

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-23183

(P2022-23183A)

(43)公開日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	4 C 0 5 0
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 H 0 0 6
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	4 H 0 5 0

審査請求 有 請求項の数 38 O L 外国語出願 (全81頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-176312(P2021-176312)	(71)出願人	514073916
(22)出願日	令和3年10月28日(2021.10.28)		
(62)分割の表示	特願2018-506866(P2018-506866)		
	)の分割		
原出願日	平成28年8月11日(2016.8.11)		
(31)優先権主張番号	62/203,761		
(32)優先日	平成27年8月11日(2015.8.11)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
(特許庁注:以下のものは登録商標)		(74)代理人	100162684
1. B R I J			弁理士 呉 英燦
2. ブルロニック		(74)代理人	100221523
			弁理士 佐藤 渉
		(74)代理人	100221567

最終頁に続く

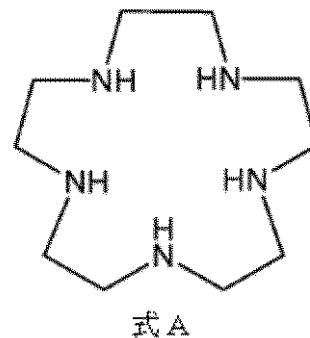
(54)【発明の名称】 経口バイオアベイラビリティを有するペンタアザ大環状環錯体

(57)【要約】 (修正有)【課題】向上した経口バイオアベイラビリティを有する化合物を提供する。

【解決手段】式Aに対応するペンタアザ15員大環状環、及び式-O C(O)X<sub>1</sub>を有する2つの軸配位子を含む大環状分子が配位する遷移金属錯体を提供する。

【選択図】

図1

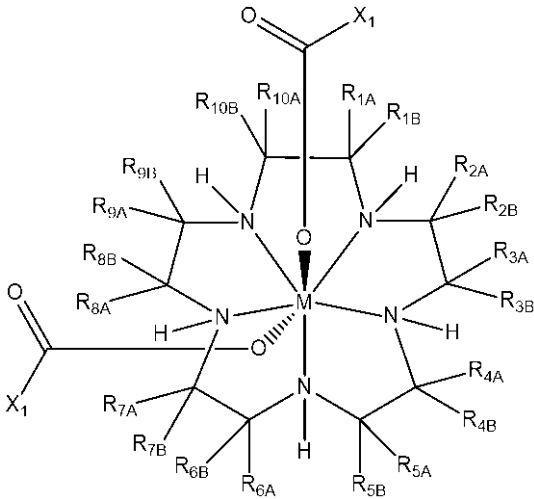


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) のペントアザ大環状環錯体であって：

## 【化 1】



10

( I )

式中、

20

M が、遷移金属 (例えば、 $Mn^{2+}$ 、 $Mn^{3+}$ 、 $Mn^{4+}$ 、 $Mn^{6+}$ 、 $Mn^{7+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、 $Fe^{4+}$ 、 $Fe^{6+}$ 、 $Ni^{2+}$ 、 $Ni^{3+}$ 、 $Cu^{1+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $V^{2+}$ 、 $V^{3+}$ 、 $V^{4+}$ 、または  $V^{5+}$ ) であり、

$R_{1A}$ 、 $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$ 、 $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$ 、 $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$ 、 $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$ 、 $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_{8A}$ 、 $R_{8B}$ 、 $R_{9A}$ 、 $R_{9B}$ 、 $R_{10A}$ 、及び  $R_{10B}$  が、独立して：

( i ) 水素、

( ii ) アルケニル、アルケニルシクロアルケニル、アルケニルシクロアルキル、アルキル、アルキルシクロアルケニル、アルキルシクロアルキル、アルキニル、アラルキル、アリール、シクロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルシクロアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクリル、ならびにアラルキルラジカル及びアミノ酸の - 炭素 (すなわち、 - アミノ酸) に付加されるラジカルからなる群から独立して選択される部分、または

30

( iii )  $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-SOR_{11}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-N(OR_{11})(R_{12})$ 、 $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、 $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$ 、 $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、及びアミノ酸の - 炭素 (すなわち、 - アミノ酸) に付加される置換基からなる群から独立して選択される部分であって、式中、 $R_{11}$  及び  $R_{12}$  が独立して水素またはアルキルである、前記部分、

( iv ) 3 ~ 20 個の炭素環原子を有する置換もしくは非置換、飽和、部分飽和、もしくは不飽和環または複素環のメンバーであって、

40

( a )  $R_{1A}$  もしくは  $R_{1B}$  及び  $R_{2A}$  もしくは  $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$  もしくは  $R_{3B}$  及び  $R_{4A}$  もしくは  $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$  もしくは  $R_{5B}$  及び  $R_{6A}$  もしくは  $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$  もしくは  $R_{7B}$  及び  $R_{8A}$  もしくは  $R_{8B}$ 、または  $R_{9A}$  もしくは  $R_{9B}$  及び  $R_{10A}$  もしくは  $R_{10B}$  がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているもの、

( b )  $R_{10A}$  もしくは  $R_{10B}$  及び  $R_{1A}$  もしくは  $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$  もしくは  $R_{2B}$  及び  $R_{3A}$  もしくは  $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$  もしくは  $R_{4B}$  及び  $R_{5A}$  もしくは  $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$  もしくは  $R_{6B}$  及び  $R_{7A}$  もしくは  $R_{7B}$ 、または  $R_{8A}$  もしくは  $R_{8B}$  及び  $R_{9A}$  もしくは  $R_{9B}$  がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成している

50

もの、または

(c)  $R_{1A}$  及び  $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$  及び  $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$  及び  $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$  及び  $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$  及び  $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$  及び  $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$  及び  $R_{7B}$ 、 $R_{8A}$  及び  $R_{8B}$ 、 $R_{9A}$  及び  $R_{9B}$ 、または  $R_{10A}$  及び  $R_{10B}$  がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているもの、または

(v) 上記 (i) ~ (iv) の任意の組合せであり、

各  $X_1$  が、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは  $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$  であり、

各  $X_2$  が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピルであり、

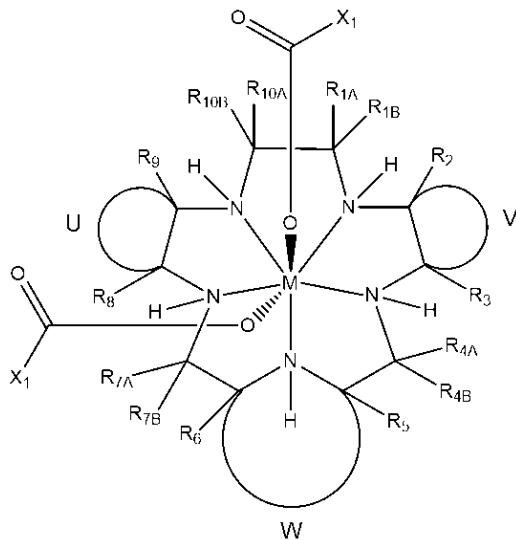
各  $X_3$  が、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、 $-X_5C(=O)R_{13}$  であり、式中、 $X_5$  が  $NH$  もしくは  $O$  であり、 $R_{13}$  が  $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アラルキル、または  $-OR_{14}$  であり、式中、 $R_{14}$  が、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アラルキルであり、または  $X_4$  と一緒になって  $(=O)$  であり、

各  $X_4$  が、独立して水素であるか、または  $X_3$  と一緒になって  $(=O)$  であり、ならびに前記遷移金属  $M$  と大環状窒素原子との結合及び前記遷移金属  $M$  と軸配位子  $-OC(O)X_1$  の酸素原子との結合が、配位共有結合である、前記錯体。

【請求項 2】

式 (IA) のペンタアザ大環状環錯体であって：

【化 2】



(IA)

式中、

$M$  が、遷移金属 (例えば、 $Mn^{2+}$ 、 $Mn^{3+}$ 、 $Mn^{4+}$ 、 $Mn^{6+}$ 、 $Mn^{7+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、 $Fe^{4+}$ 、 $Fe^{6+}$ 、 $Ni^{2+}$ 、 $Ni^{3+}$ 、 $Cu^{1+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $V^{2+}$ 、 $V^{3+}$ 、 $V^{4+}$ 、または  $V^{5+}$ ) であり、

$R_{1A}$ 、 $R_{1B}$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{7A}$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10A}$ 、及び  $R_{10B}$  が、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、アミノ酸側鎖部分、または、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-C(=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-SOR_{11}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-N(OR_{11})(R_{12})$ 、 $-P(=O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、 $-P(=O)(OR_{11})(R_{12})$ 、及び  $-OP(=O)(OR_{11})(OR_{12})$  からなる群から独立して選択される部分であり、

式中、 $R_{11}$  及び  $R_{12}$  が独立して水素またはアルキルであり、

$U$  が、大環状分子の隣接炭素原子と一緒に、3 ~ 20 個の環炭素原子を有する縮合

10

20

30

40

50

置換または非置換、飽和、部分飽和または不飽和の、環または複素環を形成し、  
 Vが、大環状分子の隣接炭素原子と一緒に、3～20個の環炭素原子を有する縮合  
 置換または非置換、飽和、部分飽和または不飽和の、環または複素環を形成し、  
 Wが、大環状分子の窒素及びそれに結合している大環状分子の炭素原子と一緒に、  
 2～20個の環炭素原子を有する芳香族または脂環式、置換または非置換、飽和、部分飽  
 和または不飽和含窒素縮合複素環を形成し、但し、Wが縮合芳香族複素環である場合、複  
 素環及び大環状分子の両方の一部である窒素に結合した水素、ならびに複素環及び大環状  
 環の両方の一部である炭素原子に結合したR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は存在せず、式中、  
 各X<sub>1</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(  
 -X<sub>4</sub>)であり、  
 各X<sub>2</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピル  
 であり、  
 各X<sub>3</sub>が、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、-X<sub>5</sub>  
 C(=O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>が、NHもしくはOであり、R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>  
 8アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>8アラルキル、または-  
 OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>8アルキル、置換もしくは非置換のアリ  
 ールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>8アラルキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に(=O)であり、  
 各X<sub>4</sub>が、独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒に(=O)であり、ならびに  
 前記遷移金属Mと大環状窒素原子との結合、及び前記遷移金属Mと軸配位子-O C(O)  
 X<sub>1</sub>の酸素原子との結合が、配位共有結合である、前記錯体。

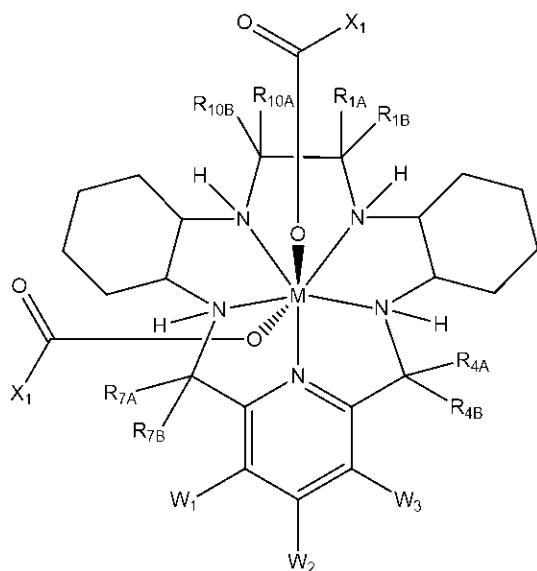
10

20

## 【請求項3】

式(I B)のペンタアザ大環状環錯体であって：

## 【化3】



30

40

## (I B)

式中、

Mが、Fe<sup>+2</sup>、Fe<sup>+3</sup>、Mn<sup>+2</sup>、またはMn<sup>+3</sup>であり、  
 R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>8</sub>、R  
 9、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>が、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル  
 、ヘテロシクリル、アミノ酸側鎖部分、または、-OR<sub>11</sub>、-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-CO  
 R<sub>11</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-C(=O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-SR<sub>11</sub>、-SOR<sub>11</sub>、-  
 SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-N(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、-P(=O)(  
 OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>)、-P(=O)(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、及び-OP(=O)(  
 OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>)からなる群から独立して選択される部分であり、  
 式中、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>が、独立して、水素またはアルキルであり、

50

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、及びW<sub>3</sub>が、独立して、ハロ、水素、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アルカリール、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、エーテル、チオエーテル、またはニトロであり、

各X<sub>1</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>)であり、

各X<sub>2</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピルであり、

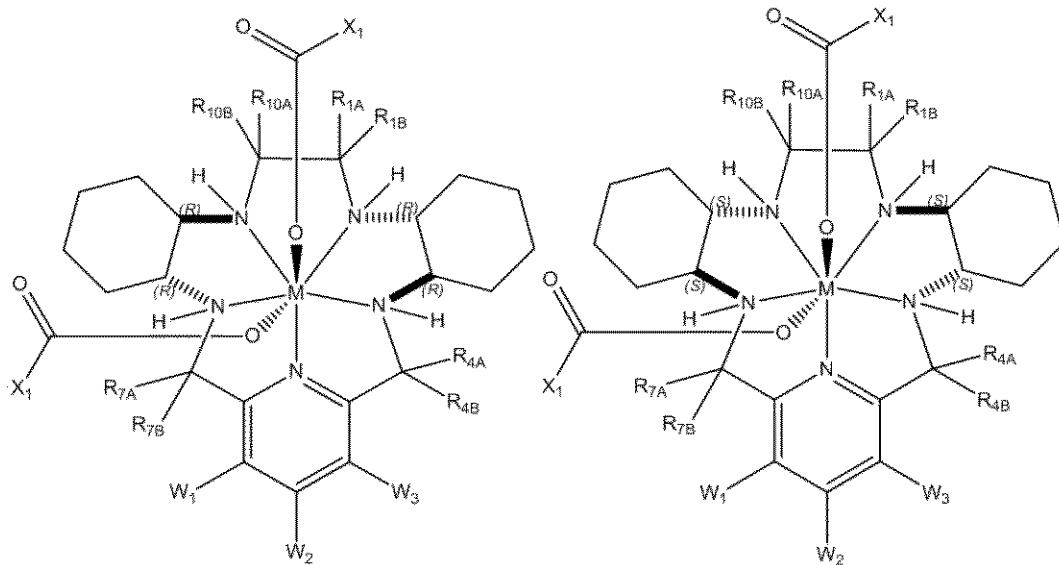
各X<sub>3</sub>が、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、-X<sub>5</sub>C(=O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>がNHもしくはOであり、R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または-O

R<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に(=O)であり、各X<sub>4</sub>が、独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒に(=O)であり、ならびに前記遷移金属Mと大環状窒素原子との間の結合、及び前記遷移金属Mと軸配位子-O-C(=O)-X<sub>1</sub>の酸素原子との間の結合が、配位共有結合である、前記錯体。

【請求項4】

式(ICR)または(ICs)に対応するペントアザ大環状環錯体であって：

【化4】



(ICR)

(ICs)

式中、

Mが、Fe<sup>+2</sup>、Fe<sup>+3</sup>、Mn<sup>+2</sup>、またはMn<sup>+3</sup>であり、

R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>が、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、及びW<sub>3</sub>が、独立して、ハロまたは水素であり、

各X<sub>1</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>)であり、

各X<sub>2</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチルまたはプロピルであり、

各X<sub>3</sub>が、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、-X<sub>5</sub>C(=O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>がNHまたはOであり、R<sub>13</sub>が、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または-O

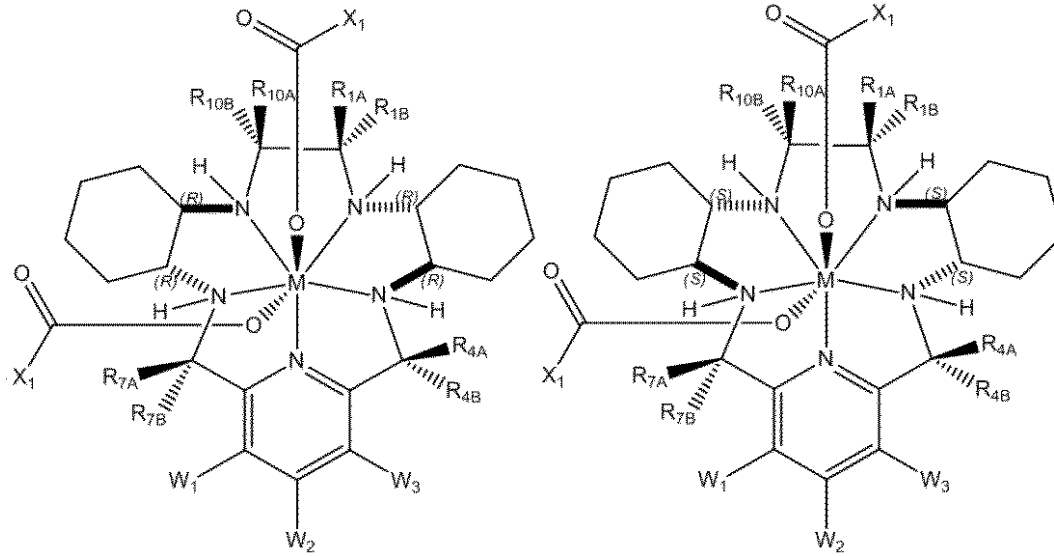
R<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>が、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に(=O)であり、

各  $X_4$  が、独立して水素であるか、または  $X_3$  と一緒になって ( $=O$ ) であり、ならびに前記遷移金属  $M$  と大環状窒素原子との間の結合、及び前記遷移金属  $M$  と軸配位子  $-OC(=O)X_1$  の酸素原子との間の結合が、配位共有結合である、前記錯体。

【請求項 5】

式 (ID<sub>R</sub>) または (ID<sub>S</sub>) に対応するペンタアザ大環状環錯体であって：

【化 5】



10

20

(ID<sub>R</sub>)

(ID<sub>S</sub>)

式中、

$M$  が、 $Mn+2$  または  $Mn+3$  であり、

$R_{1A}$ 、 $R_{1B}$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{7A}$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10A}$ 、及び  $R_{10B}$  が、独立して、水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、

$W_1$ 、 $W_2$ 、及び  $W_3$  が、独立して、ハロゲンまたは水素であり、

各  $X_1$  が、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、

30

各  $X_2$  が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピルであり、

各  $X_3$  が、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、 $-X_5C(=O)R_{13}$  であり、式中、 $X_5$  が  $NH$  もしくは  $O$  であり、 $R_{13}$  が、 $C_1-C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1-C_{18}$  アラルキル、または  $-OR_{14}$  であり、式中、 $R_{14}$  が  $C_1-C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1-C_{18}$  アラルキルであり、または  $X_4$  と一緒になって ( $=O$ ) であり、

各  $X_4$  が、独立して水素であるか、または  $X_3$  と一緒になって ( $=O$ ) であり、ならびにマンガンと大環状窒素原子との結合及びマンガンと軸配位子  $-OC(=O)X_1$  の酸素原子との間の結合が、配位共有結合である、前記錯体。

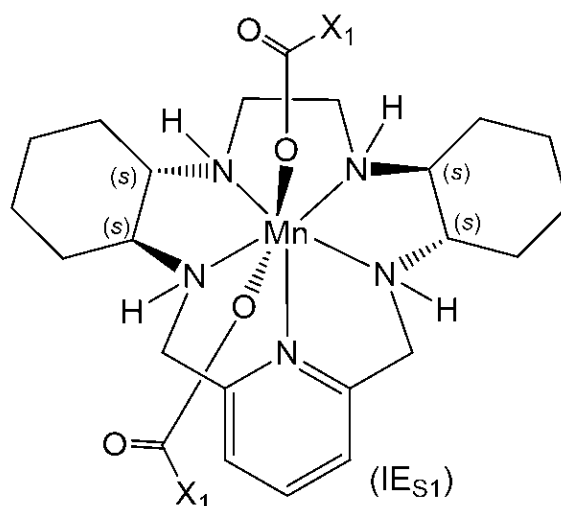
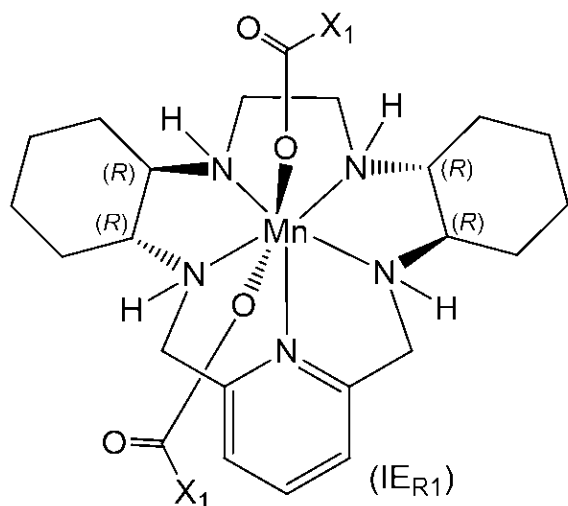
40

【請求項 6】

式 (IE<sub>R1</sub>)、(IE<sub>S1</sub>)、(IE<sub>R2</sub>)、(IE<sub>S2</sub>)、(IE<sub>R3</sub>)、または (IE<sub>S3</sub>) に対応するペンタアザ大環状環錯体であって：

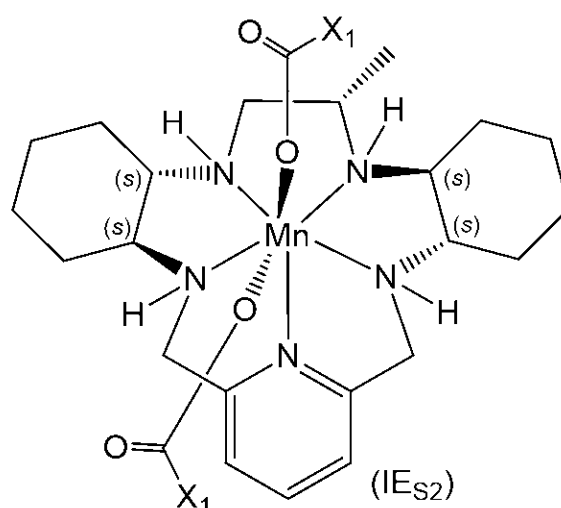
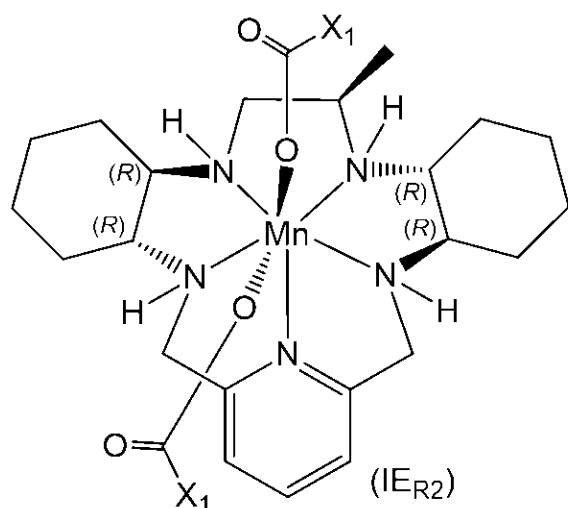
50

## 【化6】



10

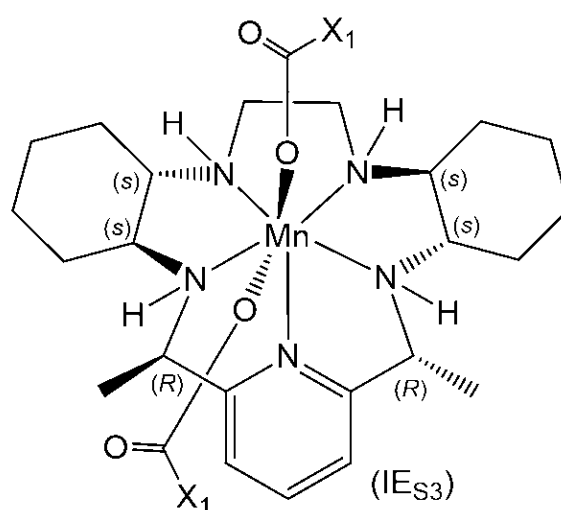
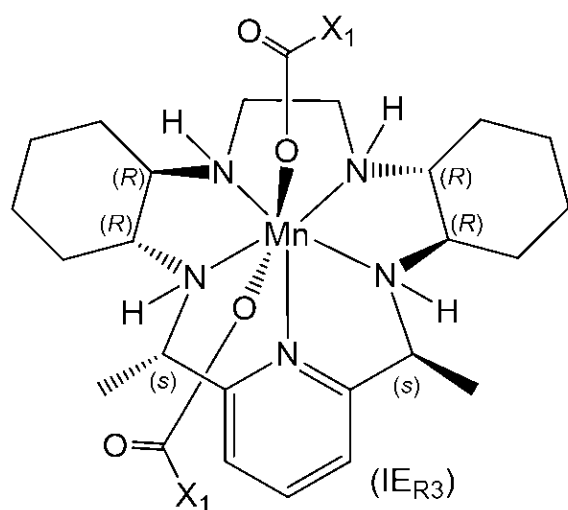
## 【化7】



20

30

## 【化8】



40

式中、

Mnが、Mn + 2またはMn + 3であり、

各X<sub>1</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは - C ( X<sub>2</sub> ) ( X<sub>3</sub> ) ( X<sub>4</sub> ) であり、各X<sub>2</sub>が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピル

50

であり、

各  $X_3$  が、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、 $-X_5$   
 $C(=O)R_{13}$  であり、式中、 $X_5$  が NH または O であり、 $R_{13}$  が、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アルキル、または  $-OR_{14}$  であり、式中、 $R_{14}$  が、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アルキルであり、または  $X_4$  と一緒になって  $(=O)$  であり、  
 各  $X_4$  が、独立して水素であるか、または  $X_3$  と一緒になって  $=O$  であり、ならびに  
 マンガンと大環状窒素原子との間の結合、及びマンガンと軸配位子  $-OC(=O)X_1$  の  
 酸素原子との間の結合が、配位共有結合である、前記錯体。

【請求項 7】

10

各  $X_1$  がフェニルである、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 8】

各  $X_1$  が置換フェニルである、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 9】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  である、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 10】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_2$  が、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチルまたはプロピルである、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

20

【請求項 11】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_2$  がメチルであり、各  $X_3$  が水素、ヒドロキシル、アミノであるか、または  $X_4$  と一緒になって  $(=O)$  である、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 12】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_2$  が置換もしくは非置換のフェニルであり、各  $X_3$  が、水素、ヒドロキシル、メチル、アミノであるか、または  $X_4$  と一緒になって  $(=O)$  である、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 13】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_3$  が、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、もしくはアミノであるか、または  $X_4$  と一緒になって  $(=O)$  である、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

30

【請求項 14】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_3$  が、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、またはアミノである、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 15】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_2$  が、メチルまたは置換もしくは非置換フェニルであり、各  $X_3$  及び  $X_4$  が水素である、先行請求項のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

40

【請求項 16】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_3$  がアミノである、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 17】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_3$  が  $-NH_2$  である、請求項 1 ~ 14 及び 16 のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 18】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $X_3$  が各  $X_4$  とそれぞれ一緒になって  $(=O)$  である、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載のペンタアザ大環状環錯体。

【請求項 19】

50



各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、各  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  が、以下の表に現れる組合せ 1 ~ 9 のいずれかに対応する、先行請求項のいずれかに記載のペントアザ大環状環錯体：

組合せ	$X_2$	$X_3$	$X_4$
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH <sub>2</sub>	H
4	Ph	=O ( $X_3$ と $X_4$ の組合せで)	
5	Ph	CH <sub>3</sub>	H
6	CH <sub>3</sub>	H	H
7	CH <sub>3</sub>	OH	H
8	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
9	CH <sub>3</sub>	=O ( $X_3$ と $X_4$ の組合せで)	

10

20

## 【請求項 20】

$X_2$  が Ph であり、 $X_3$  が H であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 21】

$X_2$  が Ph であり、 $X_3$  が OH であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 22】

$X_2$  が Ph であり、 $X_3$  が NH<sub>2</sub> であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

30

## 【請求項 23】

$X_2$  が Ph であり、 $X_3$  及び  $X_4$  が一緒になって (=O) である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 24】

$X_2$  が Ph であり、 $X_3$  が CH<sub>3</sub> であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 25】

$X_2$  が CH<sub>3</sub> であり、 $X_3$  が H であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 26】

$X_2$  が CH<sub>3</sub> であり、 $X_3$  が OH であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

40

## 【請求項 27】

$X_2$  が CH<sub>3</sub> であり、 $X_3$  が NH<sub>2</sub> であり、 $X_4$  が H である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 28】

$X_2$  が CH<sub>3</sub> であり、 $X_3$  及び  $X_4$  が一緒になって (=O) である、請求項 19 に記載のペントアザ大環状環錯体。

## 【請求項 29】

各  $X_1$  が  $-C(X_2)(X_3)(X_4)$  であり、 $X_3$  が  $-X_5C(=O)R_{13}$  であり、

50

各 - C ( X <sub>2</sub> ) ( X <sub>3</sub> ) ( X <sub>4</sub> ) が次の表に示す組合せ 1 ~ 4 のいずれかに対応し :

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
2	Ph	OC(=O)R <sub>13</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	OC(=O)R <sub>13</sub>	H

式中、R<sub>13</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルであるか、または-OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>がC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルである、請求項1~10のいずれかに記載のペントアザ大環状環錯体。

【請求項30】

先行請求項のいずれかに記載のペントアザ大環状環錯体と、投与に適した薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項31】

前記医薬組成物が、ヒト対象への経口投与に適している、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

親油性界面活性剤及び油の少なくとも1つを含む、請求項30または31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記親油性界面活性剤及び前記油の前記少なくとも1つが、脂肪酸のモノ及び/またはジグリセリド、脂肪酸のモノ及び/またはジグリセリドの酢酸、コハク酸、乳酸、クエン酸及び/または酒石酸エステル、脂肪酸のプロピレングリコールモノ及び/またはジエステル、脂肪酸のポリグリセロールエステル、ヒマシ油エトキシレート、エチレンオキシドと脂肪酸または脂肪酸のグリセロールエステルとの反応により形成される酸及びエステルエトキシレート、脂肪酸のソルビタンエステル、天然または水素添加植物油トリグリセリドとポリアルキレンポリオールとのエステル交換産物、アルコールエトキシレート、ならびにポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体の少なくとも1つを含む、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記親油性界面活性剤及び前記油の前記少なくとも1つが、カプリル酸/カプリン酸のモノ/ジグリセリドの混合物、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドの混合物、リノレイルポリオキシル-6グリセリド(NF)、オレオイルポリオキシル-6グリセリド(NF)、モノオレイン酸グリセリル(NF)、モノリノール酸モノグリセリドグリセリル(NF)、及びカプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド(NF)の少なくとも1つを含む、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記医薬組成物が、固体または半固体の剤形である、請求項30~34のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記医薬組成物が、経口投与に適した錠剤、ゼラチンカプセル、ゲルまたは懸濁液の形態である、請求項30~34のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記医薬組成物が、腸溶コーティング層を含む、請求項30~36のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項38】

請求項30~37のいずれかに記載の組成物をヒト対象に投与することを含む、ペントア

ザ大環状環錯体の対象への投与方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、一般的に、有意な経口バイオアベイラビリティなどの向上した特性を有する遷移金属ペンタアザ15員大環状環錯体に関する。

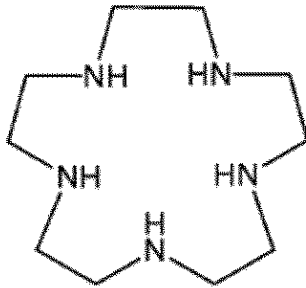
【背景技術】

【0002】

式Aに対応する大環状環系を有する遷移金属ペンタアザ15員大環状環錯体は、多くのヒト疾患の動物及び細胞モデル、ならびに苦痛状態にあるヒト患者の治療において有効であることが示されている。

10

【化1】

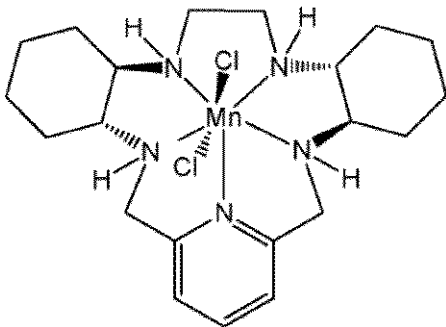


式A

20

例えば、大腸炎のげっ歯類モデルにおいて、そのような化合物の1つであるGC4403が、腹腔内(ip)注射によって投与した場合に、大腸炎の実験的モデルに供したラットの結腸の損傷を有意に減少させたことが報告されている(Cuzzocrea et al., Europ. J. Pharmacol., 432, 79-89 (2001) 参照)。

【化2】



30

GC4403

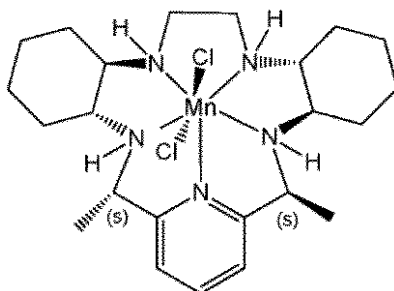
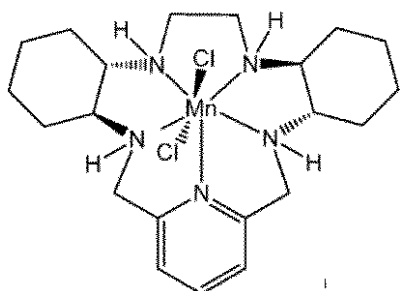
腹腔内投与したGC4403は、臨床的に関連する放射線誘発性急性口腔粘膜炎のハムスターモデル(Murphy et al., Clin. Can. Res., 14(13), 4292 (2008))及び成体マウスへの致死的全身照射(Thompson et al., Free Radical Res., 44(5), 529-40 (2010))の両方において生じる放射線損傷を減弱することも報告されている。同様に、腹腔内投与した別の化合物GC4419は、ラットモデルにおいてVEGFR阻害剤誘発性肺疾患を減弱し(Tuder, et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 29, 88-97 (2003))、マウス癌モデルにおいて代謝拮抗薬及び有糸分裂阻害剤の抗腫瘍活性を高める(例えばWO2009/143454参照)ことが示されている。さらに、腹腔内投与した別の化合物GC4401は、敗血症性ショックの動物モデルにおいて保護効果を提供することが示されている(S. Cuzzocrea,

40

50

et al., Crit. Care Med., 32 (1), 157 (2004) 及び 肺炎 (S. Cuzzocrea, et al., Shock, 22 (3), 254-61 (2004))。

【化3】



10

GC4419

GC4401

【0003】

これらの化合物のあるものは、強力な抗炎症活性を有し、*in vivo*で酸化的損傷を予防することも示されている。例えば、腹腔内投与したGC4403は、ラットの炎症モデルにおいて炎症を阻害し (Salvemini, et al., Science, 286, 304 (1999))、コラーゲン誘発性関節炎のラットモデルにおいて関節疾患を予防する (Salvemini et al., Arthritis & Rheumatism, 44 (12), 2009-2021 (2001)) ことが報告されている。さらに、これらの化合物は、ラット足カラゲナン痛覚過敏モデルにおける鎮痛活性を有し、炎症及び浮腫を軽減することが報告されており、これについては、例えば、米国特許第6,180,620号を参照されたい。

20

【0004】

このクラスの化合物はまた、ヒト対象における疾患の予防及び治療において安全かつ有効であることが示されている。例えば、静脈内 (iv) 注入によって投与したGC4419は、化学放射線療法を受けている頭頸部癌患者の口腔粘膜炎を軽減することが示されている (Anderson, C., Phase 1 Trial of Superoxide Dismutase (SOD) Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy (CRT) - Induced Mucositis (OM) in Patients (pts) with Mouth or Oropharyngeal Carcinoma (OCC), Oral Mucositis Research Workshop, MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, Copenhagen, Denmark (June 25, 2015))。

30

【0005】

式Aのペンタアザ15員大環状環を有するこれらの化合物の各々において、大環状環に含まれる5つの窒素は、それぞれ、分子の中心部でマンガン (または大環状分子と配位する他の遷移金属) と配位共有結合を形成する。さらに、マンガン (または大環状分子と配位する他の適切な遷移金属) は、ほぼ平面状の大環状分子に対して垂直な位置で「軸配位子」と配位共有結合を形成する。そのような配位共有結合は、電子対の供与及び共有を介して遷移金属への結合を形成する配位子上の利用可能な「自由」電子対を特徴とし、したがって、金属と配位子の供与原子との間に二電子結合を形成する (Cotton, F. A. & G. Wilkinson, Advanced Inorganic Chemistry, Chapter 5, "Coordination Compounds", 2<sup>nd</sup> revised edn., Interscience Publishers, p. 139 (1966)、IUPAC Gold Book, online version <http://goldbook.iupac.org/C01329.html>)。マンガン (または他のそのような適切な遷移金属) と5つの大環状環窒素との間、及びマン

40

50

ガン（または他のそのような遷移金属）と2つのクロロ軸配位子のそれぞれとの間の結合の配位共有性は、例えば、GC 4 4 0 3（図 1 1）及びGC 4 4 1 9（図 1 2）の「単結晶」X線結晶構造によって明示される。

【0006】

配位化合物は、イオン化合物、例えば塩と対照的であり、イオン化合物は、固体状態では陰イオンと陽イオンとの間の力は、反対電荷のイオン間の厳密にクーロン力の静電引力である。したがって、例えば、塩化ナトリウムなどの一般的な塩における塩化物イオンとナトリウムイオンのような、個々のカチオン及びアニオンは、塩中においては、固体状態構造を維持する力を提供する（Cotton, F. A. & G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, Chapter 5, "The Nature of Ionic Substances", 2<sup>nd</sup> revised edn., Interscience Publishers, pp. 35 - 36, 45 - 49 (1966)。

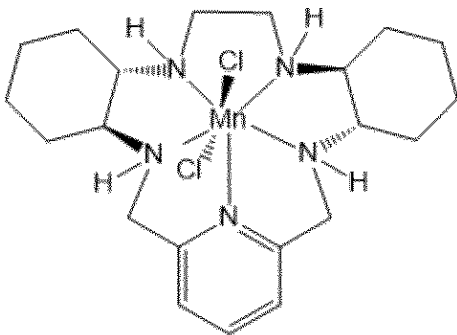
10

【0007】

ペンタアザ15員大環状環錯体は多くの適応症についての文献に開示されているが、今日までに開示された錯体は、経口投与による利用能が限定的である（水溶液として投与する場合には実質的に5%未満であり、適切な油性製剤で投与する場合のバイオアベイラビリティはそれよりいくらか高いが、それでもまだ不十分であり、例えば表1参照）。一般的に、胃腸管からの薬物吸収は、受動的取込みによって生じ、その結果、薬物が非イオン化（中性）及び親油性形態である場合に、好ましい吸収が得られる。例えば、Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, p. 5 - 9 (1996) 参照。いずれの特定の理論にも限定されることを望まないが、これは現在、GC 4 4 1 9によって例示されるように、このクラスの化合物の場合にもあてはまるものと考えられており、軸配位子は、マンガンと配位共有結合を形成する両方のクロロ部分であり、中性錯体は結果的に以下ようになる：

20

【化4】



30

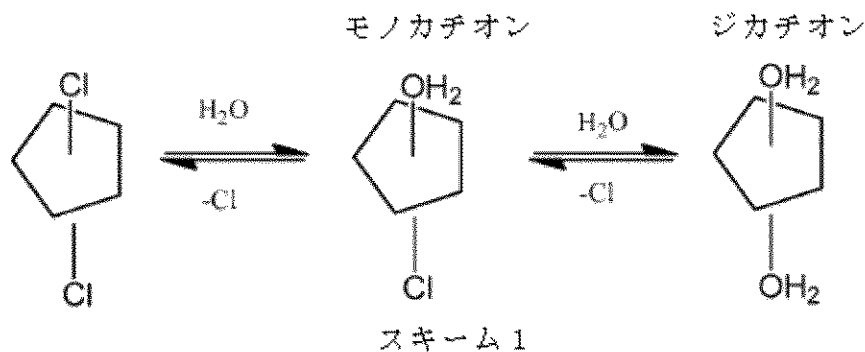
GC 4 4 1 9

【0008】

良好な水溶性は、薬物の取込み速度ならびに全体的なバイオアベイラビリティを支援し得る（Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, p. 5 (1996)）ことも理解される。GC 4 4 1 9 及びその構造類似体はすべて水に比較的容易に可溶性であるが、水中で中性非イオン化形態にとどまることはできない。むしろ、水に溶解すると配位共有結合が切断され、アコ軸配位子が1つ以上のクロロ軸配位子を置換し、スキーム1に示すようにモノカチオン性またはジカチオン性錯体を生じ、このカチオン化合物は、中性錯体に比べて腸の障壁を通過しづらと考えられる。

40

## 【化5】



10

## 【0009】

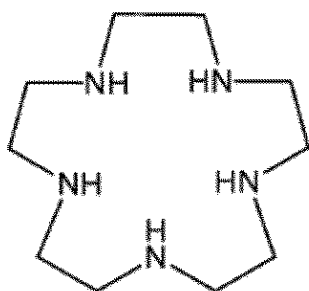
したがって、本開示の様々な態様の中で、経口及び他の投与経路を介して対象に投与することができる式Aの15員大環状環を含むペントアザ大環状環配位子の遷移金属錯体を提供し、これにより、経口投与による場合を含めて、薬物の高い全身レベルが達成される。現在の好ましい一実施形態では、遷移金属はマンガンである。

## 【0010】

本開示の一態様は、式Aに対応するペントアザ15員大環状環及び式-OC(O)X<sub>1</sub>を有する2つの軸配位子を含む大環状分子が配位する遷移金属を含む遷移金属錯体であり、そこにおいて、大環状分子は、式Aに対応するペントアザ15員環を含み、式Aはさらに置換されていてもよく、式中、

20

## 【化6】



式A

30

2つの軸配位子のそれぞれは、式-OC(O)X<sub>1</sub>を有し、式中、

各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>)であり、

各X<sub>2</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のアルキルであり、

各X<sub>3</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、-X<sub>5</sub>C(O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>はNHもしくはOであり、R<sub>13</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラキル、または-OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に=Oであり、及び

40

各X<sub>4</sub>は独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒に=Oである。

## 【0011】

本開示のさらなる態様は、式Aに対応するペントアザ15員大環状環及び式-OC(O)X<sub>1</sub>を有する2つの軸配位子を含む大環状分子が配位するMn<sup>2+</sup>またはMn<sup>3+</sup>を含むマンガン錯体であり、式中、

各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(

50

- X<sub>4</sub>) であり、

各 X<sub>2</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、

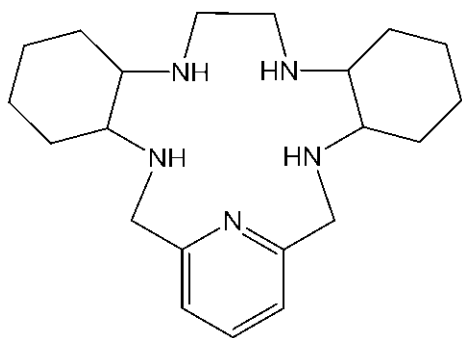
各 X<sub>3</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、- X<sub>5</sub> C(O) R<sub>13</sub> であり、式中、X<sub>5</sub> は NH もしくは O であり、R<sub>13</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキル、または -OR<sub>14</sub> であり、式中、R<sub>14</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキルであり、または X<sub>4</sub> と一緒になって =O であり、及び

各 X<sub>4</sub> は、独立して水素であるか、または X<sub>3</sub> と一緒になって =O である。

【0012】

本開示のさらなる態様は、式 B の縮合環系（本明細書の他の箇所に記載するようにこれをさらに置換してもよい）を含む大環状分子の 5 個の環窒素原子及び式 -OC(O)X<sub>1</sub> を有する 2 つの軸配位子が配位する遷移金属を含む遷移金属錯体であり、そこにおいて、式 B は次の式を有し、

【化 7】



式 B

各 X<sub>1</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは -C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>) であり、

各 X<sub>2</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、

各 X<sub>3</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、- X<sub>5</sub> C(O) R<sub>13</sub> であり、式中、X<sub>5</sub> は NH もしくは O であり、R<sub>13</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキル、または -OR<sub>14</sub> であり、式中、R<sub>14</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキルであり、または X<sub>4</sub> と一緒になって =O であり、及び

各 X<sub>4</sub> は、独立して水素であるか、または X<sub>3</sub> と一緒になって =O である。

【0013】

本開示のさらなる態様は、式 B の縮合環系（場合によりさらに置換してもよい）及び式 -OC(O)X<sub>1</sub> を有する 2 つの軸配位子を含む大環状分子が配位する Mn<sup>2+</sup> または Mn<sup>3+</sup> を含む遷移金属錯体であり、式中、

各 X<sub>1</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは -C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>) であり、

各 X<sub>2</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、

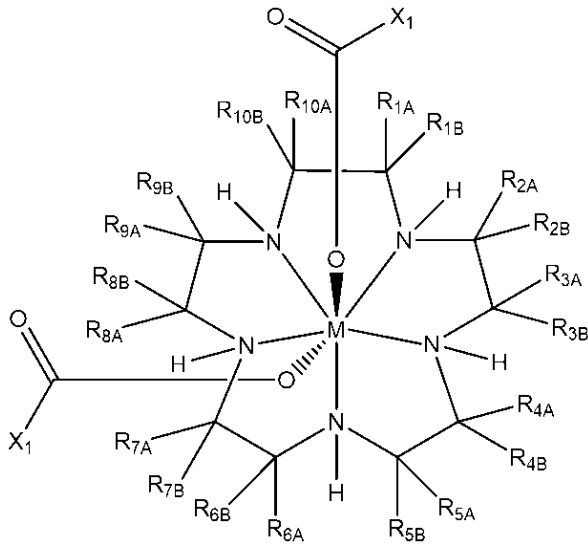
各 X<sub>3</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、- X<sub>5</sub> C(O) R<sub>13</sub> であり、式中、X<sub>5</sub> は NH もしくは O であり、R<sub>13</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキル、または -OR<sub>14</sub> であり、式中、R<sub>14</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキルであり、または X<sub>4</sub> と一緒になって =O であり、及び

各 X<sub>4</sub> は、独立して水素であるか、または X<sub>3</sub> と一緒になって =O である。

【 0 0 1 4 】

本開示のさらなる態様は、式 ( I ) に対応する遷移金属錯体であり：

【 化 8 】



10

( I )

式中、

20

Mは、遷移金属（例えば、 $Mn^{2+}$ 、 $Mn^{3+}$ 、 $Mn^{4+}$ 、 $Mn^{6+}$ 、 $Mn^{7+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、 $Fe^{4+}$ 、 $Fe^{6+}$ 、 $Ni^{2+}$ 、 $Ni^{3+}$ 、 $Cu^{1+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $V^{2+}$ 、 $V^{3+}$ 、 $V^{4+}$ 、または $V^{5+}$ ）であり、

$R_{1A}$ 、 $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$ 、 $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$ 、 $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$ 、 $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$ 、 $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_{8A}$ 、 $R_{8B}$ 、 $R_{9A}$ 、 $R_{9B}$ 、 $R_{10A}$ 、及び $R_{10B}$ は、独立して：

( i ) 水素、

( ii ) アルケニル、アルケニルシクロアルケニル、アルケニルシクロアルキル、アルキル、アルキルシクロアルケニル、アルキルシクロアルキル、アルキニル、アラルキル、アリール、シクロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルシクロアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクリル、ならびにアラルキルラジカル及びアミノ酸の - 炭素（すなわち、 - アミノ酸）に付加されるラジカルからなる群から独立して選択される部分、または

30

( iii )  $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-SOR_{11}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-SO_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-N(OR_{11})(R_{12})$ 、 $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、 $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$ 、 $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、及びアミノ酸の - 炭素（すなわち、 - アミノ酸）に付加される置換基からなる群から独立して選択される部分であって、式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は、独立して水素またはアルキルである、部分、

( iv ) 3 ~ 20 個の炭素環原子を有する置換もしくは非置換、飽和、部分飽和、もしくは不飽和環または複素環のメンバーであって、

40

( a )  $R_{1A}$ もしくは $R_{1B}$ 及び $R_{2A}$ もしくは $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$ もしくは $R_{3B}$ 及び $R_{4A}$ もしくは $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$ もしくは $R_{5B}$ 及び $R_{6A}$ もしくは $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$ もしくは $R_{7B}$ 及び $R_{8A}$ もしくは $R_{8B}$ 、または $R_{9A}$ もしくは $R_{9B}$ 及び $R_{10A}$ もしくは $R_{10B}$ がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているもの、

( b )  $R_{10A}$ もしくは $R_{10B}$ 及び $R_{1A}$ もしくは $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$ もしくは $R_{2B}$ 及び $R_{3A}$ もしくは $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$ もしくは $R_{4B}$ 及び $R_{5A}$ もしくは $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$ もしくは $R_{6B}$ 及び $R_{7A}$ もしくは $R_{7B}$ 、または $R_{8A}$ もしくは $R_{8B}$ 及び $R_{9A}$ もしくは $R_{9B}$ がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成している

50



もの、または

(c) R<sub>1A</sub> 及び R<sub>1B</sub>、R<sub>2A</sub> 及び R<sub>2B</sub>、R<sub>3A</sub> 及び R<sub>3B</sub>、R<sub>4A</sub> 及び R<sub>4B</sub>、R<sub>5A</sub> 及び R<sub>5B</sub>、R<sub>6A</sub> 及び R<sub>6B</sub>、R<sub>7A</sub> 及び R<sub>7B</sub>、R<sub>8A</sub> 及び R<sub>8B</sub>、R<sub>9A</sub> 及び R<sub>9B</sub>、または R<sub>10A</sub> 及び R<sub>10B</sub> がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているものを含むメンバー、または

(v) 上記 (i) ~ (iv) の任意の組合せであり、

各 X<sub>1</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは -C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>) であり、

各 X<sub>2</sub> は、独立して、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換アルキルであり、

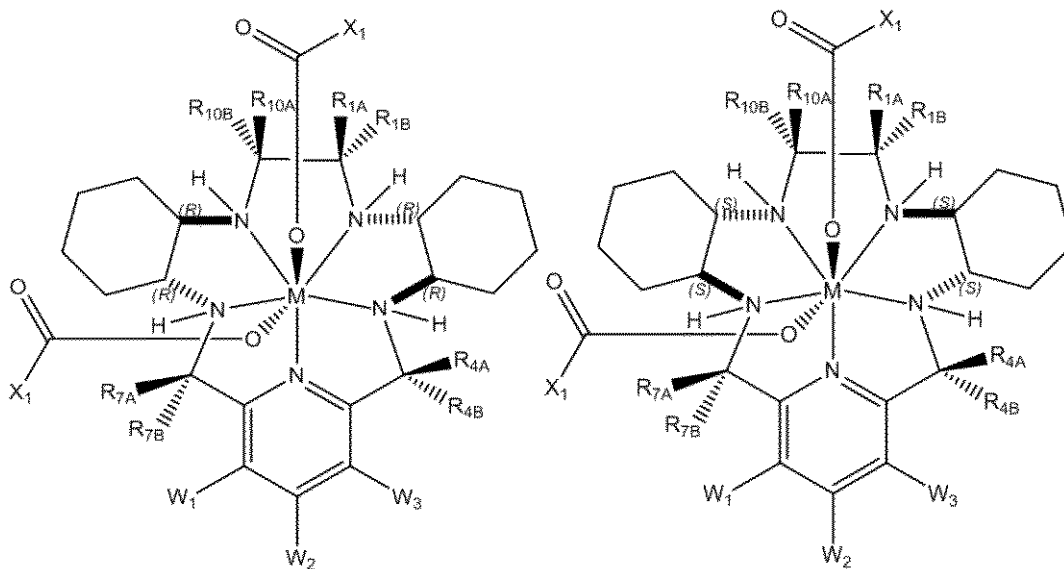
各 X<sub>3</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、-X<sub>5</sub>C(O)R<sub>13</sub> であり、式中、X<sub>5</sub> は NH もしくは O であり、R<sub>13</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキル、または -OR<sub>14</sub> であり、式中、R<sub>14</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキルであり、または X<sub>4</sub> と一緒に =O であり、

各 X<sub>4</sub> は、独立して水素であるか、または X<sub>3</sub> と一緒に =O であり、ならびに遷移金属 M と大環状窒素原子との結合及び遷移金属 M と軸配位子 -OC(O)X<sub>1</sub> の酸素原子との結合は、配位共有結合である。

【0015】

本開示の別の態様は、式 (IDR) または (IDS) に対応する式 (I) のペンタアザ大環状環錯体であり：

【化9】



(IDR)

(IDS)

式中、

M は  $Mn + 2$  または  $Mn + 3$  であり、

R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10A</sub>、及び R<sub>10B</sub> は、独立して、水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、及び W<sub>3</sub> は、独立して、ハロゲンまたは水素であり、

各 X<sub>1</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは -C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>) であり、

各 X<sub>2</sub> は、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピルであり、

各 X<sub>3</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、またはプロピル、アミノ、

10

20

30

40

50

-  $X_5 C(O) R_{13}$  であり、式中、 $X_5$  は NH もしくは O であり、 $R_{13}$  は、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アラルキル、または  $-OR_{14}$  であり、式中、 $R_{14}$  は、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アラルキルであり、または  $X_4$  と一緒になって  $=O$  であり、各  $X_4$  は、独立して水素であるか、または  $X_3$  と一緒になって  $=O$  であり、ならびにマンガンと大環状窒素原子との結合及びマンガンと軸配位子  $-OC(O)X_1$  の酸素原子との間の結合は、配位共有結合である。

【0016】

本開示の別の態様は、上記ペントアザ大環状環錯体のいずれか、及び投与に適した薬学的に許容可能な賦形剤のいずれかを含む医薬組成物である。

10

【0017】

本開示の別の態様は、ペントアザ大環状環錯体の対象への投与方法であって、方法は、前記ペントアザ大環状環錯体のいずれかを含む医薬組成物をヒト対象に投与することを含む。

【0018】

他の目的及び特徴は、部分的に明らかであり、一部を以下に指摘する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】実施例に記載するように、Capmul MCM中に製剤化したid試験化合物を用いて、静脈内(iv)または十二指腸内(id)送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニプタ血漿中のGC4419の親マンガンペントアザ大環状環錯体の血漿濃度(軸配位子の組成に依存しない)の一連の特性のプロットである(表示するすべての化合物はGC4419の誘導体である)。

20

【図2】実施例に記載するように、Pecceol中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニプタ血漿中のGC4419の親マンガンペントアザ大環状環錯体の血漿濃度(軸配位子の組成に依存しない)の一連の特性プロットである(表示するすべての化合物はGC4419の誘導体である)。

【図3】実施例に記載するように、Labrafil M2125 CS中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニプタ血漿中のGC4419の親マンガンペントアザ大環状環錯体の血漿濃度(軸配位子の組成に依存しない)の一連の特性のプロットである(表示するすべての化合物はGC4419の誘導体である)。

30

【図4】実施例に記載するように、Labrafil M2125 CS中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニプタ血漿中のGC4419の親マンガンペントアザ大環状環錯体の血漿濃度(軸配位子の組成に依存しない)の一連の特性のプロットである(表示するすべての化合物はGC4419の誘導体である)。

【図5】実施例に記載するように、Capmul MCM中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニプタ血漿中のGC4401の親マンガンペントアザ大環状環錯体の血漿濃度(軸配位子の組成に依存しない)の一連の特性のプロットである(表示するすべての化合物はGC4401の誘導体である)。

40

【図6】実施例に記載するように、Capmul MCM中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニプタ血漿中のGC4444の親マンガンペントアザ大環状環錯体の血漿濃度(軸配位子の組成に依存しない)の一連の特性のプロットである(表示するすべての化合物はGC4444の誘導体である)。

【図7】実施例に記載するように、Capmul MCM中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達の違いによって試験薬剤を投与した後、24時間まで

50

の時点における血液試料由来のミニブタ血漿中のGC4419の親マンガペンタアザ大環状環錯体の血漿濃度（軸配位子の組成に依存しない）の一連の特性のプロットである（表示するすべての化合物はGC4419の誘導体である）。

【図8】実施例に記載するように、Maisine 35-1中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達のいずれかによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニブタ血漿中のGC4419の親マンガペンタアザ大環状環錯体の血漿濃度（軸配位子の組成に依存しない）の一連の特性のプロットである（表示するすべての化合物はGC4419の誘導体である）。

【図9】実施例に記載するように、Capmul MCM中に製剤化したid試験化合物を用いて、ivまたはid送達のいずれかによって試験薬剤を投与した後、24時間までの時点における血液試料由来のミニブタ血漿中のGC4403の親マンガペンタアザ大環状環錯体の血漿濃度（軸配位子の組成に依存しない）の一連の特性のプロットである（表示するすべての化合物はGC4403の誘導体である）。

10

【図10】高い経口バイオアベイラビリティを提供する軸配位子構造のサブセットの図解である。

【図11】GC4403のX線結晶構造である（Riley et al., *Advances in Inorganic Chemistry*, Vol. 59, pp. 233-263 (2007) に報告されている）。

【図12】Riley et al., *Advances in Inorganic Chemistry*, Vol. 59, pp. 233-263 (2007) において報告されている方法によって取得したGC4419のX線結晶構造である。

20

【発明を実施するための形態】

【0020】

[略語と定義]

本発明をより良く定義し、本発明の実施における当業者の指針とするために、以下の定義及び方法を提供する。特記しない限り、用語は、当業者による従来の使用法に従って理解すべきである。

【0021】

本明細書中で定義する場合、「アシル」とは、例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイルなどの-COR部分を意味し、式中、Rは、アルキル、ハロアルキル、場合により置換アリール、または場合により置換ヘテロアリールである。

30

【0022】

本明細書中で定義する場合、「アシルオキシ」とは、例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイルなどの-OCOR部分を意味し、式中、Rは、アルキル、ハロアルキル、場合により置換アリール、または場合により置換ヘテロアリールである。

【0023】

「アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、または2-プロポキシ、n-、イソ-、またはtert-ブトキシなどの-OR部分を意味し、上記で定義するように、式中、Rはアルキルである。

【0024】

「アルキル」とは、1~6個の炭素原子などの直鎖飽和一価炭化水素部分、または3~6個の炭素原子などの分枝飽和一価炭化水素部分を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル（すべての異性体を含む）、ペンチル（すべての異性体を含む）などのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基である。

40

【0025】

さらに、他に特段の指示がない限り、本明細書中で使用する用語「アルキル」は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことを意図し、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。実際には、他に特段の指示がない限り、本明細書中に列挙するすべての基は、置換及び非置換の両方の選択肢を含むことを意図する。

50

## 【0026】

用語「 $C_x - y$ 」とは、例えばアルキル及びアラルキルなどの化学的部分と組み合わせて使用する場合、鎖中に  $x \sim y$  個の炭素を含む基を有することを意味する。例えば、 $C_x - y$  アルキルという用語は、鎖中に  $x \sim y$  個の炭素原子を含む直鎖アルキル基及び分枝鎖アルキル基を含む置換または非置換飽和炭化水素基を指す。

## 【0027】

「アルキレン」とは、他に特段の断りがない限り、1～6個の炭素原子などの直鎖飽和二価炭化水素部分、または3～6個の炭素原子などの分枝状飽和二価炭化水素部分を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどである。

10

## 【0028】

「アルケニル」とは、2～6個の炭素原子などの直鎖不飽和一価炭化水素部分、または3～6個の炭素原子などの分枝飽和一価炭化水素部分、例えば、エテニル（ビニル）、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル（すべての異性体を含む）、ペンテニル（すべての異性体を含む）などである。

## 【0029】

「アルカリアル」とは、1つ以上の水素原子をアルキル基で置換することによって、アリアル部分から誘導する一価部分を意味する。

## 【0030】

「アルケニルシクロアルケニル」とは、1個以上の水素原子をシクロアルケニル基で置換することによって、アルケニル部分から誘導する一価部分を意味する。

20

## 【0031】

「アルケニルシクロアルキル」とは、1つ以上の水素原子をアルケニル基で置換することによって、シクロアルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

## 【0032】

「アルキルシクロアルケニル」とは、1つ以上の水素原子をアルキル基で置換することによって、シクロアルケニル部分から誘導する一価部分を意味する。

## 【0033】

「アルキルシクロアルキル」とは、1個以上の水素原子をアルキル基で置換することによって、シクロアルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

30

## 【0034】

「アルキニル」とは、2～6個の炭素原子などの直鎖不飽和一価炭化水素部分、または3～6個の炭素原子などの分枝飽和一価炭化水素部分を意味し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、ヘキシニルなどである。

## 【0035】

「アルコキシ」とは、1つ以上の水素原子をヒドロキシ基で置換することによって、アルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

## 【0036】

「アミノ」とは、 $-NR^aR^b$  基を意味し、式中、 $R^a$  及び  $R^b$  は、独立して、水素、アルキルまたはアリアルである。

40

## 【0037】

「アラルキル」とは、1つ以上の水素原子をアリアル基で置換することによって、アルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

## 【0038】

「アリアル」とは、6～10個の環原子の一価の単環式または二環式芳香族炭化水素部分を意味し、例えば、フェニルまたはナフチルである。

## 【0039】

「環」とは、3～10個の炭素原子の炭素環式飽和一価炭化水素部分を意味する。

## 【0040】

「シクロアルキル」とは、3～10個の炭素原子の環状飽和一価炭化水素部分を意味し、

50

例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどである。

【0041】

「シクロアルキルアルキル」とは、1つ以上の水素原子をシクロアルキル基、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、またはシクロヘキシルエチルなどで置換することによって、アルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

【0042】

「シクロアルキルシクロアルキル」とは、1つ以上の水素原子をシクロアルキル基で置換することによって、シクロアルキル部分から誘導する一価の部分を意味する。

【0043】

「シクロアルケニル」とは、3～10個の炭素原子の環状一不飽和一価炭化水素部分を意味し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルなどである。

【0044】

「シクロアルケニルアルキル」とは、1つ以上の水素原子をシクロアルケニル基、例えば、シクロプロペニルメチル、シクロブテニルメチル、シクロペンテニルエチル、またはシクロヘキセニルエチルなどで置換することによって、アルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

【0045】

「腸溶コーティング層」は、1つ以上の腸溶性ポリマーを含み、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、エチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、エチルセルロースなどの徐放性剤を含むが、必ずしもこれらに限定するものではない。

【0046】

「エーテル」とは、1つ以上の水素原子をアルコキシ基で置換することによって、アルキル部分から誘導する一価部分を意味する。

【0047】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード、好ましくはフルオロまたはクロロを意味する。

【0048】

「複素環」または「ヘテロシクリル」とは、1または2個の環原子が、N、OまたはS(O)<sub>n</sub>から選択されるヘテロ原子である4～8個の環原子の飽和または不飽和一価の単環式基を意味し、式中、nは0～2の整数であり、残りの環原子はCである。ヘテロシクリル環は、アリール環及びヘテロアリール環が単環式である限り、本明細書中で定義する(1つの)アリール環またはヘテロアリール環に任意に縮合される。単環式アリール環またはヘテロアリール環に縮合したヘテロシクリル環は、本願において「二環式ヘテロシクリル」環とも呼ぶ。さらに、ヘテロシクリル環中の1または2個の環炭素原子は、場合により-CO-基で置換してもよい。より具体的には、用語ヘテロシクリルには、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、テトラヒドロピラニル、チオモルホリノなどが含まれるが、必ずしもこれらに限定するものではない。ヘテロシクリル環が不飽和である場合、それは、環が芳香族でない限り、1個または2個の環二重結合を含み得る。ヘテロシクリル基が飽和環であり、上記のようにアリール環またはヘテロアリール環に縮合していない場合、本明細書中ではそれを飽和単環式ヘテロシクリルとも呼ぶ。

【0049】

「ヘテロアリール」とは、1個以上の、好ましくは1、2、または3個の環原子が、N、O、またはSから選択され、残りの環原子が炭素であるヘテロ原子である5～10個の環原子の一価単環式または二環式芳香族部分を意味する。代表例として、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリ

10

20

30

40

50

ダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。

【0050】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ を意味する。

【0051】

「有機硫黄」とは、 $-SR$ 基の一価部分を意味し、式中、 $R$ は、水素、アルキルまたはアリールである。

【0052】

「置換アルキル」、「置換環」、「置換フェニル」、「置換アリール」、「置換複素環」及び「置換窒素複素環」とは、場合により、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、または有機硫黄から独立して選択されるものなどの1、2、または3つの置換基で置換された、それぞれ、アルキル、環、アリール、フェニル、複素環または含窒素複素環を意味する。

10

【0053】

「チオエーテル」とは、1個以上の水素原子を $-SR$ 基で置換することによって、アルキル部分から誘導する一価部分を意味し、式中、 $R$ はアルキルである。

【0054】

本明細書中で使用する場合、(i)本明細書及び図面において化合物401、4401またはGC4401として示す化合物は、同じ化合物への言及であり、(ii)本明細書及び図面において化合物403、4403またはGC4403として示す化合物は、同じ化合物への言及であり、(iii)本明細書及び図面において化合物419、4419またはGC4419として示す化合物は、同じ化合物への言及であり、及び(iv)本明細書及び図面において化合物444、4444またはGC4444として示す化合物は、同じ化合物への言及である。

20

【0055】

[詳細な説明]

本開示の態様は、同様に軸配位子を有するペントアザ環大環状分子を含む新規遷移金属錯体であって、循環中に類似のビス-クロロ軸配位子錯体が転化するものと同じ種に転化する能力を有する新規遷移金属錯体を含む。したがって、本明細書に記載する化合物または錯体は、それらのビス-クロロ類似体と同様の治療効果を有するが、投与経路に関して大いに汎用性がある。言い換えれば、本開示の化合物は、そのビス-クロロ類似体に比べて、向上した経口バイオアベイラビリティを有し、いくつかの実施形態では、さらに、向上した腸透過性、水性及び/または油性投与製剤における溶解性、製造の容易さ、及び/または安定性の1つ以上から選択される他の有利な特性を有する。

30

【0056】

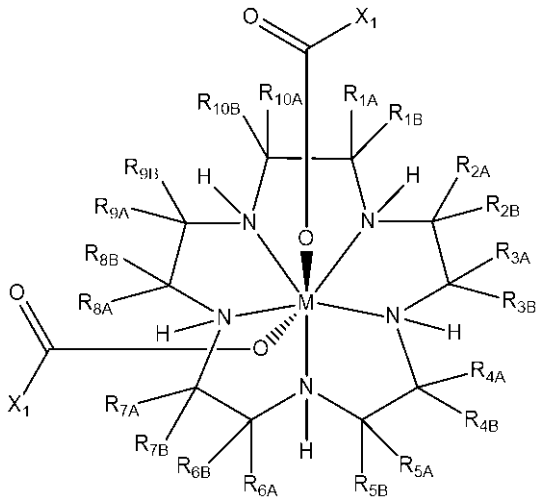
したがって、本開示は、ペントアザ環大環状分子とMn(II)(または他の遷移金属)との15員錯体に関し、そこにおいてマンガン(II)(または他の遷移金属)に共有結合した非大環状環配位子(すなわち、軸配位子)は、例えば公知のビス-クロロ錯体に比べて、経口投与を含む投与経路に関して汎用性の向上を錯体にもたらす部分の基から選択される。ある特定の実施形態では、例えば、本明細書に記載する錯体は、腸壁を介した取込みの増大を示すが、軸配位子(複数可)を水交換で失って、上記スキーム1に図示するビス-クロロ錯体で得られるものと類似の種を循環中に得ることが可能なままである。これら及び/または他の実施形態では、例えば、前記錯体は、ビス-クロロ錯体に比べて、油性または水性(または他の)溶媒中での溶解性にも向上を示す場合がある。

40

【0057】

第一の態様では、式(I)に対応する配位金属錯体を提供する：

## 【化10】



10

( I )

式中、

Mは、遷移金属（例えば、 $Mn^{2+}$ 、 $Mn^{3+}$ 、 $Mn^{4+}$ 、 $Mn^{6+}$ 、 $Mn^{7+}$ 、 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、 $Fe^{4+}$ 、 $Fe^{6+}$ 、 $Ni^{2+}$ 、 $Ni^{3+}$ 、 $Cu^{1+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $V^{2+}$ 、 $V^{3+}$ 、 $V^{4+}$ 、または $V^{5+}$ ）であり、

20

$R_{1A}$ 、 $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$ 、 $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$ 、 $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$ 、 $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$ 、 $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_{8A}$ 、 $R_{8B}$ 、 $R_{9A}$ 、 $R_{9B}$ 、 $R_{10A}$ 及び $R_{10B}$ は、独立して：

( i ) 水素、

( ii ) アルケニル、アルケニルシクロアルケニル、アルケニルシクロアルキル、アルキル、アルキルシクロアルケニル、アルキルシクロアルキル、アルキニル、アラルキル、アリール、シクロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルシクロアルキル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクリル、ならびにアラルキルラジカル及びアミノ酸の - 炭素（すなわち、 - アミノ酸）に付加したラジカルからなる群から独立して選択される部分、または

30

( iii ) -  $OR_{11}$ 、-  $NR_{11}R_{12}$ 、-  $COR_{11}$ 、-  $CO_2R_{11}$ 、-  $CONR_{11}R_{12}$ 、-  $SR_{11}$ 、-  $SOR_{11}$ 、-  $SO_2R_{11}$ 、-  $SO_2NR_{11}R_{12}$ 、-  $N(OR_{11})(R_{12})$ 、-  $P(=O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、-  $P(=O)(OR_{11})(R_{12})$ 、-  $OP(=O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、ならびにアミノ酸の - 炭素（すなわち、 - アミノ酸）に付加した置換基からなる群から独立して選択される部分であって、式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は独立して水素またはアルキルである、部分、

( iv ) 3 ~ 20個の炭素環原子を含む置換または非置換の飽和、部分飽和、または不飽和の環または複素環のメンバーであって、

( a )  $R_{1A}$ もしくは $R_{1B}$ 及び $R_{2A}$ もしくは $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$ もしくは $R_{3B}$ 及び $R_{4A}$ もしくは $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$ もしくは $R_{5B}$ 及び $R_{6A}$ もしくは $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$ もしくは $R_{7B}$ 及び $R_{8A}$ もしくは $R_{8B}$ 、または $R_{9A}$ もしくは $R_{9B}$ 及び $R_{10A}$ もしくは $R_{10B}$ がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているもの、

40

( b )  $R_{10A}$ もしくは $R_{10B}$ 及び $R_{1A}$ もしくは $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$ もしくは $R_{2B}$ 及び $R_{3A}$ もしくは $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$ もしくは $R_{4B}$ 及び $R_{5A}$ もしくは $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$ もしくは $R_{6B}$ 及び $R_{7A}$ もしくは $R_{7B}$ 、または $R_{8A}$ もしくは $R_{8B}$ 及び $R_{9A}$ もしくは $R_{9B}$ がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているもの、または

( c )  $R_{1A}$ 及び $R_{1B}$ 、 $R_{2A}$ 及び $R_{2B}$ 、 $R_{3A}$ 及び $R_{3B}$ 、 $R_{4A}$ 及び $R_{4B}$ 、 $R_{5A}$ 及び $R_{5B}$ 、 $R_{6A}$ 及び $R_{6B}$ 、 $R_{7A}$ 及び $R_{7B}$ 、 $R_{8A}$ 及び $R_{8B}$ 、 $R_{9A}$ 及び

50

R<sub>9B</sub>、またはR<sub>10A</sub>及びR<sub>10B</sub>がそれぞれ結合している炭素原子と一緒に前記環または複素環を形成しているもの、を含むメンバー、または

(v) 上記(i)~(iv)の任意の組合せ、であり、

各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(X<sub>2</sub>)(X<sub>3</sub>)(X<sub>4</sub>)であり、

各X<sub>2</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、

各X<sub>3</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、-X<sub>5</sub>C(=O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>はNHもしくはOであり、R<sub>13</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラキル、または-OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に(=O)であり、

各X<sub>4</sub>は、独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒に(=O)であり、ならびに遷移金属Mと大環状窒素原子との結合及び遷移金属Mと軸配位子-OC(=O)X<sub>1</sub>の酸素原子との結合は、配位共有結合である。

#### 【0058】

第二の態様では、本開示は、式(I)の化合物(または本明細書に記載のその実施形態のいずれか)及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物及び単位用量製剤に関する。一実施形態では、医薬組成物を、経口投与用に製剤化する。別の実施形態では、医薬組成物を、非経口投与用に製剤化する。別の実施形態では、医薬組成物を、局所投与用に製剤化する。この第二の態様の医薬組成物及び単位用量製剤は、以下でさらに詳細に考察する。

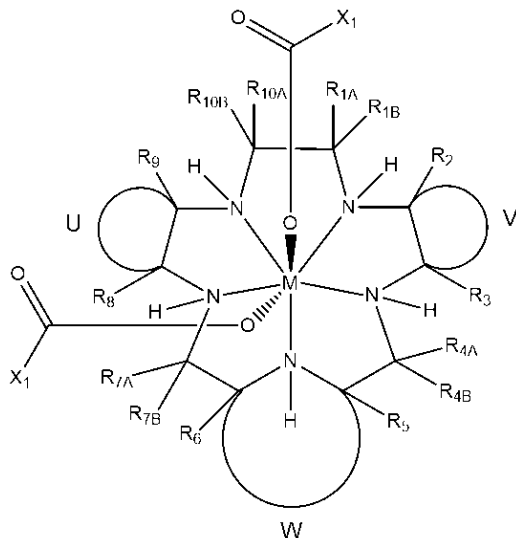
#### 【0059】

実施形態

実施形態(IA)

実施形態(IA)では、式(I)のペンタアザ大環状環錯体は、式(IA)に相当する：

#### 【化11】



(IA)

式中、

Mは、遷移金属(例えば、Mn<sup>2+</sup>、Mn<sup>3+</sup>、Mn<sup>4+</sup>、Mn<sup>6+</sup>、Mn<sup>7+</sup>、Fe<sup>2+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、Fe<sup>4+</sup>、Fe<sup>6+</sup>、Ni<sup>2+</sup>、Ni<sup>3+</sup>、Cu<sup>1+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、V<sup>2+</sup>、V<sup>3+</sup>、V<sup>4+</sup>、またはV<sup>5+</sup>)であり、

R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>は、独立して、水素、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヘテロシクリル、アミノ酸側鎖部分、または、以下からなる群から独立して選択される



部分であり： -OR<sub>11</sub>、 -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、 -COR<sub>11</sub>、 -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、  
 -C(=O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、 -SR<sub>11</sub>、 -SOR<sub>11</sub>、 -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>、 -SO<sub>2</sub>N  
 R<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、  
 -N(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、  
 -P(=O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>)、 -P(=O)(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)、及びO  
 P(=O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>)、式中、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>は、独立して、水素またはアルキルであり、

Uは、大環状分子の隣接炭素原子と一緒にあって、3～20個の環炭素原子を有する縮合置換または非置換、飽和、部分飽和または不飽和の、環または複素環を形成し、

Vは、大環状分子の隣接炭素原子と一緒にあって、3～20個の環炭素原子を有する縮合置換または非置換、飽和、部分飽和または不飽和の、環または複素環を形成し、

Wは、大環状分子の窒素及びそれに結合している大環状分子の炭素原子と一緒にあって、2～20個の環炭素原子を有する芳香族または脂環式、置換または非置換、飽和、部分飽和または不飽和含窒素縮合複素環を形成し、但し、Wが縮合芳香族複素環である場合、複素環及び大環状分子の両方の一部である窒素に結合した水素、ならびに複素環及び大環状分子の両方の一部である炭素原子に結合したR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は存在せず、式中、

各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>)であり、

各X<sub>2</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたはアルキルであり、

各X<sub>3</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アミノ、-X<sub>5</sub>C(=O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>は、NHもしくはOであり、R<sub>13</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または-OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒にあって(=O)であり、

各X<sub>4</sub>は、独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒にあって(=O)であり、ならびに遷移金属Mと大環状窒素原子との結合、及び遷移金属Mと軸配位子-OC(=O)X<sub>1</sub>の酸素原子との結合は、配位共有結合である。

#### 【0060】

実施形態(IA)では、化合物の1つの群において、U及びVは、大環状分子の隣接炭素原子と一緒にあって、6個の環原子を有する縮合した置換または非置換の飽和環または複素環を形成し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>、及びR<sub>9</sub>は水素であり、Wは、大環状分子の窒素及びそれが結合している大環状分子の炭素原子と一緒にあって、6個の環原子を有する芳香族または脂環式、置換または非置換、飽和、部分飽和または不飽和含窒素縮合複素環を形成し、但し、Wが縮合芳香族複素環である場合、複素環及び大環状分子の両方の一部である窒素に結合した水素、ならびに複素環及び大環状分子の両方の一部である炭素原子に結合したR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、存在しない。

#### 【0061】

化合物の1つの群において、実施形態(IA)、及びその中に含まれる基のうち、Mは、M<sup>n2+</sup>、M<sup>n3+</sup>、M<sup>n4+</sup>、M<sup>n6+</sup>、M<sup>n7+</sup>、Fe<sup>2+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、Fe<sup>4+</sup>、またはFe<sup>6+</sup>である。

#### 【0062】

化合物の1つの群において、実施形態(IA)、及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub>はフェニルである。化合物の1つの群において、実施形態(IA)、及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub>は-C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>)であり、各X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、及びX<sub>4</sub>の組合せは、以下の表中に特定する組合せのいずれかに対応する：

10

20

30

40

50

【表 1】

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH <sub>2</sub>	H
4	Ph	=O (X <sub>3</sub> とX <sub>4</sub> の組合せで)	
5	Ph	CH <sub>3</sub>	H
6	CH <sub>3</sub>	H	H
7	CH <sub>3</sub>	OH	H
8	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
9	CH <sub>3</sub>	=O (X <sub>3</sub> とX <sub>4</sub> の組合せで)	

10

## 【0063】

さらに、化合物の1つの群において、実施形態 ( I A )、及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub>はC ( - X<sub>2</sub> ) ( - X<sub>3</sub> ) ( - X<sub>4</sub> )であり、X<sub>3</sub>は - X<sub>5</sub> C ( = O ) R<sub>13</sub>であり、その結果、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及びX<sub>4</sub>の組合せは、以下の表中に特定する組合せのいずれかを含む：

20

【表 2】

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
2	Ph	OC(=O)R <sub>13</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	OC(=O)R <sub>13</sub>	H

30

## 【0064】

式中、R<sub>13</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>アルキル、置換または非置換のアリールまたはC<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>アラルキル、または - OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたはC<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>アラルキルである。

## 【0065】

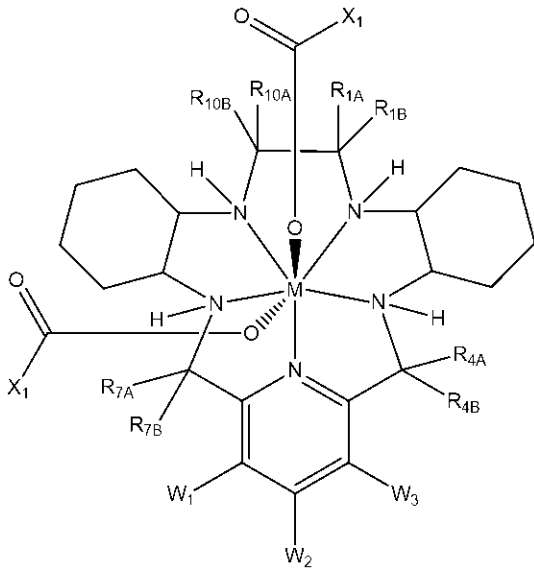
実施形態 ( I B )

実施形態 ( I B )において、式 ( I ) のペントアザ大環状環錯体は、式 ( I B ) に対応し：

40

50

## 【化 1 2】



10

## ( I B )

式中、

Mは、 $Fe^{+2}$ 、 $Fe^{+3}$ 、 $Mn^{+2}$ 、または $Mn^{+3}$ であり、

20

R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>は、上記実施形態( I A )に関連して定義され、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、及びW<sub>3</sub>は、独立して、ハロ、水素、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アルカリール、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、エーテル、チオエーテル、またはニトロであり、各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ であり、各X<sub>2</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチル、またはプロピルであり、各X<sub>3</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、 $-X_5$  C(=O)R<sub>13</sub>であり、式中、X<sub>5</sub>はNHもしくはOであり、R<sub>13</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または-O R<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に $(=O)$ であり、

30

各X<sub>4</sub>は、独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒に $(=O)$ であり、ならびに遷移金属Mと大環状窒素原子との間の結合、及び遷移金属Mと軸配位子 $-OC(=O)X_1$ の酸素原子との間の結合は、配位共有結合である。

## 【0066】

実施形態( I B )において、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>及びW<sub>3</sub>の1つ以上が、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、またはアルカリールである場合、これらの置換基は、1~20個の炭素原子(好ましくは1~6個の炭素原子)を含む場合があり、また、直鎖状、分枝状、または環状であってもよく、置換部分の1つ以上の水素原子が、例えば、とりわけ以下などの異なる置換基で置換されており： $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)OH$ 、

40

## 【0067】

 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-SH$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SOR$ 、ヘテロシクロ、及び/またはハロ(F、Cl、Br及びIを含む)、式中、出現する各Rは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アラルキルであってもよい。

## 【0068】

50

化合物の1つの群において、実施形態 ( I B )、及びその中に含まれる基のうち、Mは、 $Mn + 2$  または  $Mn + 3$  である。化合物の別の群において、実施形態 ( I B )、及びその中に含まれる基のうち、Mは、 $Fe + 2$  または  $Fe + 3$  である。

## 【 0 0 6 9 】

化合物の1つの群において、実施形態 ( I B )、及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$ はフェニルである。化合物の1つの群において、実施形態 ( I B )、及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$ は  $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$  であり、各  $X_2$ 、 $X_3$ 、及び  $X_4$  の組合せは、以下の表中に特定する組合せのいずれかに対応する：

【表 3】

組合せ	$X_2$	$X_3$	$X_4$
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	$NH_2$	H
4	Ph	=O ( $X_3$ と $X_4$ の組合せで)	
5	Ph	$CH_3$	H
6	$CH_3$	H	H
7	$CH_3$	OH	H
8	$CH_3$	$NH_2$	H
9	$CH_3$	=O ( $X_3$ と $X_4$ の組合せで)	

10

20

## 【 0 0 7 0 】

さらに、化合物の1つの群において、実施形態 ( I B )、及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$ は  $C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$  であり、 $X_3$ は  $-X_5C(O)R_{13}$  であり、その結果、 $X_2$ 、 $X_3$ 、及び  $X_4$  の組合せは、以下の表に特定する組合せのいずれかを含む：

30

【表 4】

組合せ	$X_2$	$X_3$	$X_4$
1	Ph	$NHC(=O)R_{13}$	H
2	Ph	$OC(=O)R_{13}$	H
3	$CH_3$	$NHC(=O)R_{13}$	H
4	$CH_3$	$OC(=O)R_{13}$	H

40

## 【 0 0 7 1 】

式中、 $R_{13}$ は  $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アラルキル、または  $-OR_{14}$  であり、式中、 $R_{14}$ は、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは  $C_1 - C_{18}$  アラルキルである。

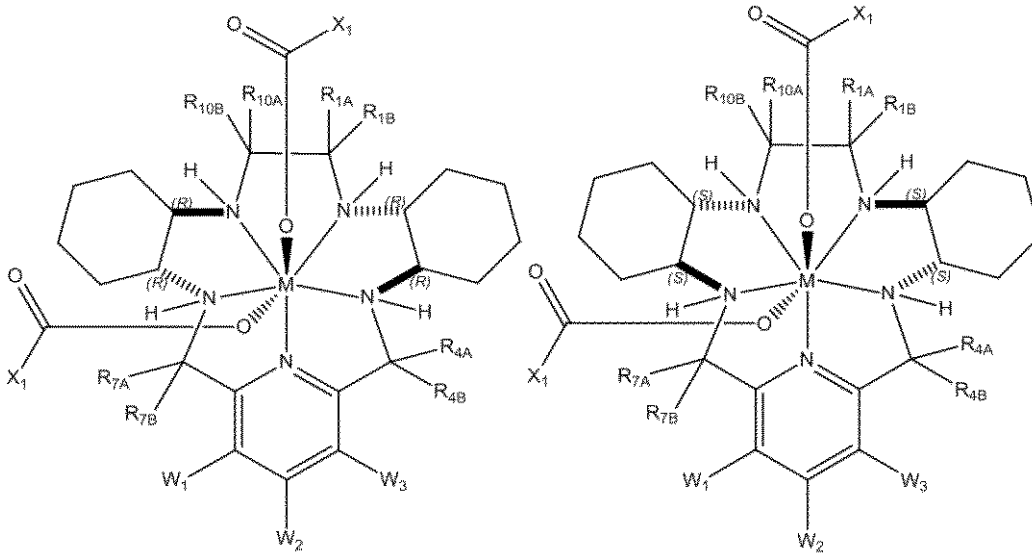
## 【 0 0 7 2 】

実施形態 ( I C )

実施形態 ( I C ) において、式 ( I ) のペントアザ大環状環錯体は、式 ( I C R ) または ( I C S ) に対応し：

50

## 【化13】



10

(ICR)

(ICS)

式中、

Mは、 $Fe^{+2}$ 、 $Fe^{+3}$ 、 $Mn^{+2}$ 、または $Mn^{+3}$ であり、

$R_{1A}$ 、 $R_{1B}$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{4A}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{7A}$ 、 $R_{7B}$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10A}$ 、及び $R_{10B}$ は、独立して、水素または置換もしくは非置換アルキルであり、

$W_1$ 、 $W_2$ 、及び $W_3$ は、独立して、ハロゲンまたは水素であり、

各 $X_1$ は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ であり、

各 $X_2$ は、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチルまたはプロピルであり、

各 $X_3$ は、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、 $-X_5C(=O)R_{13}$ であり、式中、 $X_5$ はNHまたはOであり、 $R_{13}$ は、 $C_1-C_{18}$ アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは $C_1-C_{18}$ アラキル、または $-OR_{14}$ であり、式中、 $R_{14}$ は、 $C_1-C_{18}$ アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは $C_1-C_{18}$ アラキルであり、または $X_4$ と一緒に $(=O)$ であり、

各 $X_4$ は、独立して水素であるか、または $X_3$ と一緒に $(=O)$ であり、ならびに遷移金属Mと大環状窒素原子との間の結合、及び遷移金属Mと軸配位子 $-OC(O)X_1$ の酸素原子との間の結合は、配位共有結合である。

【0073】

実施形態(IC)では、化合物の1つの群において、Mは $Mn^{2+}$ である。実施形態(ICS)では、化合物の別の群において、Mは $Mn^{3+}$ である。

【0074】

化合物の1つの群において、実施形態(IC)及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$ はフェニルである。化合物の1つの群において、実施形態(ICS)及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$ は $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ であり、各 $X_2$ 、 $X_3$ 、及び $X_4$ の組合せは、以下の表中に特定する組合せのいずれかに対応する：

20

30

40

50

【表 5】

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH <sub>2</sub>	H
4	Ph	=O (X <sub>3</sub> とX <sub>4</sub> の組合せで)	
5	Ph	CH <sub>3</sub>	H
6	CH <sub>3</sub>	H	H
7	CH <sub>3</sub>	OH	H
8	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
9	CH <sub>3</sub>	=O (X <sub>3</sub> とX <sub>4</sub> の組合せで)	

10

## 【0075】

さらに、化合物の1つの群において、実施形態（IC）及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub>はC（-X<sub>2</sub>）（-X<sub>3</sub>）（-X<sub>4</sub>）であり、X<sub>3</sub>は-X<sub>5</sub>C（O）R<sub>13</sub>であり、その結果、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、及びX<sub>4</sub>の組合せは、以下の表に特定する組合せのいずれかを含む：

20

【表 6】

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
2	Ph	OC(=O)R <sub>13</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	OC(=O)R <sub>13</sub>	H

30

## 【0076】

式中、R<sub>13</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または-OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換または非置換のアリールまたはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルである。

## 【0077】

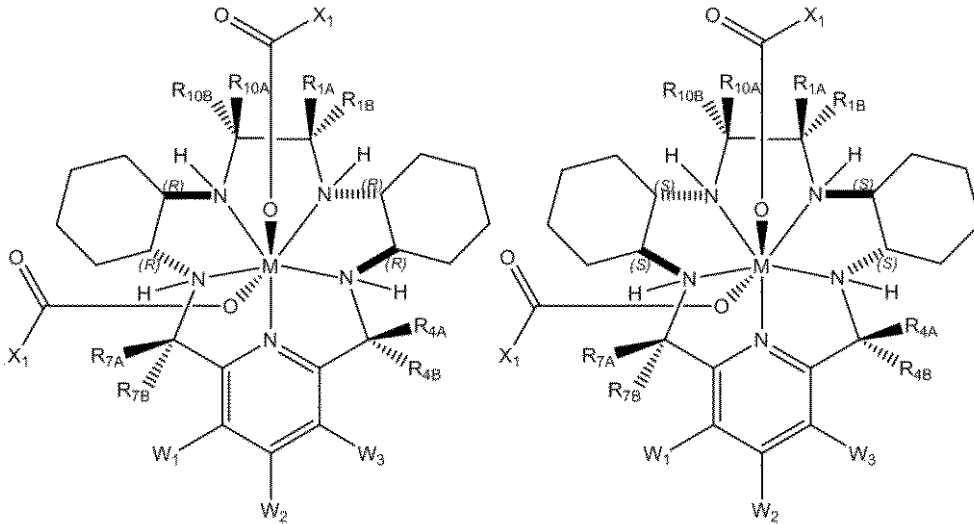
実施形態（ID）

実施形態（ID）において、式（I）のペントアザ大環状環錯体は、式（ID<sub>R</sub>）または（ID<sub>S</sub>）に対応する：

40

50

## 【化 1 4】



10

( I D R )

( I D S )

式中、

Mは、 $M_{n+2}$ または $M_{n+3}$ であり、R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>は、独立して、水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、及びW<sub>3</sub>は、独立して、ハロゲンまたは水素であり、各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ であり、各X<sub>2</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニル、メチル、エチルまたはプロピルであり、各X<sub>3</sub>は、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、 $-X_5C(=O)R_{13}$ であり、式中、X<sub>5</sub>はNHまたはOであり、R<sub>13</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または $-OR_{14}$ であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルであり、またはX<sub>4</sub>と一緒に $(=O)$ であり、各X<sub>4</sub>は、独立して水素であるか、またはX<sub>3</sub>と一緒に $(=O)$ であり、ならびに遷移金属M ( $M_{n+2}$ または $M_{n+3}$ )と大環状窒素原子との間の結合、及び遷移金属Mと軸配位子 $-OC(=O)X_1$ の酸素原子との間の結合は、配位共有結合である。

## 【0078】

実施形態 ( I D ) では、化合物の1つの群において、Mは $M_{n+2}$ である。実施形態 ( I D ) では、化合物の別の群において、Mは $M_{n+3}$ である。

## 【0079】

化合物の1つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>はそれぞれ水素である。化合物の1つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、R<sub>1B</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>はそれぞれ水素であり、R<sub>1A</sub>はメチルである。化合物の1つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、R<sub>1A</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>は、それぞれ水素であり、R<sub>1B</sub>はメチルである。化合物の1つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>7A</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>はそれぞれ水素であり、R<sub>4A</sub>及びR<sub>7B</sub>はそれぞれメチルである。化合物の1つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、R<sub>1A</sub>、R<sub>1B</sub>、R<sub>4A</sub>、R<sub>7B</sub>、R<sub>10A</sub>、及びR<sub>10B</sub>はそれぞれ水素であり、R<sub>4B</sub>及びR

40

50

7 A はそれぞれメチルである。

【 0 0 8 0 】

化合物の 1 つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$  はフェニルである。化合物の 1 つの群において、実施形態 ( I D )、及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$  は  $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$  であり、各  $X_2$ 、 $X_3$  及び  $X_4$  の組合せは、以下の表中に特定する組合せのいずれかに対応する：

【表 7】

組合せ	$X_2$	$X_3$	$X_4$
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH <sub>2</sub>	H
4	Ph	=O ( $X_3$ と $X_4$ の組合せで)	
5	Ph	CH <sub>3</sub>	H
6	CH <sub>3</sub>	H	H
7	CH <sub>3</sub>	OH	H
8	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
9	CH <sub>3</sub>	=O ( $X_3$ と $X_4$ の組合せで)	

10

20

【 0 0 8 1 】

さらに、化合物の 1 つの群において、実施形態 ( I D ) 及びその中に含まれる基のうち、 $X_1$  は  $C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$  であり、 $X_3$  は  $-X_5C(O)R_{13}$  であり、その結果、 $X_2$ 、 $X_3$ 、及び  $X_4$  の組合せは、以下の表に特定する組合せのいずれかを含む：

【表 8】

組合せ	$X_2$	$X_3$	$X_4$
1	Ph	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
2	Ph	OC(=O)R <sub>13</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	OC(=O)R <sub>13</sub>	H

30

【 0 0 8 2 】

式中、 $R_{13}$  は、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは  $C_1 - C_{18}$  アラルキル、または  $-OR_{14}$  であり、式中、 $R_{14}$  は、 $C_1 - C_{18}$  アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは  $C_1 - C_{18}$  アラルキルである。

40

【 0 0 8 3 】

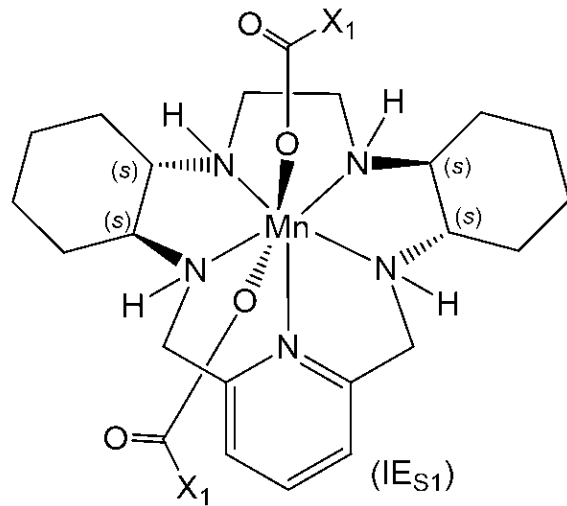
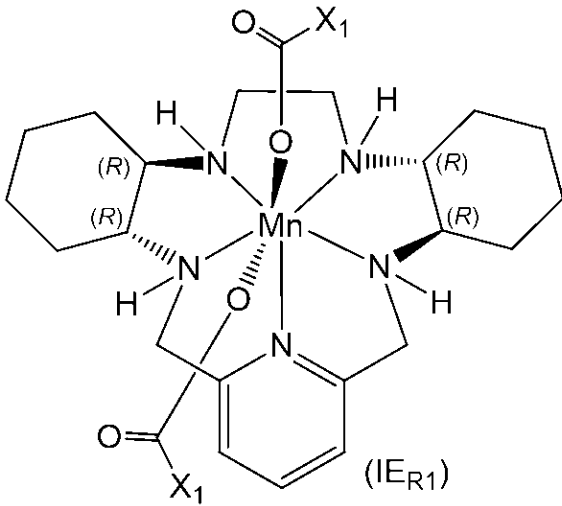
実施形態 ( I E )

実施形態 ( I E ) において、式 ( I ) のペンタアザ大環状環錯体は、式 ( I E R 1 )、( I E S 1 )、( I E R 2 )、( I E S 2 )、( I E R 3 )、または ( I E S 3 ) に対応する：

50

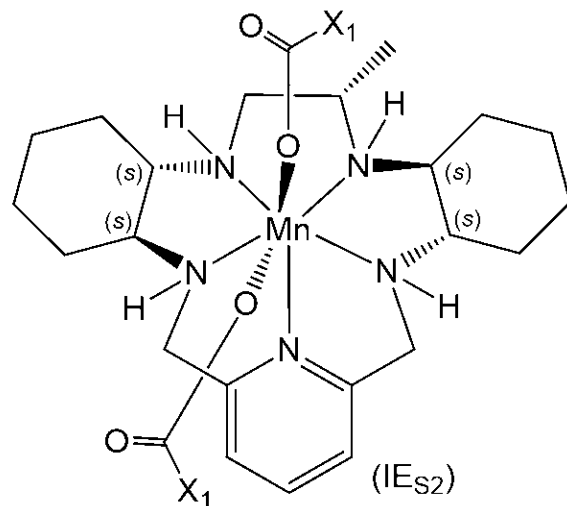
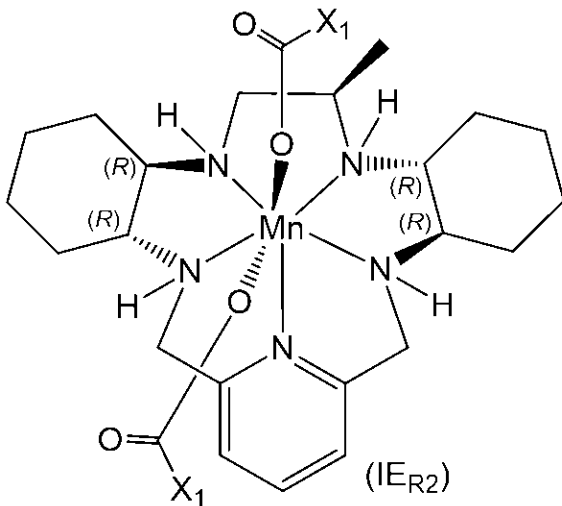


## 【化15】



10

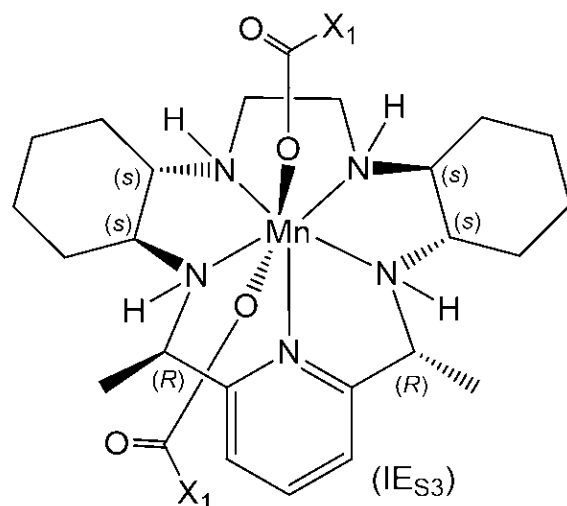
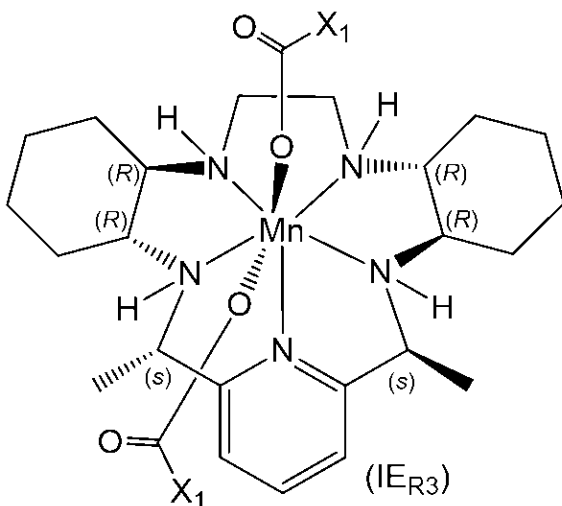
## 【化16】



20

30

## 【化17】



40

式中、

## 【0084】

Mnは、Mn + 2またはMn + 3であり、

## 【0085】

各X<sub>1</sub>は、独立して、置換もしくは非置換のフェニルまたは - C ( - X<sub>2</sub> ) ( - X<sub>3</sub> ) (

50

- X<sub>4</sub>) であり、

【0086】

各 X<sub>2</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、アミノ、- X<sub>5</sub> C(=O)R<sub>13</sub> であり、式中、X<sub>5</sub> は NH または O であり、R<sub>13</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキル、または -OR<sub>14</sub> であり、式中、R<sub>14</sub> は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくは C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> アラルキルであり、または X<sub>4</sub> と一緒になって (=O) であり、

【0087】

各 X<sub>4</sub> は、独立して水素であるか、または X<sub>3</sub> と一緒になって (=O) であり、ならびに

【0088】

マンガンと大環状窒素原子との間の結合、及びマンガンと軸配位子 -OC(=O)X<sub>1</sub> の酸素原子との間の結合は、配位共有結合である。

【0089】

化合物の1つの群において、実施形態 (IE) 及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub> はフェニルである。化合物の1つの群において、実施形態 (IE) 及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub> は -C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>) であり、各 X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、及び X<sub>4</sub> の組合せは、以下の表中に特定する組合せのいずれかに対応する：

【表9】

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH <sub>2</sub>	H
4	Ph	=O (X <sub>3</sub> とX <sub>4</sub> の組合せで)	
5	Ph	CH <sub>3</sub>	H
6	CH <sub>3</sub>	H	H
7	CH <sub>3</sub>	OH	H
8	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
9	CH <sub>3</sub>	=O (X <sub>3</sub> とX <sub>4</sub> の組合せで)	

【0090】

さらに、化合物の1つの群において、実施形態 (IE) 及びその中に含まれる基のうち、X<sub>1</sub> は C(-X<sub>2</sub>)(-X<sub>3</sub>)(-X<sub>4</sub>) であり、X<sub>3</sub> は -X<sub>5</sub> C(O)R<sub>13</sub> であり、その結果、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、及び X<sub>4</sub> の組合せは、以下の表に特定する組合せのいずれかを含む：

【表10】

組合せ	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>
1	Ph	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
2	Ph	OC(=O)R <sub>13</sub>	H
3	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)R <sub>13</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	OC(=O)R <sub>13</sub>	H

【0091】

式中、R<sub>13</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル、または-OR<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>14</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたはC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>アラルキルである。

#### 【0092】

##### 単位用量製剤及び医薬組成物

上記のように、本開示の第二の態様は、本明細書に記載の化合物を、通常、薬学的に許容可能な担体または賦形剤とともに、場合により別の薬学的に活性な化合物（複数可）と組み合わせて含む単位用量製剤及び医薬組成物に関する。医薬組成物は、式（I）に対応するペントアザ大環状環錯体（またはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば実施例の表Iに記載の化合物のいずれか）を含み、通常、医薬剤形として、場合により薬学的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤と組み合わせて製剤化する。一実施形態では、例えば、医薬組成物は、式（I）の化合物（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば実施例の節の表Iに記載の化合物のいずれか）と、許容可能な担体または賦形剤を含む。本開示による単位用量製剤及び医薬組成物は、例えば、様々な心臓血管障害、脳血管障害、皮膚疾患、線維性疾患、胃腸障害、免疫疾患、炎症性障害、代謝障害、神経障害、眼科障害、肺障害、感染症、組織の損傷、及びそれらの組合せの治療に使用してもよい。特定の疾患及び病態として、線維症、炎症性疾患及び病態（例えば、炎症性腸疾患、関節リウマチ、喘息、COPD、膵炎などを含む）、皮膚炎、乾癬などが挙げられ、以下でさらに詳細に検討するように、癌の治療または他の放射線曝露に起因する損傷から組織を保護するために使用してもよい。

10

20

#### 【0093】

化合物を含有する製剤は、例えば、エアロゾル、カプセル、クリーム、乳剤、発泡体、ゲル/ゼリー剤、注射剤、ローション剤、軟膏剤、ペースト、散剤、石鹸、溶液、噴霧剤、坐剤、懸濁液、徐放性製剤、錠剤、チンキ剤、経皮パッチ剤などの、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体剤形の形態、好ましくは、正確な用量の簡単な投与に適した単位剤形であってもよい。一定用量として製剤化する場合、そのような医薬組成物または製剤製品は、好ましくは、ある用量範囲内の化合物を使用する。したがって、想定する投与様式に応じて、いくつかの実施形態では、組成物は、固体、半固体または液体剤形、例えば、注射剤、錠剤、丸剤、徐放性カプセル剤、エリキシル剤、チンキ剤、乳剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤などであり、時には単位用量であり、従来の医薬品の慣例と一致する。同様に、いくつかの実施形態では、それらは、薬学分野の当業者に周知の形態を用いて、静脈内（ボラス及び輸液の両方）、腹腔内、皮下、局所、もしくは筋肉内経路、または本明細書に記載の他の経路によって投与することもできる。

30

#### 【0094】

本開示の1つの特定の実施形態は、式（I）に対応する化合物（もしくはそのいずれかの実施形態、または本明細書に記載する他の化合物、例えば実施例の節の表Iに記載の任意の化合物）を含む、本明細書に記載するような経口剤形の単位用量製剤に関する。本開示の別の特定の実施形態は、式（I）に対応する化合物（もしくはそのいずれかの実施形態、または本明細書に記載する他の化合物、例えば実施例の節の表Iに記載する任意の化合物）を含む、本明細書に記載するような非経口剤形の単位用量製剤に関する。

40

#### 【0095】

経口及び非経口剤形の製剤の両方について、上記の化合物（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載する他の化合物、例えば実施例の節の表Iに記載する任意の化合物）を、哺乳類への投与前に薬学的に許容可能な担体中に分散させてもよい。賦形剤、ビヒクル、補助剤、アジュバント、または希釈剤としても当該技術分野で周知の担体は、通常、薬学的に不活性であり、組成物に適切な粘稠度または形態を与え、化合物の有効性を低下させない物質である。担体は、哺乳類、特にヒトに投与した場合に、許容できない有害反応、アレルギー反応または他の有害な反応を生じないならば、一般的に「薬学的または薬理学的に許容可能」と考えられる。

#### 【0096】

50

薬学的に許容可能な担体の選択はまた、部分的に投与経路に応じて異なる。一般的に、本明細書に記載する組成物は、血液循環系がその経路を介して、及び成分（例えば、化合物）の従来の投与経路に従って利用できる限り、任意の投与経路用に製剤化することができる。例えば、適切な投与経路として、経口、非経口（例えば、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、眼窩内、関節内、脊髄内、腹腔内、または胸骨内）、局所（経鼻、経皮、頬側、眼部）、膀胱内、髄腔内、経腸、肺内、リンパ内、体腔内、腔内、経直腸、経尿道、皮内、眼内、経耳、乳腺内、同所性、気管内、病巣内、経皮、経内視鏡、経粘膜、舌下及び腸内投与が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。特に好ましい一実施形態では、化合物（または化合物を含む医薬組成物もしくは単位用量製剤）（例えば、式（I）に対応する化合物（もしくはそのいずれかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表 I に記載の任意の化合物及び/または製剤）を、経口投与用に製剤化する。

10

## 【0097】

本開示の化合物及び組成物と組み合わせて使用するための薬学的に許容可能な担体は、当業者に周知であり、使用する特定の化合物（複数可）及び薬剤（複数可）、ならびにその濃度、安定性及び意図するバイオアベイラビリティ、安全性、対象、その年齢、サイズ及び全身状態、ならびに投与経路などの多くの要因に基づいて選択される。

## 【0098】

錠剤、ゼラチンカプセル、またはゲル/懸濁液などの固体または半固体剤形を製剤化するのに使用する適切な成分（例えば、担体及び/または賦形剤）として、例えば、希釈剤（例えば、水、グリセリド、またはその混合物、コーン油、オリーブ油、ヒマワリ油、ペニバナ油、乳糖、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース及び/またはグリシンなど）、滑剤（例えば、シリカ、タルク、そのマグネシウムまたはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び/またはポリエチレングリコールなど）、結合剤（例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンのり、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、グルコースまたは - ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アラビアゴム、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然及び合成ゴム、ワックス及び/またはポリビニルピロリドンなど）、崩壊剤（デンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサントガム、または発泡性混合物、吸収剤、着色剤、香味料、及び/または甘味料など）、ならびにこれらの組合せが挙げられ得る。活性医薬成分及び他の成分を使用するこのような固体及び半固体剤形を調製する方法は、当該技術分野で周知である。例えば、液体、半固体またはペーストの形態の組成物を、適切な充填機を用いて硬質ゼラチンまたは軟質ゼラチンカプセルに充填することができる。あるいは、組成物を、押し出し、噴霧し、顆粒化し、または基材上にコーティングして、粉末、顆粒またはビーズにすることもでき、これらを、適切な固化剤または結合剤の添加ありまたはなしで、さらに、カプセル化または錠剤化することができる。このアプローチはまた、「熔融混合物」、「固溶体」または「共融混合物」の生成を可能にする。経口製剤を製造するためのこれら及び他の方法は、例えば、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” 20<sup>th</sup> ed. Ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkinsに見出すことができる。

20

30

40

## 【0099】

液体剤形を製剤化するのに使用する適切な成分（例えば、担体及び/または賦形剤）として、例えば、油、アルコール、アミド、エステル、エーテル、ケトン、炭化水素及びそれらの混合物、ならびに水、生理食塩水（例えば、U.S.P.及び等張性塩化ナトリウム溶液）、デキストロース溶液（例えば、D5W）、電解液、または任意の他の水性の薬学的に許容可能な液体などの非水性の薬学的に許容可能な極性溶媒が挙げられる。ある特定の好ましい実施形態では、医薬組成物は、式（I）に対応する化合物（もしくはそのい

50

れかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表 I に記載の任意の化合物及び/または製剤)及び生理食塩水(例えば、通常生理食塩溶液、すなわち水中 0.9% w/v の NaCl の滅菌溶液)を含む水性溶液の形態である。これら及び他の実施形態では、例えば、生理食塩水は好ましくは生理学的に緩衝化された生理食塩水(すなわち、緩衝生理食塩水)である。緩衝剤は、pH 7~8.5 付近、または pH 7.8 付近、または pH 7.3~8 の範囲内の適切な緩衝能を提供する場合がある。緩衝剤は、好ましくは、化学的に不活性であり、生理学的及び薬学的に許容可能である。例示的な緩衝剤として、リン酸系緩衝剤、炭酸系緩衝液、トリス系緩衝液、アミノ酸系緩衝液(例えば、アルギニン、リジン、及び他の天然アミノ酸)、ならびにクエン酸系緩衝液が挙げられる。炭酸緩衝液(炭酸ナトリウムもしくは炭酸カルシウムまたは炭酸水素塩緩衝液など)は、それらの準備供給、強い緩衝能、及び相溶性のために、いくつかの実施形態において特に有用であり得る。1つの特に好ましい緩衝剤は炭酸水素ナトリウムである。1つの好ましい実施形態では、例えば、薬学的に許容可能な担体は、緩衝生理食塩水を含み、より好ましくはこの実施形態では、緩衝生理食塩水は炭酸水素緩衝生理食塩水である。

10

## 【0100】

特定の一実施形態では、化合物(例えば、式(I)に対応するもの(もしくはそのいずれかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表 I に記載の任意の化合物及び/または製剤)を含む経口投与用の単位用量製剤は、さらに親油性界面活性剤と油のうちの少なくとも1つを含む。

20

## 【0101】

ある特定の適切な親油性界面活性剤及び/または油として、脂肪酸のモノ、ジ及び/またはトリグリセリド、例えば、Imwitor 988(モノ/ジカプリル酸グリセリル)、Imwitor 742(モノ-ジカプリル酸/カプリン酸グリセリル)、Imwitor 308(モノカプリル酸グリセリル)、Imwitor 191(モノステアリン酸グリセリル)、Softigen 701(モノ/ジリシノール酸グリセリル)、Capmul MCM(カプリル酸/カプリン酸グリセリル)、Capmul MCM(L)(Capmul MCMの液体形態)、Capmul GMO(モノオレイン酸グリセリル)、Capmul GDL(ジラウリン酸グリセリル)、Maisine(モノリノール酸グリセリル)、Peceol(モノオレイン酸グリセリル)、Myverol 18-92(ヒマワリ油からの蒸留モノグリセリド)及びMyverol 18-06(水素添加ダイズ油からの蒸留モノグリセリド)、Precirol ATO5(パルミトステアリン酸グリセリル)、Gelucire 39/01(半合成グリセリド、すなわちC12-18モノ、ジ及びトリグリセリド)、及びMiglyol 812N(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドの混合物)など、脂肪酸のモノ及び/またはジグリセリドの酢酸、コハク酸、乳酸、クエン酸及び/または酒石酸エステル、例えばMyvacet 9-45(蒸留アセチル化モノグリセリド)、Miglyol 829(コハク酸カプリル酸/カプリン酸ジグリセリル)、Myverol SMG(モノ/ジスクシニル化モノグリセリド)、Imwitor 370(クエン酸ステアリン酸グリセリル)、Imwitor 375(モノステアリン酸/クエン酸/乳酸グリセリル)及びCrodatem T22(モノグリセリドのジアセチル酒石酸エステル)など、脂肪酸のプロピレングリコールモノ及び/またはジエステル、例えば、Lauroglycol(モノラウリン酸プロピレングリコール)、Mirpyl(モノミスチン酸プロピレングリコール)、Captex 200(ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール)、Miglyol 840(ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール) Neobee M-20(ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール)など、脂肪酸のポリグリセロールエステル、例えばPlurol oleique(オレイン酸ポリグリセリル)、Caprol ET(ポリグリセリル混合脂肪酸)及びDrewpol 10.10.10(オレイン酸ポリグリセリル)など、低エトキシレート含量(HLB<10)のヒマシ油エトキシレート、例えば、Etocas 5(エチレンオキシド5molをヒマシ油1molと反応させたもの)及びSandoxylate 5(エチレンオキシド5molをヒマシ油1m

30

40

50

olと反応させたもの)など、脂肪酸または脂肪酸のグリセロールエステル(HLB<10)とエチレンオキシドを反応させることによって形成される酸及びエステルエトキシレート、例えば、Crodet 04(ポリオキシエチレン(4)ラウリン酸)、Cithrol 2MS(ポリオキシエチレン(2)ステアリン酸)、Marlosol 183(ポリオキシエチレン(3)ステアリン酸)及びMarlowet G 12DO(12EOジオレイン酸グリセリル)など、脂肪酸のソルビタンエステル、例えば、Span 20(モノラウリン酸ソルビタン)、Cril 1 1(モノラウリン酸ソルビタン)及びCril 1 4(モノオレイン酸ソルビタン)など、天然または水素添加植物油トリグリセリドとポリアルキレンポリオール(HLB<10)のエステル交換産物、例えばLabrafil M1944CS(ポリオキシエチル化アプリコットカーネルオイル)、Labrafil M2125 CS(ポリオキシエチル化トウモロコシ油)及びGelucire 37/06(ポリオキシエチル化水素添加ココナッツ)など、アルコールエトキシレート(HLB<10)、例えばVolpo N3(ポリオキシエチル化(3)オレイルエーテル)、Brij 93(ポリオキシエチル化(2)オレイルエーテル)、Marlowet LA4(ポリオキシエチル化(4)ラウリルエーテル)など、ならびにブルロニック、例えば、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー及びブロックコポリマー(HLB<10)、例えば、Synperonic PE L42(HLB=8)及びSynperonic PE L61(HLB=3)などが挙げられる。

#### 【0102】

別の特定の実施形態では、化合物(例えば、式(I)に対応するもの(もしくはそのいずれかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤)を含む経口投与用の単位用量製剤は、さらに、消化可能な油(すなわち、通常の生理学的条件下で腸リパーゼの存在下でin vivoで脱エステル化または加水分解を受けることが可能な油)を含む。消化可能な油は、中鎖(C7-C13)または長鎖(C14-C22)脂肪酸と、低分子量(最大C6まで)の一価、二価または多価アルコールとのグリセロールトリエステルであってもよい。消化可能な油の好適な例として、例えば、植物油(例えば、ダイズ油、ベニバナ種子油、コーン油、オリーブ油、ヒマシ油、綿実油、ラッカセイ油、ヒマワリ油、ココナッツ油、ヤシ油、菜種油、クロフサスグリ油、月見草油、ブドウ種子油、小麦胚芽油、ゴマ油、アボカド油、アーモンド、ルリジサ、ペパーミント及びアプリコットカーネル油)及び動物油(例えば、魚肝油、サメ油及びミンク油)が挙げられる。ある特定の実施形態では、消化可能な油は、植物油、例えば、ダイズ油、ベニバナ種子油、コーン油、オリーブ油、ヒマシ油、綿実油、ラッカセイ油、ヒマワリ油、ココナッツ油、ヤシ油、菜種油、月見草油、ブドウ種子油、小麦胚芽油、ゴマ油、アボカド油、アーモンド油、ルリジサ油、ペパーミント油、アプリコットカーネル油、及びそれらの組合せである。

#### 【0103】

注射用医薬製剤を使用する場合、それらは好ましくは無菌である。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に使用直前に溶解または分散可能な滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。無菌性を維持するのに適した任意の容器に組成物を提供し、調製し、保存し、または輸送することができる。容器には、例えば、穿孔可能なまたは取り外し可能なシールなどの、水性組成物を分配するための手段を組み込むことができる。組成物は、例えば、シリンジでの抽出、または患者に投与するための装置(例えば、注射器、静脈内(IV)バッグ、もしくは機械)に組成物を直接注入することによって分配することができる。無菌医薬組成物を提供し、調製し、貯蔵し、輸送し、分配するための他の手段は、当業者に周知である。

#### 【0104】

本明細書に記載の医薬組成物及び剤形で使用するための他の薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、当業者に周知であり、The Chemotherapy Source Book(Williams & Wilkins Publishing)、The Han

10

20

30

40

50

d book of Pharmaceutical Excipients, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., and The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968)、Modern Pharmaceuticals, (G. Banker et al., eds., 3d ed.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995)、The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing)、Pharmaceutical Dosage Forms, (H. Lieberman et al., eds.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980)、Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, ed., 19th ed.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995)、The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000)、及び A. J. Spiegel et al., Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52, No. 10, pp. 917 - 927 (1963) に記載されている。

10

20

**【0105】**

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与する医薬組成物は、式(I)に対応する化合物(もしくはそのいずれかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物)及び薬学的に許容可能な担体から実質的になる。他の実施形態では、医薬組成物は、化合物、薬学的に許容可能な担体、及び1つ以上の追加の薬学的に活性な薬剤または化合物を含む。これらの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、複数の活性成分の混合または組合せから生じる産物であり、活性成分の固定及び非固定の組合せの両方を含む。固定の組合せは、活性成分、例えば、本明細書に記載の化合物及び別の薬学的に活性な薬剤または化合物の両方を、単一の実体または投与量の形態で患者に同時に投与するものである。非固定の組合せは、活性成分、例えば化合物及び別の薬学的に活性な薬剤または化合物を、別個の実体として対象に同時に、併行してまたは連続して、特定の介在時間の制限を伴わずに投与するものであり、そこにおいてそのような投与によって、有効レベルの2つの化合物を患者の体内に提供する。後者はカクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

30

**【0106】**

化合物(例えば、式(I)に対応するもの(もしくは本明細書に記載のその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物)及び1つ以上の追加の薬学的に活性な薬剤または化合物の共製剤化は、様々な成分の適合性及び有効性を考慮して、これらの成分のための従来の製剤技術を個別に、または代替の製剤経路を組み合わせて用いてもよいことが企図される。

40

**【0107】**

一実施形態では、本開示の化合物及び/または製剤(本明細書に記載の化合物のいずれか、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤を含む)は、経口投与用に製剤化され、製剤は、腸溶性放出層または組成物を含む。例えば、経口剤形は、腸溶コーティング錠剤、多粒子または多層錠剤またはカプセル剤、ゼラチン、軟ゼラチンまたはその均等物、ビニルもしくはポリビニルアセテートフタレートまたはその均等物、ACRYL-EZE(商標)、SURETERRIC(商標)、NUTRATERIC II(登録商標)、PHTHALAVIN(登録商標)(Colorcon, Inc.、ハーリーズビル、ペンシルバニア)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、高粘度等級HPMC、または超高粘度等級HPMC、ポリビニルピロリドン(PVP)また

50

はPVP-K90、セルロース、微結晶セルロース(MCC)、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、またはエチルセルロース、エチルアクリレートの共重合体であるポリ(メタ)アクリレート、例えば、メタクリル酸コポリマーB、メタクリル酸メチル及び/または第4級アンモニウム基を有するメタクリル酸エステル、EUDRAGIT(登録商標)RLPO(商標)、EUDRAGIT(登録商標)RL100(商標)(Evonik Industries AG、エッセン、ドイツ)であってもよい。

#### 【0108】

代替的な一実施形態において、本開示の化合物及び/または製剤(本明細書に記載の化合物のいずれか、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤を含む)は、経口投与用に製剤化され、製剤は、コーティングを含むか、そうでなければ、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート、セルロースアセートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、セルロースアセートスクシネート、セルロースアセートヘキサヒドロフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセートマレエート、セルロースアセートブチレート、セルロースアセートプロピオネート、メチルメタクリル酸とメチルメタクリレートとの共重合体、メチルアクリレート、メチルメタクリレート及びメタクリル酸の共重合体、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸との共重合体、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレート共重合体、天然樹脂、ゼイン、シェラック、コパルコロホリウムもしくはアクリル系共重合体、またはそれらの任意の組合せもしくは混合物を含む。

10

20

#### 【0109】

代替の実施形態では、本開示の化合物及び/または製剤(本明細書に記載の化合物のいずれか、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤を含む)は、経口投与用に製剤化され、徐放性コーティングを備え、及び場合により、徐放性コーティングは、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸、パルミチン酸、モノパルミチン酸グリセリル、セチルアルコール、シェラック、ゼイン、エチルセルロース、アクリル樹脂、酢酸セルロースもしくはシリコーンエラストマーまたはそれらの任意の組合せもしくは混合物と混合したワックスを含む。

30

#### 【0110】

方法及び表示

上記のように、第三の態様において、式(I)に関して記載する化合物(もしくはそのいずれかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤)を、組織損傷及び/または一連の疾患及び病態を治療するために使用することができる。本明細書に記載の疾患及び病態(損傷組織を含む)を治療することは、一般的に、疾患または病態の病理または症候を経験しているかまたは示す患者において疾患を阻害する(すなわち、病理及び/または症候のさらなる進行を阻止する)だけでなく、疾患または病態の病理または症候を経験しているかまたは示している患者の疾患または病態を改善する(すなわち、病理及び/または症候を逆転させる)ことを含み得る。本明細書に記載の疾患または病態、例えば放射線療法または化学療法の投与、または放射線への曝露から生じる組織損傷に関して、ヒト患者を治療することは、疾患または病態の病理または症候を必ずしも経験するかまたは呈していない患者におけるそのような損傷の阻害または予防にもなる。

40

#### 【0111】

本開示の方法を、様々な対象(すなわち、患者)における様々な疾患または病態を治療(例えば、阻害、改善、または緩和)するために有効に使用してもよい。対象は、例えば、ウシ、トリ、イヌ、ウマ、ネコ、ヒツジ、ブタ、または霊長類(ヒト及び非ヒト霊長類を含む)などの哺乳類であってもよい。対象はまた、絶滅のおそれがあるために重要であるか、または経済的に重要な哺乳類、例えば、ヒトが摂取するために飼育される動物、ペッ

50



トとしてまたは動物園の動物のようなヒトにとって社会的に重要な哺乳類を含む場合もある。そのような動物の例として：ネコ、イヌ、ブタ、反芻動物または有蹄動物、例えば、ウシ、雄ウシ、ヒツジ、キリン、シカ、ヤギ、バイソン、ラクダまたはウマなどが挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。一実施形態では、対象は、ウシ、トリ、イヌ、ウマ、ネコ、ヒツジ、ブタ、または非ヒト霊長類である。好ましい一実施形態では、対象はヒト患者である。

#### 【0112】

##### 組織損傷の治療

本開示の第三の態様の一実施形態によれば、治療を必要とする対象に送達する癌治療（例えば、放射線療法または化学療法）から生じる組織損傷の治療方法を本明細書に記載する。別の実施形態によれば、放射線への曝露から生じる組織損傷についてのヒト患者の治療方法を本明細書に記載する。したがって、例えば様々な実施形態において、様々な実施形態における放射線への曝露は、偶発的な放射線被曝、意図しない放射線被曝、または意図的な被曝であってもよい。上記のように、本明細書に記載する組織損傷の治療は、阻害（すなわち、予防）と、発生または活性に起因し得る任意の組織損傷の改善の両方を含み得る。一般的に、本方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）に対応する化合物（もしくはそのいずれかの実施形態または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）の治療有効量を、対象に投与することを含む。

#### 【0113】

本明細書に記載の方法による、癌治療または他の放射線曝露から生じる組織損傷の治療は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）の治療有効量を、対象に投与することを含む。一般的に、他の要因の中でも、例えば、選択する化合物及びその安全性及び有効性、組織損傷のタイプ、位置及び重症度などに応じて、ある範囲内の治療有効量を使用してもよい。

#### 【0114】

一般的に、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）の投与の経時的な態様は、例えば、特定の化合物、放射線療法、もしくは選択する化学療法、または放射線曝露のタイプ、性質、及び/または持続時間に依存し得る。他の考慮事項として、治療する疾患または障害、及び疾患または障害の重篤度、使用する特定の化合物の活性、使用する特定の組成物、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与時間、投与経路、及び使用する特定の化合物の排泄速度、治療の持続時間、使用する特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用する薬物、及び類似の要因が挙げられ得る。例えば、化合物は、癌治療（例えば、放射線療法または化学療法）の投与の前、最中、及び/または後の様々な実施形態において投与してもよい。別の例として、化合物は、放射線への曝露の前、最中及び/または後に、様々な態様で投与してもよい。

#### 【0115】

所望であれば、有効用量は、投与の目的のために複数の用量に分割することができ、結果として、用量を調合するために、単回用量組成物に、そのような量またはその約数を含ませてもよい。

#### 【0116】

一実施形態では、例えば、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、癌治療の前または同時に患者に投与する。別の実施形態では、例えば、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、癌治療の前に患者に投与し、しかし、後には投与しな

10

20

30

40

50

い。さらに別の実施形態では、癌治療の少なくとも15分、30分、45分、60分、90分、180分、0.5日、1日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、またはそれ以上に、化合物を患者に投与する。さらに他の実施形態では、例えば、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、癌治療後に患者に投与し、したがって、例えば、化合物を、癌治療の最大15分、30分、45分、60分、90分、または180分、0.5日、1日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、またはそれ以上後に患者に投与してもよい。

10

【0117】

別の実施形態では、例えば、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、放射線被曝の前、または被曝と同時に、患者に投与する。別の実施形態では、例えば、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、放射線被曝の前に患者に投与し、しかし、後には投与しない。さらに別の実施形態では、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、放射線被曝の少なくとも15分、30分、45分、60分、90分、180分、0.5日、1日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、またはそれ以上前に、患者に投与する。さらに他の実施形態では、例えば、化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を、放射線被曝後に患者に投与し、したがって、例えば、被曝から最大15分、30分、45分、60分、90分、または180分、0.5日、1日、3日、5日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、またはそれ以上後に、化合物を投与してもよい。

20

【0118】

一実施形態では、例えば、癌治療は、放射線療法への投与、例えば、放射線への意図的な曝露を含む。本実施形態によれば、本方法は、本明細書に記載の治療有効量の化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を患者に投与することによって、放射線損傷の治療、放射線に関連する癌または放射線に関連する組織損傷の阻害または改善を必要とする患者においてそれを行う安全かつ有効な方法を提供する。

30

【0119】

別の実施形態では、放射線への曝露は、偶発的または意図しない曝露である。例えば、放射線被曝は、公益事業、石油/ガス石油化学、化学/プラスチック、自動換気制御（調理、喫煙など）、重工業の製造、環境毒性及び浄化、バイオ医薬品、化粧品/香水、医薬品、交通、救急及び警察、軍事またはテロ活動、及び検出（例えば、危険な漏洩または流出）などの産業における活動を含むが、必ずしもこれらに限定されない様々な商業的及び非商業的活動から生じ得る。一実施形態では、例えば、放射線への曝露は、空気、地下水、地表水、堆積物及び/または土壌からの放射性物質の掘削及び/または浄化から生じ得る。

40

【0120】

様々な実施形態において、放射源は、可視光もしくは紫外光を含む電磁気、または、もしくは宇宙線を含む核であってもよい。損傷のタイプとして、口腔粘膜炎症、食道炎などの様々な形態の皮膚または粘膜損傷、ならびに内部細胞喪失、線維症、嚢胞形成、

50

神経障害及び様々なタイプの良性及び悪性腫瘍が含まれ得るが、必ずしもこれらに限定するものではない。

【0121】

疾患及び病態の治療

本開示の第三の態様の別の実施形態によれば、スーパーオキシドによって調節する一定範囲の疾患及び病態の治療を必要とする対象においてそれを行う方法を本明細書に記載する。上記のように、本明細書に記載の疾患及び病態の治療は、そのような疾患または病態の阻害（すなわち、予防）及び改善を含み得る。一般的に、本方法は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）に対応する化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表 I に記載の任意の化合物及び/または製剤）の治療有効量を対象に投与することを含む。

10

【0122】

一般的に、化合物の投与の時間的態様は、例えば、特定の化合物、または治療する疾患または病態に依存し得る。他の考慮事項として、疾患または病態の重篤度、使用する特定の化合物の活性、使用する特定の組成物、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与時間、投与経路、及び使用する特定の化合物の排泄速度、治療の持続時間、使用する特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用する薬物、及び類似の要因に依存する。

【0123】

所望であれば、有効用量は、投与の目的のために複数の用量に分割することができ、結果として、用量を調合するために、単回用量組成物に、そのような量またはその約数を含ませてもよい。

20

【0124】

投与経路

通常、経口投与用に適合させた本明細書に記載の化合物（または化合物を含む医薬組成物）（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表 I に記載の任意の化合物及び/または製剤）を、対象（例えば、ヒト及び他の哺乳類）に投与することができ、驚くべきことに、経口投与する場合、本開示の化合物は、他の類似体、例えばそれらのビス-クロロ類似体よりもバイオアベイラビリティが有意に高い。したがって、利点として、本開示の化合物は、経口、非経口（例えば、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、眼窩内、関節内、脊髄内、腹腔内、または胸骨内）、局所（経鼻、経皮、頬側、眼部）、膀胱内、髄腔内、経腸、肺内、リンパ内、体腔内、腔内、経直腸、経尿道、皮内、眼内、経耳、乳腺内、同所性、気管内、病巣内、経皮、経内視鏡、経粘膜、舌下及び腸内投与を含むが必ずしもこれらに限定されないより広範な投与経路を提供する。一実施形態では、化合物を経口投与によって患者に導入する。別の実施形態では、化合物を、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、動脈内、及び皮内注射を含む注射によって患者に導入する。追加的または代替的に、本明細書に記載の化合物（または化合物を含む医薬組成物）を対象に、局所的に（皮膚へ塗布するパッチ（例えば、経皮パッチ）、散剤、ローション剤、軟膏剤、もしくは滴剤によって）、経口もしくは経鼻噴霧剤として、口腔へ、または吸入によって、投与することができる。本明細書に記載の化合物（または化合物を含む医薬組成物）は、ヒト及び他の哺乳類に対し、直腸内または腔内に投与することもできる。一実施形態では、化合物（または化合物を含む医薬組成物もしくは単位用量製剤）を対象に経口投与する。別の実施形態では、化合物（または化合物を含む医薬組成物もしくは単位用量製剤）を、非経口的に対象に投与する。非経口投与は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下及び関節内を含む投与様式を指すことが一般的に理解されるであろう。

30

40

【0125】

いくつかの実施形態では、経口投与は、本発明の化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表 I に記載の任意の化合物及び/または製剤）の好ましい投与方法である。

50

## 【0126】

その他の薬理学的活性剤

上記のように、上記の方法及び化合物を含む医薬組成物は、1つ以上の薬学的に活性な薬剤または成分の投与をさらに含み得る。本明細書に記載の化合物は、単独の活性な医薬品として投与することができるが、本発明の1つ以上の化合物または他の薬剤と組み合わせで使用することもできる。組合せとして投与する場合、治療剤は、同時にまたは異なる時間（例えば、1時間もしくは数時間または数日後）に連続して投与する別個の組成物として製剤化可能であるか、または治療剤を単一の組成物として与えることができる。したがって、本開示は、合剤の有益な効果を提供するレジメンにおいて、これらの活性剤を固定的な比率で有する単一のカプセル中に、または各薬剤用の複数の別々のカプセル中に存在する各薬剤を逐次的に投与することを包含することを意図しており、同様に、これらの薬剤を実質的に同時の様式で同時に投与することを包含することも意図している。

10

## 【0127】

キット/製造品

本明細書に記載の治療用途で使用するために、キット及び製造品も記載する。このようなキットは、バイアル、チューブなどの1つ以上の容器を収容するように区画されたキャリア、パッケージ、または容器を含むことができ、それぞれの容器（複数可）は、本明細書に記載の方法において使用する別個の要素の1つを含む（例えば、式（I）に対応する化合物（もしくは本明細書に記載のその実施形態のいずれか）、薬学的に許容可能な担体、または追加的な薬学的に活性な薬剤もしくは化合物などを単独で、または併用して）。適切な容器として、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管が挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成することができる。

20

## 【0128】

適合性のある薬学的担体中に製剤化した本明細書において提供する1つ以上の化合物（例えば、式（I）に対応するもの（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を含有する組成物を調製し、適切な容器に入れ、示された病態の治療のためにラベル付けすることもできる。

## 【0129】

一実施形態によれば、製品は包装材料を備え、前記包装材料内に、それを必要とする患者の癌治療への曝露に起因する疾患もしくは病態を治療するか、または組織を損傷から保護するための経口製剤を含み、経口製剤は、式（I）に対応する化合物（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を含む。本実施形態によれば、非経口製剤は、本明細書に記載の単位用量製剤を含み、包装材料は、患者に用量を経口投与するための説明文を有するラベルまたは添付文書を備える。例えば、経口製剤は、錠剤、丸剤、カプセル、またはゲルもしくは懸濁液の形態であってもよく、適切なバイアルまたは容器に収容してもよい。

30

## 【0130】

別の実施形態によれば、製品は包装材料を備え、前記包装材料内に、それを必要とする患者の癌治療への曝露に起因する疾患もしくは病態を治療するか、または組織を損傷から保護するための非経口製剤を含み、非経口製剤は、式（I）に対応する化合物（もしくはその実施形態のいずれか、または本明細書に記載の他の化合物、例えば、実施例の節の表Iに記載の任意の化合物及び/または製剤）を含む。本実施形態によれば、非経口製剤は、本明細書に記載の単位用量製剤を含み、包装材料は、患者に用量を非経口で投与するための説明文を有するラベルまたは添付文書を備える。例えば、非経口製剤は溶液形態であってもよく、適切なバイアルまたは容器に収容してもよい。

40

## 【0131】

本発明を詳細に説明してきたが、添付の特許請求の範囲に定義する本発明の範囲を逸脱することなく、修正及び変更が可能であることは明らかであろう。さらに、本開示における

50

すべての実施例は、非限定的な例として提供されることを理解すべきである。

【実施例】

【0132】

以下の非限定的な実施例を、本発明をさらに説明するために提供する。当業者であれば、以下の実施例に開示する技術が、本発明者らが本発明の実施において十分に機能することを見出したアプローチを表しており、したがってその実施のための形態の例を構成するものとみなすことができることを理解すべきである。しかしながら、当業者であれば、本開示を参照して、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、開示する特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、それでもなお同様のまたは類似の結果が得られることを認識すべきである。

10

【0133】

実施例 1

序論

製剤化したプロドラッグをミニブタ被験体の十二指腸に直接的に注射（十二指腸内すなわち i d 投与）することによって、化合物を経口バイオアベイラビリティに関してスクリーニングし、したがって胃の酸性環境をバイパスし、それにより、胃の酸性環境内での試験薬剤の変化により生じる可能性のある誤った経口バイオアベイラビリティの結果を排除した。

【0134】

1) ミニブタ（及び一般にブタ）が、特に薬物吸収<sup>1</sup>に関して、ヒトの腸の生理学及び薬理学を模倣することが公知であり、また、2) GC 4403（GC 4419のエナンチオマー）を用いた G o t t i n g e n ミニブタの以前の研究が、ヒトの研究における臨床経験と同様に、経口バイオアベイラビリティを示したことから、経口バイオアベイラビリティを評価するための試験モデル種として G o t t i n g e n ミニブタを選択した。

20

【0135】

X e n o m e t r i c s L L C（スティルウェル、カンザス）で試験を実施し、GC 4419、GC 4444、GC 4403及びGC 4401の様々な軸配位子誘導錯体を用いて、i d バイオアベイラビリティを測定した。いずれの場合も、AUC<sub>0-24時間</sub>（0～24時間の曲線下面積（ng・hr/mL））により測定する100%バイオアベイラビリティを計算するための基準として、クロロ軸配位子を有する親化合物（GC 4419、GC 4403、GC 4444、及びGC 4401）を、静脈内（i v）経路により投与した。i d 投与した化合物の製剤の経口バイオアベイラビリティの百分率を計算するためには、i v 経路を介したものと比較しての、この経路を介したAUC<sub>0-24時間</sub>を計算する必要がある。次式を使用して、試験薬剤の錯体の腸内吸収を介した経口バイオアベイラビリティの百分率を計算する：

30

【0136】

経口バイオアベイラビリティ（%）= AUC<sub>0-24時間</sub>（i d）×（1 / 用量（mg / kg））÷ AUC<sub>0-24時間</sub>（i v）\*

【0137】

\* i v 投与量は、ミニブタの体重1 kgあたり試験薬剤1 mgであり、i d 投与量は、ミニブタの体重1 kgあたり試験薬剤10 mgである。

40

【0138】

すべてのX e n o m e t r i c s 施設は、実験動物管理公認協会（A A A L A C）によって完全に認定されている。すべての実験及び動物のケアは、X e n o m e t r i c の動物実験委員会によって確立され、実施されている厳格なガイドラインの範囲内で実施した。

【0139】

方法

雄 G o t t i n g e n ミニブタ（4～5か月齢、9～12 kg 体重）を M a r s h a l l B i o R e s o u r c e s から購入し、X e n o m e t r i c s に収容した。順応させるために少なくとも14日後に、適切な麻酔を用いて腹部外科手術によって各動物の十二指

50

腸内 ( i d ) にカニューレを埋設した。遠位端は、再利用可能なアクセス可能なハブで外面化した ( 以下の外科的詳細を参照 ) 。少なくとも 2 週間の回復期間の間、ミニブタを毎日処理して、試験手順、すなわち i d 投与及び採血に順応させた。各実験について、各ミニブタに、賦形剤ビヒクル中に溶解または懸濁した試験薬剤を与えた。ミニブタに投与するために、拘束する必要はなかった。すべての投与実験は絶食動物で実施した。投与の 16 時間前にミニブタへの給餌を止めた。ミニブタは水を自由に利用することができた。投与の 6 時間後に、投与したミニブタに食物へのアクセスを許可した。 i d カニューレを介したボラス注射 ( 約 1 分 ) として、 0 . 1 m L / k g ビヒクル ( 例えば、ミニブタ 15 k g では 1 . 5 m L ) 中、 10 m g / k g の親薬剤の用量で試験化合物を投与した。投与した試験薬剤の実際の合計量は、プロドラッグの製剤重量によって様々に異なっていた。 10  
同量の賦形剤ビヒクルを用いて、試験化合物を投与した後にカニューレを洗い流した。およそ 6 時間後、トウモロコシ油を用いてカニューレを洗い流した。投与のおよそ 24 時間後、カテーテルを滅菌生理食塩水で洗い流し、キャップした。以下の時点、すなわち、注射の 0 . 25、0 . 5、1、2、4、8、24 及び 48 時間後、皮膚表面をエタノールで拭き取った後、 2 m L の血液試料を前大静脈穿刺 ( 4 m L のヘパリンナトリウム V a c u t a i n e r、20 g 1 . 5 インチ針 ) により収集した。ミニブタを、血液試料を採取するために、麻酔なしで、横臥位でスリングに配置した。ミニブタは、実験のために 7 日間に 1 回を超えて使用することはなかった。血液試料を、血漿処理するまで氷上に保持した。血液試料を 4、1200 x g で 10 分間遠心分離し、血漿試料を 96 ウェルプレートチューブに移し、キャップし、血漿中の薬剤濃度を測定するために使用する分析実験室 20  
ヘドライアイスで出荷するまで、 - 20 で保管した。 50 n g / m L ~ 20,000 n g / m L の間で線形であることが確認されている H P L C / M S / M S 法を用いて、血漿中の親マンガペンタアザ大環状環錯体の濃度 ( 軸配位子の組成に依存しない ) を測定した。

#### 【 0 1 4 0 】

ブタにおける移植した十二指腸カテーテルの X e n o m e t r i c s 手術手順：検査システムの外科的準備。

##### 動物の準備

ブタを手術前に一晩絶食させ、付随する治療及び投薬チャートのスケジュールに従って前投薬及び誘導する。気管内チューブを挿入し、酸素中でイソフルランを精密気化器及び再呼吸麻酔回路を介して送達して全身麻酔を維持する。およそ 100 m L / 時の L R S ( 乳酸リンガー溶液 ) を、手術中に末梢カテーテルを介して投与する。手術は指定の手術室で実施し、手術手順の全体にわたって無菌技術を実施する。 30

#### 【 0 1 4 1 】

アクセスポート ( V A P ) 配置

右背側胸郭上の領域を剃毛し、クロルヘキシジンスクラブ及び溶液で手術準備する。

#### 【 0 1 4 2 】

正中線開腹手術は、十二指腸を単離し、以下に列挙する説明に従ってカニューレを挿入し、背側胸郭に沿った部位で外面化した状態で実施する。次いで、外面化したカニューレを個々のアクセスポート ( V A P ) に取り付け、適切な非吸収性縫合糸を用いて皮下に移植 40  
する。ポート切開部を適切に閉じ、デッドスペースの除去と皮膚を吸収可能な縫合糸で確実に閉じる。開腹術の腹膜及び筋層には、中断したパターンで適切なサイズの吸収性縫合糸を施して併置する。皮下組織には吸収性の縫合糸を併置する。皮膚は吸収性の皮下縫合糸で閉じる。

#### 【 0 1 4 3 】

血管アクセスポート ( V A P ) を用いた十二指腸カニューレ

腹部上の領域を剃毛し、クロルヘキシジンスクラブ及び溶液で手術準備する。

#### 【 0 1 4 4 】

先端から 1 c m のところに取り付けられた 5 m m のダクロンディスク ( A c c e s s T e c h n o l o g i e s、シカゴ イリノイ ) を有するパーブバルブカテーテルを使用し 50

て、十二指腸にカニューレを挿入する。パーブバルブカニューレを移植前に洗い流し、確実にパーブバルブを解放し、適切に作動するようにする。十二指腸の位置を突き止め、カニューレ挿入のための部位を隔離する（すなわち、頭側十二指腸屈曲部から5～8cm遠位）。この部位で、4-0プロレン巾着縫合を粘膜表面に配置し、巾着縫合の中心の18g針を用いて腸を穿孔する。その後、針を取り外し、16gスタブアダプターで置き換えて、既存の挿入部位をさらに拡張する。その後、スタブアダプターを取り外し、ダクロンディスクが粘膜表面と面一になるまで、パーブバルブ先端を腸の欠損部に配置する。巾着縫合を閉じて所定の位置に固定することによって、先端を固定する。7～8個の断続的な4-0プロレン縫合を粘膜表面に利用して、ディスクを所定の位置に固定する。小さなループを形成し、カテーテル本体（ディスクからおよそ5～6cm）を、Weitzeltonネル法を利用して粘膜に固定する。

#### 【0145】

注記：Weitzeltonネル法は、カテーテル本体を腸に沿って配置し、遠位面を頭側十二指腸屈曲部の方に向けることによって達成される。4～6個の個々の5-0プロレン縫合をおよそ0.5cm離して配置し、「トンネル」を形成する。このトンネルは、縫合のそれぞれをカニューレの横の粘膜表面に付着させ、次にカニューレの自由端を他方の側の粘膜表面に付着させることによって形成され、これにより、縫合糸がカニューレの上面に位置することが保証される。個々の縫合糸を結ぶと、粘膜がカニューレ上に引っ張られ、「トンネル」を形成する。

#### 【0146】

Weitzeltonネル法を完了した後、動物の右側の肋骨よりおよそ1cm低い腹腔内に小さな（2～3mm）切開を形成し、トロカールを用いてカテーテルをポート部位に外面化した。右胸郭の背外側の側面に切開を形成し、ポケットを形成してポートを受け入れる。次いで、トロカールによってカニューレをポケットに移動させ、ポートに取り付ける。適切なサイズの非吸収性モノフィラメント縫合糸を用いて、ポートを下にある筋肉組織に固定し、筋肉、筋膜、及び皮膚を適切な方法で閉じる。ポートを生理食塩水で洗い流す。適切な吸収性モノフィラメント縫合糸を用いて、断続的なパターンで腹部を閉じる。適切な吸収性縫合糸を用いて、適切なパターンで筋膜を別個に閉じる。適切な縫合糸またはステーブルを用いて、適切な方法で皮膚を閉じる。麻酔の回復の間、正常な生理的機能への復帰に関して、動物をモニタリングする。

#### 【0147】

切開部位を最低でも14日間毎日検査する。抗生物質を必要に応じて投与する。動物は手術後、最低でも14日間ジャケットを着せない。

#### 【0148】

##### システム・メンテナンス

無菌技術を使用してポートにアクセスする。必要に応じてポート上の毛を切り取る。ヒューバー針を介してポートにアクセスする前に、少なくとも3回の、クロルヘキシジンスクラブ及び溶液の交互スクラブを適用する。投薬後に生理食塩水または滅菌水などの適切な洗浄溶液で、十二指腸のポートを洗い流す。

#### 【0149】

##### [実験]

##### 投与製剤の調製

投与溶液を調製するために使用する油は、市販の供給元から供給されるものを使用した。Capmul MCM (NF) は、カプリル酸/カプリン酸のモノ/ジグリセリドの混合物であり、ABITEC Corporation、ジェーンズビル、ウィスコンシンから取得した。Miglyol 812 N は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドの混合物であり、Cremer Oleo Division、イートンタウン、ニュージャージーから取得した。Labrafil M2125 CS (NF) は、化学的にリノレオイルポリオキシル-6グリセリドNFであると定義されており、Gattefosse、SAINT-PIERRE Cedex、フランスから取得した。Pecceol は、化

10

20

30

40

50

学的にモノグリセリド モノオレイン酸グリセリルNFであると定義されており、Gattefosse、SAINT-PIERRE Cedex、フランスから取得した。Maison 35-1は、化学的にモノグリセリド モノリノール酸グリセリル(NF)であると定義され、Gattefosse、SAINT-PIERRE Cedex、フランスから取得した。Labrasol(NF)は、化学的にカプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドNFであると定義され、Gattefosse、SAINT-PIERRE Cedex、フランスから取得した。Labrafil M 1944 CSは、化学的にオレオイルポリオキシル-6グリセリド(NF)と定義されており、Gattefosse、SAINT-PIERRE Cedex、フランスから入手可能である。投与溶液はすべて、4箇所の分析天秤を用いて各製剤のすべての成分を秤量することによって調製し、それによって、それぞれの製剤に、10重量%の試験薬剤原薬、及び90重量%のその製剤に使用する油を含有させた。

10

## 【0150】

## 生物分析法

血漿中の親Mn(II)大環状環配位子構造を定量するために使用する生物分析法は、MS/MS検出によるHPLCを利用し、モノカチオン性[モノホルマトMn(ペンタアザ大環状分子)]+錯体の存在をモニタリングする。すべての生物分析試料の測定は、ABC法番号81201-MI-02としてABCで検証されたGaleraの生物分析法を利用して、ABC研究室において実施し、これは、Slomczynskaからの米国特許第8,444,856号に記載されている方法と同様であり、前記文献はその全体を参照として本明細書に援用する。

20

## 【0151】

## 合成

本明細書中に開示する化合物を合成するために使用するすべての試薬は、Sigma-Aldrichから購入し、特に断りのない限り、さらなる精製を行わずに使用した。すべての元素分析は、ノックスビル、テネシーのGalbraith Laboratories, Inc.によって実施し、報告した。

## 【0152】

GC4419、GC4401、GC4444、及びGC4403(以下に示す構造)などの親Mn(II)ペンタアザ大環状環ジクロロ錯体は、文献に記載の手順を用いて合成した。GC4403の場合、キラルR,R-ジアミノシクロヘキサンは出発物質として利用するが<sup>2</sup>、その一方で、GC4419の場合、GC4403の鏡像異性体であるキラルS,S-ジアミノシクロヘキサンを代わりに利用する<sup>3,4</sup>。GC4419の残りの合成は、GC4403について公表された方法<sup>2</sup>とすべての点で同一である。GC4401錯体の合成は、参考文献5において以前に報告されている。

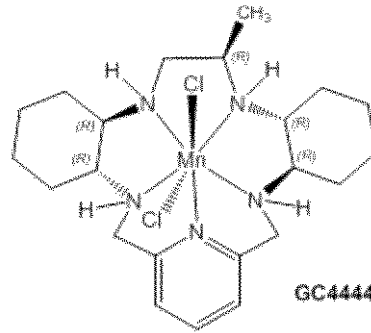
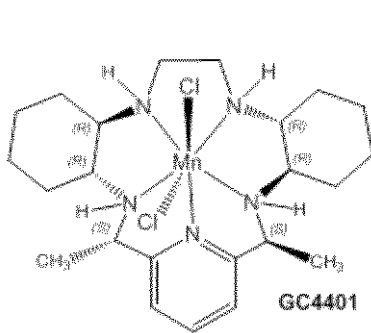
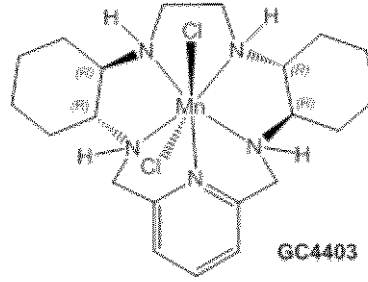
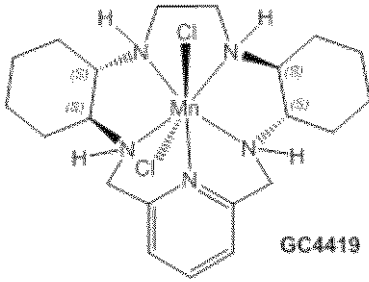
30

40

50



## 【化 18】



10

## 【0153】

20

炭素上に第5のキラル中心を生成する追加の11-R-メチル置換基を含有する(また、R,R-ジアミノシクロヘキサンから誘導される)GC4444の合成は、参考文献6において実施例5Cとしてその合成が公開された対応するキラルテトラアミンから行う。

## 【0154】

軸配位子誘導体の合成

同じ親Mn(II)ペンタアザ大環状環ジクロロ錯体(GC4419、GC4403、GC4444及びGC4401)を、一般的な合成スキームを用いる他の軸配位子結合誘導体の合成のための出発物質前駆体として使用し、そこにおいて、過剰の陰イオンの塩を用いてクロロ配位子を置換し、それにより新規化合物を生成する。

## 【0155】

30

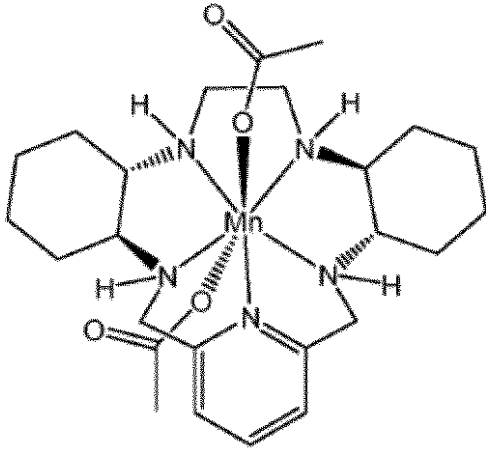
実施例2

マンガン(II)ビス-アセタト[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-エイコサヒドロ-11,7-ニトリロ-7H-ジベンゾ[b,h][1,4,7,10]テトラアザシクロヘプタデシン-N5,N13,N18,N21,N22]-, [ビスアセタト(GC4419)]の合成。GC4701

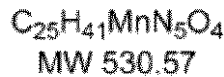
40

50

## 【化 19】



[ビス-アセタト (GC4419)]

**GC4701**

## 【0156】

500 mL 三角フラスコを用いて、5.3 g の GC4419 に 100 mL の脱イオン (「DI」) 水を添加し、混合物を 15 ~ 20 分間激しく攪拌し、次いで 5 分間超音波処理した。得られた薄い褐色の懸濁液を 10 ~ 20 μ のフリット漏斗で濾過した (約 0.3 g の固体物質が漏斗に残った)。得られた透明な溶液を、酢酸ナトリウム溶液 (約 429 mmol、100 mL の DI 水中 21 当量) 中に、流れとして一度に加えた。固体が分離せず、黄色がかった溶液をさらに 5 分間攪拌した。溶液を分液漏斗に移し、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を分離し、複合し、分液漏斗に戻した。ジクロロメタン溶液を酢酸ナトリウム水溶液 (32 g / 100 mL) で逆抽出 (2 × 50 mL) した。ジクロロメタン層を MgSO<sub>4</sub> (約 10 g) で 30 分間 (攪拌して) 乾燥させ、10 ~ 20 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて溶液を乾燥させた。溶液を乾燥状態にして得られた黄色の油状の固体に、メタノール (50 mL) を加えた。この溶液を再びロータリーエバポレーターで乾燥させて、薄い黄色の泡 / ガラスを得た。この物質を室温で 2 日間減圧乾燥した。

## 【0157】

単離した黄色がかった脆い物質 (4.11 g、GC4419 に基づく収率 75%) を HPLC で分析したところ、99.7% の純度を示し、元素分析結果は 0.98 重量% の残留塩素を示した。元素分析結果は、予想されるビス- (アセタト) 構造 C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O と一致している。分析計算値: C、53.00%、H、8.01%、N、12.36%、及び Mn、9.70%。分析実測値: C、53.10%、H、8.34%、Mn、9.86%、N、12.56%、及び Cl (合計八口ゲン含量として)、0.98 重量%。

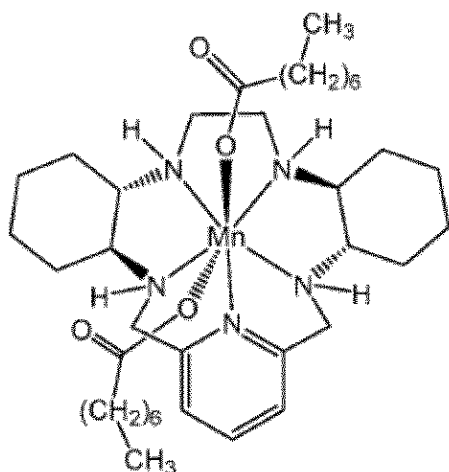
## 【0158】

## 実施例 3

マンガン (II) ビス-オクタノアト [(4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリコ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] - , [ビス-オクタノアト (GC4419)] の合成。

GC 4710

【化20】



10

[ビス-オクタノアト (GC 4419)]



20

GC 4710

【0159】

500 mLの三角フラスコを用いて、200 mLのDI水を10.2 gのGC 4419に添加し、15～20分間激しく攪拌し、次いで5分間超音波処理した。得られた黄褐色の懸濁液を、25～50 μmのフリット漏斗上のセライトの45×20 mm床（DI水で予め洗浄した）で濾過した。得られた透明な溶液を250 mLのオクタン酸ナトリウム（75 g、約450 mmol、1.1当量）の溶液に5分間かけてゆっくりと加えた。固体は分離せず、黄褐色の溶液をさらに5分間攪拌した。溶液を分液漏斗に移し、DCMで抽出した（2×100 mL）。有機層を分離し、複合し、MgSO<sub>4</sub>（10 g）で乾燥させ、濾過し、減圧下で乾燥させた。MeOH（75 mL）を使用して残留DCMを共蒸発させて、薄い黄色-黄褐色のゴムを得た。このゴムを真空下、40℃で19時間乾燥させた。出発物質GC 4419に基づいて73%の収率（10.8 g）で黄色がかった固体を単離した。この固体を元素分析（Galbraith Labs）に提出し、参考文献4に記載のクロマトグラフィー法を使用してHPLCによって分析した。

30

【0160】

HPLCは、99.5%の純度を示した（0.14%モノアミンGC 4520）。元素分析結果は、半水和物C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・0.5H<sub>2</sub>O、FW 734.93（無水）としての構造と一致している。分析計算値：C、63.05%、H、9.39%、N、9.94%、及びMn、7.79%。分析実測値：C、63.21%、H、9.80%、Mn、7.97%、N、9.63%、及びCl（合計ハロゲン含量として）、< 150 ppm。

40

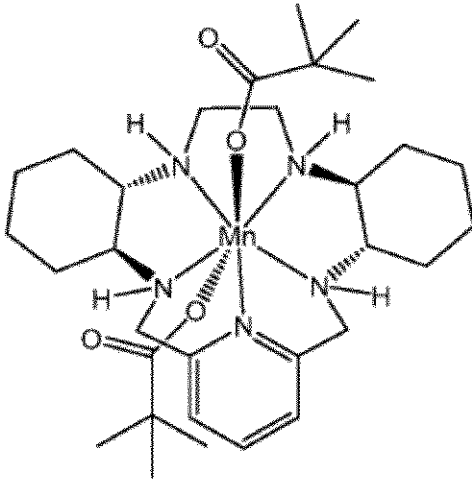
【0161】

実施例 4

マンガン（II）ビス-ピパロアト [(4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス-ピパロアト (GC 4419)] の合成。GC 4709

50

## 【化 2 1】



【ビス-ピバロアト (GC 4419)】



10

GC 4709

## 【0162】

ピバリン酸ナトリウム塩 (6.4 g) を 125 mL の三角フラスコに加え、50 mL の無水 EtOH に溶解した (約 40 に加温した) (溶液はほぼ無色であった)。一度、ピバリン酸ナトリウム溶液を冷却して室温に戻した後、30 mL の無水 EtOH に溶解した 5.3 g の GC 4419 を含む溶液 (溶液は黄褐色) を加えた。混合直後に NaCl の沈殿が観察された。薄い黄褐色の懸濁液を室温及びアルゴン下で 1 時間攪拌し、次いで冷蔵庫 (2 ~ 8 ) に一晩置いた。得られた薄い黄褐色の懸濁液を、風袋を除いた 10 ~ 20 μ のフリット漏斗を用いて濾過し (約 1.1 g の固体塩化ナトリウム塩が漏斗に残った)、ロータリーエバポレーターを用いて濾液から溶媒を除去した。ロータリーエバポレーターからの湿った残留物を真空中で 15 分間さらに乾燥させた。IPA (100 mL) を加え、混合物を 1 時間巡回させた後、一晩冷蔵庫に入れた。翌日、濾過した際に、1.28 g

20

30

## 【0163】

湿った固体にジクロロメタン (100 mL) を加えた。混合物はゲル様懸濁液になり、これを 37 で 1 時間攪拌しながら混合した。風袋を除いた 10 ~ 20 μ のフリット漏斗を用いて懸濁液を濾過し、1.7 g のさらなる白色固体を単離し、廃棄した。ロータリーエバポレーターを用いて濾液の溶媒を除去して黄褐色シロップを得た。黄褐色のシロップに MeOH (75 mL) を加え、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した後、黄褐色半固体を得た。この物質を真空中で 72 時間乾燥させて、黄褐色の固体として GC 4709 を取得し、これを元素分析に供した。HPLC は 99.5% の純度を示した。元素分析結果は、構造  $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{MnN}_5\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 、FW 614.73 (無水) と一致している。分析計算値: C、59.69%、H、8.73%、N、11.23%、及び Mn、8.81%。分析実測値: C、59.87%、H、8.44%、Mn、8.45%、N、10.88%、及び Cl (合計八口ゲン含量として)、約 0.08% (784 ppm)。

40

## 【0164】

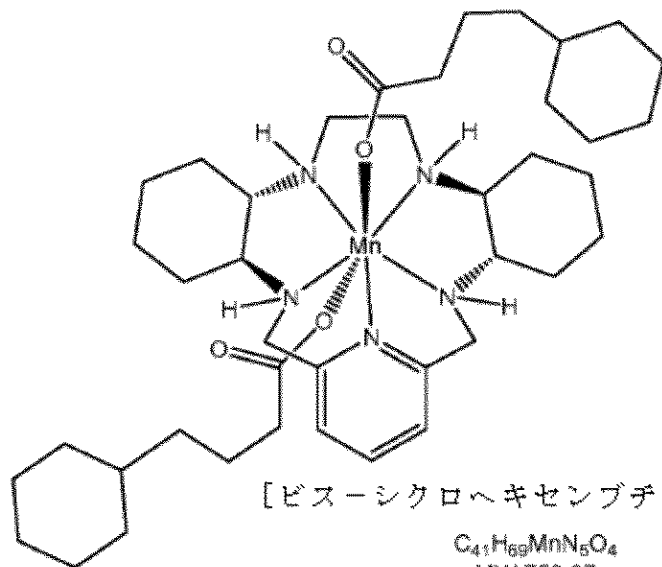
## 実施例 5

マンガン (II) ビス - シクロヘキサンプチラト [ (4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリコ - 7

50

H - ジベンゾ [ b , h ] [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラアザシクロ - ヘプタデシン - N 5 , N 1 3 , N 1 8 , N 2 1 , N 2 2 ] - , [ ビス - シクロヘキサンプチラト ( G C 4 4 1 9 ) ] の合成。 G C 4 7 0 7 。

【化 2 2】



【ビス-シクロヘキサンプチラト ( G C 4 4 1 9 )】



10

20

G C 4 7 0 7

【 0 1 6 5】

シクロヘキサン酪酸ナトリウム ( 5 . 7 7 g ) を 1 2 5 m L 三角フラスコに添加し、次いでこれを 5 0 m L の無水 E t O H に攪拌しながら 1 5 分かけて溶解させようと試みた。混合物がゲル状になり、5 0 m L のさらなる E t O H ( 無水 ) ( 合計 1 0 0 m L ) 加えた。この余分な溶媒は、加温 / 超音波処理 ( 約 4 0 ) で透明溶液を与えなかった。M e O H ( 1 0 m L ) を加え、1 5 分間攪拌 / 超音波処理すると透明な溶液が得られた。この溶液を、1 5 m L の無水 E t O H に溶解した 3 . 6 g の G C 4 4 1 9 を含有する溶液 ( 溶液は黄褐色であった ) に一度に加えた。精細な懸濁液が直ちに生じた。懸濁液を 1 5 分間攪拌し、次いで冷凍庫に 1 時間入れた。この時点で、懸濁液を 1 0 ~ 1 5 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、透明な黄褐色濾液をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。得られた固体を室温で一晩真空乾燥させた。翌朝、黄褐色の固体を 1 0 0 m L のジクロロメタン ( 「 D C M 」 ) 中で攪拌して、所望の生成物を溶解させ、その一方で過剰のシクロヘキサン酪酸ナトリウム塩を残した。このスラリーを濾過前に 3 時間攪拌した ( 1 0 ~ 1 5 μ のフリット漏斗を使用し、2 × 3 0 m L の D C M を使用して漏斗で洗浄した ) 。得られた黄色の濾液を、ロータリーエバポレーターを用いて蒸発させ、1 0 0 m L の M e O H を加えた。得られた黄色溶液を、ロータリーエバポレーターを用いて再度蒸発させ、残留物を室温で一晩真空下に置いた。翌日、黄褐色固体を単離した。物質をさらに分解し、真空中で一晩乾燥し、次いで瑪瑙乳鉢 / 乳棒を用いて粉碎した。

30

40

【 0 1 6 6】

単離した黄褐色固体 ( 5 . 4 g 、 G C 4 4 1 9 に基づく収率 9 6 % ) を H P L C で分析したところ、9 9 . 6 % の純度を示した。元素分析結果は、[ ビス - ( シクロヘキサンプチラト ) G C 4 4 1 9 ] : C 4 1 H 6 9 M n N 5 O 4 、 F W 7 5 0 . 9 7 ( 無水 ) と一致した。分析計算値 : C 、 6 5 . 5 8 % 、 H 、 9 . 2 6 % 、 N 、 9 . 3 3 % 、 及び M n 7 . 3 2 % 。分析実測値 : C 、 6 5 . 2 9 % 、 H 、 8 . 8 3 % 、 M n 、 6 . 9 5 % 、 N 、 9 . 4 2 % 、 及び 0 . 2 2 重量 % の C l ( 合計ハロゲン含量として ) 。

【 0 1 6 7】

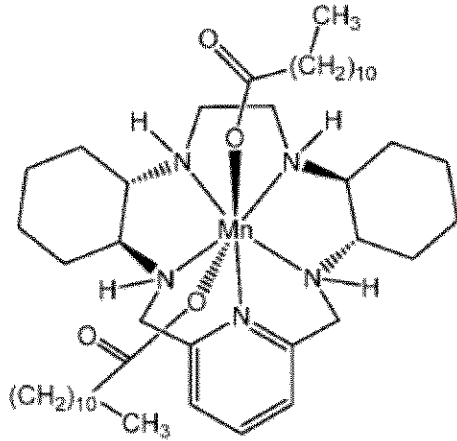
実施例 6

マンガン ( I I ) ビス - ドデカノアト [ ( 4 a S , 1 3 a S , 1 7 a S , 2 1 a S ) - 1

50

, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス - ドデカノアト (GC4419)] の合成。  
GC4708。

【化23】



[ビスドデカノアト (GC4419)]



GC4708

【0168】

ドデカン酸ナトリウム (6.17 g) を 500 mL の三角フラスコ中の 300 mL の無水 EtOH に添加した。得られた白色懸濁液をホットプレート上で加温 (約 50 ) しなが  
ら攪拌 (300 rpm) した。15 分後、懸濁液は実際にはいくらか増粘した。追加の 1  
00 mL の無水 EtOH を添加し、得られたスラリーを 10 分間超音波処理した。次いで  
、15 mL の DI 水を攪拌しながら添加し (約 96% EtOH とし)、混合物は 1 分以内  
に透明な溶液に変化した。この溶液に、無水 EtOH 30 mL に溶解した 3.6 g の GC  
4419 を添加した。得られた溶液は濁った薄い黄褐色であり、2 時間攪拌した後、ロー  
タリーエバポレーターに入れた。およそ半分の溶媒を除去し、体積が減少するにつれて固  
体材料が溶液から表出した。この時点で、固体及び溶媒の両方を 25 ~ 50 μ の濾過漏斗  
に移し、フラスコの EtOH (50 mL) によるすすぎとともに濾過した。次いで、薄い  
黄褐色の濾液を再びロータリーエバポレーターに入れた。さらに蒸発させると、薄い黄褐  
色の固体が得られ、これを室温で一晩真空中に置いた。翌日、約 4.7 g の黄褐色固体を  
単離した。DCM (100 mL) を加え、懸濁液を 1 時間攪拌し、次いで濾過して薄い黄  
色の濾液を得た。ロータリーエバポレーターを用いて DCM を除去すると、薄い黄褐色の  
泡が生じ、これをさらに真空下、室温で 48 時間乾燥させた。

【0169】

黄褐色の脆い固体 (2.9 g、収率 44%) を HPLC で分析したところ、96.8% の  
純度を示した。

【0170】

実施例 7

マンガン (II) ビス - フェニルアセタト [ (4aS, 13aS, 17aS, 21aS)  
- 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17  
a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジ  
ベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロ - ヘプタデシン - N5, N  
13, N18, N21, N22] -, [ビス - フェニルアセタト (GC4419)]

10

20

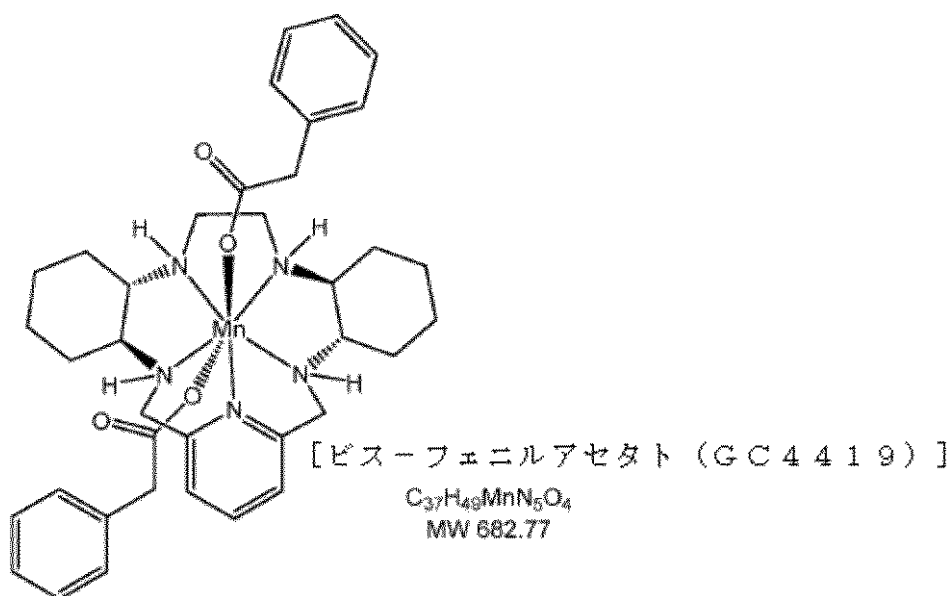
30

40

50

]の合成。GC 4718。

【化24】



10

GC 4718

20

【0171】

フェニル酢酸 (47.3 g) を DI 水 (1 L) に部分的に溶解し、固体 NaOH を用いて pH 7.6 に滴定し、続いて 0.5 M の NaOH 水溶液を滴加して pH を約 8.5 にした。フェニル酢酸ナトリウム溶液の最終体積は約 1 L であった。攪拌しながら GC 4419 を固形物 (3.5 g) としてフェニル酢酸溶液 400 mL に添加したところ、いくらかの固体が形成された。DCM (50 mL) を加え、水層を抽出した。この抽出をさらに 2 回繰り返し、3 つすべてのジクロロメタン抽出物をプールし (約 150 mL)、残りのフェニル酢酸溶液 (4 × 150 mL) で逆抽出した。薄い黄色の DCM 溶液を MgSO<sub>4</sub> 上で 30 分間 (攪拌しながら) 乾燥させ、10 ~ 20 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターで乾燥させた。得られた泡を 50 mL の MeOH に溶解し、再び乾燥させて痕跡量の DCM を除去した。黄色の泡状残留物を室温で一晩真空下に置いた。4.57 g (収率 93%) の薄い黄褐色 - 黄色の半結晶質固体を単離し、HPLC で分析したところ、99.6% の純度を示した。元素分析結果は、予想されるビス- (フェニルアセタト) 構造 C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> と一致している。分析計算値: C、65.09%、H、7.23%、N、10.26%、及び Mn、8.05%。分析実測値: C、65.17%、H、7.26%、Mn、7.67%、N、10.08%、及び Cl (合計八口ゲン含量として)、63 ppm。

30

【0172】

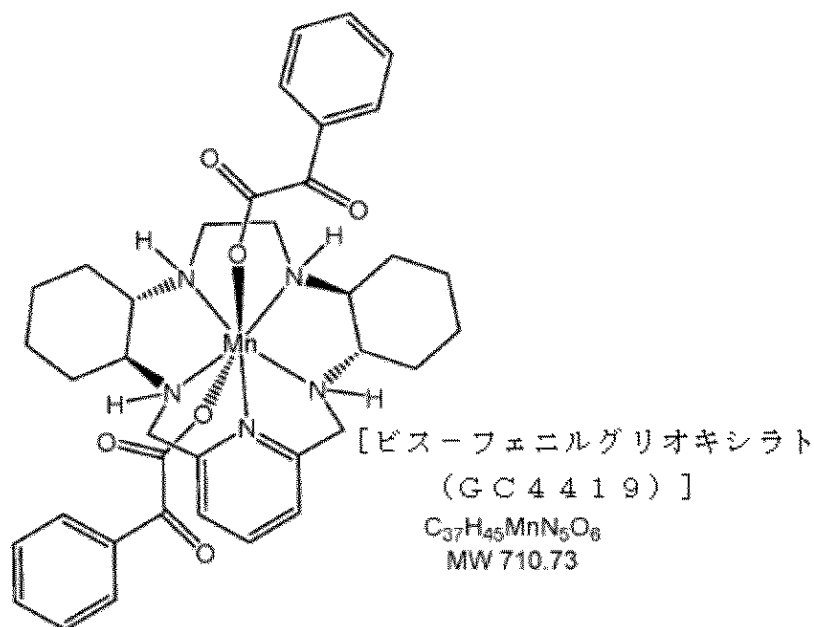
実施例 8

マンガン (II) ビス-フェニルグリオキサロト [(4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7 H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス-フェニルグリオキサロト (GC 4419)] の合成。GC 4719。

40

50

## 【化 2 5】



10

GC 4719

20

## 【0173】

フェニルグリオキシル酸 (12.4 g) を、500 mL 三角フラスコ中の 200 mL の DI 水に加えた。5 分間攪拌した後、透明で無色の溶液が得られた。これをペレットとして 3.2 g の NaOH で処理し、混合物を激しく攪拌した。すべての NaOH が溶解したときの pH を測定した。pH は 3.61 であり、5 重量% の NaOH 水溶液を用いて約 8.5 ~ 9 に調整した。

## 【0174】

75 mL の DI 水中の 5 g の GC 4419 の濁った溶液を、10 ~ 20 μ のフィルター漏斗で濾過し、フェニルグリオキシル酸ナトリウムの pH 調整水溶液 (約 110 mL) の約半量を一度に加えた。沈殿した白色物質をさらに 15 分間攪拌した後、100 mL の DCM を添加した。黄色の DCM 層が直ちに生じた。層を分離し、DCM 層を第二の半量のフェニルグリオキシル酸ナトリウム水溶液で抽出した。激しく振盪し、10 分間静置した後、DCM 層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。MeOH (50 mL) をロータリーエバポレーターフラスコに加え、黄色溶液をさらに蒸発させて残留 DCM を除去した。得られた固体を 30 °C で一晩真空乾燥させた。

30

## 【0175】

単離した薄い黄色の半結晶質固体 (7.1 g、GC 4419 からの収率 96%) を HPLC で分析したところ、99.3% の純度を示した。元素分析結果は以下を示した：C、62.05%、H、6.38%、Mn、7.73%、及び N、9.85%。分析実測値：C、62.50%、H、6.29%、Mn、7.73%、N、9.85%、及び合計八口ゲン含量として 55 ppm の Cl。

40

## 【0176】

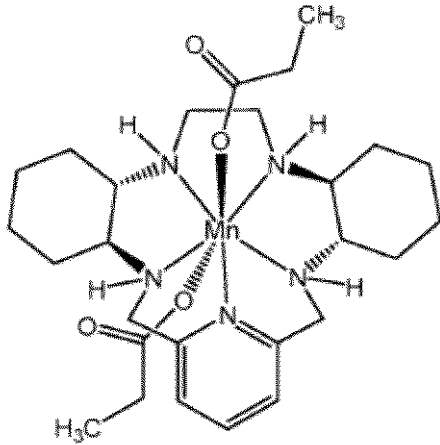
## 実施例 9

マンガン (II) ビス-プロピオナト [(4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザ - シクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス-プロピオナト (GC 4419)] の合成。GC 4711。

50



## 【化 2 6】



【ビス-プロピオナト (GC 4419)】



10

GC 4711

## 【0177】

GC 4419 (11.0 g) を 200 mL の DI 水を含む 500 mL 三角フラスコに加えた。混合物を 15 分間 ~ 20 分間激しく攪拌し、40 °C で 10 分間加温した。得られた薄い茶色がかった懸濁液を、10 ~ 20 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、透明で薄い黄褐色の溶液を得た。別のフラスコに、200 mL の DI 水中の 80 g のプロピオン酸ナトリウムの水溶液を調製した。500 mL 三角フラスコ中で、GC 4419 溶液及び 200 mL のプロピオン酸ナトリウム溶液を混合した。得られた黄褐色の溶液を 5 分間攪拌した。薄い黄褐色 - 黄色の溶液を 1 L の分液漏斗に移し、DCM (3 × 75 mL) で抽出した。得られた 3 つの DCM 層を合わせ、分液漏斗に移し戻し、得られた DCM 溶液をさらに水性プロピオン酸ナトリウム水溶液 (3 × 70 mL) で逆抽出した。DCM 層を MgSO<sub>4</sub> で 15 分間乾燥し (攪拌して)、20 ~ 50 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた (すなわち、泡)。メタノール (100 mL) を添加し、得られた溶液を、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させて残留 DCM を除去して、薄い黄褐色 - 黄色固体を得た。この物質を 30 °C で 20 時間真空乾燥させた。

20

30

## 【0178】

GC 4419 に基づいて収率 94% に相当する単離された黄色がかった固体 11.45 g が得られた。HPLC 分析結果は 99.6% の純度を示し、元素分析結果は、合計ハロゲン含量として表される 873 ppm の残留塩化物を示すにとどまり、また、[ビス-プロピオナト (GC 4419)] 構造と一致した。分析計算値：C、58.05%、H、8.12%、Mn、9.83%、N、12.54%。分析実測値：C、57.64%、H、8.05%、Mn、9.91%、N、12.51%、及び合計ハロゲン含量として 873 ppm の Cl。

40

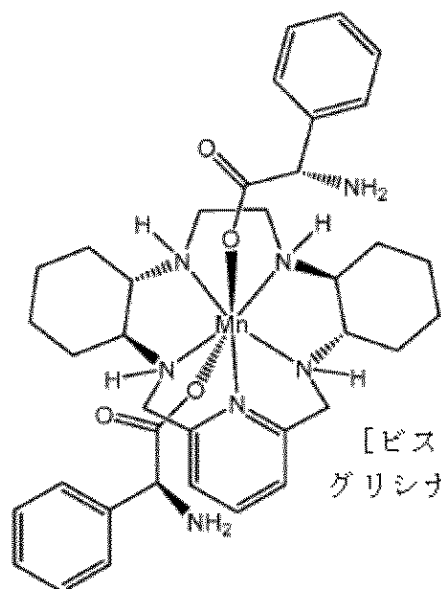
## 【0179】

## 実施例 10

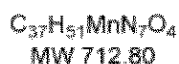
マンガン (II) ビス - L - フェニルグリシナト [ (4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7 H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロ - ヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22 ] - , [ビス - (L) - フェニルグリシナト (GC 4419)] の合成。GC 4702

50

## 【化 2 7】



[ビス-(L)-フェニル  
グリシナト (GC4419)]



10

GC4702

【0180】

20

GC4419 (1.5 g) を 100 mL の DI 水を含む 250 mL 三角フラスコに 15 分間攪拌しながら添加した。得られた薄い褐色の懸濁液を、20 ~ 50  $\mu$  のフリット漏斗を用いて濾過した。31.3 g の L-フェニルグリシンを 400 mL の DI 水に溶解した第二の三角フラスコに、8.3 g の NaOH をペレットとして加え、混合物を激しく攪拌した。すべての NaOH が溶解したときの pH を測定した。pH は 2.30 であり、5 重量 % の NaOH 水溶液を用いてこれを調整した (調整結果 pH = 9.6)。250 mL の三角フラスコ中で、GC4419 溶液とおよそ半量 (200 mL) のナトリウム L-フェニルグリシン溶液を混合した。得られた黄褐色の溶液を 5 分間攪拌した。薄い黄褐色 - 黄色の溶液を 1 L の分液漏斗に移し、DCM (3 x 50 mL) で抽出した。得られた 3 つの DCM 層を合わせ、分液漏斗に移し戻した。得られた DCM 溶液を、残りの水性 L-フェニルグリシナトリウム溶液 (4 x 50 mL) で逆抽出した。DCM 層を MgSO<sub>4</sub> で 15 分間乾燥し (攪拌して)、20 ~ 50  $\mu$  のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた。メタノール (50 mL) を加え、得られた溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させて残留 DCM を除去して薄い黄褐色 - 黄色固体を得た。この物質を 30 °C で 20 時間真空乾燥させた。5.42 g の単離された黄色がかった固体 (収率 74%) が得られた。HPLC による分析結果は、99.5% の純度を示した。元素分析結果は 188 ppm の残留塩化物を示した。元素分析結果は、1.5 水和物として予想される GC4702 構造と一致した:  $C_{37}H_{51}MnN_7O_4 \cdot 1.5H_2O$ 、分析計算値: C、60.07%、H、7.36%、Mn、7.43%、及び N、13.25%。分析実測値: C、60.20%、H、7.11%、Mn、7.72%、N、13.30%、及び合計ハロゲン含量として 188 ppm の Cl。

30

40

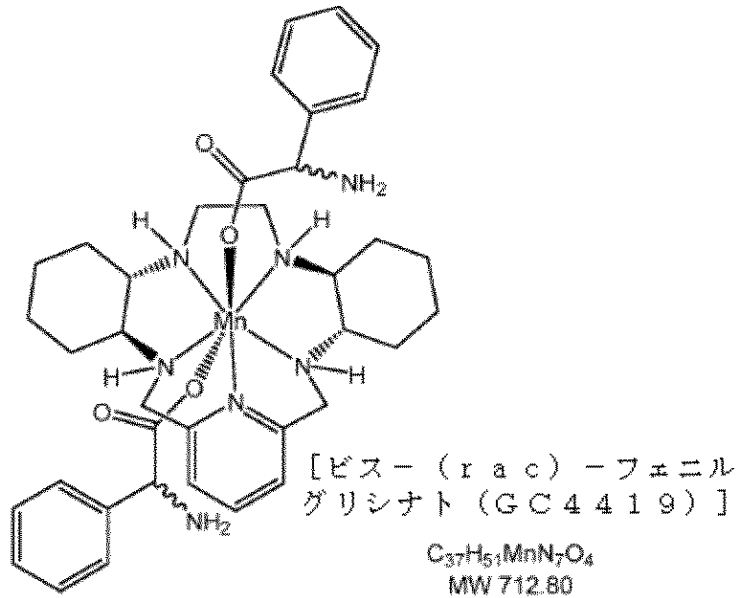
【0181】

実施例 11

マンガン (II) ビス - ラセミ - フェニルグリシナト [(4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] - , [ビス - (rac) - フェニルグリシナト (GC4419)] の合成。GC4720

50

## 【化 2 8】



10

G C 4 7 2 0

## 【 0 1 8 2】

G C 4 4 1 9 ( 1 0 . 0 g ) を、 5 0 0 m L の三角フラスコ中の 2 5 0 m L の D I 水に激しく攪拌しながら 1 5 ~ 2 0 分間添加した。得られた薄い褐色の懸濁液を 2 0 ~ 5 0 μ のフリット漏斗で濾過した。3 5 0 m L の D I 水中に 6 2 . 7 g の *r a c*-フェニルグリシンを含有する第二の三角フラスコに、 1 6 . 6 g の N a O H ( ベレットとほぼ等しい 2 つの部分) を加え、混合物を激しく攪拌した。すべての N a O H が溶解し、透明な溶液が得られたときに p H を測定した。p H は 1 2 . 3 と測定され、少量のラセミ-フェニルグリシン粉末をこれに添加することによって 9 に調整した。G C 4 4 1 9 溶液及び半量 ( 約 2 0 0 m L ) のラセミ-フェニルグリシン酸ナトリウム溶液 ( 約 1 0 5 m m o l ) を 5 0 0 m L の三角フラスコ中で混合した。得られた薄い褐色の溶液を 5 分間攪拌した。溶液を 1 L の分液漏斗に移し、 1 5 0 m L の D C M で抽出した。有機層を分離し、残りの水性ラセミ-フェニルグリシン酸ナトリウム ( 2 × 1 0 0 m L ) で逆抽出した。D C M 層を M g S O <sub>4</sub> で 1 5 分間乾燥させ ( 攪拌して)、 2 0 ~ 5 0 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた。メタノール ( 7 5 m L ) を添加し、得られた溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させて残留 D C M を除去して薄い黄褐色 - 黄色固体を得た。この物質を 3 0 °C で 2 0 時間真空乾燥させた。単離した黄色がかった物質 ( 5 . 4 2 g、収率 7 4 % ) を H P L C により分析したところ、 9 9 . 5 % の純度を示した。元素分析結果は、予想される G C 4 7 2 0 構造  $C_{37}H_{51}MnN_7O_4 \cdot 2H_2O$  に一致している。分析計算値：C、 6 2 . 3 5 %、H、 7 . 2 1 %、N、 1 3 . 7 6 %、及び M n、 7 . 7 1 %。分析実測値：C、 5 6 . 8 9 %、H、 7 . 0 2 %、M n、 7 . 6 8 %、N、 1 3 . 7 6 %、及び C l ( 合計ハロゲン含量として)、 0 . 2 0 %。

30

40

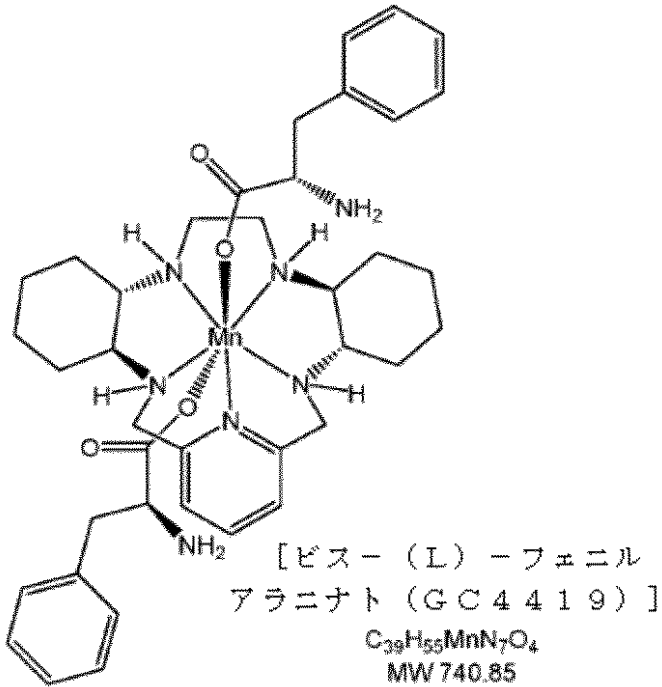
## 【 0 1 8 3】

## 実施例 1 2

マンガン ( I I ) ビス - L - フェニルアラニナト [ ( 4 a S , 1 3 a S , 1 7 a S , 2 1 a S ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 , 1 7 a , 1 8 , 1 9 , 2 0 , 2 1 , 2 1 a - エイコサヒドロ - 1 1 , 7 - ニトリロ - 7 H - ジベンゾ [ b , h ] [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラアザシクロ - ヘプタデシン - N 5 , N 1 3 , N 1 8 , N 2 1 , N 2 2 ] - , [ ビス - ( L ) - フェニルアラニナト ( G C 4 4 1 9 ) ] の合成。G C 4 7 0 4。

50

## 【化 2 9】



10

20

GC 4704

## 【0184】

GC 4419 (10.0 g) を 500 mL の三角フラスコ中の 200 mL の DI 水に激しく攪拌しながら加えた。得られた薄い褐色の懸濁液を、20 ~ 50 μ のフリット漏斗を用いて濾過した。これとは別に、(L)-フェニルアラニン (68.39 g) を 500 mL の三角フラスコ中の 200 mL の DI 水に加えた。固体 NaOH (16.6 g) をペレットとして用いて、フェニルアラニン懸濁液を処理し、混合物を激しく攪拌した。すべての NaOH が溶解したときの pH を測定した。pH は 11.1 であり、L-フェニルアラニンの添加により、pH = 10.24 に下げて調整した。GC 4419 溶液と半量 (約 100 mL) の L-フェニルアラニンナトリウム溶液を 500 mL の三角フラスコ中で攪拌しながら混合した。得られた黄褐色の溶液を 100 mL の DCM を加えた後、5 分間攪拌した。薄い黄褐色 - 黄色の二相性溶液を 1 L の分液漏斗に移し、有機層を除去し、水層を追加の 50 mL の DCM で抽出した。有機層を合わせ、分液漏斗に移し戻した。得られた DCM 溶液を、残りの水性プロピオン酸ナトリウム水溶液 (2 × 約 50 mL) で逆抽出した。DCM 層を MgSO<sub>4</sub> で 15 分間乾燥し (攪拌して)、20 ~ 50 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた (すなわち泡)。メタノール (50 mL) を加え、得られた溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させて残留 DCM を除去して薄い黄褐色 - 黄色固体を得た。この物質を 30 °C で 40 時間真空乾燥した。

30

## 【0185】

単離した黄褐色 - 黄色の非晶質粉末 (4.1 g、収率 55%) を HPLC で分析したところ、99.6% の純度を有することが示された。元素分析結果は、GC 4704 錯体の三水合物としての予想される構造 C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>MnN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O と一致し、以下の結果を示した：C、59.19%、H、7.22%、Mn、6.52%、N、12.09%、及び Cl、0.20%。

40

## 【0186】

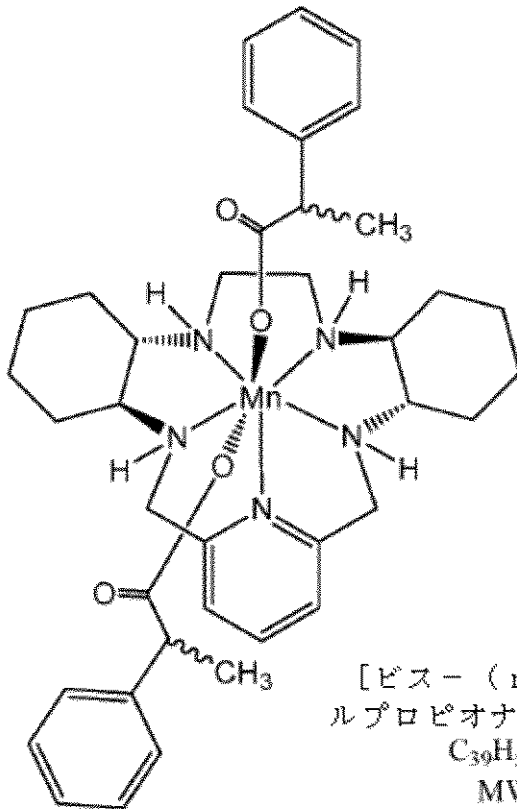
## 実施例 13

マンガン (II) ビス - ラセミ - 2 - フェニルプロピオナト [ (4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [ b, h ] [ 1, 4, 7, 10 ] テトラアザシクロヘプタデシ

50

- N 5 , N 1 3 , N 1 8 , N 2 1 , N 2 2 ] - , [ ビス - ( r a c ) - 2 - フェニルプロピオナト ( G C 4 4 1 9 ) ] の合成。 G C 4 7 0 5

【化 3 0】



10

20

G C 4 7 0 5

【 0 1 8 7】

27.5 g のラセミ - 2 - フェニルプロピオン酸を 200 mL の D I 水を含有する 500 mL 三角フラスコに加えた。5 分間攪拌した後、分散液が得られた。ペレットとして固体 NaOH (6.84 g) を用いてそれを処理し、混合物を激しく攪拌した。すべての NaOH が溶解したときの pH を測定した。NaOH の添加前、pH は 2.97 であり (分散液)、添加後、5 重量 % の NaOH 水溶液を用いて、pH 約 9 に調整し、わずかに濁った溶液を得た。激しく攪拌することにより、D I 水 350 mL 中に 10 g の G C 4 4 1 9 を含有するかすかに濁った溶液を調製した。2 - フェニルプロピオン酸溶液の pH 調整水溶液の 100 mL 部分を 1 分間かけてゆっくりと加えた。灰白色の半固体が沈殿し、混合物全体を D C M (100 mL) の存在下で 15 分間攪拌した。この期間の後、二相溶液を 500 mL の分液漏斗に移した。D C M (10 mL) を用いて三角フラスコをすすぎ、漏斗に加えた。有機層を分離し、上部の水層を追加のジクロロメタン (50 mL) で抽出した。黄褐色のジクロロメタン溶液を分液漏斗中で合わせ、第二の半量の r a c - フェニルプロピオン酸ナトリウム水溶液 (2 × 50 mL) で抽出した。激しく振盪し、各回 10 分間静置した後、D C M 層を M g S O 4 (20 g) で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。メタノール (75 mL) を加え、得られた溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させて残留 D C M を除去した。得られたゴム状材料を真空下、35 °C で一晩乾燥させた。

30

40

【 0 1 8 8】

単離したかすかなベージュ色の固体 (14.6 g、収率 95%) を H P L C で分析したところ、99.7% の純度を示した。元素分析結果は、G C 4 7 0 5、 $C_{39}H_{53}MnN_5O_4$  について予想されたものと一致している：C、65.74%、H、7.54%、Mn、7.57%、N、9.76%、及び Cl、60 ppm。

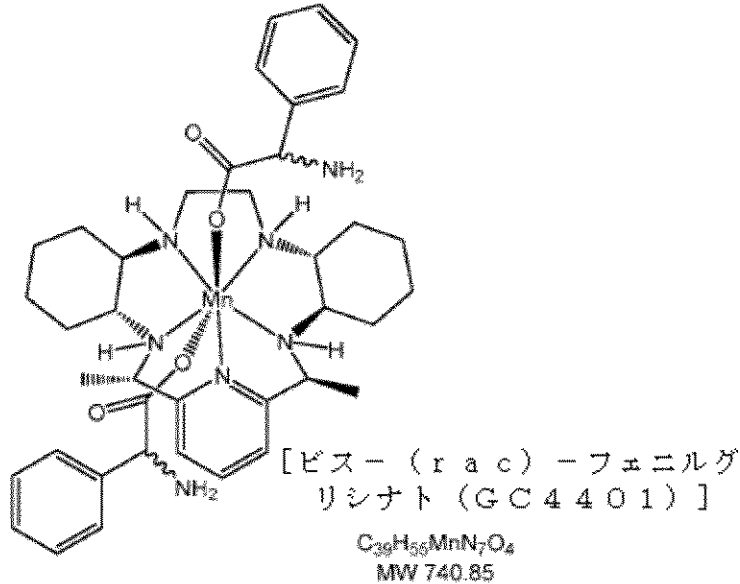
【 0 1 8 9】

50

## 実施例 14

マンガン ( I I ) ビス - ラセミ - フェニルグリシナト [ 2 S , 2 1 S - ジメチル ( 4 a R , 1 3 a R , 1 7 a R , 2 1 a R ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 , 1 7 a , 1 8 , 1 9 , 2 0 , 2 1 , 2 1 a - エイコサヒドロ - 1 1 , 7 - ニトリロ - 7 H - ジベンゾ [ b , h ] [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラアザシクロヘプタデシン - N 5 , N 1 3 , N 1 8 , N 2 1 , N 2 2 ] - , [ ビス - ( r a c ) - フェニルグリシナト ( G C 4 4 0 1 ) ] の合成。 G C 4 7 1 5 。

## 【化 3 1】



10

20

G C 4 7 1 5

## 【 0 1 9 0 】

G C 4 4 0 1 ( 5 g 、 9 . 7 8 m m o l ) を 、 1 2 5 m L の 三 角 フ ラ ス コ 中 の 5 0 m L の D I 水 に 加 え 、 激 し く 5 分 間 攪 拌 し て 、 非 常 に わ ず か に 濁 っ た 黄 色 が か っ た 溶 液 を 得 た 。 次 い で 、 こ の 溶 液 を 濾 過 し 、 濾 液 を 保 持 し た 。 第 二 の 三 角 フ ラ ス コ を 用 い て 、 ラ セ ミ - フェニルグリシン ( 3 0 g 、 1 9 8 . 5 m m o l ) を 2 0 0 m L の D I 水 に 加 え て 、 無 色 の 溶 液 を 得 た 。 ペ レ ッ ト と し て 7 . 9 g の N a O H を 用 い て こ の 溶 液 を 処 理 し 、 混 合 物 を 激 し く 攪 拌 し た 。 す べ て の N a O H が 溶 解 し た 後 に p H を 測 定 し た と こ ろ 、 1 1 . 2 で あ っ た 。 わ ず か に 濁 っ た 溶 液 を 濾 過 し た ( 2 0 ~ 5 0 μ ) 。 2 5 0 m L の 三 角 フ ラ ス コ 中 で 、 G C 4 4 0 1 溶 液 及 び 半 量 ( 1 0 0 m L ) の フェニルグリシン酸ナトリウム溶液 ( 約 1 0 5 m m o l / 1 0 当 量 ) を 1 つ の 流 れ で 混 合 し た 。 固 体 が 分 離 せ ず 、 得 ら れ た 黄 色 - 黄 褐 色 溶 液 を さ ら に 1 5 分 間 攪 拌 し 、 次 い で 2 5 0 m L の 分 液 漏 斗 に 移 し 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン ( 5 0 m L 、 約 1 ~ 2 分 間 の 振 盪 時 間 ) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 分 液 漏 斗 に 移 し 戻 し た 。 こ の ジ ク ロ ロ メ タ ン 溶 液 を 残 り の フェニルグリシン酸ナトリウム水溶液で逆抽出した ( 毎 回 1 ~ 2 分 間 振 盪 ) 。 ジ ク ロ ロ メ タ ン 層 を M g S O 4 で 1 5 分 間 乾 燥 さ せ 、 2 0 ~ 5 0 μ の フ リ ッ ト 漏 斗 を 用 い て 濾 過 し 、 ロ ー タ リ ー エ バ ポ レ ー タ ー を 用 い て 乾 燥 さ せ た ( す な わ ち 、 泡 ) 。 次 い で 、 メ タ ノ ール ( 5 0 m L ) を 黄 色 固 体 に 加 え 、 溶 液 を 乾 燥 さ せ て 残 留 ジ ク ロ ロ メ タ ン を 共 蒸 発 さ せ て 、 薄 い 黄 色 固 体 を 得 た 。 こ の 物 質 を 3 0 ° C で 2 4 時 間 真 空 乾 燥 さ せ た 。 単 離 し た 黄 色 が か っ た 固 体 ( 6 . 5 g 、 G C 4 4 0 1 に 基 づ く 収 率 9 0 % ) を H P L C で 分 析 し た と こ ろ 、 9 9 . 5 % の 純 度 を 示 し た 。 元 素 分 析 結 果 は 、 予 想 さ れ る G C 4 7 1 5 の 構 造  $C_{39}H_{55}MnN_7O_4 \cdot H_2O$  に 一 致 し て い る 。 分 析 計 算 値 : C 、 6 3 . 2 3 % 、 H 、 7 . 4 8 % 、 N 、 1 3 . 2 3 % 、 及 び M n 、 7 . 4 2 % 。 分 析 実 測 値 : C 、 6 0 . 6 8 % 、 H 、 7 . 3 1 % 、 M n 、 7 . 0 6 % 、 N 、 1 2 . 6 8 % 、 及 び 塩 素 ( 合 計 ハ ロ ゲ ン 含 量 と し て ) 9 7 4 p p m 。

30

40

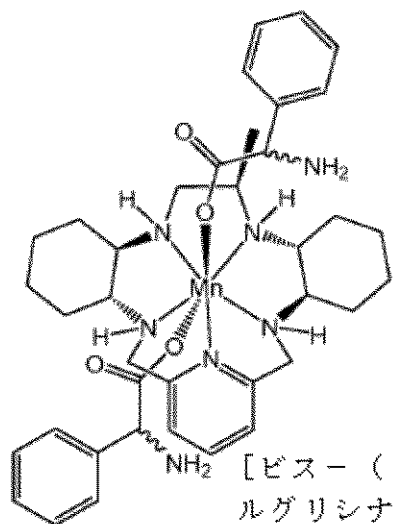
## 【 0 1 9 1 】

50

## 実施例 15

マンガン ( I I ) ビス - ラセミ - フェニルグリシナト [ 6 R - メチル ( 4 a R , 1 3 a R , 1 7 a R , 2 1 a R ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 , 1 7 a , 1 8 , 1 9 , 2 0 , 2 1 , 2 1 a - エイコサヒドロ - 1 1 , 7 - ニトリロ - 7 H - ジベンゾ [ b , h ] [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラアザシクロヘプタデシン - N 5 , N 1 3 , N 1 8 , N 2 1 , N 2 2 ] - , [ ビス ( r a c ) 2 - フェニルグリシナト ( G C 4 4 4 4 ) ] の合成。 G C 4 7 1 6 。

【化 3 2】



【ビス - ( r a c ) - 2 - フェニルグリシナト ( G C 4 4 4 4 )】

$C_{38}H_{53}MnN_7O_4$   
MW 726.83

10

20

G C 4 7 1 6

【 0 1 9 2】

G C 4 4 4 4 ( 1 g , 2 m m o l ) を、 1 2 5 m L の三角フラスコ中の 4 0 m L の D I 水に加え、激しく 5 分間攪拌して、薄い黄色の溶液を得た。第二の 2 5 0 m L 三角フラスコ中で、 1 0 0 m L の D I 水にラセミ - フェニルグリシン ( 6 g , 4 0 m m o l ) を加えて無色溶液を得た。溶液を N a O H ペレット ( 1 . 6 g ) で処理し、混合物を激しく攪拌した。すべての N a O H が溶解したときに p H を測定し、 1 2 であることが判明した。

30

【 0 1 9 3】

2 5 0 m L の三角フラスコ中で、 G C 4 4 4 4 溶液と半量 ( 5 0 m L ) のフェニルグリシン酸ナトリウム溶液 ( 約 2 0 m m o l / 1 0 当量 ) を混合した。得られた黄色 - 黄褐色の溶液をジクロロメタン ( 5 0 m L ) の存在下で 1 5 分間激しく攪拌し、次いで 2 5 0 m L の分液漏斗に移した。有機層を分離し、分液漏斗に移し戻した。ジクロロメタン溶液を残りのフェニルグリシン酸ナトリウム水溶液で抽出した ( 毎回 1 ~ 2 分間振盪 ) 。ジクロロメタン層を M g S O 4 で 1 5 分間乾燥させ、 2 0 ~ 5 0 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターで乾燥させた。メタノール ( 2 5 m L ) を残留油状固体に添加して、淡黄褐色 - 黄色の溶液を得て、これをロータリーエバポレーターで乾燥させて黄色がかった固体を得た。この物質を真空下、 3 5 ° C で 2 4 時間乾燥させた。元素分析結果は、予想される G C 4 7 1 6 構造  $C_{38}H_{53}MnN_7O_4 \cdot H_2O$  と一致している。元素分析計算値： C、 6 2 . 8 0 %、 H、 7 . 3 5 %、 N、 1 3 . 4 9 %。分析実測値： C、 6 1 . 1 4 %、 H、 7 . 4 4 %、 N、 1 3 . 0 8 。

40

【 0 1 9 4】

6 . 5 g の黄色粉末が単離され、出発物質の G C 4 4 4 4 に基づいて 9 0 % の収率が得られた。この物質を H P L C で分析したところ、純度は 9 9 % であった。

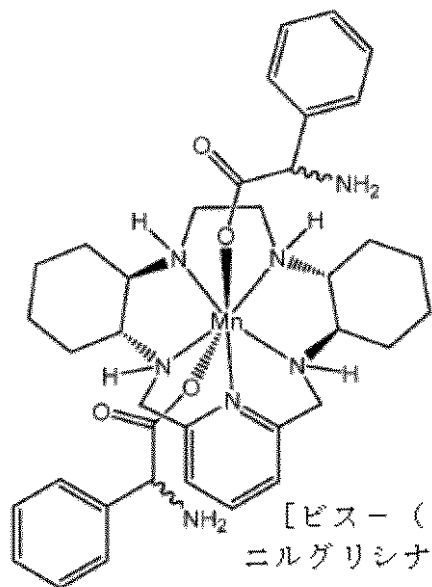
【 0 1 9 5】

50

## 実施例 16

マンガン (II) ビス - ラセミ - フェニルグリシナト [ ( 4 a R , 1 3 a R , 1 7 a R , 2 1 a R ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 1 3 a , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 , 1 7 a , 1 8 , 1 9 , 2 0 , 2 1 , 2 1 a - エイコサヒドロ - 1 1 , 7 - ニトリロ - 7 H - ジベンゾ [ b , h ] [ 1 , 4 , 7 , 1 0 ] テトラアザシクロヘプタデシン - N 5 , N 1 3 , N 1 8 , N 2 1 , N 2 2 ] - , [ ビス - ( r a c ) - 2 - フェニルグリシナト ( G C 4 4 0 3 ) ] の合成。 G C 4 7 1 7 。

【化 3 3】



【ビス - ( r a c ) - 2 - フェ  
ニルグリシナト ( G C 4 4 0 3 )】

$C_{37}H_{51}MnN_7O_4$   
MW 712.80

10

20

G C 4 7 1 7

【 0 1 9 6】

G C 4 4 0 3 ( 3 g , 6 . 2 m m o l ) を 1 2 5 m L 三角フラスコ中の 7 5 m L の D I 水に添加し、15 ~ 20 分間激しく攪拌して薄い橙色の溶液を得た。これとは別に 2 5 0 m L の三角フラスコ中で、18 . 7 6 g ( 1 2 4 m m o l ) のラセミ - フェニルグリシンを 1 2 5 m L の D I 水に激しく攪拌しながら加えた。この溶液に 4 . 9 g の固体 N a O H を加えた。10 分間激しく攪拌すると、無色の溶液が得られ、p H は 1 2 と測定された。5 0 0 m L の三角フラスコ中で、G C 4 4 0 3 溶液と 7 5 m L のラセミ - フェニルグリシン酸ナトリウム溶液を混合した。薄い褐色の溶液をさらに 5 分間攪拌した。溶液を 2 5 0 m L の分液漏斗に移し、ジクロロメタン ( 7 5 m L 、 約 1 ~ 2 分間振盪 ) で抽出した。有機層を分離し、残りの水性ラセミ - フェニルグリシン酸ナトリウムで逆抽出した。ジクロロメタン層を M g S O 4 で 1 5 分間乾燥させ、20 ~ 5 0 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた ( すなわち、ゴム ) 。メタノール ( 2 5 m L ) を使用して残留ジクロロメタンを共蒸発させて薄い橙色の固体を得た。この物質を真空下、37 °C で 2 0 時間乾燥させた。5 . 4 2 g の黄色がかった固体物質を単離し、G C 4 4 0 3 に基づいて 1 0 0 % の収率を得た。H P L C によるこの物質の分析結果は、9 9 . 5 % の純度を示した。元素分析結果は、予想される G C 4 7 1 7 の構造  $C_{37}H_{51}MnN_7O_4 \cdot H_2O$  と一致している。分析計算値：C、6 2 . 3 5 % 、 H 、 7 . 2 1 % 、 N 、 1 3 . 7 6 % 、 及び M n 、 7 . 7 1 % 。分析実測値：C、6 0 . 7 2 % 、 H 、 7 . 2 6 % 、 M n 、 7 . 4 4 % 、 N 、 1 3 . 3 4 % 、 及び塩素 ( 合計ハロゲン含量として ) 、 3 6 4 p p m 。

30

40

【 0 1 9 7】

## 実施例 17

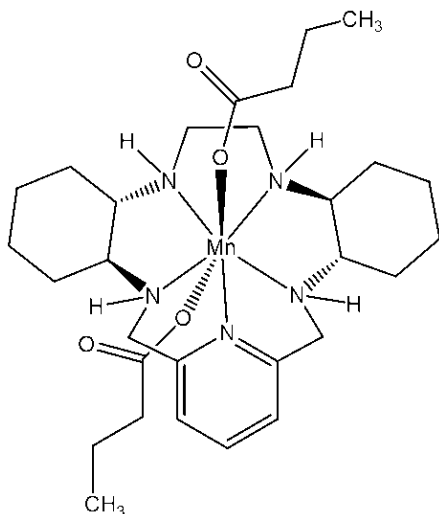
マンガン (II) ビス - n - プチラト [ ( 4 a S , 1 3 a S , 1 7 a S , 2 1 a S ) - 1

50



, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス - n - ブチラト (GC4419)] の合成。GC4713。

【化34】



10

20

GC4713

【0198】

GC4419 (5.0 g、10.34 mmol) を、100 mL の DI 水を含む 500 mL の三角フラスコに添加した。混合物を 15 ~ 20 分間激しく攪拌し、次いで 10 分間超音波処理 / 加温し (ヒートガンを用いて)、黄褐色の濁った溶液を得た後、濾過して痕跡量の不溶物を除去して透明な溶液を得た。別に、酪酸ナトリウム (92 g、0.835 mol) を 500 mL の三角フラスコ中の 200 mL の DI 水に溶解した。GC4419 溶液を含むフラスコに 100 mL の酪酸ナトリウム溶液を添加した。この黄褐色溶液をさらに 5 分間攪拌し、次いで 500 mL の分液漏斗に移し、DCM (75 mL) で抽出した。有機層を分液漏斗に移し戻し、残りの酪酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で逆抽出した。DCM 層を MgSO<sub>4</sub> で 15 分間乾燥し (攪拌して)、20 ~ 50 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた (すなわち、泡)。メタノール (50 mL) を用いて固体を溶解させ、次いでその溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させて薄い黄色油状物を得た。この物質を真空中、30 °C で 48 時間さらに乾燥させて、黄褐色固体 (4.5 g、出発物質の GC4419 に基づいて収率 76%) を得た。HPLC 分析結果は 99.6 面積% の純度を示した。元素分析結果は、予想される GC4713 の構造 C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> と一致している。分析計算値: C、59.37%、H、8.42%、N、11.94%、及び Mn、9.36%。分析実測値: C、59.32%、H、8.55%、Mn、8.80%、N、11.94%、及び塩素 (合計八口ゲン含量として)、546 ppm。

30

40

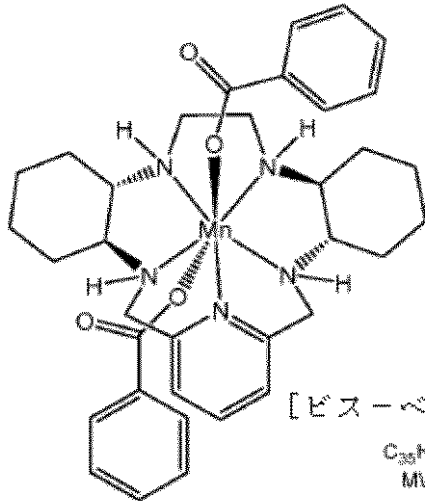
【0199】

実施例 18

マンガン (II) ビス - ベンゾアト [ (4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス - ベンゾアト (GC4419)] の合成: GC4712。

50

## 【化 3 5】



【ビス-ベンゾアト (GC 4419)】

$C_{35}H_{45}MnN_5O_4$   
MW 654.71

10

GC 4712

## 【0200】

200 mLのDI水を含有する500 mL三角フラスコに、10 gのGC 4419を激しく攪拌しながら添加した。得られた透明で薄い黄褐色の溶液を濾過して微量の不溶物を除去し、次いでこの溶液を100 mLの安息香酸ナトリウム水溶液(66 g)(約458 mmol、11当量)に5分間かけてゆっくりと加えた。添加の終わりにかけて、ゼラチン状の白色固体が分離した。ジクロロメタン(100 mL)を、激しく攪拌しながら混合物に添加し、すべての固体材料を溶解した。次いで、得られた二相混合物を分液漏斗に移した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>(10 g)で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で減圧下、乾燥させた。残留油状固体を含有するメタノールをフラスコに添加し、その溶液をロータリーエバポレーターで乾燥させて薄い黄色固体を得た。この物質を30で40時間真空乾燥した。7.8 gの薄い黄色-黄褐色の固体(GC 4419に基づいて57%の収率)を得て、これをHPLCで分析したところ、純度は99.6%であった。元素分析結果は、予想されるGC 4712の構造C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oと一致している。分析計算値：C、63.34%、H、6.99%、N、10.55%、Mn、8.28%。分析実測値：C、63.07%、H、7.38%、N、10.54%、Mn、8.16%、及び痕跡量のCl(211 ppm)。

20

30

## 【0201】

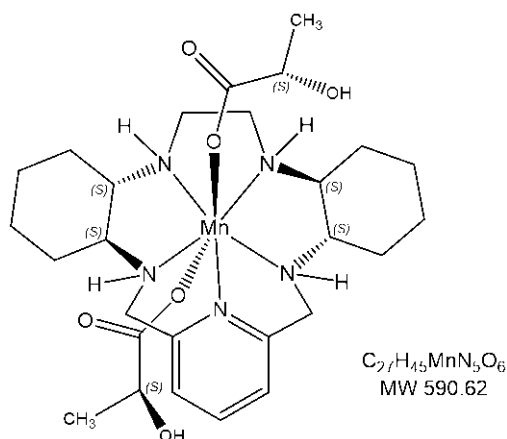
## 実施例19

マンガン(II)ビス-L-ラクタト[(4aS, 13aS, 17aS, 21aS)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a-エイコサヒドロ-11, 7-ニトリロ-7H-ジベンゾ[b, h][1, 4, 7, 10]テトラアザシクロヘプタデシン-N5, N13, N18, N21, N22]-, [ビス-L-ラクタト(GC 4419)]の合成：GC 4714。

40

50

## 【化 3 6】



10

GC 4714

## 【0202】

100 mL の DI 水を含む 500 mL 三角フラスコに、5 g (10.34 mmol) の GC 4419 を激しく攪拌しながら添加した。得られた透明で薄い黄褐色の溶液を濾過して痕跡レベルの不溶物を除去し、次いでこの溶液に 125 mL の L-乳酸ナトリウム水溶液 (23.4 g) を 5 分間かけてゆっくりと加えた。得られた黄褐色の溶液をさらに 5 分間攪拌した。次いで 500 mL の分液漏斗に移し、DCM (75 mL) で抽出した。有機層を分液漏斗に移し戻し、残りの水性 (L) - 乳酸ナトリウム (125 mL) で逆抽出した。ジクロロメタン層を MgSO<sub>4</sub> で 15 分間乾燥し (攪拌して)、20 ~ 50 μ のフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させ (すなわち、泡)、溶媒を除去した。次いで、メタノール (50 mL) をフラスコに加え、ロータリーエバポレーターを用いて残留 DCM を共蒸発させて黄褐色のシロップを得た。この物質をさらに 30 °C で 48 時間、真空乾燥して黄褐色固体を得た。

20

## 【0203】

単離した非晶質固体を HPLC で分析したところ、99.7% の純度を示した。元素分析結果は、予想される GC 4714 構造  $C_{27}H_{45}MnN_5O_6 \cdot H_2O$  と一致している。元素分析計算値：C、53.28%、H、7.78%、N、11.51%、Mn、9.03%。分析実測値：C、53.12%、H、7.77%、N、11.91%、Mn、9.06%、及び Cl (0.87%)。

30

## 【0204】

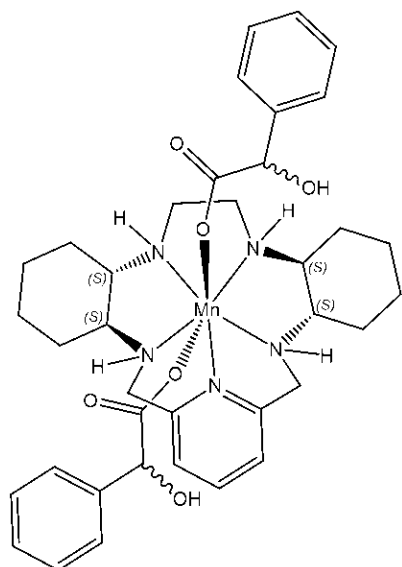
## 実施例 20

マンガン (II) ビス - rac - マンデラト [(4aS, 13aS, 17aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] - , [ビス - rac - マンデラト (GC 4419)] の合成：GC 4706。

40

50

## 【化 3 7】



10

分子量 714.77

GC 4706

## 【0205】

500 mL 三角フラスコに 200 mL の D I 水及び 12.4 g の rac - マンデル酸を添加した。この混合物を 5 分間攪拌した後、透明で無色の溶液が得られた。3.2 g の NaOH をペレットとして用いてこれを処理し、混合物を激しく攪拌した。すべての NaOH が溶解したときの pH を測定した。pH は 3.61 であり、5 重量 % の NaOH 水溶液を用いて低アルカリ性に調整した（結果として pH = 9.67）。100 mL の D I 水中の 5 g の GC 4419 の濁った溶液を濾過し（20 ~ 50 μ）、pH 調整した 1/2 量のナトリウム塩水溶液に一度に添加した。沈殿した白色粘着性物質をさらに 5 分間攪拌し、冷蔵庫に 2 ~ 8 で一晩置いた。翌朝、懸濁液を 250 mL の分液漏斗に移し、100 mL のジクロロメタンを使用して三角フラスコをすすぎ、懸濁液とジクロロメタン洗浄液とを分液漏斗で混合した。ジクロロメタン層はすぐに薄い黄褐色 - 黄色に変化した。層を分離し、ジクロロメタン層を第二の半量のマンデル酸ナトリウム水溶液で抽出した。激しく振盪し、10 分間静置した後、ジクロロメタン層を MgSO<sub>4</sub>（10 g）で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。メタノール（50 mL）を加え、黄色溶液を蒸発させて、ロータリーエバポレーターによって残余のジクロロメタンを共蒸留した。得られた泡を 30 で一晩真空乾燥した。単離した灰白色の粉末（6.7 g、収率 91%）を HPLC で分析したところ、99.5% の純度を示した。

20

30

## 【0206】

元素分析は予想される GC 4706 の構造と一致し、以下の結果を示した：C、61.64%、H、7.04%、Mn、7.16%、N、9.30%、及び Cl、66 ppm（0.0066%）。1/3 水和種からのデルタ（ ）値：C、0.52%、H、0.04%、Mn、0.07%、N、0.08%、及び Cl 0%。

40

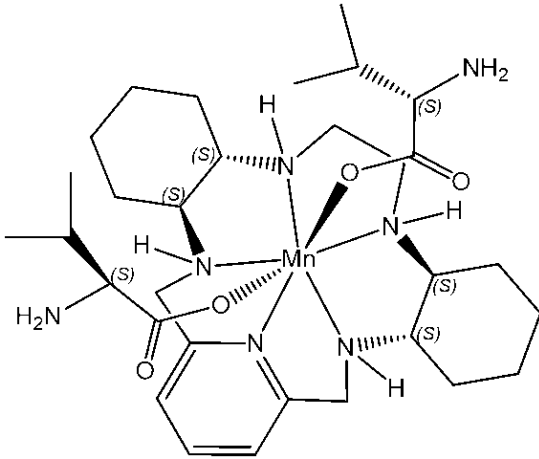
## 【0207】

## 実施例 21

マンガン（II）ビス - L - パリナト [（4aS, 13aS, 17aS, 21aS） - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロ - ヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] - , [ビス - （L） - パリナト（GC 4419）] の合成：GC 4746。

50

## 【化 3 8】



10

C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>MnN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>

分子量 = 644.76

GC 4746

## 【0208】

GC 4419 (3.0 g、6.2 mmol) を、100 mL の DI 水を含有する 250 mL の三角フラスコに添加した。混合物を 15 ~ 20 分間激しく攪拌して、薄い褐色の溶液を得た。別のフラスコに、58.6 g の L-(+)-バリン (0.5 mol) と NaOH (20 g、0.5 mol) を 200 mL の DI 水中に含有する水溶液を調製した。この溶液の pH は 11.7 として記録された。500 mL の三角フラスコに、GC 4419 溶液と半量のバリン酸ナトリウム溶液とを混合した。得られた溶液をさらに 5 分間攪拌し、0.5 L の分液漏斗に移し、100 mL のジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、分液漏斗に移し戻し、残りのバリン酸ナトリウム水溶液で逆抽出した。ジクロロメタン層を分離し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。メタノール (50 mL) を用いて残留ジクロロメタンを共蒸発させ、薄茶色の固体を得た。この物質を 40 °C で 20 時間、真空乾燥した。

20

## 【0209】

GC 4419 に基づくと収率 83% に相当する単離した薄灰色の固体 3.4 g が得られた。HPLC 分析結果は 99.6% の純度を示し、元素分析結果は合計ハロゲン含量として表される 0.67% の残留塩化物を示し、これは GC 4746 · 0.5 H<sub>2</sub>O の構造と一致している。分析計算値：C、56.87%、H、8.77%、Mn、8.39%、及び N、14.97%。分析実測値：C、57.22%、H、8.70%、Mn、7.88%、N、14.12%、及び合計ハロゲン含量として 0.67% の Cl。

30

## 【0210】

## 実施例 22

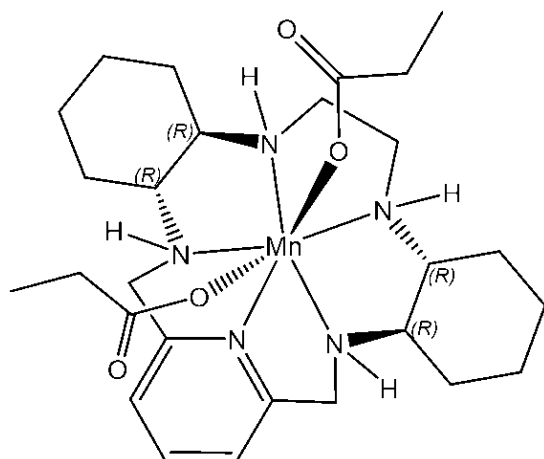
マンガン (II) ビス - プロピオナト [6R - メチル (4aR, 13aR, 17aR, 21aR) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22] -, [ビス - プロピオナト (GC 4444)] の合成：GC 4747。

40

50



## 【化 4 0】



C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>MnN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

分子量 = 558.63

GC 4748

## 【0214】

GC 4403 (3.0 g、6.2 mmol) を、75 mL の DI 水を含む 250 mL 三角フラスコに添加した。混合物を 15 ~ 20 分間激しく攪拌して、薄い褐色の溶液を得た。別のフラスコに、75 mL の DI 水中に 23.8 g のプロピオン酸ナトリウムを含む水溶液を調製した。500 mL の三角フラスコ中で、GC 4403 溶液と 40 mL のプロピオン酸ナトリウム溶液とを混合した。得られた溶液をさらに 5 分間攪拌し、0.5 L の分液漏斗に移し、50 mL のジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、分液漏斗に移し戻し、残りの水性プロピオン酸ナトリウム (35 mL) で逆抽出した。ジクロロメタン層を分離し、ロータリーエポレーターを用いて溶媒を除去した。メタノール (25 mL) を用いて残留ジクロロメタンを共蒸発させ、薄茶色の固体を得た。この物質を週末にかけて 40 で真空乾燥した。

## 【0215】

GC 4403 に基づくと収率 78% に相当する 2.7 g の単離した薄い褐色の固体が得られた。HPLC 分析結果は 97.3% の純度 (1.2% モノアミン GC 4520) を示し、元素分析結果は合計ハロゲン含量として表される 0.356% の残留塩化物を示し、これは GC 4748 の構造と一致している。分析計算値：C、58.05%、H、8.12%、Mn、9.83%、及び N、12.54%。分析実測値：C、58.00%、H、8.45%、Mn、9.57%、N、12.53%、及び合計ハロゲン含量として 0.356% の Cl。

## 【0216】

## 実施例 24

マンガン (II) ビス - ピルバト [ (4aS, 13aS, 21aS) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 12, 13, 13a, 14, 15, 16, 17, 17a, 18, 19, 20, 21, 21a - エイコサヒドロ - 11, 7 - ニトリロ - 7H - ジベンゾ [ b, h ] [ 1, 4, 7, 10 ] テトラアザシクロヘプタデシン - N5, N13, N18, N21, N22 ] - , [ ビスピルバト (GC 4419) ] の合成：GC 4749

## 【0217】

500 mL 三角フラスコを用いて、DI 水 150 mL を GC 4419 (FW 483.38、5 g、10.34 mmol) に添加し、15 ~ 20 分間激しく攪拌して溶解させた。第二の三角フラスコ中で、ピルビン酸 (72.83 g、0.827 mol) を 400 mL の DI 水に添加した。懸濁液を攪拌しながら、NaOH (0.83 mol、33.2 g) を添加し、透明で無色の溶液が得られるまで攪拌を続けた。この溶液の pH は約 12 であった。500 mL の三角フラスコ中で、GC 4419 溶液と半量のピルビン酸ナトリウム溶

10

20

30

40

50

液とを混合した。固体は分離せず、黄褐色の混合物をさらに5分間攪拌した。薄い黄褐色 - 黄色の溶液を1Lの分液漏斗に移し、DCM(100mL、毎回約1~2分間振盪)で抽出した。水溶液は薄い桃色 紫色に着色していた。残りのピルビン酸ナトリウム水溶液でDCM層を逆抽出した。DCM層をMgSO<sub>4</sub>で15分間乾燥し(攪拌して)、20~50μmのフリット漏斗を用いて濾過し、次いでロータリーエバポレーターを用いて乾燥させてもよい。次にMeOH(50mL)を使用して残留DCMを共蒸発させ、固体を得てもよい。この物質を、30℃で少なくとも20時間、真空乾燥してもよい。元素分析、MS及びHPLCによって固体を特徴付けてもよい。

## 【0218】

## 実施例25

マンガン(II)ビス-L-アラニナト[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-エイコサヒドロ-11,7-ニトリロ-7H-ジベンゾ[b,h][1,4,7,10]テトラアザシクロヘプタデシン-N5,N13,N18,N21,N22]-, [ビス-L-アラニナト(GC4419)]の合成: GC4750

## 【0219】

500mLの三角フラスコを用いて、DI水150mLをGC4419(FW483.38、5g、10.34mmol)に添加し、15~20分間激しく攪拌して溶解させた。第二の三角フラスコ中で、L-(+)-アラニン(73.7g、0.827mol)をDI水400mLに添加した。懸濁液を攪拌しながら、NaOH(0.83mol、33.2g)を添加し、透明で無色の溶液が得られるまで攪拌を続けた。この溶液のpHは12.1であった。500mLの三角フラスコ中で、GC4419溶液と半量のアラニンナトリウム溶液を混合した。固体は分離せず、黄褐色の混合物をさらに5分間攪拌した。薄い黄褐色 - 黄色の溶液を1Lの分液漏斗に移し、DCM(100mL、毎回約1~2分間振盪)で抽出した。水溶液は薄い桃色 紫色に着色していた。残りのアラニン酸ナトリウム水溶液でDCM層を逆抽出した。DCM層をMgSO<sub>4</sub>で15分間乾燥させ(攪拌して)、20~50μmのフリット漏斗を用いて濾過し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥させた。MeOH(50mL)を用いて残留DCMを共蒸発させて固体を得てもよい。この物質を、30℃で少なくとも20時間、真空乾燥してもよい。元素分析、MS及びHPLCによって固体を特徴付けてもよい。

## 【0220】

## 結果

以下の表Iには、様々なMn(II)ペンタアザ大環状環錯体の様々な軸配位子誘導体を用いた様々な純粋な単一基油製剤のミニブタのid投与によるバイオアベイラビリティデータが要約されている。各例において、試験薬剤化合物の濃度は、全製剤の10重量%であった。

## 表I

10

20

30

40

50



【表 1 1】

利用する化合物(軸配位子)	基油	ミニプタバイオア ベイラビリティ
GC4419 (クロロ)	Capmul MCM	9%
GC4701 (GC4419のアセタト)	Capmul MCM	15%
GC4702 (GC4419のL-フェニルグリシナト)	Capmul MCM	43%
GC4720 (GC4419のrac-フェニルグリシナト)	Capmul MCM	33%
GC4718 (GC4419のフェニルアセタト)	Capmul MCM	32%
GC4719 (GC4419のフェニルグリオキシラト)	Capmul MCM	25%
GC4704 (GC4419のL-フェニルアラニナト)	Capmul MCM	10%
GC4746 (GC4419のL-バリナト)	Capmul MCM	13%
GC4705 (GC4419のrac-2-フェニルプロピオナト)	Capmul MCM	23%
GC4706 (GC4419のrac-マンデラト)	Capmul MCM	28%
GC4707 (GC4419のシクロヘキサンプチラト)	Capmul MCM	9%
GC4711 (GC4419のプロピオナト)	Capmul MCM	27%
GC4708 (GC4419のドデカノアト)	Capmul MCM	12%
GC4709 (GC4419のピバロアト)	Capmul MCM	17%
GC4710 (GC4419のオクタノアト)	Capmul MCM	13%
GC4712 (GC4419のベンゾアト)	Capmul MCM	24%
GC4714 (GC4419のL-ラクタト)	Capmul MCM	36%

10

20

GC4401 (クロロ)	Capmul MCM	15%
GC4715 (GC4401のrac-フェニルグリシナト)	Capmul MCM	36%

GC4403 (クロロ)	Capmul MCM	9%
GC4717 (GC4403のrac-フェニルグリシナト)	Capmul MCM	26%
GC4748 (GC4403のプロピオナト)	Labrafil M2125CS	22%

30

GC4444 (クロロ)	Capmul MCM	14%
GC4716 (GC4444のrac-フェニルグリシナト)	Capmul MCM	34%
GC4747 (GC4444のプロピオナト)	Labrafil M2125CS	20%

GC4419 (クロロ)	Peceol	9%
GC4701 (GC4419のアセタト)	Peceol	11%
GC4702 (GC4419のL-フェニルグリシナト)	Peceol	29%
GC4705 (GC4419のrac-2-フェニルプロピオナト)	Peceol	24%
GC4719 (GC4419のフェニルグリオキシラト)	Peceol	28%
GC4711 (GC4419のプロピオナト)	Peceol	29%
GC4712 (GC4419のベンゾアト)	Peceol	29%
GC4713 (GC4419のプチラト)	Peceol	18%

40

50

GC4419 (クロロ)	Miglyol812N	8%
GC4702 (GC4419のL-フェニルグリシナト)	Miglyol812N	42%
GC4720 (GC4419のrac-フェニルグリシナト)	Miglyol812N	32%

GC4419 (クロロ)	Maisine35-1	8%
GC4701 (GC4419のアセタト)	Maisine35-1	8%
GC4711 (GC4419のプロピオナト)	Maisine35-1	29%
GC4718 (GC4419のフェニルアセタト)	Maisine35-1	28%
GC4719 (GC4419のフェニルグリオキシラト)	Maisine35-1	31%
GC4710 (GC4419のオクタノアト)	Maisine35-1	8%
GC4712 (GC4419のベンゾアト)	Maisine35-1	18%

10

GC4419 (クロロ)	Labrafil M2125CS	7%
GC4701 (GC4419のアセタト)	Labrafil M2125CS	16%
GC4711 (GC4419のプロピオナト)	Labrafil M2125CS	44%
GC4710 (GC4419のオクタノアト)	Labrafil M2125CS	21%
GC4713 (GC4419のブチラト)	Labrafil M2125CS	21%
GC4709 (GC4419のピバロアト)	Labrafil M2125CS	22%
GC4702 (GC4419のL-フェニルグリシナト)	Labrafil M2125CS	25%
GC4711 (GC4419のプロピオナト)	Labrafil M1944CS	23%

20

## 【0221】

30

以下の実施例では、試験化合物投与後の時間に対する様々な試験化合物誘導体の十二指腸内(i d)またはi v投与後の親Mn(II)ペンタアザ大環状環錯体の血漿濃度のプロットを示す。これらの実施例は、表I(上記)に列挙した実施例から選択する。すべての実施例において、バイオアベイラビリティの割合(%)は、100%のバイオアベイラビリティのAUC値を計算するために使用するi v投与に利用したものと同一ブタを使用したi d投与から得られた濃度値の比較から得られた試験薬剤の血漿レベルの比較に基づく。

## 【0222】

i vまたはi d送達のいずれかによって投与する試験薬剤投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体(軸配位子の組成に依存しない)の血漿濃度の特性プロットを図1に示す。1mg/kg体重(mpk)用量としてi v投与後のGC4419の血中濃度は、100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4419の水性製剤のi v投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1)GC4419のビス-L-フェニルグリシン誘導体(GC4702)、2)GC4419のビス-L-フェニルアラニン誘導体(GC4704)、及び3)GC4419のビス-ラセミ-フェニルグリシン誘導体(GC4720)をCapmul MCM製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、1mg/kg用量のGC4419自体のi v投与とを比較する。

40

## 【0223】

i d送達用にPeceolに製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液

50

試料由来ミニブタ血漿中のGC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体（軸配位子の組成に依存しない）の血漿濃度の特性プロットを図2に示す。1mg/kg体重（mpk）用量としてのiv投与後の親薬剤（この場合はGC4419）の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4419の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1）GC4419、2）GC4419のビス-アセタト誘導体（GC4701）、3）GC4419のビス-フェニルグリオキシラト誘導体（GC4719）、及び4）GC4419のビス-ラセミ-2-フェニルプロピオナト誘導体（GC4705）をPecceol製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、GC4419自体のiv投与とを比較する。

【0224】

10

id送達用にLabrafil M2125 CSで製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体（軸配位子の組成に依存しない）の血漿濃度の特性プロットを図3に示す。1mg/kg体重（mpk）用量としてのiv投与後の親薬剤（この場合はGC4419）の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4419の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。この図では、1）GC4419、2）GC4419のビス-アセタト誘導体（GC4701）、及び3）GC4419のビス-オクタノアト誘導体（GC4710）をLabrafil M2125 CS製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、同じブタのセットにおけるGC4419自体のiv投与とを比較する。

20

【0225】

id送達用にLabrafil M2125 CSで製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体（軸配位子の組成に依存しない）の血漿濃度の特性プロットを図4に示す。1mg/kg体重（mpk）用量としてのiv投与後の親薬剤（この場合はGC4419）の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4419の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1）GC4419のビス-ピバロアト誘導体（GC4709）、2）GC4419のビス-プロピオナト誘導体（GC4711）、及び3）GC4419のビス-ブチラト誘導体（GC4713）をLabrafil M2125 CS製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量

30

【0226】

id送達用にCapmul MCMで製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4401の親マンガンペンタアザ大環状環錯体（軸配位子の組成に依存しない）の血漿濃度の特性プロットを図5に示す。1mg/kg体重（mpk）用量としてのiv投与後の親薬剤（この場合はGC4401）の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4401の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1）GC4401及び2）GC4401のビス-ラセミ-フェニルグリシン誘導体（GC4715）をCapmul MCM製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、同じブタのセットにおけるGC4401自体のiv投与とを比較する。

40

【0227】

id送達用にCapmul MCMで製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4444の親マンガンペンタアザ大環状環錯体（軸配位子の組成に依存しない）の血漿濃度の特性プロットを図6に示す。1mg/kg体重（mpk）用量としてのiv投与後の親薬剤（この場合はGC4444）の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4444の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1）GC4444及び2）GC4444のビス-ラセミ-フェニルグリシン誘導体（GC4716）をCapmul MCM製剤と

50

して10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、同じブタのセットにおけるGC4444自体のiv投与とを比較する。

【0228】

id送達用にCapmul MCMで製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体(軸配位子の組成に依存しない)の血漿濃度の特性プロットを図7に示す。1mg/kg体重(mpk)用量としてのiv投与後の親薬剤(この場合はGC4419)の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4419の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1)GC4419、2)GC4419のビス-アセタト誘導体(GC4701)、及び3)GC4419のビス-ラセミ-マンデラト誘導体(GC4706)をCapmul MCM製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、同じブタのセットにおけるGC4419自体のiv投与とを比較する。

10

【0229】

id送達用にMaisine 35-1で製剤化した試験薬剤の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体(軸配位子の組成に依存しない)の血漿濃度の特性プロットを図8に示す。1mg/kg体重(mpk)用量としてのiv投与後の親薬剤(この場合はGC4419)の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4419の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、1)GC4419、2)GC4419のビス-フェニルアセタト誘導体(GC4718)、及び3)GC4419のビス-アセタト誘導体(GC4701)をMaisine 35-1製剤として10重量%含有する製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、同じブタのセットにおけるGC4419自体のiv投与とを比較する。

20

【0230】

id送達用にビス-ラセミ-フェニルグリシナト-GC4403の投与後、24時間までの時点での血液試料由来ミニブタ血漿中のGC4403の親マンガンペンタアザ大環状環錯体(軸配位子の組成に依存しない)の血漿濃度の特性プロットを図9に示す。1mg/kg体重(mpk)用量としてのiv投与後の親薬剤(この場合はGC4403)の血中濃度は100%のバイオアベイラビリティであると考えられ、GC4403の水性製剤のiv投与後の血漿濃度も示している。本実施例では、GC4403のビス-ラセミ-フェニルグリシン誘導体(GC4717)をCapmul MCM中に10重量%のスラリーとして含有する10重量%の製剤の10mg/kg用量の十二指腸内投与と、同じブタのセットにおけるGC4403自体のiv投与とを比較する。

30

【0231】

上記で引用した実施例は、Mn(II)イオンに結合した軸配位子が、胃腸管に浸透し、経口的に生体利用可能となる能力に関して、非常に深くかつ以前には予期せぬ効果を及ぼし得ることを示している。本発明者らは、胃腸(GI)摂取を大幅に高め、結果的に経口バイオアベイラビリティを大幅に高めることが可能な配位子のかなり狭い構造サブセットが存在することを見出した。この高い経口バイオアベイラビリティを提供する軸配位子の構造のサブセットとして、図10に示すものが挙げられる。

40

【0232】

バイオアベイラビリティに影響を与えるいくつかの顕著な構造的特徴が存在する。第一に、様々な油の経口バイオアベイラビリティについて、アルキルカルボン酸の広い構造範囲をスクリーニングし、高い経口バイオアベイラビリティを与えるうえでそれらが等しく有効ではないことが観察された。実際、プロピオナト配位子(及び関連するラクタト配位子HがOHで置換されたプロピオナト配位子、及びプロピオナト配位子に基づく可能性のある他の配位子)は、他のカルボキシラト配位子、例えば炭素原子1個分だけ短い鎖であるアセタト、または、例えばブチラトまたはオクタノアトなどの長鎖カルボキシラト配位子のいずれよりも遥かに良好なバイオアベイラビリティを提供する。第二に、フェニル酢

50

酸から誘導する軸配位子の独特なクラス、すなわちフェニルアセタト配位子が存在する。これらの誘導体を図10に示す。このフェニルアセタトクラスの配位子から誘導するすべての錯体は、アセタトもしくは他の高分子量カルボキシラト配位子から誘導する錯体を含む他のアルキルカルボキシラト錯体または親ジクロロ錯体に比べて、バイオアベイラビリティが大きく向上している。第三に、これらの誘導体の1つは、アミノ酸であるフェニルグリシンに基づく。ラセミ-フェニルグリシナト配位子は、試験した様々なペンタアザ大環状環配位子のすべてにおいてバイオアベイラビリティを高め、このことは、GC4419の親マンガンペンタアザ大環状環錯体に限定された効果ではなく、このMn(II)錯体のファミリーに一般的であることを示している。さらに、GC4419のL-フェニルグリシナト誘導体であるGC4702は、L-フェニルアラニナトもしくはL-バリニナト錯体、またはrac-フェニルグリシナト錯体GC4720などの他のアミノ酸配位子よりもはるかに良好に吸収される。さらに、このバイオアベイラビリティ向上特性は、L-フェニルアラニン同族体またはL-バリン同族体由来する錯体の非常に低いバイオアベイラビリティによって例示されるように、フェニルグリシナト配位子誘導体(フェニル酢酸の誘導体)に限定される可能性があるが、他のアミノ酸配位子も可能であり、特に上記のプロピオナト系配位子のクラスに属するL-アラニン同族体も良好なバイオアベイラビリティを提供し得る。

10

[参考文献]

1. Suenderhauf, C., Parrott, N.; "A Physiologically Based Pharmacokinetic Model of the Minipig: Data Compilation and Model Implementation", *Pharm. Res.*, 30(1), 1-15 (2013).
2. Salvemini, D., Wang, Z-Q., Zweier, J.L., Samouilov, A., Macarthur, H., Misko, T.P., Curru, M.G., Cuzzocrea, S., Sikorski, J.A., Riley, D.P., "A Nonpeptidyl Mimic of Superoxide Dismutase with Therapeutic Activity in Rats", *Science*, 286, Oct. 8, 304-6 (1999).
3. 米国特許第8,263,568号
4. 米国特許第8,444,856号
5. Aston, K., Rath, N., Naik, A., Slomczynska, U., Schall, O.F., Riley, D.P., "Computer-Aided Design (CAD) of Mn(II) Complexes: Superoxide Dismutase Mimetics with Catalytic Activity Exceeding the Native Enzyme", *Inorg. Chem.*, 40, 1779-89 (2001).

20

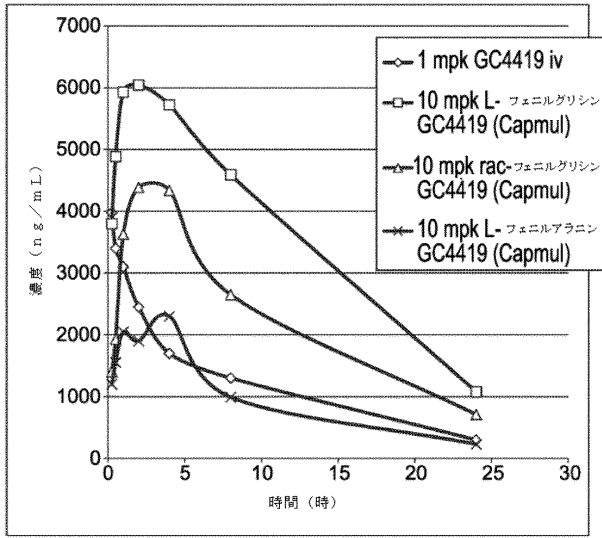
30

40

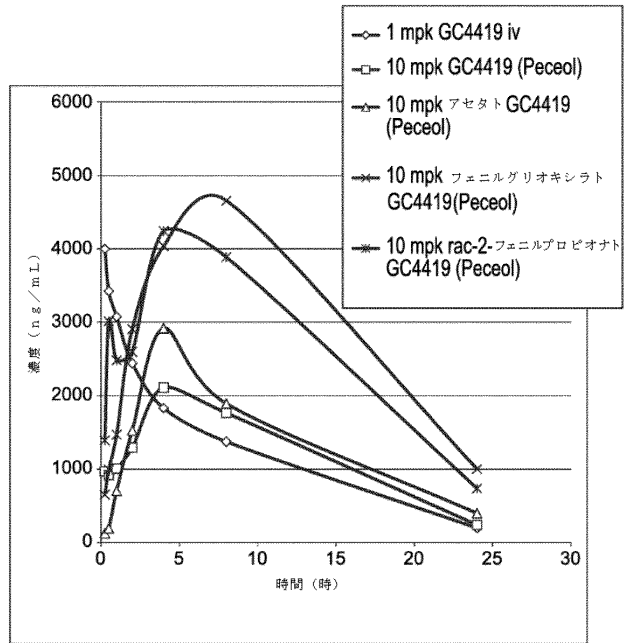
50

【 図面 】

【 図 1 】



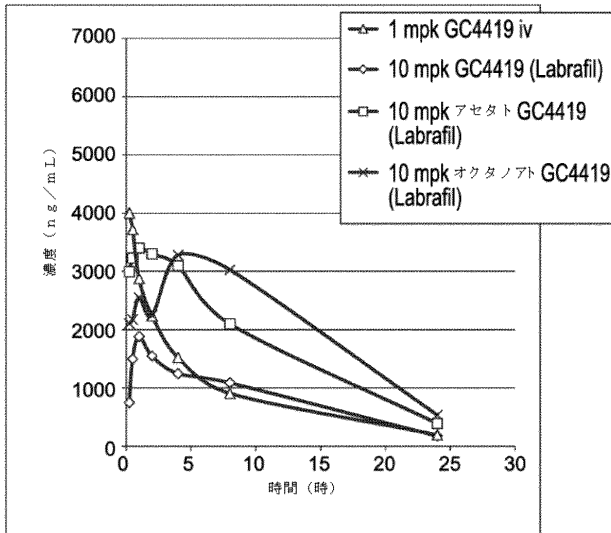
【 図 2 】



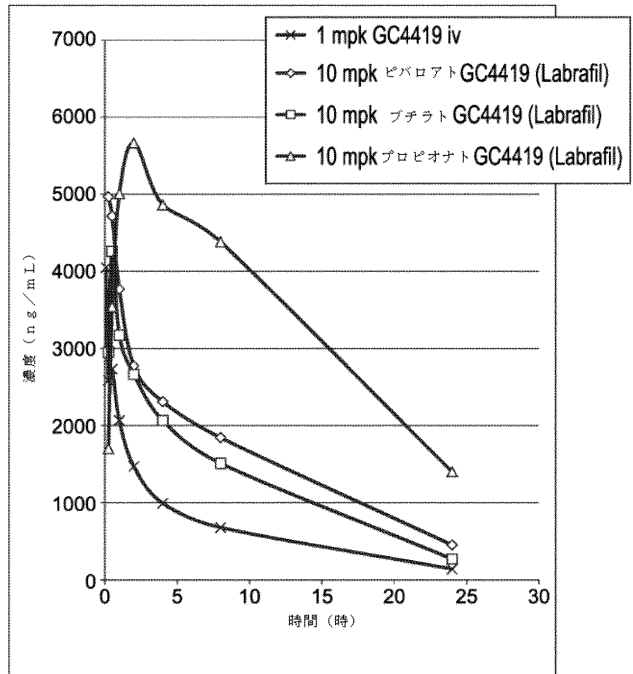
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

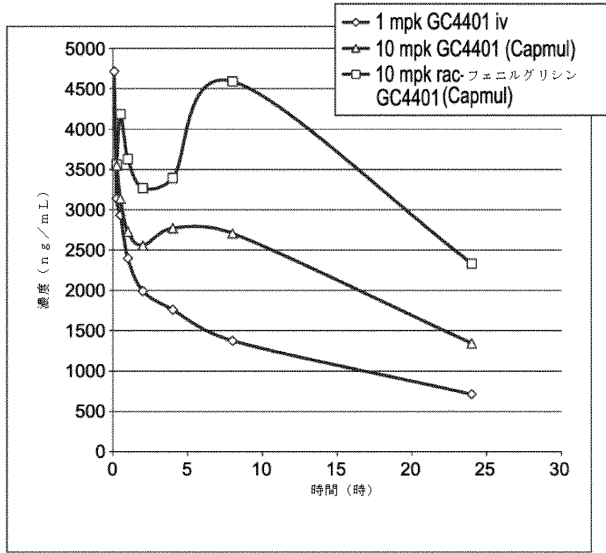


30

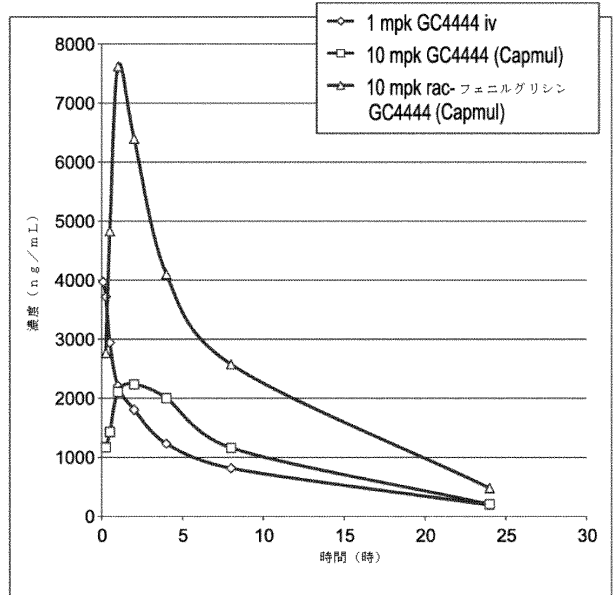
40

50

【 図 5 】



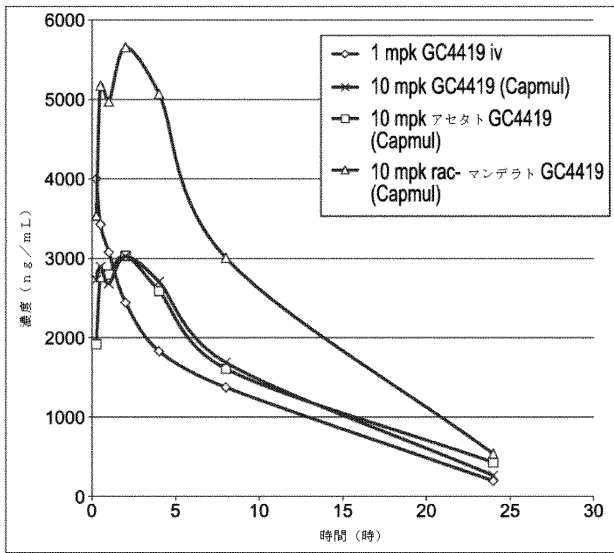
【 図 6 】



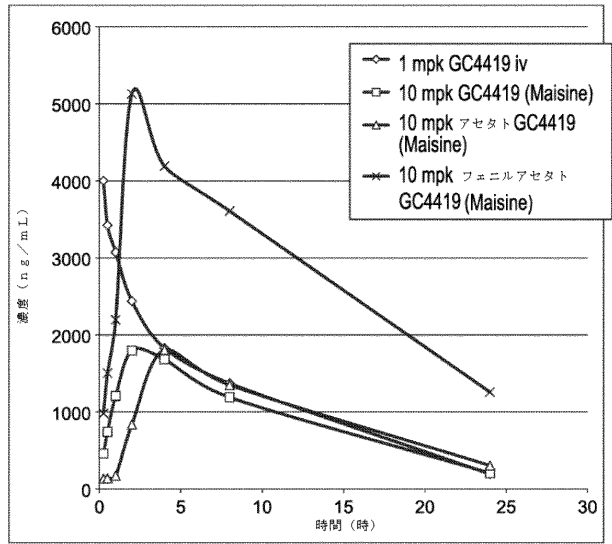
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】

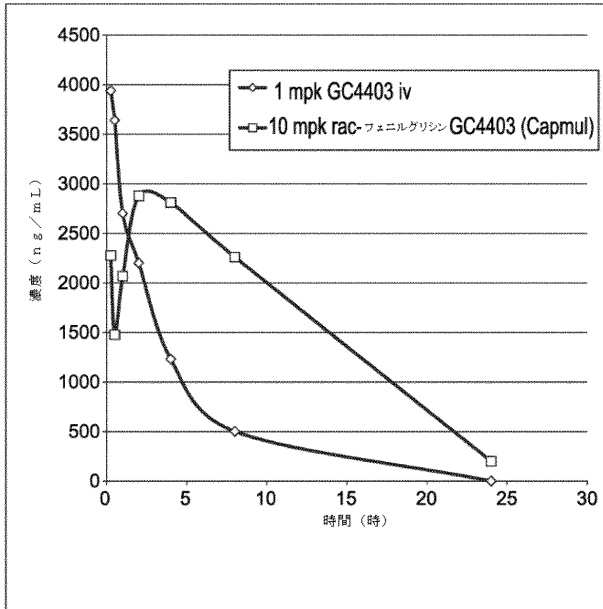


30

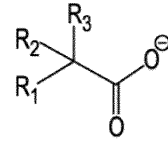
40

50

【 図 9 】



【 図 10 】

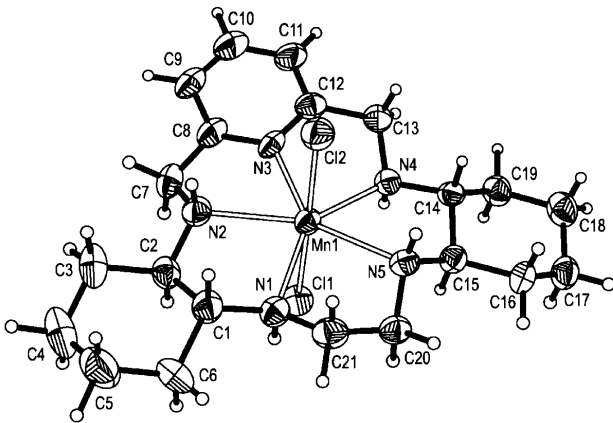


- |              |                       |              |
|--------------|-----------------------|--------------|
| $R_1 =$      | $R_2 = R_3 = H$       | フェニル酢酸       |
| $R_1 =$      | $R_2 = OH, R_3 = H$   | マンデル酸        |
| $R_1 =$      | $R_2 = NH_2, R_3 = H$ | フェニルグリシン     |
| $R_1 =$      | $R_2 = R_3 = (=O)$    | フェニルグリオキシル酸  |
| $R_1 =$      | $R_2 = CH_3, R_3 = H$ | 2-フェニルプロピオン酸 |
| $R_1 = CH_3$ | $R_2 = R_3 = H$       | プロピオン酸       |
| $R_1 = CH_3$ | $R_2 = OH, R_3 = H$   | 乳酸           |

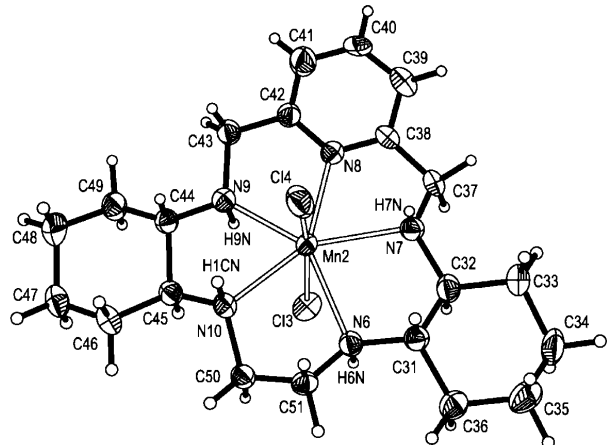
10

20

【 図 11 】



【 図 12 】



30

【 外国語明細書 】

[2022023183000079.pdf](#)

40

50



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 K 47/26 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/555 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/48 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/30 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 C 0 7 C 53/06 (2006.01)  
 C 0 7 C 57/46 (2006.01)  
 C 0 7 C 229/36 (2006.01)  
 C 0 7 C 59/08 (2006.01)  
 C 0 7 F 13/00 (2006.01)

## F I

A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 31/555  
 A 6 1 K 9/06  
 A 6 1 K 9/20  
 A 6 1 K 9/48  
 A 6 1 K 9/10  
 A 6 1 K 9/30  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 29/00  
 C 0 7 C 53/06  
 C 0 7 C 57/46  
 C 0 7 C 229/36  
 C 0 7 C 59/08  
 C 0 7 F 13/00

## テーマコード (参考)

A C S P

弁理士 石橋 真帆

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ジェフリー・エル・キーン

アメリカ合衆国 6 3 1 2 3 ミズーリ州セントルイス、リーフランド・コート 8 1 0 0 番

(72)発明者 オットー・エフ・シャル

アメリカ合衆国 6 3 1 4 1 ミズーリ州クリーブ・コウ、ライトハウス・ウェイ・ドライブ 1 2 5 0 9 番、アパートメント・ジェイ

(72)発明者 デニス・ピー・ライリー

アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミズーリ州チェスターフィールド、クレイモント・エステイツ・ドライブ 1 7 2 2 番

## F ターム (参考)

4C050 AA03 AA07 BB07 CC12 EE05 FF01 GG01 HH01  
 4C076 AA09 AA22 AA36 AA45 AA56 BB01 CC05 CC16 DD01 DD07  
 DD09 DD46 DD47 DD68 EE23 EE51 FF16 FF34  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB14 HA28 MA01 MA02 MA04 MA05 MA23  
 MA27 MA28 MA34 MA35 MA37 MA52 NA10 NA11 ZA59 ZA66 ZA89  
 ZB11 ZB15 ZB26  
 4H006 AA01 AB20 BJ50 BN10 BS70 BU32  
 4H050 AA01 AB20 WB13 WB14

## 【要約の続き】

