反応生成物を）、沈殿物を回収し（例えば、ろ過による）、次に沈殿物を、例えば適切な洗浄溶媒で1回以上（例えば、1、2、3、4回）洗浄して、次に洗浄した沈殿物を乾燥させることを含む。

【0366】

50

一実施形態において、精製（P U R）ステップは、再結晶化を含む、または更に含む。

【0367】

一実施形態において、再結晶化は、該化合物を適切な溶媒に添加し；混合物を加熱して該化合物を溶解（好ましくは、完全に溶解）させ；加熱した混合物を冷却するか、または加熱した混合物を放冷して、該化合物を沈殿させ；沈殿物を回収する（例えば、ろ過による）ことを含む。

【0368】

場合により再結晶化は、沈殿物を、例えば適切な洗浄溶媒（例えば、該化合物の溶解に用いられたものと同じ溶媒）で1回以上（例えば、1、2、3、4回）洗浄する次のステップを更に含む。

【0369】

例えば一実施形態において、再結晶化は、該化合物（例えば、3，7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン）（ $\sim 20\text{ mmol}$ ）をエタノール（ 25 cm^3 ）に添加し、混合物を $\sim 78^\circ\text{C}$ に加熱し、加熱した混合物を $\sim 5^\circ\text{C}$ に冷却して化合物を沈殿させ、混合物をろ過して沈殿物を回収することにより実施される。その後、沈殿物をエタノール（例えば、 $6\text{ cm}^3 \times 3$ ）で洗浄する。その後、洗浄した沈殿物を $\sim 60^\circ\text{C}$ のオーブンで ~ 3 時間乾燥させる。

【0370】

一実施形態において、精製（P U R）ステップは、活性化チャコール（例えば、活性炭として公知のもの）で処理するステップ、例えば、活性化チャコールを添加し、その後、ろ過してチャコールを除去するステップであるか、またはそのステップを更に含む。このステップは、例えば、適切な溶媒中の化合物の溶液を用いて実施してもよい。

【0371】

一実施形態において、活性化チャコールでの処理のステップは、該化合物を適切な溶媒に添加して該化合物を溶解（好ましくは完全に溶解）させ；活性化チャコールを混合物に添加し；混合物をろ過してチャコールを除去することを含む。

【0372】

得られたろ液は、次のステップ（例えば、脱アシル化（D A C）ステップ）で使用してもよい。

【0373】

場合により、活性化チャコールでの処理のステップは、例えば再結晶化と組み合わせて実施してもよい。

【0374】

例えば一実施形態において、精製（P U R）ステップは、該化合物を適切な溶媒に添加し；混合物を加熱して該化合物を溶解（好ましくは、完全に溶解）させ；活性化チャコールを混合物に添加し；混合物をろ過してチャコールを除去し；加熱した混合物を冷却するか、または加熱した混合物を放冷して、該化合物を沈殿させ；沈殿物を回収する（例えば、ろ過による）ことであるか、またはそれらを含む。

【0375】

例えば一実施形態において、再結晶化は、該化合物（例えば、3，7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン）（ $\sim 20\text{ mmol}$ ）をエタノール（ $\sim 100\text{ cm}^3$ ）に添加し、全ての化合物が溶解するまで混合物を $\sim 78^\circ\text{C}$ に加熱し、活性化チャコール（ $\sim 1\text{ g}$ ）を添加し、ろ過してチャコールを除去し；加熱した混合物を $\sim 5^\circ\text{C}$ に冷却して化合物を沈殿させ、混合物をろ過して沈殿物を回収することにより実施される。その後、沈殿物をエタノール（例えば、 $\sim 20\text{ cm}^3$ で1回）で洗浄する。その後、洗浄した沈殿物を $\sim 60^\circ\text{C}$ のオーブンで ~ 3 時間乾燥させる。

【0376】

変換（C O N）ステップ

【0377】

変換（C O N）ステップは、いずれの適切な還元試薬および／または条件を利用して実

10

20

30

40

50

施してもよい。

【0378】

一実施形態において、変換（CON）ステップは、変換ステップ条件下で、変換試薬1種以上と反応させることによる。

【0379】

一実施形態において、変換（CON）ステップは、（i）ニトロ還元ステップおよび（ii）続くアミノアルキル化ステップを含む。

【0380】

例えば一実施形態において、3，7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジンを3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンに変換（CON）するステップは、

（i）3，7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジンを還元して、3，7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジンを得るステップと、続く

（ii）3，7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジンをメチル化して、3，7-ジ（ジメチルアミノ）-10-アセチルフェノチアジンを得るステップ、を含む。

【0381】

一実施形態において、ニトロ還元ステップは、ニトロ還元ステップ条件下で、ニトロ還元試薬1種以上と反応させることによる。

【0382】

一実施形態において、ニトロ還元試薬1種以上は、パラジウムを包含する。

一実施形態において、ニトロ還元試薬1種以上は、パラジウムおよび水素を包含する。

【0383】

一実施形態において、ニトロ還元ステップは、パラジウムおよび水素と反応させることによる。

【0384】

一実施形態において、ニトロ還元ステップ条件は、一定反応温度での一定反応時間を包含する。

【0385】

一実施形態において、反応温度は、約40～100℃である。

一実施形態において、反応温度は、約50～70℃である。

一実施形態において、反応温度は、約60℃である。

【0386】

一実施形態において、反応時間は、約1～36時間である。

一実施形態において、反応時間は、約12～24時間である。

一実施形態において、反応時間は、約18時間である。

【0387】

一実施形態において、ニトロ還元ステップ条件は、ニトロ還元ステップ溶媒の使用を包含する。

【0388】

一実施形態において、ニトロ還元ステップ溶媒は、テトラヒドロフランである。

【0389】

例えば一実施形態において、アシル化上流前駆体（例えば、3，7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジン）（～6 mmol）と、乾燥炭素上の10%パラジウム（～0.2 g）と、テトラヒドロフラン（～20 cm³）との混合物を、水素雰囲気下で60℃に加熱し、この温度で～18時間攪拌する。混合物を室温に冷却し、セライトフィルタ補助器に注ぎ、テトラヒドロフラン（～10 cm³）で洗浄する。THFろ液を塩酸（～10 M、～4 cm³）で酸性化し、生成物を固体として沈殿させる。懸濁液をろ過して所望の化合物を得、～60℃で～3時間乾燥させる。

【0390】

一実施形態において、アミノアルキル化ステップは、アミノアルキル化ステップ条件下で、アミノアルキル化試薬1種以上と反応させることによる。

【0391】

一実施形態において、アミノアルキル化試薬1種以上は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaCNBH_3) およびパラホルムアルデヒド ($(\text{H}_2\text{CO})_n$) を包含する。

【0392】

一実施形態において、アミノアルキル化ステップは、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaCNBH_3) およびパラホルムアルデヒド ($(\text{H}_2\text{CO})_n$) と反応させることによる。

【0393】

一実施形態において、アミノアルキル化ステップ条件は、一定反応温度での一定反応時間を包含する。

【0394】

一実施形態において、反応温度は、約20～80℃である。

一実施形態において、反応温度は、約30～70℃である。

一実施形態において、反応温度は、約50℃である。

【0395】

一実施形態において、反応時間は、約10分～6時間である。

一実施形態において、反応時間は、約1～3時間である。

一実施形態において、反応時間は、約2時間である。

【0396】

一実施形態において、アミノアルキル化ステップ条件は、アミノアルキル化ステップ溶媒の使用を包含する。

【0397】

一実施形態において、アミノアルキル化ステップ溶媒は、酢酸である。

【0398】

例えば一実施形態において、ニトロ還元アシル化上流前駆体の酸塩（例えば、3, 7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジン二塩酸塩）（～7.5mmol）を水に溶解し、水酸化ナトリウム溶液を添加して、沈殿物を得る。固体をろ過して遊離アミンを得、酢酸（～20cm³）に溶解して、p-ホルムアルデヒド（～150mmol）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（～75mmol）を添加する。混合物を～50℃で～2時間攪拌し、その後、水（～50cm³）を添加して固体をろ過し、粗生成物を得てエタノールから結晶化させる。

【0399】

脱アシル化（DAC）ステップ

【0400】

脱アシル化（DAC）ステップは、いずれの適切な脱アシル化試薬および／または条件を用いて実施してもよい。

【0401】

一実施形態において、脱アシル化（DAC）ステップは、脱アシル化ステップ条件下で、脱アシル化試薬1種以上と反応させることによる。

【0402】

一実施形態において、脱アシル化試薬1種以上は、ブレンステッド酸を包含する。

【0403】

一実施形態において、脱アシル化試薬1種以上は、無機ブレンステッド酸を包含する。

【0404】

一実施形態において、脱アシル化試薬1種以上は、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸（ HCl ）、臭化水素酸（ HBr ）、またはヨウ化水素酸（ HI ）を包含する。

【0405】

一実施形態において、脱アシル化試薬1種以上は、塩酸である。

【0406】

例えば一実施形態において、脱アシル化ステップは、塩酸（HCl）と反応させることによる。

【0407】

一実施形態において、脱アシル化ステップ条件は、一定反応温度での一定反応時間を包含する。

【0408】

一実施形態において、反応温度は、約60～100℃である。

一実施形態において、反応温度は、約70～90℃である。

一実施形態において、反応温度は、約80℃である。

10

【0409】

一実施形態において、反応時間は、約10分～6時間である。

一実施形態において、反応時間は、約20～3時間である。

一実施形態において、反応時間は、約1時間である。

【0410】

一実施形態において、脱アシル化ステップ条件は、脱アシル化ステップ溶媒の使用を包含する。

【0411】

一実施形態において、脱アシル化ステップ溶媒は、水である。

【0412】

20

例えば一実施形態において、アシル化試薬化合物（～3mmol）、水（～10cm³）、および塩酸（～10M、～3cm³）を混和し、得られた混合物を攪拌しながら～80℃で～1時間加熱する。得られた反応生成混合物は、脱アシル化生成物を含む。

【0413】

例えば一実施形態において、アシル化試薬化合物（～20mmol）、水（～14cm³）、および塩酸（～10M、～6.6cm³）を混和し、得られた溶液を活性化チャコール（1g）で処理してろ過し、反応混合物を攪拌しながら～80℃で～1時間加熱する。得られた反応生成混合物は、脱アシル化生成物を含む。

【0414】

酸化（OX）ステップ

30

【0415】

酸化（OX）ステップは、いずれの適切な酸化試薬および／または条件を用いて実施してもよい。

【0416】

一実施形態において、酸化（OX）ステップは、酸化ステップ条件下で、酸化試薬1種以上と反応させることによる。

【0417】

一実施形態において、酸化試薬1種以上は、ルイス酸を包含する。

【0418】

一実施形態において、酸化試薬1種以上は、例えば水和物として提供される、FeCl₃、例えばFeCl₃・6H₂Oを包含する。

40

【0419】

一実施形態において、酸化試薬1種以上は、ニトライトを包含する。

【0420】

一実施形態において、酸化試薬1種以上は、亜硝酸C₁～₆アルキルを包含する。

【0421】

一実施形態において、酸化試薬1種以上は、亜硝酸C₁～₆イソアミルを包含する。

【0422】

一実施形態において、酸化試薬1種以上は、亜硝酸t-ブチルを包含する。

【0423】

50

一実施形態において、酸化試薬 1 種以上は、この例では酸化剤として作用するAmberlite樹脂I.R.120（陰イオン交換樹脂）を包含する。

【0424】

一実施形態において、酸化ステップ条件は、一定反応温度での一定反応時間を包含する。

【0425】

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 25 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 15 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 10 °C である。

【0426】

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 10 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 2 ～ 10 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 9 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 2 ～ 9 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 8 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 2 ～ 8 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 7 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 2 ～ 7 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 6 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 2 ～ 6 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 1 ～ 5 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 2 ～ 5 °C である。

一実施形態において、反応温度は、約 5 °C である。

【0427】

いずれかの特定の理論に結びつけるつもりはなく、本発明人は、比較的低い酸化ステップ温度（例えば～10 °C未満；例えば～5 °C未満）を利用することにより、不適切な副生成物の生成（例えば、Azure Bなどの再導入）を最小限に抑えることができ、最終生成物の純度を最大にすることができると思う。

【0428】

一実施形態において、反応時間は、約 5 分～3 時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 15 分～2 時間である。

一実施形態において、反応時間は、約 30 分間である。

【0429】

一実施形態において、酸化ステップ条件は、酸化ステップ溶媒の使用を包含する。

【0430】

一実施形態において、酸化ステップ溶媒は、水である。

【0431】

例えば一実施形態において、脱アシル化（DAC）ステップにより得られる、脱アシル化生成物（～3 mmol）を含む反応生成混合物を～5 °Cに冷却し、冷却されたFeCl₃水溶液（水～10 cm³中のFeCl₃・6H₂O～3 mmol、～5 °C）を添加する。得られた混合物を攪拌しながら～5 °Cで30分間保持する。得られた反応生成混合物は、ジアミノフェノチアジニウム化合物を含む。

【0432】

例えば一実施形態において、脱アシル化（DAC）ステップにより得られる、脱アシル化生成物（～20 mmol）を含む反応生成混合物を～5 °Cに冷却し、冷却されたFeCl₃水溶液（水～80 cm³中のFeCl₃・6H₂O～40 mmol、～5 °C）を添加する。得られた混合物を攪拌しながら～5 °Cで～30分間保持する。得られた反応生成混合物は、ジアミノフェノチアジニウム化合物を含む。

【0433】

任意の更なる精製ステップ

10

20

30

40

50

【0434】

任意の更なる精製ステップ（PUR^{RED-AC}、PUR^{DA-OX}、PUR^{OX}、およびPUR^{AC²-CON}）の各々は、存在するならば、いずれの適切な精製手段を用いて実施してもよい。

【0435】

一実施形態において、任意の更なる精製ステップ（PUR^{RED-AC}、PUR^{DA-OX}、PUR^{OX}、PUR^{AC²-CON}）の1つ以上または全ては、存在するならば、「精製（PUR）ステップ」の節で先に定義されたとおりである。

【0436】

一実施形態において、任意の更なる精製ステップ：PUR^{RED-AC}およびPUR^{DA-OX}の一方または両方は、存在するならば、「精製（PUR）ステップ」の節で先に定義されたとおりである。 10

【0437】

任意の更なる精製：PUR^{OX}

【0438】

一実施形態において、前記酸化（OX）ステップの後に、前記酸化（OX）ステップで得られた前記ジアミノフェノチアジニウム化合物が、精製（PUR^{OX}）される。

【0439】

一実施形態において、精製（PUR^{OX}）ステップは、再結晶化であるか、またはそれを含む。 20

【0440】

一実施形態において、再結晶化は、該化合物を適切な溶媒（例えば、水）に添加し；混合物を加熱して該化合物を溶解（好ましくは、完全に溶解）させ；加熱した混合物を冷却するか、または加熱した混合物を放冷して、該化合物を沈殿させ；沈殿物を回収する（例えば、ろ過による）ことを含む。

【0441】

一実施形態において、再結晶化は、化合物と適切な溶媒（例えば、水）との混合物のpHを、例えばHClを用いて、約0.5～約2.5（例えば、約1～約2）に調整するステップを包含する。この追加のステップは、例えば加熱した混合物を冷却する前、または加熱した混合物を放冷する前、またはより好ましくは混合物を加熱して化合物を溶解させる前に実施してもよい。 30

【0442】

一実施形態において、再結晶化は、化合物を適切な溶媒（例えば、水）に添加し；混合物のpHを、HClを用いて、約0.5～約2.5（例えば、約1～約2）に調整し；混合物を加熱して化合物を溶解させ（好ましくは、完全に溶解させ）；加熱した混合物を冷却するか、または加熱した混合物を放冷して、化合物を沈殿させ；沈殿物を回収する（例えば、ろ過による）ことを含む。

【0443】

場合により再結晶化は、沈殿物を、例えば適切な洗浄溶媒（例えば、該化合物の溶解に用いられたものと同じ溶媒）で1回以上（例えば、1、2、3、4回）洗浄する次のステップを更に含む。 40

【0444】

場合により再結晶化は、沈殿物を回収した後、そして／または沈殿物を洗浄した後に、沈殿物または洗浄した沈殿物を乾燥させるステップ、例えばオーブンで乾燥させるステップ、および／または真空下で乾燥させるステップを更に含む。

【0445】

例えば一実施形態において、再結晶化は、該化合物（例えば、塩化メチルチオニウム）（～1 g、～3 mmol）を水（～40 cm³）に添加し、混合物のpHを水性塩酸（HCl、5 M）を用いて～1.7に調整し、化合物の全てが溶解するまで混合物を～80℃に加熱し、混合物を攪拌しながら～25℃まで自然に放冷して化合物を沈殿させ、混合物をろ過 50

して沈殿物を回収し、 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ のオーブンで ~ 18 時間乾燥させることにより実施される。

【0446】

例えば一実施形態において、再結晶化は、該化合物（例えば、塩化メチルチオニニウム）（ $\sim 1\text{ g}$ 、 $\sim 3\text{ mmol}$ ）を水（ $\sim 20\text{ cm}^3$ ）に添加し、混合物のpHを水性塩酸（ HCl 、 10 M 、 0.33 cm^3 ）を用いて ~ 1 から ~ 2 に調整し、化合物の全てが溶解するまで混合物を $\sim 80^{\circ}\text{C}$ に加熱し、混合物を攪拌しながら $\sim 25^{\circ}\text{C}$ まで自然に放冷して化合物を沈殿させ、混合物をろ過して沈殿物を回収し、 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ のオーブンで ~ 18 時間乾燥させることにより実施される。

【0447】

純度

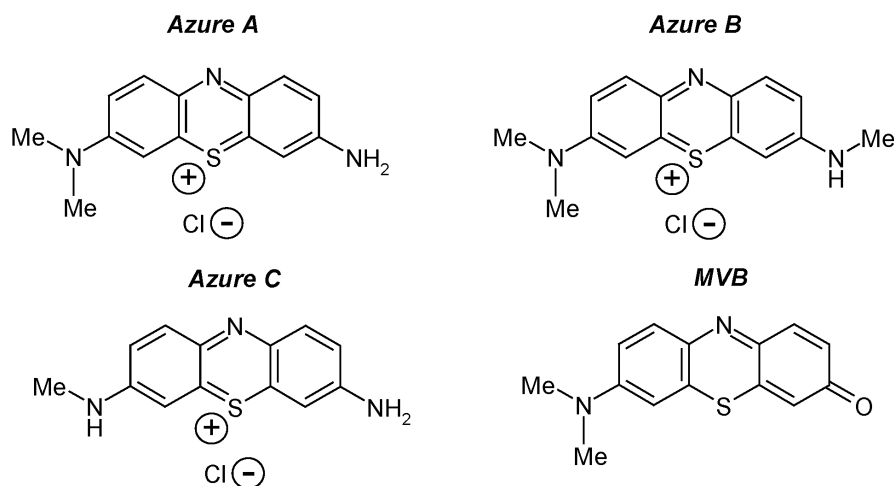
本明細書に記載された方法は、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を、現在まで世界中で得られたことのない純度で与える。

【0448】

例えば本明細書に記載された方法の多くは、非常に高純度のMTCを与え、有機不純物（例えば、Azure B、Azure A、Azure C、およびMethylene Violet Bernthsen（MVB））および金属不純物（例えば、欧州薬局方（EP）限界に適合するか、またはそれを超える）の両方が極めて低レベルである。

【0449】

【化76】



【0450】

つまり本発明の一態様は、本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

【0451】

一実施形態において、本発明は、本明細書に定義された純度を有する塩化メチルチオニニウム（MTC）に関する。

【0452】

本発明の別の態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

【0453】

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、本明細書に定義された純度を有する塩化メチルチオニニウム（MTC）に関する。

【0454】

- 一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、99.7%以上の純度を有する。
- 一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、99.6%以上の純度を有する。
- 一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、99.5%以上の純度を有する。
- 一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、99%以上の純度を有する。
- 一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、98%以上の純度を有する。

【0455】

- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Bを0.1%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Bを0.5%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Bを1%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Bを2%未満有する。

【0456】

- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Aを0.05%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Aを0.10%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Aを0.15%未満有する。

【0457】

- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Cを0.05%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Cを0.10%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてAzure Cを0.15%未満有する。

【0458】

- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてMVBを0.02%未満有する。
- 一実施形態において、該化合物は、不純物としてMVBを0.05%未満有する。

【0459】

（本明細書に引用された全てのパーセント純度は、他に断りがなければ重量／重量である。）

【0460】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、以下の表1中の「Version EP4」の欄に記述された（2002年に設定されたVersion EP4の欧州薬局方（EP）限界と考えられる）値と同等またはそれより良好な元素純度（例えば、Al、Cr、Zn、Cu、Fe、Mn、Hg、Ni、Mo、Cd、Sn、およびPbのそれぞれに関して）を有する。

【0461】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、以下の表1中の「Version EP5.4」の欄に記述された（2006年に設定されたVersion EP5.4の欧州薬局方（EP）限界と考えられる）値と同等またはそれより良好な元素純度（例えば、Al、Cr、Zn、Cu、Fe、Mn、Hg、Ni、Mo、Cd、Sn、およびPbのそれぞれに関して）を有する。

【0462】

本明細書で呼称される用語「元素純度」は、欧州薬局方に特定された12種の金属：Al、Cr、Zn、Cu、Fe、Mn、Hg、Ni、Mo、Cd、Sn、およびPbの量に関する。

【0463】

10

20

30

40

【表 2】

表 1 元素純度 ($\mu\text{g/g}$)		
元素	Version EP4	Version EP5.4
アルミニウム (Al)	100	100
カドミウム (Cd)	1	1
クロム (Cr)	10	100
銅 (Cu)	100	300
スズ (Sn)	10	10
鉄 (Fe)	100	200
マンガン (Mn)	10	10
水銀 (Hg)	1	1
モリブデン (Mo)	10	10
ニッケル (Ni)	10	10
鉛 (Pb)	10	10
亜鉛 (Zn)	10	100

【0464】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP4」に引用された値と同等またはその0.9倍よりも良好な元素純度を有する。

【0465】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP5.4」に引用された値と同等またはその0.9倍よりも良好な元素純度を有する。

【0466】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP4」に引用された値と同等またはその0.8倍よりも良好な元素純度を有する。

【0467】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP5.4」に引用された値と同等またはその0.8倍よりも良好な元素純度を有する。

【0468】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP4」に引用された値と同等またはその0.7倍よりも良好な元素純度を有する。

【0469】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP5.4」に引用された値と同等またはその0.7倍よりも良好な元素純度を有する。

【0470】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP4」に引用された値と同等またはその0.5倍よりも良好な元素純度を有する。

【0471】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、表1の「Version EP5.4」に引用された値と同等またはその0.5倍よりも良好な元素純度を有する。

（表1の「Version EP4」に引用された値の0.5倍は、50 $\mu\text{g/g}$ Al、0.5 $\mu\text{g/g}$ Cd、5 $\mu\text{g/g}$ Crなどである。）

【0472】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、10 µg/gと同等またはそれを超えるクロム純度を有する。

【0473】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、100 µg/gと同等またはそれを超えるクロム純度を有する。

【0474】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、10 µg/gと同等またはそれを超える銅純度を有する。

【0475】

一実施形態において、該化合物（例えば、MTC）は、100 µg/gと同等またはそれを超える鉄純度を有する。

10

【0476】

上記純度等級の全ての合理的で適合性のある組合せを、それぞれの組合せが具体的に明確に引用されたものとして、本明細書に開示する。

【0477】

組成物

【0478】

本発明の一態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物に関する。

20

【0479】

本発明の一態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物に関する。

【0480】

本発明の一態様は、本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物に関する。

【0481】

30

本発明の一態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、そして本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物に関する。

【0482】

一実施形態において、該組成物は、医薬組成物である。

【0483】

一実施形態において、該医薬組成物は、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤を更に含む。

【0484】

40

組成物および配合剤を、以下により詳細に議論する。

【0485】

病原を不活性化する方法

【0486】

本発明の一態様は、試料（例えば、血液または血漿試料）中の病原を不活性化する方法、例えばインビトロで該化合物を試料に導入するステップ、続いて試料を光に暴露するステップを含む方法における、本明細書に記載された合成および／もしくは精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の使用に関する。

50

【0487】

本発明の別の態様は、試料中の病原を不活性化する方法、例えばインビトロで効果的な量の化合物を試料に導入するステップ、続いて試料を光に暴露するステップを含む方法に関し、該化合物は、本明細書に記載された合成および／もしくは精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物である。

【0488】

医薬処理の方法における使用

【0489】

10

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法（例えば、治療または予防の方法、例えば本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法）において使用される、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

【0490】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法（例えば、本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法）において使用される、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

20

【0491】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法（例えば、本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法）において使用される、本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

【0492】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法（例えば、明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法）において使用される、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、そして本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物に関する。

30

【0493】

医薬の製造における使用

【0494】

本発明の一態様は、本明細書に記載された疾患状態の治療または予防に使用される医薬の製造における、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の使用に関する。

40

【0495】

本発明の一態様は、本明細書に記載された疾患状態の治療または予防に使用される医薬の製造における、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の使用に関する。

【0496】

本発明の一態様は、本明細書に記載された疾患状態の治療または予防に使用される医薬の製造における、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、そして本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、

50

例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物の使用に関する。

【0497】

処置方法

【0498】

本発明の一態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、ならびに／あるいは本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を治療上効果的な量または予防上効果的な量、患者に投与することを含む、前記患者における本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法に関する。

10

【0499】

本発明の一態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を治療上効果的な量または予防上効果的な量、患者に投与することを含む、前記患者における本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法に関する。

【0500】

本発明の一態様は、本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を治療上効果的な量または予防上効果的な量、患者に投与することを含む、前記患者における本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法に関する。

20

【0501】

本発明の一態様は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、そして本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を治療上効果的な量または予防上効果的な量、患者に投与することを含む、前記患者における本明細書に記載された疾患状態の治療または予防の方法に関する。

【0502】

本発明の一態様は、ホ乳類の脳内のタウ蛋白質凝集を調節する方法に関し、その凝集が、本明細書に記載された疾患状態に関連し、その処置は、前記凝集の阻害剤の予防上または治療上効果的な量を、前記処置が必要な前記ホ乳類に投与することを含み、その阻害剤は、本明細書に記載された合成および／または精製の方法により得られるかまたは得られうる、そして本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物である。

30

【0503】

疾患状態

【0504】

一実施形態において、疾患状態は、タウオパチーである。

【0505】

一実施形態において、疾患状態は、タウ蛋白質凝集の疾患である。

40

【0506】

異常なタウ凝集に主に、または部分的に特徴づけられる疾患を、本明細書では「タウオパチー」または「タウ蛋白質凝集の疾患」と呼ぶ。そのような疾患の例は、Wischik et al.による文献：'Neurobiology of Alzheimer's Disease', 2nd Edition, 2000, Eds. Dawson, D. and Allen, S. J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford, UKに議論されている。

【0507】

一実施形態において、疾患状態は、アルツハイマー病（AD）；ピック病；進行性核上性麻痺（PSP）；前頭側頭型痴呆症（FTD）；第17染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型痴呆症（FTDP-17）；脱抑制-痴呆-パーキンソン症候群-

50

筋萎縮症複合（DDPAC）；淡蒼球・橋・黒質の変性（PPND）；グアム島ALS症候群；淡蒼球・黒質・ルイ体の変性（PNLD）；または大脳皮質基底核変性症（CBD）である。

【0508】

一実施形態において、疾患状態は、アルツハイマー病（AD）である。

【0509】

一実施形態において、疾患は、本明細書に記載されたタウ蛋白質凝集の疾患であり、効果的量は、前記疾患状態に関連するタウ蛋白質の凝集を阻害するのに十分な量である。

【0510】

一実施形態において、疾患状態は、軽度認知症（MCI）である。

10

【0511】

一実施形態において、疾患状態は、皮膚癌である。

一実施形態において、疾患状態は、メラノーマである。

【0512】

一実施形態において、疾患状態は、メトヘモグロビン症である。

【0513】

一実施形態において、疾患状態は、ウイルス、細菌、原虫または寄生虫疾患状態（例えば、ウイルス感染、細菌感染、原虫感染、寄生虫感染）である。

【0514】

一実施形態において、疾患状態は、ウイルス感染である。

20

一実施形態において、疾患状態は、細菌感染である。

一実施形態において、疾患状態は、原虫感染である。

一実施形態において、疾患状態は、寄生虫感染である。

【0515】

一実施形態において、疾患状態は、寄生虫のTrypanosoma、Leishmania、Eimeria、Neospora、Cyclospora、またはCryptosporidia科による寄生虫感染である。

【0516】

一実施形態において、疾患状態は、Plasmodium vivax、Plasmodium falciparum、Plasmodium malariae、Plasmodium ovale、Trypanosoma protoza、Entamoeba histolytica、Trichomonas vaginalis、Giardia lamblia、Trypanosoma brucei gambiense、Trypanosoma brucei rhodesiense、Trypanosoma cruzi、Leishmania major、Leishmania tropica、Leishmania aethiopica、Leishmania infantum、Leishmania braiiliensis、Leishmania mexicana、Leishmania arnazonensis、Leishmania donovani- Leishmania infantum complex、Cryptosporidium parvum、Toxoplasma gondii、Encephalitozoon属、Nosema属、またはSeptata intestinalisによる感染である。

30

【0517】

一実施形態において、疾患状態は、マラリア、内臓リーシュマニア（多くの場合、カラアザールとして知られる）、アフリカ睡眠病、トキソプラズマ症、ジアルジア症、またはChagas症である。

【0518】

一実施形態において、疾患状態は、マラリア（即ち、原虫疾患状態の例）である。

40

【0519】

この実施形態（即ち、疾患状態がマラリアである）において、処置は、他の抗菌剤（例えば、クロロキン、アトバクオン、キニーネ、プリメタミン、スルファジジン、およびプリマキンの1種以上）の1種以上との併用であってもよい。

【0520】

一実施形態において、疾患状態は、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）、または西ナイルウイルス（WNV）であるか、またはそれらにより引き起こされる。

【0521】

50

一実施形態において、疾患状態は、C型肝炎ウイルス（HCV）感染である。

一実施形態において、疾患状態は、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）感染である。

一実施形態において、疾患状態は、西ナイルウイルス（WNV）感染である。

【0522】

一実施形態において、疾患状態は、シヌクレイノパチーである。

【0523】

当業者に認識されるとおり、用語：シヌクレイノパチーは、ニューロンおよび神経膠の選択的集団の細胞質におけるシヌクレイン蛋白質、特に α -シヌクレインの線維凝集により特徴づけられ、特にその中でもシヌクレイン含有体の存在を疾患の特徴とする神経変性疾患の群を呼称するために用いられる。これは、非シヌクレイノパチー疾患と区別すべきであり、他の病理に加えてシヌクレイン含有体が存在しても、または存在しなくてもよい。

10

【0524】

現在、シヌクレイノパチーは、以下の疾患からなる：パーキンソン病（PD）、レビー小体型痴呆症（DLB）、多系統萎縮症（MSA）、薬剤性パーキンソン症候群（例えば、1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（MPTP）またはロテノンなどの殺虫剤により発症）、および純粋自律神経失調症（PAF）。

【0525】

一実施形態において、疾患状態は、パーキンソン病（PD）である。

一実施形態において、疾患状態は、レビー小体型痴呆症（DLB）である。

20

一実施形態において、疾患状態は、多系統萎縮症（MSA）である。

一実施形態において、疾患状態は、薬剤性パーキンソン症候群である。

一実施形態において、疾患状態は、純粋自律神経失調症（PAF）である。

【0526】

処置

【0527】

疾患状態を処置することに関連して本明細書で用いられる用語「処置」は、一般に、ヒトまたは動物（例えば、獣医的適用）のいずれかの処置および治療に関し、それにより幾つかの所望の治療効果、例えば、その状態の進行の阻害が実現されるが、それには、進行速度の低下、進行速度の停止、状態の後退、状態の改善、および状態の治癒が挙げられる。予防的手段（例えば、予防、防御）としての処置も包含される。

30

【0528】

本明細書で用いられる用語「治療上効果的な量」は、所望の処置レジメンに従って投与された場合に、適正な利益／リスク比に比例した所望の治療効果を生じるのに効果的な、活性化合物の量、または活性化合物を含む材料、組成物もしくは投与形態の量に関する。

【0529】

同様に、本明細書で用いられる用語「予防上効果的な量」は、所望の処置レジメンに従って投与された場合に、適正な利益／リスク比に比例した所望の予防効果を生じるのに効果的な、活性化合物の量、または活性化合物を含む材料、組成物もしくは投与形態の量に関する。

40

【0530】

用語「処置」は、併用処置および治療を包含し、そのうち2種以上の処置または治療を、例えば連続してまたは同時に併用する。処置および治療の例としては、非限定的に、化学療法（例えば、薬物をはじめとする活性剤の投与）、抗体（例えば、免疫療法での）、プロドラッグ（例えば、光学力学療法、GDEPT、ADEPTでの）、手術、放射線療法、および遺伝子療法が挙げられる。

【0531】

投与経路

【0532】

ジアミノフェノチアジニウム化合物、またはそれを含む医薬組成物を、全身／末梢また

50

は局所（即ち、所望の作用の部位で）のいずれでも、従来の投与経路により対象／患者に投与してもよい。

【0533】

投与経路としては、非限定的に、経口（例えば、摂取）；口腔；舌下；経皮（例えば、パッチ、プラスターなどにより）；経粘膜（例えば、パッチ、プラスターなどにより）；鼻腔内（例えば、鼻腔スプレーにより）；眼内（例えば、点眼薬により）；経肺（例えばエアロゾルで、例えば口または鼻を介して、吸入または通気療法により）；経直腸（例えば、坐剤または浣腸により）；経膣（例えば、ペッサリーにより）；非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、脊髄内、関節包内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内の注射（例えば、脳への内カテーテル注射）、例えば、皮下または筋肉内へのデポまたはリザーバの移植が挙げられる。

10

【0534】

対象／患者

【0535】

対象／患者は、動物、ホ乳類、有胎盤ホ乳類、有袋類（例えば、カンガルー、ウォンバット）、単孔類（例えば、カモノハシ）、げっ歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科動物（例えば、マウス）、ウサギ目動物（例えば、ウサギ）、鳥類（例えば、トリ）、イヌ科動物（例えば、イヌ）、ネコ科動物（例えば、ネコ）、ウマ科動物（例えば、ウマ）、ブタ（porcine）（例えば、ブタ）、ヒツジ（ovine）（例えば、ヒツジ）、ウシ属（例えば、ウシ）、霊長類、サル（simian）（例えば、サルまたはヒトニサル）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、ヒトニサル（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、またはヒトであってもよい。

20

【0536】

更に、対象／患者は、その発達形態のいずれか、例えば胎児であってもよい。

【0537】

好ましい一実施形態において、対象／患者は、ヒトである。

【0538】

本発明の適切な対象は、従来の因子に基づいて選択してもよい。つまり患者の初期選択は、経験のある臨床家による正確な評価；補助的実験室での検査および他の検査により可能な非AD疾患診断の除外；ならびに神経病理学的に検証された装置を用いた認知機能のレベルの客観的評価、のいずれか1種以上を含んでいてもよい。

30

【0539】

一実施形態において、対象／患者は、ヒトではない。

【0540】

配合剤

【0541】

ジアミノフェノチアジニウム化合物は、単独で用いる（例えば、投与する）ことが可能であるが、多くの場合、組成物または配合剤として存在することが好ましい。

【0542】

40

一実施形態において、該組成物は、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物、および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物（例えば、配合剤、調製剤、医薬）である。

【0543】

一実施形態において、該組成物は、本明細書に記載された少なくとも1種のジアミノフェノチアジニウム化合物を、当業者に周知の1種以上の薬学的に許容され得る他の成分、例えば非限定的に、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、賦形剤、佐剤、充填剤、緩衝液、防腐剤、抗酸化剤、滑剤、安定化剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば、湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、着香剤、および甘味料の1種以上と共に含む医薬組成物である。

【0544】

50

一実施形態において、該組成物は、他の活性剤、例えば他の治療剤または予防剤を更に含む。

【0545】

適切な担体、希釈剤、賦形剤などは、標準的な医薬教書に見出すことができる。例えば、Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resonances, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippicott, Williams & Wilkins, 2000; および Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994を参照されたい。

【0546】

本発明の別の態様は、本明細書に定義された少なくとも1種のジアミノフェノチアジニウム化合物を、1種以上の当業者に周知の薬学的に許容され得る他の成分、例えば担体、希釈剤、賦形剤などと混和することを含む、医薬組成物の製造方法に関する。分割された単位（例えば、錠剤など）として配合されている場合、各単位は、活性化合物を所定の量（投与量）含む。

【0547】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容され得る」は、サウンドメディカルジャッジメント (sound medical judgment) の範囲内で該当する対象（例えば、ヒト）の組織と接触させる使用に適していて、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わず、適正な利益／リスク比に比例した化合物、成分、材料、組成物、投与形態などに関する。各担体、希釈剤、賦形剤などは、配合剤の他の成分に適合しているという意味で「許容でき」なければならない。

【0548】

該配合剤は、薬物の業者に周知の方法により製造されてもよい。そのような方法は、活性化合物を、1種以上の補助成分で構成された担体と結合させるステップを含む。一般に配合剤は、活性成分を担体（例えば、液体担体、微粉碎固体担体など）と均一かつ密接に結合させ、その後、必要に応じて生成物を成形することにより製造される。

【0549】

配合剤は、速放もしくは徐放、即放、遅延放出、時間放出、持続性放出、またはそれらの組合せで提供されるように製造されてもよい。

【0550】

非経口投与（例えば、注射）に適した配合剤としては、水性または非水性、等張性、パイロジェンフリー、滅菌液（例えば、溶液、懸濁液）が挙げられ、それに活性成分が溶解、懸濁、または他の状態で（例えば、リポソームまたは他の微粒子中で）提供される。そのような液体は、他の薬学的に許容され得る成分、例えば、抗酸化剤、緩衝液、防腐剤、安定化剤、静菌剤、懸濁剤、増粘剤、および配合剤を予定のレシピエントの血液（または他の関連の体液）と等張にする溶質を更に含んでいてもよい。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油などが挙げられる。そのような配合剤中で使用される適切な等張性担体の例としては、塩化ナトリウム注射、リンゲル溶液、または乳酸リンゲル注射が挙げられる。代表的には、液体中の活性成分の濃度は、約1 ng/mL～約10 μg/mL、例えば、約10 ng/mL～約1 μg/mLである。配合剤は、単位用量または多回用量の密閉容器、例えば、アンプルおよびバイアル中に存在してもよく、凍結乾燥状態で貯蔵されてもよく、その場合、使用の直前に滅菌液状担体、例えば注射用水を添加することのみが必要となる。即時調合注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒、および錠剤から製造してもよい。

【0551】

好ましい配合剤の例

【0552】

本発明の一態様は、本明細書に記載された方法により得られるかもしくは得られうる、および／または本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム (MTC) などのジアミノフェノチアジニウム化合物20～300 mg

、および薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤を含む投与単位（例えば、医薬錠またはカプセル）に関する。

【0553】

本発明の一態様は、本明細書に記載された方法により得られるかもしくは得られうる、および／または本明細書に定義された純度を有する、本明細書に定義された、例えば塩化メチルチオニウム（MTC）などのジアミノフェノチアジニウム化合物を20～300mg含む投与単位（例えば、医薬錠またはカプセル）に関する。

【0554】

一実施形態において、投与単位は、錠剤である。

一実施形態において、投与単位は、カプセルである。

10

【0555】

一実施形態において、量は、30～200mgである。

一実施形態において、量は、約25mgである。

一実施形態において、量は、約30mgである。

一実施形態において、量は、約35mgである。

一実施形態において、量は、約50mgである。

一実施形態において、量は、約60mgである。

一実施形態において、量は、約70mgである。

一実施形態において、量は、約100mgである。

一実施形態において、量は、約125mgである。

20

一実施形態において、量は、約150mgである。

一実施形態において、量は、約175mgである。

一実施形態において、量は、約200mgである。

一実施形態において、量は、約250mgである。

【0556】

一実施形態において、投与単位は、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤を更に含む。

【0557】

一実施形態において、薬学的に許容され得る担体、希釈剤または賦形剤は、グリセリド（例えば、Gelucire 44/14（登録商標）；Lauroyl macrogol-32 glycerides PhEur, USP）およびコロイド状二酸化ケイ素（例えば、2%Aerosil 200（登録商標）；Colloidal Silicon Dioxide PhEur, USP）の一方または両方であるか、またはそれらを含む。

30

【0558】

投与量

【0559】

ジアミノフェノチアジニウム化合物、およびジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物の適切な投与量が、患者により変動し得ることは、当業者には理解されよう。最適な投与量の決定は、一般に、リスクまたは有害な副作用に対する治療利益のレベルの均衡を保つことを含む。選択された投与レベルは、非限定的に、個々の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、処置の持続時間、併用で用いられる他の薬物、化合物および／または材料、状態の重症度、種、性別、年齢、体重、状態、一般的健康、ならびに患者の過去の医療暦をはじめとする様々な因子に依存する。化合物の量および投与経路は、最終的には、医師、獣医、または臨床家の判断によるが、一般に投与量は、所望の効果を實現する作用部位で局所濃度が實現され、実質的に悪影響のある、または有害な副作用を起さないように選択する。

40

【0560】

投与は、処置過程の全体を通して、一用量で連続して、または間欠的に（例えば、適切な間隔で分割用量で）実行することができる。最も効果的な投与手段および投与量を決定する方法は、当業者に周知であり、治療に用いられる配合剤、治療目的、処置される標的細胞、および処置される対象に応じて変動する。単回投与または多回投与を、処置する医

50

師、獣医、または臨床家により選択された用量レベルおよび用量パターンで実行することができる。

【0561】

一般に、ジアミノフェノチアジニウム化合物の適切な用量は、一日に対象の体重kgあたり約100ng～約25mg（より代表的には約1μg～約10mg）の範囲内である。ジアミノフェノチアジニウム化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグなどである場合、投与量は、親化合物に基づいて計算され、そのため用いられる実際の重量は、比例して増加する。

【0562】

一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物（例えば、MTC）は、以下の投与レジメンによりヒト患者に投与される：

約50mgで1日3回；

約50mgで1日4回；

約75mgで1日3回；

約75mgで1日4回；

約100mgで1日2回；

約100mgで1日3回；

約125mgで1日2回；

約125mgで1日3回；

約150mgで1日2回；

約200mgで1日2回。

【0563】

併用処置および治療

【0564】

本明細書に記載された医薬使用または方法のいずれかを、併用処置または治療（即ち、2種以上の処置または治療を連続または同時に組合わせた処置または治療）の一部として用いてもよい。

【0565】

一実施形態において、処置（例えば、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物の使用）は、他の抗微生物剤、例えば、クロロキンおよびアトバクオンとの併用である。

【0566】

一実施形態において、処置（例えば、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物の使用）は、コリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル（Aricept（商標））、リバスチグミン（Exelon（商標））、またはガランタミン（Reminyl（商標））と併用される。

【0567】

一実施形態において、処置（例えば、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物の使用）は、NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、メマンチン（Ebixa（商標））、Namenda（商標））と併用される。

【0568】

一実施形態において、処置（例えば、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物の使用）は、ムスカリン受容体アゴニストと併用される。

【0569】

一実施形態において、処置（例えば、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物の使用）は、β-アミロイドの産生増加を導くアミロイド前駆体蛋白質プロセシングの阻害剤と併用される。

【0570】

キット

【0571】

本発明の一態様は、(a) 例えば、好ましくは適切な容器で、および／または適切な包装で提供された、本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物、または本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物を含む組成物、ならびに (b) 使用説明書、例えば、化合物または組成物の投与方法についての指示書、を含むキットに関する。

【0572】

指示書は、活性成分を適切な処置とするための適応のリストが含まれていてもよい。

【0573】

例えば一実施形態において、キットは、罹患したホ乳類の疾患を処置するための薬物製品で、薬物製品が前記疾患の処置用であることを示すラベルが貼付または同封された容器を含み、その容器は、投与単位1個以上を含み、各投与単位は、少なくとも1種の薬学的に許容され得る賦形剤および活性成分として本明細書に記載されたジアミノフェノチアジニウム化合物を含む。

10

【0574】

リガンドおよび標識

【0575】

タウ蛋白質の凝集を阻害し得る本明細書に議論されたジアミノフェノチアジニウム化合物は、タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）のリガンドまたは標識として働くこともできる。こうして一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物は、タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）のリガンドである。

20

【0576】

そのようなジアミノフェノチアジニウム化合物（リガンド）は、他の化学基、例えば、安定および不安定な検出性同位体、放射線同位体、ポジترون放出原子、磁気共鳴標識、染色剤、蛍光マーカ、抗原性基、治療性部分、または予後、診断もしくは治療適用において補助し得る他の部分を取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化もしくは結合していてもよい。

【0577】

例えば一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物は、先に定義されたとおりであるが、該化合物が、1種以上の（例えば、1、2、3、4種などの）同位体、放射線同位体、ポジترون放出原子、磁気共鳴標識、染色剤、蛍光マーカ、抗原性基または治療性部分を取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化もしくは結合しているという更なる限定がある。

30

【0578】

一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物は、リガンドおよび標識、例えば、タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）の標識であり、1種以上の（例えば、1、2、3、4種などの）検出性標識を取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化もしくは結合している。

【0579】

例えば一実施形態において、ジアミノフェノチアジニウム化合物は、先に定義されたとおりであるが、該化合物が、1種以上の（例えば、1、2、3、4種などの）検出性標識を取り込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化または結合している、という更なる限定がある。

40

【0580】

標識されたジアミノフェノチアジニウム化合物（例えば、タウ蛋白質または凝集したタウ蛋白質に連結されている場合）は、適切な手段で視覚化または検出されてもよく、当該技術分野で公知の適切な検出手段を用い得ることは、当業者に理解されよう。

【0581】

例えば、ジアミノフェノチアジニウム化合物（リガンドー標識）は、適切にはポジترون放出原子（例えば、 ^{11}C ）を取込み（例えば、1個以上のアルキル基置換基、例えばメチル基置換基のうちの一つの炭素原子として）、そして当該技術分野で公知のポジトロ

50

ン放出トモグラフィ（PET）を用いて該化合物を検出することにより検出されてもよい。これらおよび類似の ^{11}C 標識ジアミノフェノチアジニウムを製造する適切な方法は、例えば、Wischik, C. M., et al., 2002b（特に、その図11a、11b、12を参照）およびSchweiger, L. F., 2005に示されている。

【0582】

本発明の一態様は、タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）を、1種以上（例えば、1、2、3、4種など）の検出性標識を更に取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化、もしくは結合した、本明細書に記載のジアミノフェノチアジニウム化合物と接触させるステップを含む、タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）を標識する方法に関する。

10

【0583】

本発明の別の態様は、

（i）タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）を、1種以上（例えば、1、2、3、4種など）の検出性標識を更に取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化、もしくは結合した、本明細書に記載のジアミノフェノチアジニウム化合物と接触させるステップ；ならびに

（ii）タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）に結合した前記化合物の存在および／または量を検出するステップを含む、タウ蛋白質（または凝集したタウ蛋白質）を検出する方法に関する。

【0584】

本発明の別の態様は、

（i）タウ蛋白質または凝集したタウ蛋白質、特にタウ蛋白質を標識し得るジアミノフェノチアジニウム化合物（例えば、1種以上（例えば、1、2、3、4種など）の検出性標識を更に取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化、もしくは結合した、本明細書に記載のジアミノフェノチアジニウム化合物）を対象に導入するステップ、

（ii）対象の脳内のタウ蛋白質または凝集したタウ蛋白質に結合した前記化合物の存在および／または量を測定するステップ、ならびに

（iii）（ii）で測定した結果を、対象の疾患状態と関連させるステップ、を含む、タウオパチーに罹患したと思われる対象のタウオパチーの診断または予後の方法に関する。

20

30

【0585】

本発明の別の態様は、タウオパチーの診断または予後の方法において用いられるタウ蛋白質または凝集したタウ蛋白質を標識し得るジアミノフェノチアジニウム化合物（例えば、1種以上（例えば、1、2、3、4種など）の検出性標識を更に取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化、もしくは結合した、本明細書に記載のジアミノフェノチアジニウム化合物）に関する。

【0586】

別の態様において、本発明は、タウオパチーの診断または予後において使用される診断または予後試薬の製造方法における、タウ蛋白質または凝集したタウ蛋白質、特にタウ蛋白質を標識し得るジアミノフェノチアジニウム化合物（例えば、1種以上（例えば、1、2、3、4種など）の検出性標識を更に取込むか、またはそれとコンジュゲート、キレート化、もしくは結合した、本明細書に記載のジアミノフェノチアジニウム化合物）の使用を提供する。

40

【0587】

ジアミノフェノチアジニウムリガンド／標識を直接投与してもよく、またはそれらを前駆体形態で投与し、同対象の体内に存在する活性化剤もしくは同対象に投与された活性化剤により、活性形態（例えば、連結形態、標識形態）に変換してもよい。

【0588】

ジアミノフェノチアジニウムリガンド／標識を、診断または予後の方法の一部として用いてもよい。それらを用いて、処置される患者を選択してもよく、または対象に投与され

50

る処置または治療薬（例えば、タウ蛋白質凝集の阻害剤）の効果を評価してもよい。

【0589】

実施例

【0590】

以下の実施例は、本発明を例示するためだけに提供されており、本明細書に記載された発明の範囲を限定するものではない。

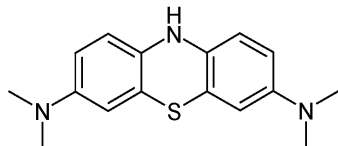
【0591】

合成1

3, 7-ジメチルアミノ-10H-フェノチアジン

【0592】

【化77】



【0593】

アルゴン雰囲気下に設置した250 cm³ 丸底フラスコに、塩化メチルチオニウム (Me dex (商標)) (MTC · 3 H₂O、MW 373.90、10 g、26.7 mmol) およびエタノール (75 cm³) を添加した。水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄、MW 37.83、2.0 g、52.9 mmol) を少量ずつ添加した。混合物を40 °Cに加熱し、1時間攪拌した。氷水浴を用いて、得られた黄色～緑色懸濁液を5 °Cに冷却し、アルゴン下でカニュレによりろ過し、エタノール (20 cm³) で1回洗浄して、室温の真空下で乾燥させ、表題化合物を淡緑色固体として得た。生成物は、更に精製せずに合成2で用いた。

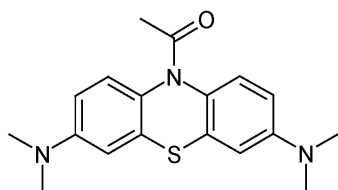
【0594】

合成2

3, 7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン

【0595】

【化78】



【0596】

合成1で得られた3, 7-ジメチルアミノ-10H-フェノチアジンを250 cm³ 丸底フラスコに入れ、無水酢酸 ((H₃CCO)₂O、40 cm³) およびピリジン (10 cm³) を添加し、得られた溶液を攪拌しながら120 °Cで18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、その後、攪拌しながら氷水に注意深く注ぎ、淡褐色固体を得て、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過し、水 (100 cm³) で1回洗浄し、60 °Cのオーブンで3時間乾燥させて、表題化合物 (MW 327.45、4.63 g、14.1 mmol、収率53%) を得て、それを高温エタノール (100 cm³) に溶解して活性化チャコール (1 g) を添加し、ろ過してチャコールを除去し、氷水浴を用いて溶液を5 °Cに冷却して沈殿物 (無色結晶) を形成させ、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過して結晶を回収することにより、エタノールから再結晶化させた。

【0597】

【表 3】

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$): 2.16 (3H, s, CH_3), 2.93 (12H, s, NCH_3), 6.59-6.62 (2H, d, J 8.5, ArH), 6.69-6.71 (2H, d, J 2.75, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH); δ_C (62.9MHz; $CDCl_3$): 170.3 (C=O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH_3), 22.9 (CH_3); m/z (ES) 284.2 (100%, $[M - OAc]^+$), 328.1 (15%, $[M + H]^+$), 350.1 (41%, $[M + Na]^+$).

【0598】

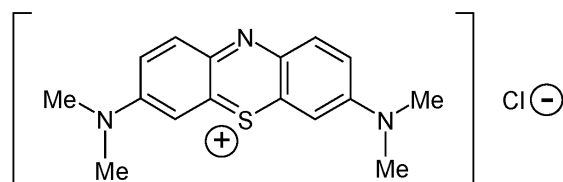
合成 3

塩化メチルチオニニウム (MTC)

10

【0599】

【化79】



【0600】

合成 2 で得られた 3, 7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン (MW 327.45, 1 g, 3.05 mmol) を 50 cm³ 丸底フラスコに入れ、水 (10 cm³) および塩酸 (1.0 M, 3 cm³) を添加して、得られた溶液を攪拌しながら 80 °C で 1 時間加熱して、緑色溶液を得た。氷水浴を用いて反応混合物を 5 °C に冷却し、冷却した水性塩化鉄六水和物 ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, MW 270.30, 0.82 g, 3.03 mmol, 10 cm³) を添加すると、直ちに深青色になった。(水性塩化鉄六水和物は、固体塩化鉄六水和物を水 (10 cm³) に溶解し、氷水浴を用いて 5 °C に冷却することにより調製し、その後、反応混合物に添加した。) 反応混合物を 5 °C で更に 30 分間攪拌し、ウォーターアスピレータを取付けた標準の Buchner ろ過装置を用いてろ過し、60 °C のオーブンで 18 時間乾燥させて、表題化合物 (MW 319.86, 0.51 g, 1.59 mmol, 収率 52%) を緑色針状物として得た。

20

30

【0601】

【表 4】

δ_H (250 MHz; D_2O): 6.99 (2H, d, 9.25, ArH), 6.82 (2H, d, 8, ArH), 6.58 (2H, s, ArH), 2.98 (12H, s, NCH_3).

【0602】

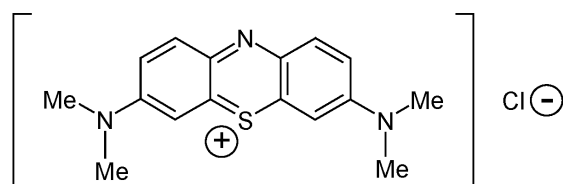
合成 4

塩化メチルチオニニウム (MTC)

【0603】

【化80】

40



【0604】

塩化鉄六水和物を添加する前に反応混合物を 25 °C (5 °C の代わり) に冷却したこと以外は、合成 3 に記載されたとおり、生成物を製造した。

【0605】

50

出発原料：Medex（商標）および合成 3 の生成物（MTC-5℃）および合成 4 の生成物（MTC-25℃）の各試料を、HPLCを用いて比較した。出発原料：Medex（商標）およびMTC-5℃のクロマトグラムを、それぞれ図 1 および図 2 に示す。不純物レベルを、以下の表に要約する。Azure A、Azure B、Azure C、およびMVB（Methylene Violet Bernthsen）は、MTCの試料で代表的に見出される共通の不適切な不純物である。

【0606】

【表 5】

表 2						
試料	MTC w/w %	Azure B w/w %	Azure A w/w %	Azure C w/w %	MVB w/w %	その他 w/w %
Medex™	93.76	5.46	0.18	0.23	0.09	0.28
MTC-25℃	98.98	0.92	0	0	0	0.10
MTC-5℃	99.65	0.27	0	0	0	0.08

10

【0607】

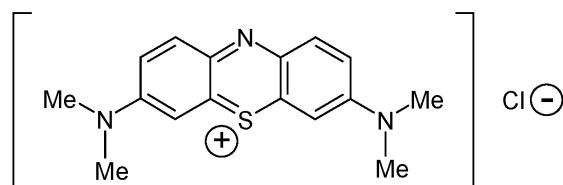
合成 5

塩化メチルチオニウム（MTC）

【0608】

【化 8 1】

20



【0609】

合成 2 で得られた 3, 7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン（MW 327.45、2.5 g、7.63 mmol）を 50 cm³ 丸底フラスコに入れ、水（25 cm³）および塩酸（10 M、7.3 cm³）を添加して、得られた溶液を攪拌しながら 80℃で 1 時間加熱して、緑色溶液を得た。氷水浴を用いて反応混合物を 5℃に冷却し、低温の水性塩化鉄六水和物（FeCl₃・6H₂O、MW 270.30、2.06 g、7.62 mmol、20 cm³）を添加すると、直ちに深青色になった。（水性塩化鉄六水和物は、固体塩化鉄六水和物を水（10 cm³）に溶解し、氷水浴を用いて 5℃に冷却することにより調製し、その後、反応混合物に添加した。）反応混合物を 5℃で更に 30 分間攪拌し、ウォーターアスピレータを取付けた標準の Buchner ろ過装置を用いてろ過し、60℃のオーブンで 18 時間乾燥させて、表題化合物（MW 319.86、1.32 g、4.12 mmol、54%）を緑色針状物として得た。この材料は、次の合成に記載されたとおり再結晶化させた。

30

【0610】

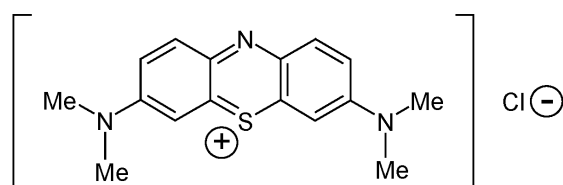
合成 6

塩化メチルチオニウム（MTC）

【0611】

【化 8 2】

40



【0612】

50

合成 5 の生成物を、水（ 40 cm^3 ）に 1 g 溶解させることにより再結晶化させ、pH を 5 M 水性塩酸（HCl）で 1.7 に調整した。その後、懸濁液を 80°C に加熱し、攪拌しながら 25°C に自然に放冷して、高純度の表題化合物を微細な緑色針状物として得、 60°C のオーブンで 18 時間乾燥させた（ 0.90 g 、 90% ）。

【0613】

【表 6】

δ_{H} (250 MHz; D_2O): 7.16 (2H, d, 9, ArH), 6.97 (2H, d, 9, ArH), 6.72 (2H, s, ArH), 3.08 (12H, s, NCH_3).

【0614】

出発原料：Medex（商標）および合成 5 の生成物（MTC- 5°C -粗）および合成 6 の生成物（MTC- 25°C -再結晶化）の各試料を、HPLC を用いて比較した。MTC- 5°C （粗）および MTC- 5°C （再結晶化）のクロマトグラムを、それぞれ図 3 および図 4 に示す。不純物レベルを、以下の表に要約する。Azure A、Azure B、Azure C、および MVB（Methylene Violet Berntsen）は、MTC の試料で代表的に見出される共通の不適切な不純物である。

【0615】

【表 7】

表 3						
試料	MTC w/w %	Azure B w/w %	Azure A w/w %	Azure C w/w %	MVB w/w %	その他 w/w %
Medex TM	93.76	5.46	0.18	0.23	0.09	0.28
MTC- 5°C (粗)	99.35	0.31	0	0	0	0.34
MTC- 5°C (再結晶化)	99.73	0.27	0	0	0	0

【0616】

出発原料：Medex（商標）および合成 5 の生成物（MTC- 5°C -粗）および合成 6 の生成物（MTC- 25°C -再結晶化）の各試料を、イオン結合プラズマ質量分析法（ion coupled plasma mass spectrometry）（ICPMS）を用いて金属含量について分析した。金属含量を、以下の表内の現行の欧州薬局方（EP）限界と比較した。

【0617】

10

20

30

【表 8】

表 4				
元素	EP 限界 (μg/g) (EP5.4 版)	Medex™	MTC-5°C (粗)	MTC-5°C (再結晶化)
アルミニウム (Al)	100	8.0	8.3	2.1
カドミウム (Cd)	1	< 0.12	<0.04	< 0.04
クロム (Cr)	100	125 (*)	3.7	< 0.76
銅 (Cu)	300	269	1.6	< 0.69
スズ (Sn)	10	< 0.90	1.0 (*)	0.7
鉄 (Fe)	200	92.2	687 (*)	18.9
マンガン (Mn)	10	< 0.17	4.9	0.3
モリブデン (Mo)	10	< 0.47	0.5	0.3
ニッケル (Ni)	10	< 0.65	<0.51	< 0.51
鉛 (Pb)	10	1.0	0.3	0.4
亜鉛 (Zn)	100	< 1.25	10.5 (*)	6.9

(*)欧州薬局方(EP)限界に適合しないことを示す

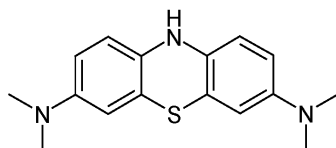
【0618】

合成 7

3, 7-ジメチルアミノ-10H-フェノチアジン

【0619】

【化 83】



【0620】

アルゴン雰囲気下に設置した 250 cm³ 丸底フラスコに、塩化メチルチオニウム (Medex (商標)) (MTC・3H₂O、MW 373.90、10 g、26.7 mmol) およびエタノール (100 cm³) を添加した。ヒドラジン水和物 (NH₂NH₂・H₂O、MW 32.05、3.0 cm³、68.0 mmol) を少量ずつ添加した。混合物を 40 °C に加熱し、30 分間攪拌した。氷水浴を用いて、得られた黄緑色懸濁液を 5 °C に冷却し、アルゴン下でカニューレによりろ過し、エタノール (20 cm³) で 1 回洗浄して、室温、真空下で乾燥させ、表題化合物を淡緑色～灰色固体として得た。生成物は、更に精製せずに合成 8 で用いた。

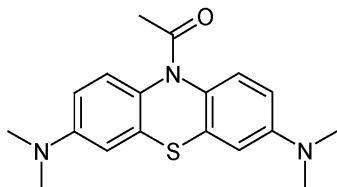
【0621】

合成 8

3, 7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン

【0622】

【化 8 4】



【0 6 2 3】

合成7で得られた3, 7-ジメチルアミノ-10H-フェノチアジンを250 cm³ 丸底フラスコに入れ、無水酢酸 (H₃CCO)₂O、40 cm³ およびピリジン (10 cm³) を添加し、得られた溶液を攪拌しながら100℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、その後、攪拌しながら氷水に注意深く注ぎ、淡褐色固体を得て、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過し、水 (100 cm³) で1回洗浄し、60℃のオーブンで3時間乾燥させて表題化合物を得、それを高温エタノール (100 cm³) に溶解して活性化チャコール (1 g) を添加し、ろ過してチャコールを除去し、氷水浴を用いて溶液を5℃に冷却して沈殿物 (無色結晶) を形成させ、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過して結晶を回収することにより、エタノールから再結晶化させた。その後、結晶を60℃のオーブンで3時間乾燥させた (MW 327.45、4.25 g、13.0 mmol、収率49%)。

【0 6 2 4】

【表 9】

δ_H (250 MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.92 (12H, s, NCH₃), 6.60-6.62 (2H, d, ArH), 6.70-6.73 (2H, d, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH).

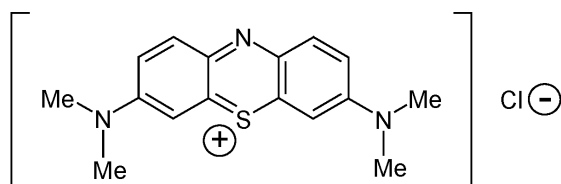
【0 6 2 5】

合成 9

塩化メチルチオニニウム (MTC)

【0 6 2 6】

【化 8 5】



【0 6 2 7】

合成8で得られた3, 7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン (MW 327.45、1 g、3.05 mmol) を50 cm³ 丸底フラスコに入れ、水 (10 cm³) および塩酸 (10 M、3 cm³) を添加して、得られた溶液を攪拌しながら80℃で1時間加熱して、緑色溶液を得た。氷水浴を用いて反応混合物を5℃に冷却し、6個の分画に分けた (2 cm³ × 6)。各分画 (2 cm³) を以下の合成方法のそれぞれに用いた。

【0 6 2 8】

方法A：一つの分画 (2 cm³) に、水性塩化鉄六水和物 (FeCl₃ · 6H₂O、MW 270.30、0.17 g、0.63 mmol、2 cm³) を添加すると、直ちに深青色になった。10分後に混合物をろ過し、沈殿物を水 (~2 cm³) で洗浄して風乾し、表題化合物を緑色粉末として得た (MW 319.86、0.16 g、0.51 mmol、100%)。

【0 6 2 9】

方法B：一つの分画 (2 cm³) に、Amberlite樹脂I.R.120 (0.1 g) を添加すると、直ちに青色になった。混合物を60℃で30分間加熱し、その後、高温ろ過して樹脂を除去した。塩酸 (10 M、4 滴) を添加し、混合物を4日間放置した。その後、混合物をろ過

して沈殿物を水（ $\sim 2 \text{ cm}^3$ ）で洗浄して風乾し、表題化合物を緑色結晶として得た（MW 319.86、0.14 g、0.44 mmol、86%）。

【0630】

生成物の純度レベルを、以下の表に要約する。出発原料：Medex（商標）が、対応する純度93.86%を有していたことに留意されたい。

【0631】

【表10】

表 5		
方法	試薬	純度 (wt%)
A	塩化鉄六水和物	99.09
B	Amberlite 樹脂 I. R. 120	98.94

10

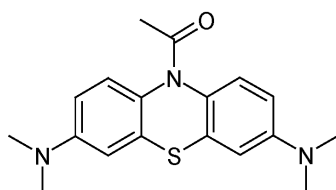
【0632】

合成10

3,7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン

【0633】

【化86】



20

【0634】

アルゴン雰囲気下に設置した 250 cm^3 丸底フラスコに、塩化メチルチオニウム（Medex（商標））（ $\text{MTC} \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ 、MW 373.90、10 g、26.7 mmol）およびアセトニトリル（ 50 cm^3 ）を添加した。ヒドラジン水和物（ $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、MW 50.06、2.85 cm^3 、58.7 mmol）を少量ずつ添加した。混合物を 65°C に加熱し、20分間攪拌した。氷水浴を用いて、得られた褐色懸濁液を 5°C に冷却した。無水酢酸（ $(\text{H}_3\text{CCO})_2\text{O}$ 、MW 102.09、25 cm^3 、267 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（MW 129.24、9.3 cm^3 、53.6 mmol）を添加し、得られた溶液を攪拌しながら 100°C で2時間加熱した。反応混合物を 5°C に冷却し、攪拌しながら水（ 50 cm^3 ）を添加し淡緑色固体を得て、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過し、水で洗浄し（ $6 \text{ cm}^3 \times 4$ ）、 60°C のオーブンで3時間乾燥させて、表題化合物を得て、それを高温エタノール（ 27 cm^3 ）から精製して、氷水浴を用いて溶液を 5°C に冷却して沈殿を形成させ、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過して結晶を回収した。その後、結晶は、 60°C のオーブンで3時間乾燥させた（MW 327.45、5.68 g、17.4 mmol、収率65%）。

30

40

【0635】

【表11】

δ_{H} (250 MHz; CDCl_3) 2.16 (3H, s, CH_3), 2.92 (12H, s, NCH_3), 6.60-6.62 (2H, d, ArH), 6.70-6.73 (2H, d, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH).

【0636】

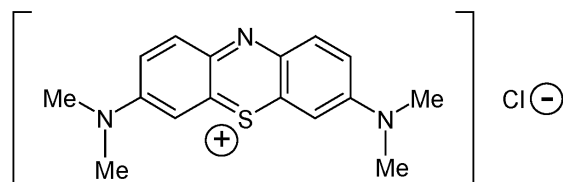
合成11

塩化メチルチオニウム（MTC）

【0637】

50

【化 8 7】



【0 6 3 8】

合成 10 で得られた 3, 7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン (MW 327.45、5 g、15.27 mmol) を 50 cm³ 丸底フラスコに入れ、水 (10 cm³) および塩酸 (10 M、5 cm³) を添加して、得られた溶液を攪拌しながら 80 °C で 1 時間加熱して、緑色溶液を得た。氷水浴を用いて反応混合物を 5 °C に冷却し、4 個の同量の分画に分けた (4 cm³ × 4)。分画 (4 cm³) 1 つを以下の合成方法のそれぞれに用いた。

10

【0 6 3 9】

方法 A：一つの分画 (4 cm³、3.82 mmol) に、水性塩化鉄六水和物 (FeCl₃ · 6H₂O、MW 270.30、2.06 g、7.63 mmol、15 cm³) 溶液を添加すると、直ちに深青色になった。30 分後に混合物をろ過し、沈殿物をろ液 (～5 cm³) で洗浄して風乾し、表題化合物を緑色粉末として得た (MW 319.86、1.22 g、3.28 mmol、100%)。

【0 6 4 0】

方法 B：一つの分画 (4 cm³、3.82 mmol) に、亜硝酸イソアミル (MW 117.5、0.45 g、エタノール 8 cm³ 中に 3.82 mmol) を添加すると、直ちに深青色になった。30 分後に混合物をろ過し、沈殿物をろ液 (～5 cm³) で洗浄して風乾し、表題化合物を緑色粉末として得た (MW 319.86、0.64 g、1.98 mmol、52%)。

20

【0 6 4 1】

方法 C：一つの分画 (4 cm³、3.82 mmol) に、亜硝酸 tert-ブチルアミル (MW 103.1、0.39 g、エタノール 8 cm³ 中に 3.82 mmol) を添加すると、直ちに深青色になった。30 分後に混合物をろ過し、沈殿物をろ液 (～5 cm³) で洗浄して風乾し、表題化合物を緑色粉末として得た (MW 319.86、0.67 g、2.10 mmol、55%)。

30

【0 6 4 2】

方法 D：一つの分画 (4 cm³、3.82 mmol) に、Amberlite 樹脂 I.R.120 (1.25 g) を添加すると、直ちに青色になった。混合物を 60 °C で 30 分間加熱し、その後、高温ろ過して、樹脂を除去した。塩酸 (10 M、1 cm³) を添加し、混合物を 4 日間放置した。その後、混合物をろ過して沈殿物をろ液 (～5 cm³) で洗浄して風乾し、表題化合物を緑色結晶として得た (MW 319.86、1.05 g、3.29 mmol、86%)。

【0 6 4 3】

生成物の純度レベルを、以下の表に要約する。出発原料：Medex (商標) が、対応する純度 93.86% を有していたことに留意されたい。

【0 6 4 4】

【表 1 2】

40

表 5		
方法	試薬	純度 (wt%)
A	塩化鉄六水和物	99.09
B	亜硝酸イソアミル	98.89
C	亜硝酸 tert-ブチル	99.27
D	Amberlite 樹脂 I. R. 120	98.94

50

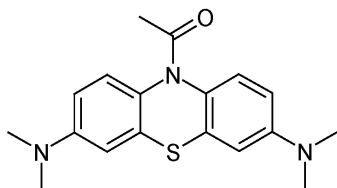
【0645】

合成12

3,7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン

【0646】

【化88】



10

【0647】

アルゴン雰囲気下に設置した1000cm³丸底フラスコに、塩化メチルチオニウム（Medex（商標））（MTC・3H₂O、MW373.90、50g、134mmol）およびアセトニトリル（250cm³）を添加した。メチルヒドラジン（MeNHNH₂、MW46.07、14.26cm³、268mmol）を少量ずつ添加した。混合物を35℃に加熱し、20分間攪拌した。氷水浴を用いて、得られた褐色懸濁液を5℃に冷却した。無水酢酸（（H₃CCO）₂O、MW102.09、101cm³、1.0mol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（MW129.24、46.7cm³、268mmol）を添加し、得られた溶液を攪拌しながら100℃で2時間加熱した。反応混合物を5℃に冷却し、その後、攪拌しながら水（250cm³）を添加し淡緑色固体を得て、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過し、水で洗浄し（30cm³×4）、60℃のオーブンで3時間乾燥させて、表題化合物を得て、氷水浴を用いて溶液を5℃に冷却して沈殿を形成させ、ウォーターアスピレータを取付けた標準のBuchnerろ過装置を用いてろ過して結晶を回収することにより、高温エタノール（120cm³）から精製した。その後、結晶は、60℃のオーブンで3時間乾燥させた（MW327.45、30.71g、93.8mmol、収率70%）。

20

【0648】

【表13】

δ_H (250 MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.92 (12H, s, NCH₃), 6.60-6.62 (2H, d, ArH), 6.70-6.73 (2H, d, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH).

30

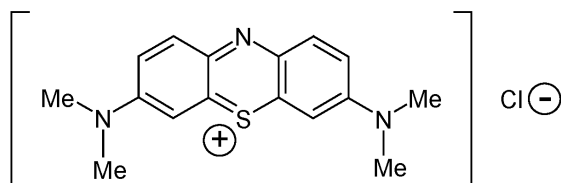
【0649】

合成13

塩化メチルチオニウム（MTC）

【0650】

【化89】



40

【0651】

合成9で得られた3,7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン（MW327.45、24.5g、75mmol）を500cm³丸底フラスコに入れ、水（50cm³）および塩酸（10M、25cm³）を添加して、得られた溶液を攪拌しながら80℃で1時間加熱して、緑色溶液を得た。氷水浴を用いて反応混合物を5℃に冷却した。冷却した（5℃）水性塩化鉄六水和物溶液（FeCl₃・6H₂O、MW270.30、40.6g、150mmol、300cm³）を添加すると、直ちに深青色になった。30分間攪拌した後、

50

懸濁液をろ過し、沈殿物をろ液（ $\sim 25 \text{ cm}^3$ ）で洗浄して30分間風乾し、粗表題化合物を紫色固体として得た。この材料を加熱還流の後、 25°C に冷却することにより、水（ 480 cm^3 ）と塩酸（ 10 M 、 7.9 cm^3 ）と混合物に溶解した。微細な緑色針状物をろ過し、ろ液（ 50 cm^3 ）で洗浄して、 60°C のオーブンで18時間乾燥させて、水を9%含む表題化合物を得た（MW 319.86、23.46 g、74 mmol、98%）。（報告された収率は、無水MTCを表すように調整した。）得られた精製生成物の質量は25.78 gであり、水を9%含んでいた。特徴づけデータは、合成6で先に合成されたものと同じであった。

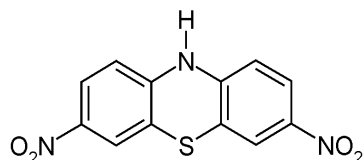
【0652】

合成14

3,7-ジニトロフェノチアジン

【0653】

【化90】



【0654】

フェノチアジン（MW 199.28、20.00 g、100 mmol）、ジクロロメタン（ 100 cm^3 ）および酢酸（ 40 cm^3 ）に亜硝酸ナトリウム（MW 69.00、20.7 g、300 mmol）を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。その後、更なる酢酸（ 40 cm^3 ）、ジクロロメタン（ 100 cm^3 ）、および亜硝酸ナトリウム（MW 69.00、20.7 g、300 mmol）を添加した。更に酢酸 120 cm^3 を添加して、濃厚な反応混合物を分解しようと試みた。混合物を2時間攪拌した。懸濁液をろ過し、水、エタノール、最後にエタノールそれぞれ 100 cm^3 で洗浄して、紫色～褐色固体を得た。残渣を高温DMF（ 100 cm^3 ）中で攪拌し、放冷した後、ろ過して表題のジニトロ生成物を得、エタノール（ 150 cm^3 ）で洗浄して乾燥させ、褐色固体を得た（MW 289.27、24.88 g、86.0 mmol、86%）。

【0655】

【表14】

ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3331 (NH), 3294 (NH), 3229 (NH), 3101 (CH), 3067 (CH), 1602 (NO_2), 1558 (NO_2); δ_{H} (250 MHz; DMSO) 6.73-6.76 (2H, d, J 9, ArH), 7.78 (2H, s, ArH), 7.89-7.85 (2H, d, J 9, ArH).

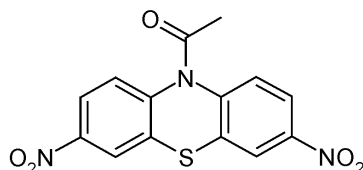
【0656】

合成15

3,7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジン

【0657】

【化91】



【0658】

3,7-ジニトロフェノチアジン（MW 289.27、24.0 g、82.96 mmol）、無水酢酸（MW 102.09、151 g、1.48 mol）、およびピリジン（ 100 cm^3 ）の溶液を、還流下で18時間攪拌した。その後、その高温溶液を室温まで冷却して、氷水に注意深く注いだ。形成された沈殿物をろ過して、表題化合物（MW 331.26、

10

20

30

40

50

21.14 g、63.81 mmol、77%)を砂色 (sand coloured) の固体として得、アセトンから再結晶化させて、淡黄色針状物を得た。

【0659】

【表15】

$\nu_{\max}$ (KBr)/ cm^{-1} 3091 (CH), 3063 (CH), 1680 (C=O), 1575 (NO_2), 1510 (NO_2); δ_{H} (250 MHz; CDCl_3) 2.28 (3H, s, CH_3), 7.65-7.69 (2H, d, J 9, ArH), 8.22-8.26 (2H, dd, J 2.75, 8.75, ArH), 8.33-8.32 (2H, d, J 2.5, ArH); δ_{C} (62.9 MHz; CDCl_3) 168.2 (C=O), 146.3 (ArC), 143.3 (ArC), 133.6 (ArC), 127.8 (ArC), 123.4 (ArC), 122.9 (ArC), 23.1 (CH_3); m/z (ES) 331.0 (80%, $[\text{M}]^+$).

10

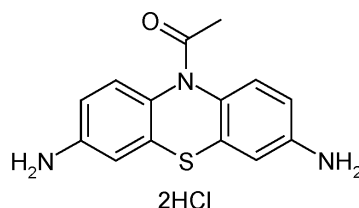
【0660】

合成16

3,7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジン二塩酸塩

【0661】

【化92】



20

【0662】

3,7-ジニトロ-10-アセチルフェノチアジン (MW 331.26、2 g、6.04 mmol) と、10%パラジウム-炭素 (0.2 g) と、テトラヒドロフラン (20 cm^3) との混合物を、水素雰囲気下で60℃に加熱し、この温度で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトフィルタに注ぎ、テトラヒドロフラン (10 cm^3) で洗浄した。THFろ液を塩酸 (10 M、4 cm^3) で酸性化して、生成物を固体として沈殿させた。懸濁液をろ過し、表題化合物を淡緑色固体として得、60℃で3時間乾燥させた (MW 344.26、4.3 mmol、1.49 g、72%)。

【0663】

30

【表16】

δ_{H} (250 MHz; DMSO-d_6) 2.12 (3H, s, CH_3), 7.30 (2H, d, J 8.25, ArH), 7.45 (2H, s, ArH), 7.66 (2H, d, J 8.25, ArH); δ_{C} (62.9 MHz; CDCl_3) 168.6 (C=O), 136.1 (ArC), 133.6 (ArC), 132.8 (ArC), 128.1 (ArC), 120.8 (ArC), 22.6 (CH_3).

【0664】

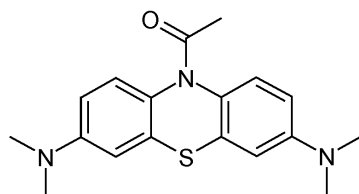
合成17

3,7-ジメチルアミノ-10-アセチルフェノチアジン

【0665】

【化93】

40



【0666】

3,7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジン二塩酸塩 (MW 344.26、2.59 g、7.55 mmol) を三角フラスコ (25 cm^3) で水 (7.5 cm^3) に溶解し、この溶液に水酸化ナトリウム溶液 (10%) を添加して、沈殿物を得た。固体をろ過し、遊離

50

アミンの 3, 7-ジアミノ-10-アセチルフェノチアジン (MW 271.34、2.05 g、7.55 mmol) を得て、酢酸 (20 cm³) に溶解し、p-ホルムアルデヒド (MW 30.03、4.53 g、151 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (MW 62.84、4.74 g、75.5 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、その後、水 (50 cm³) を添加して固体をろ過し、粗生成物を得た。この材料をエタノール (17 cm³) から結晶化させ、表題化合物 (MW 327.45、0.75 g、30%) を無色固体として得た。

【0667】

【表17】

Mp 137°C; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C=O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ_{H} (250 MHz; CDCl₃) 2.16 (3H, s, CH₃), 2.93 (12H, s, NCH₃), 6.59-6.62 (2H, d, *J* 8.5, ArH), 6.69-6.71 (2H, d, *J* 2.75, ArH), 7.08-7.47 (2H, brd s, ArH); δ_{C} (62.9 MHz; CDCl₃) 170.3 (C=O), 148.9 (ArC), 127.2 (ArC), 127.1 (ArC), 127.0 (ArC), 110.9 (ArC), 110.7 (ArC), 40.7 (NCH₃), 22.9 (CH₃); *m/z* (ES) 284.2 (100%, [M - OAc]⁺), 328.1 (15%, [M + H]⁺), 350.1 (41%, [M + Na]⁺).

10

【0668】

参考資料

本発明および本発明が属する最新技術をより完全に記載かつ開示するために、多数の特許および刊行物が先に引用された。これらの参考資料の全ての引例を、以下に示す。これらの参考資料のそれぞれは、参考資料として援用されることが具体的かつ個別に示すのと同様に、本発明の開示にその全体が参考として援用される。

20

【0669】

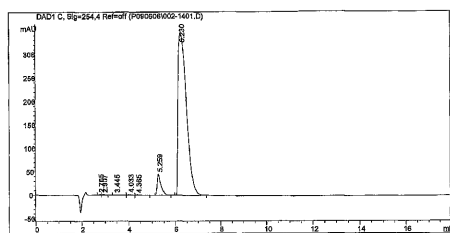
【表 1 8】

- Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen," German Patent No. 1886, published 15 December 1877.
- Bernthsen, August, 1885a, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 230, pp. 73-136.
- Bernthsen, August, 1885b, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 230, pp. 137-211.
- Bernthsen, August, 1889, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 251, pp. 1-96. 10
- Cohn, G., 1899, "Verfahren zur Darstellung von Acetylleukomethylenblau und -athyleneblau," Chem. Zentralblatt, Vol. 70, II, p. 503.
- Cohn, G., 1900, "Zur Kenntniss des Leukomethyleneblaus," Chemische Berichte, Vol. 33, pp. 1567-1568.
- Colour Index, Vol. 4 (3rd Edition, 1971), p. 4470, Entry Number 52015.
- Drew, H.D.K., Head, F.S.H., 1933, "Derivatives of Methylene-blue," Journal of the Chemical Society, pp. 248-253.
- Fierz-David and Blangley, 1949, "F. Oxazine and Thiazine Dyes," in: Fundamental Processes of Dye Chemistry, published by Interscience (London, UK), pp. 308-314. 20
- Gilman, H., et al., "Some Derivatives of Phenothiazine," Journal of the American Chemical Society, 1944, Vol. 66, pp. 888-893.
- Guttmann P, Ehrlich P. Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berl Klin Wochenschr 1891; 28: 953–956.
- Leventis, N., et al., "Synthesis of Substituted Phenothiazine Analogues to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem, A Mechanistic Perspective," Tetrahedron, 1997, Vol. 53, No. 29, pp. 10083-10092. 30
- Leventis, N., et al., 1997, "Synthesis of Substituted Phenothiazines Analogous to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem. A Mechanistic Perspective," Tetrahedron, Vol. 53, No. 29, pp. 10083-10092.
- Lillie, R.D., et al., 1979, "Zinc Chloride Methylene Blue, I. Biological Stain History, Physical Characteristics and Approximation of Azure B Content of Commercial Samples," Stain Technology, Vol. 54, No. 1, pp. 33-39.
- Lohr, W., Grubhoffer, N., Sohmer, I., Wittekind, D., 1975, "The azure dyes: their purification and physiochemical properties. Purification of Azure B," Stain Technology, Vol. 50 (3), pp. 149-156. 40
- Marshall, P.N., Lewis, S.M., 1975a, "The purification of Methylene Blue and Azure B by solvent extraction and crystallisation," Stain Technology, Vol. 50(6), pp. 375-381.
- Marshall, P.N., Lewis, S.M., 1975b, "Metal contaminants in commercial dyes," Stain Technology, Vol. 50 (3), pp. 143-147.
- Masuya, Hiroto, 1992, "Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use," European Patent Publication No 0 510 668 A2, published 28 October 1992.

- Rengelshausen, J., Burhenne, J., Frohlich, M., Tayrouz, Y., Singh, S.K., Riedel, K.-D., Muller, O., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W.E., Mikus, G. & Walter-Sack, I. (2004) Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology* 60, 709-715.
- Schirmer, H., Coulibaly, B., Stich, A., Scheiwein, M., Merkle, H., Eubel, J., Becker, K., Becher, H., Müller, O., Zich, T., Schiek, W. & Kouyaté, B. (2003) Methylene blue as an antimalarial agent. *Redox Report* 8, 272-275.
- Schweiger, L.F., et al., 2005, "Methods of [¹¹C]-Radiolabelling Phenothiazine and Phenothiazone-like Compounds," published international (PCT) patent application publication number WO 2005/030676 published 07 April 2005. 10
- Storey, J.M.D., et al., 2006, "Methods of Chemical Synthesis and Purification of Diaminophenothiazinium Compounds Including Methylthioninium Chloride (MTC)," published international (PCT) patent application publication number WO 2006/032879 published 30 March 2006.
- Tomilin, O.B., et al., "Synthesis and Properties of Phenothiazine Derivatives", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1996, Vol. 32, No. 9, pp. 1105-1108.
- Wischik, C.M., et al., 1996, "Inhibition of Tau-Tau-Association," published international (PCT) patent application publication number WO 96/30766 published 03 October 1996. 20
- Wischik, C.M., et al., 2002a, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease," published international (PCT) patent application publication number WO 02/055720 published 18 July 2002.
- Wischik, C.M., et al., 2002b, "Neurofibrillary Labels," published international (PCT) patent application publication number WO 02/075318 published 26 September 2002.

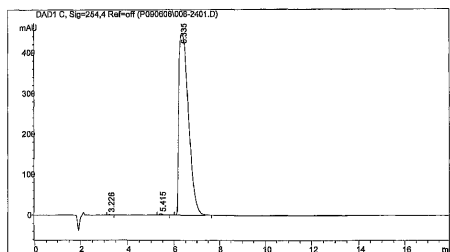
【図 1】

FIGURE 1



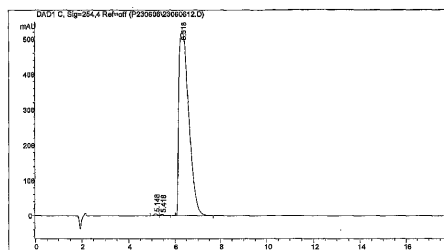
【図 2】

FIGURE 2



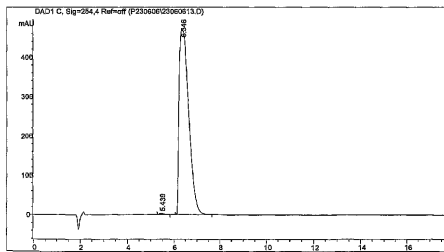
【図 3】

FIGURE 3



【図 4】

FIGURE 4



フロントページの続き

- (72)発明者 ヴィスシック, クロード・ミシェル
イギリス国、アバディーンシャー エービー24 1アールキュー、アバディーン、フォレスター
ヒル、ウイスタ・ラボラトリーズ・リミテッド、インスティテュート・オブ・メディカル・サイエ
ンシズ
- (72)発明者 ストーリー, ジョン・マーヴィン・デービッド
イギリス国、アバディーンシャー エービー24 3ユーイー、オールド・アバディーン、メスト
ン・ウォーク、ウイスタ・ラボラトリーズ・リミテッド、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 マーシャル, コリン
イギリス国、アバディーン エービー24 3ユーイー、オールド・アバディーン、メストン・ウ
ォーク、ウイスタ・ラボラトリーズ・リミテッド、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 シンクレア, ジェームズ・ピーター
イギリス国、アバディーンシャー エービー24 3ユーイー、オールド・アバディーン、メスト
ン・ウォーク、ウイスタ・ラボラトリーズ・リミテッド、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 バッドリー, トーマス・クレイブ
イギリス国、アバディーンシャー エービー24 3ユーイー、オールド・アバディーン、メスト
ン・ウォーク、ウイスタ・ラボラトリーズ・リミテッド、デパートメント・オブ・ケミストリー

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 特表2009-542781 (JP, A)
国際公開第2006/032879 (WO, A2)
米国特許出願公開第2003/0158204 (US, A1)
国際公開第2005/054217 (WO, A1)
Gensler WJ et al, J Org Chem, 1966年, Vol.31, No.7, p.2324-30
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus, REGISTRY (STN)