

明 細 書

発明の名称： 磁性体、及び、磁性体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は磁性体及びその製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 本願出願人は有機化合物の構造を修飾することによって、有機化合物自身に強磁性を持たせることができることを見出した（再表2008-001851号公報）。有機化合物に強磁性を持たせることによって、有機化合物の有用性を向上することができ、例えば、有機磁性体からなる医薬を生体に適用した後、磁界を加えることによって、医薬を生体内の特定の組織や器官に集中させることができる。これによって、病的組織における薬物濃度を高めて医薬効果を向上させる。このことは、病的組織以外の薬物濃度を低くすることに繋がるために、正常組織に対しての医薬の副作用を低減することができる。また、半導体の分野では有機膜に磁性を持たせることによって、半導体素子の性能を向上することができる。このような半導体素子として、例えば、スイッチング素子、有機EL素子等がある。

[0003] 本願出願人は、有機磁性体化合物として、金属サレン錯体化合物を提案した（WO2010/058280号公報）。金属サレン錯体化合物は抗癌作用を有しているために、磁場を個体の癌組織に適用することによって金属サレン錯体化合物を癌組織に集中させることができる。これによって、癌組織以外に金属サレン錯体化合物が拡がることを防ぐことができるため、副作用が少ない癌治療システムを実現する。また、金属サレン錯体化合物は他の医薬化合物と結合することができるために、他の医薬化合物の磁性キャリアとしても機能する。その他の有機磁性化合物として、再表2008-001851号公報に記載されたフォルスコリン、及び、PDE5阻害剤が存在する。

[0004] 本願出願人は、これらの有機化合物の電子のスピン電荷の密度差に注目し

、これが高いほど、有機化合物の磁性が高くなることを報告した。即ち、有機化合物の側鎖の修飾及び／又は側鎖間の架橋によって、有機化合物の電子のスピン電荷密度差が変化すると、公知の化合物であっても強磁性を持つようになる。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：再表2008-001851号公報

特許文献2：WO2010/058280号公報

特許文献3：再表2008-001851号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 磁性を有しないか、或いは、常磁性に留まる有機化合物に磁性を持たせようとして、又は、有機化合物の磁性を強化させようとして、有機化合物の構造を意図的に修飾すると、却って、有機化合物の特性を損なうことがある。例えば、有機化合物の構造の変化によって、有機化合物の医薬効果が減少したり、有機化合物の物性が劣化する。

[0007] そこで、本発明は、有機化合物の構造を維持しながら、化合物の特性を損なうことなく、化合物の磁化率を向上させ得る磁性化技術を提供し、この磁性化技術を化合物に適用して強磁性体及び強磁性体の製造方法を得ることを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0008] 前記目的を達成するために、本発明者が鋭意検討したところ、磁性化対象化合物と電子受容体とを極低温下で結晶化させた際の結晶構造が、磁性化対象化合物に磁性を新たに持たせるか、或いは、磁性化対象化合物の磁化率を向上することに資するものであることを見出した。

[0009] 磁性化対象化合物が電子供与体として電子受容体と極低温下で電荷移動錯体結晶を形成すると、磁性化対象化合物から電子受容体に電子が移動する。

すると、磁性化対象化合物の電子軌道の不対電子の電荷密度が高くなることによって、磁性化対象化合物の磁性が向上、即ち、印加磁場に対する磁化率が向上される。

[0010] 本願に係る一連の発明はこのような知見によってなされたものであり、その第1の発明は有機金属錯体化合物としての金属サレン錯体化合物と電子受容体とを含む磁性体であることを特徴とするものである。そして、第2の発明は、磁性化対象化合物と、電子受容体と、を含む磁性体であって、前記磁性化対象化合物は前記電子受容体に供与する電子を有し、前記磁性化対象化合物と前記電子受容体とが極低温下で電荷移動錯体の多成分結晶を構成して前記磁性化対象化合物から前記電子受容体に電子が供与されると、前記磁性化対象化合物の磁化率が向上されたことを特徴とするものである。

[0011] さらに、第3の発明は、磁性化対象化合物と前記電子受容体との混合物を溶媒に溶解した溶液を形成し、当該溶液を極低温状態に維持して、前記磁性化対象化合物と前記電子受容体との結晶を析出させ、当該結晶を前記溶媒から分離してこれを磁性体としたことを特徴とする磁性体の製造方法である。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、磁性化対象化合物の構造を維持しながら、化合物の特有な特性を損なうことなく、磁性化対象化合物の磁性化、或いは、磁性化対象化合物の磁化率の向上を達成することができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]本発明に係る磁性体の磁場－磁化曲線である。

[図2]磁場における磁性体の所在を検証する実験システムの概要を示すブロック図である。

[図3]磁場における磁性体濃度の変動に基づく、細胞数の変化の測定結果を示す特性図である。

[図4]マウスの腎臓に対する磁性体のMRI測定結果（T1強調信号）のグラフである。

[図5]マウスのメラノーマ成長における磁性体の抑制効果を示す特性図である

。

[図6]メラノーマの大きさの変化を示すグラフである。

[図7]メラノーマに対する組織学的検討の結果を示す特性図である。

[図8]磁性体に交流磁場を印加したときの温度上昇のグラフである。

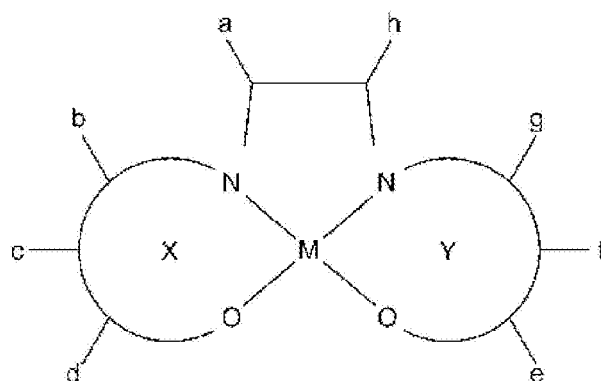
発明を実施するための形態

[0014] 本発明の磁性化対象化合物としては、電子供与体によって磁性化できるものであれば制限されるものではない。例えば、既述の金属サレン錯体が好ましい。金属サレン錯体の誘導体、並びに、金属サレン錯体と他の医薬化合物が結合した複合体（WO 2010/058280号公報）、有機金属サレン錯体の多量体でもよい（特開2009-256232号、特開2009-256233号、WO/2012/144634）。また、既述のフォルスコリンやPDE5阻害剤でもよい。

[0015] さらにまた、次の新規金属サレン錯体化合物でもよい（PCT/JP2012/062301）。

新規金属サレン錯体化合物（I）

（I）



[0016] X及びYは、NとMとの間の配位結合を含む5員環構造、又は、その6員環構造であり、Mは、Fe（鉄）、Cr（クロム）、Mn（マンガン）、Co（コバルト）、Ni（ニッケル）、Mo（モリブデン）、Ru（ルビジウム）、Rh（ロジウム）、Pd（パラジウム）、W（タングステン）、Re

(レニウム)、Os (オスミウム)、Ir (イリジウム)、Pt (白金)、Nd (ニオブ)、Sm (サマリウム)、Eu (ユウロピウム)、又は、Gd (ガドリニウム) からなる 2 価の金属元素である。X 及び Y が共に前記 5 員環構造の場合、b, g は無く、さらに、前記 (I) は、下記 (i) ~ (iv) のいずれかである。

[0017] (i) a ~ h のそれぞれは、

水素であるか、又は、

下記 (A) ~ (G)、及び、 $-C(=O)_m$ (m は水素であるか、又は、下記 (A) ~ (G) の何れかである。) の何れかであり、

(ii) (c, d)、及び、(f, e) は、それぞれ、ヘテロ環式構造の一部を形成して、前記 (I) 化合物と前記ヘテロ環式構造との縮合体を構成させるものであり、

a, b, g, h は、それぞれ、

水素であるか、又は、

下記 (A) ~ (G)、及び、 $-C(=O)_m$ (m は水素であるか、又は、下記 (A) ~ (G) の何れかである。) の何れかであり、

前記ヘテロ環式構造は、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、ピラズロン、イミダゾール、2-イソイミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、1, 2-ピラン、チアジン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、オルトキサジン (orthoxazine)、オキサジン、ピペリジン、ピペラジン、トリアジン、デオキサン (Dioxane)、モルフォリン、を含む、3-7 員環式構造の何れかであり、

前記ヘテロ環式構造の側鎖は、ハロゲン、 $-R$ 、 $-O-R$ (R はメチル基を含む炭化水素基から選択された一つの官能基である。)、又は、水素であり、

(iii) (c, d)、及び、(f, e) は、それぞれ、

ベンゼン、又は、ナフタレン、及び、アントラセンを含む縮合環式構造の

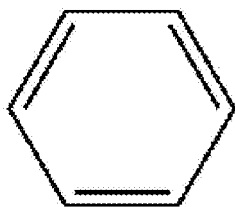
一つの一部を形成して、前記（I）化合物と前記縮当環式構造との縮合体を形成させるものであり、

a、b、g、hは、それぞれ、

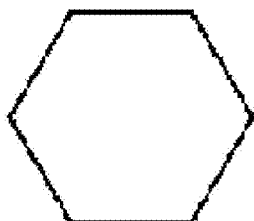
水素であるか、下記（A）～（G）の何れかであり、

前記縮合環式構造の側鎖は、ハロゲン、 $R-O-$ （Rはメチル基を含む炭化水素基から選択された一つの官能基である。）、又は、水素であり、

（iv）a、hは下記化合物を含む環状炭化水素構造の一部を形成して、前記（I）化合物と前記環状炭化水素構造の縮合体を形成するものであり、



又は

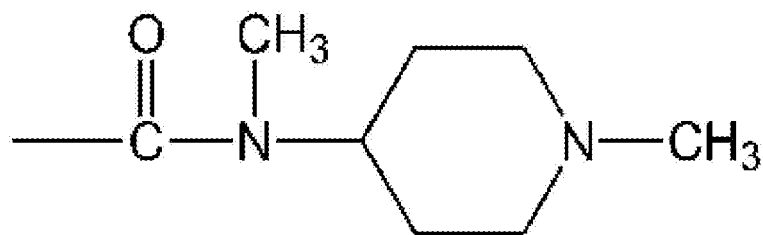


b～g、及び、前記環状炭化水素構造の側鎖は、それぞれ、水素であるか、又は、下記（A）～（G）の何れかである。

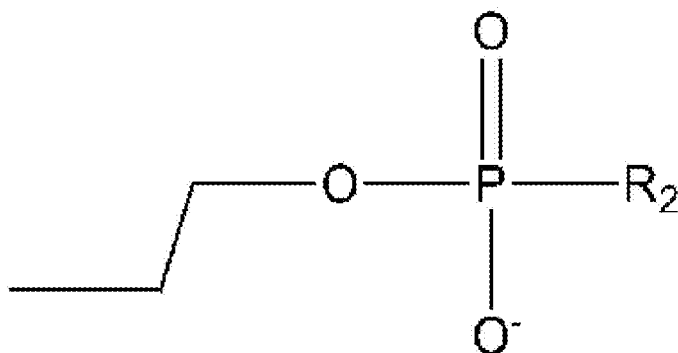
[0018] （A） $-CO_2R$ 、 $-C(=O)R$ （Rは、水素、又は、炭素数1から6までの飽和構造、又は、不飽和構造（アルケン、又は、アルキン）からなる鎖状又は環状炭化水素である。）

（B） $-CO(OCH_2CH_2)_2OCH_3$

（C）



(D)



(R_2 はアデニン、グアニン、チミン、シトシン、ないし、ウラシルからなる核酸の一つ又は複数が結合されたものである。)、

(E) $-NHCOH$ 、又は、 $-NR_1R_2$ (R_1 、 R_2 は、水素、同一又は異なる、炭素数1から6までの飽和構造、又は、不飽和構造(アルケン、又は、アルキン)からなる鎖状又は環状炭化水素)

(F) $-NHR_3$ 、 $-NHCOR_3$ 、 $-CO_2-R_3$ 、 $-S-S-R_3$ 、又は、 $-R_3$ (R_3 は、水素、又は、水酸基等の脱離基が脱離して縮合した置換化合物であり、当該置換化合物は、酵素、抗体、抗原、ペプチド、アミノ酸、オリゴヌクレオチド、タンパク質、核酸、及び、医薬分子の少なくとも一つからなる機能性分子である。)

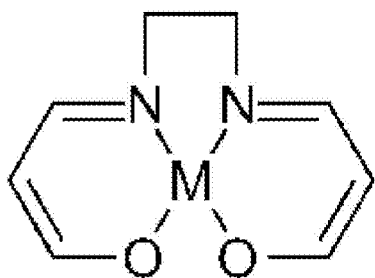
(G) 塩素、臭素、弗素などのハロゲン原子

[0019] 前記(I)で示される自己磁性金属サレン錯体化合物の好適な形態は、下記の(II)乃至(XI)である。

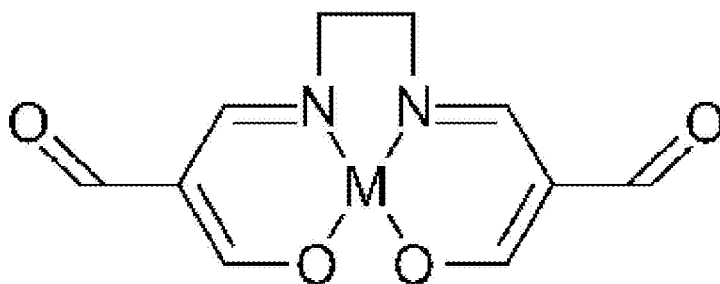
(II)

X、Y：6員環構造

(a~h) = H



[0020] (III)



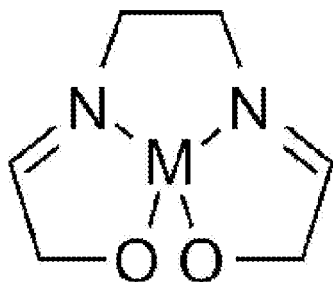
X、Y : 6 員環構造

(c, f) = C (O) H

(a, b, d, e, g, h) = H

[0021] (IV)

X、Y : 5 員環構造、(a, c, d, e, f, h) = H



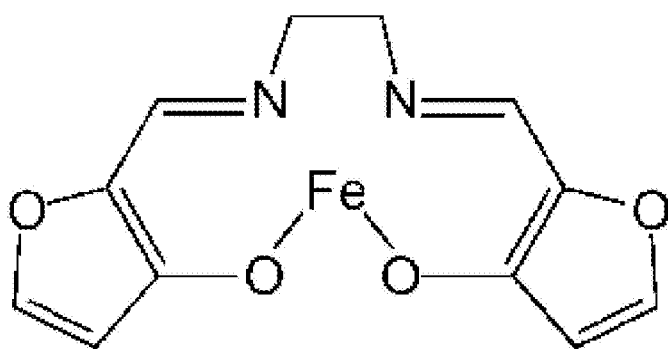
[0022] (V)

X、Y : 6 員環構造

(a, b, g, h) : H

(e, f), (g, h) : フランの一部を構成し、フランは主骨格に縮合している。

M : F e



[0023] (VI)

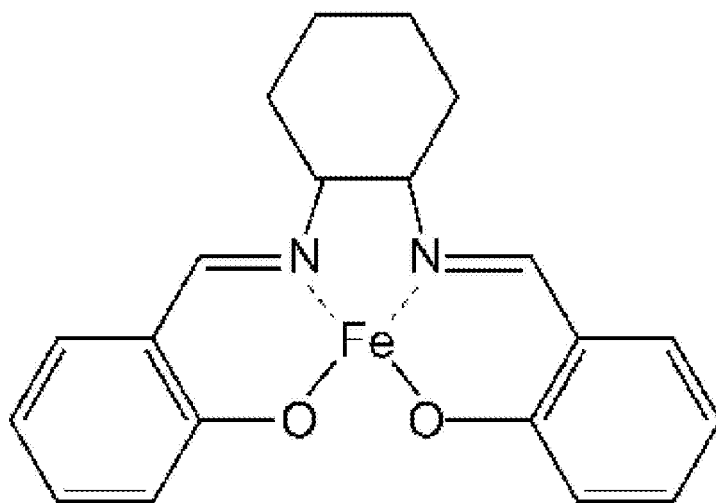
X、Y : 6 員環構造

(a, h) : シクロヘキサンの一部を構成し、シクロヘキサンは主骨格に縮合している。

(c, d), (e, f) : ベンゼンを構成

(b, g) : H

M : F e



[0024] (VII)

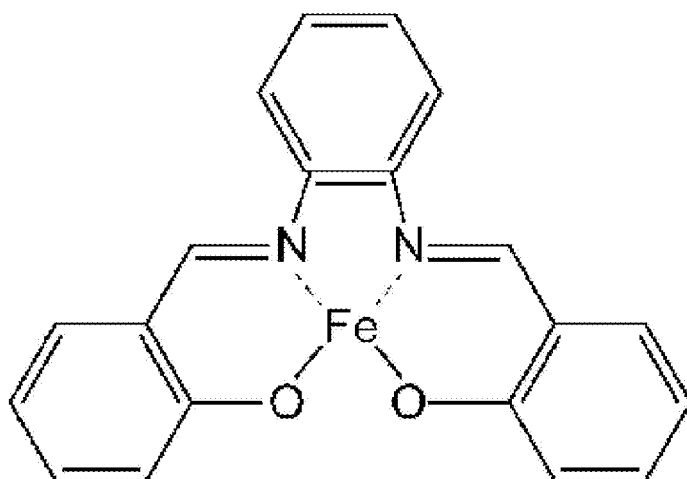
X、Y : 6 員環構造

(a, h) : ベンゼンの一部を構成

(c, d), (e, f) : ベンゼンを構成

(b, g) : H

M : F e



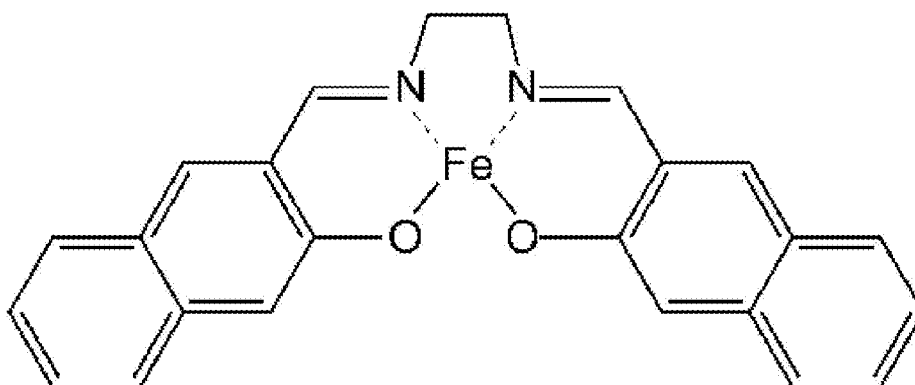
[0025] (VIII)

X、Y : 6員環構造

(c, d), (e, f) : アントラセンを構成

(a, b, g, h) : H

M : Fe



[0026] (IX)

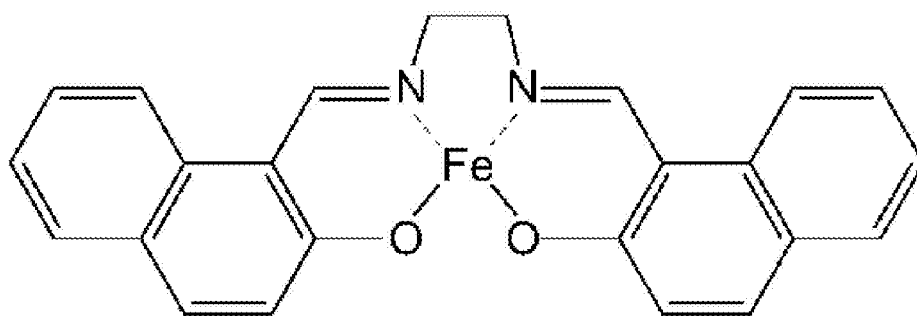
X、Y : 6員環構造

(c, d), (e, f) : アントラセンを構成

(a, b, g, h) = H

(V) の異性体

M : Fe



[0027] (X)

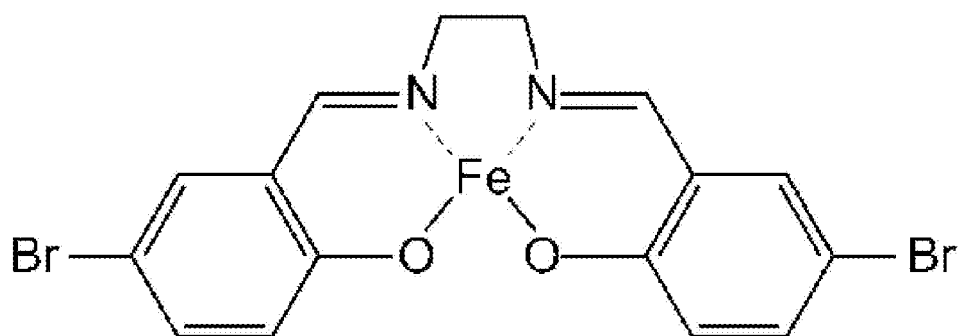
X、Y : 6 員環構造

(c, d), (e, f) : ベンゼンを構成

ベンゼンのメタ位置の側鎖がハロゲン（臭素）である。

(a, b, g, h) : H

M : Fe



[0028] (XI)

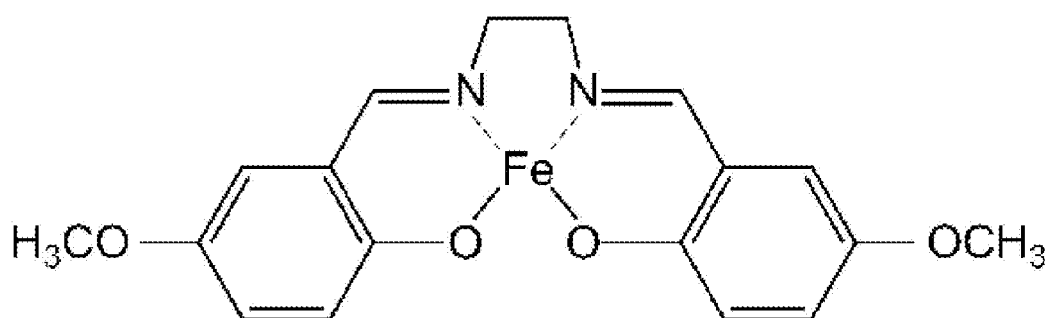
X、Y : 6 員環構造

(c, d), (e, f) : ベンゼンを構成

ベンゼンのメタ位置の側鎖がメトキシ基である。

(a, b, g, h) : H

M : Fe



[0029] 磁性化対象化合物は電子受容体と電荷移動錯体の結晶を形成し、結晶の生成の前後で、その磁化率が顕著に向上されるもの（結晶生成の前後で磁性が1.5倍以上）であればよい。この種の磁性化対象化合物は、電子受容体に供与される電子を有し、電子の供与によって不対電子のスピン電荷密度が増加するものであればよい。磁性化対象化合物は、他の化合物と共有されていない電子対を有し、一つの電子が電子受容体に移動することによって、磁化率が向上する。

[0030] 電子受容体と磁性化対象化合物を溶媒で溶解し、極低温下で結晶化することによって、電荷移動錯体の多成分結晶が形成される。溶媒としては、有機溶媒が好ましく、例えば、アセトン、アセトニトリルである。多成分結晶を溶媒から分離し易いように、溶媒の沸点は常温、或いは、室温程度かそれ以下であることが好ましい。

[0031] 極低温というのは、摂氏マイナス60度以下、好ましくは、摂氏マイナス70度以下、さらに好ましくは、摂氏マイナス80度以下である。溶媒と多成分結晶が分離できるように、溶媒が凝固しない限り、なるべく低温が好ましい。極低温下環境までの冷却速度は、電子受容体と磁性化対象化合物との結晶ができるように制御されたものであることが望まれる。必要以上に冷却速度が大きい場合、逆に冷却速度が小さい場合には、結晶が生成されないか、あるいは、結晶が成長しない。そこで、冷却速度は、1℃/分以下が好ましい。

[0032] 化合物の結晶化を促進する公知の技術は結晶核ができやすい環境を利用する。結晶核を形成するための公知のあらゆる方策は本願発明に利用される。

例えば、既述のように磁性化対象化合物と電子受容体との混合物の冷却速度を制御したり、振動を加えたりすることである。冷却速度は一定である必要はなく、結晶化の当初の段階では結晶核ができやすいように、冷却速度を小さくし、結晶核ができるのを見計らって冷却速度を大きくすることも可能である。

[0033] 電子受容体としては、磁性化対象有機化合物から電子を受容でき、さらに、磁性化対象有機化合物と結晶を形成できるものであればよく、例えば、テトラシアノキノジメタン (TCNQ)、テトラシアノエチレン (TCNE)、アントリル誘導体：9-アントリルニトロニルニトロキシド化合物類（10-（2-メチル-1-ブトキシ）-9-アントリルニトロニルニトロキシド、10-エトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド、10-メトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド）である。

[0034] 電子受容体と磁性化対象化合物とのモル比は1：1であることが、両者の多成分結晶を形成する上で好ましい。電子受容体と磁性化対象化合物の結晶構造は、針状結晶であることが、多成分結晶が磁性を発揮できるようにするために好ましい。多成分結晶の磁性は、人等の個体に適用後体外からの磁界に誘導できる程度の飽和磁化、例えば、3.0 emu/g以上であることが好ましい。

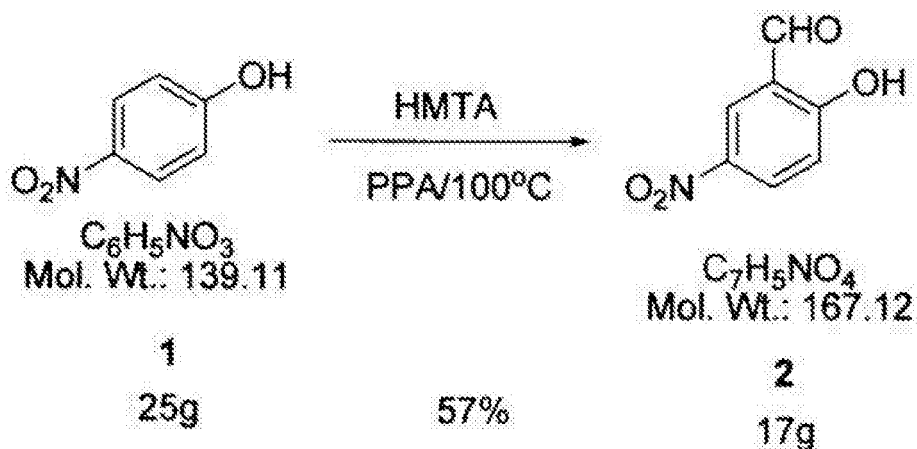
[0035] 本発明に係る磁性体は、外部からの磁場によって目的の場所に誘導される医薬として例えば利用される。例えば、金属サレン錯体はその抗ガン効果に基づく抗腫瘍剤として利用される他、スイッチング素子（特願2008-137895）、有機EL素子（特願2010-16081）、電気二重層キャパシタ（PCT/JP2012/60708）としても利用可能である。

実施例

[0036] （実施例1）

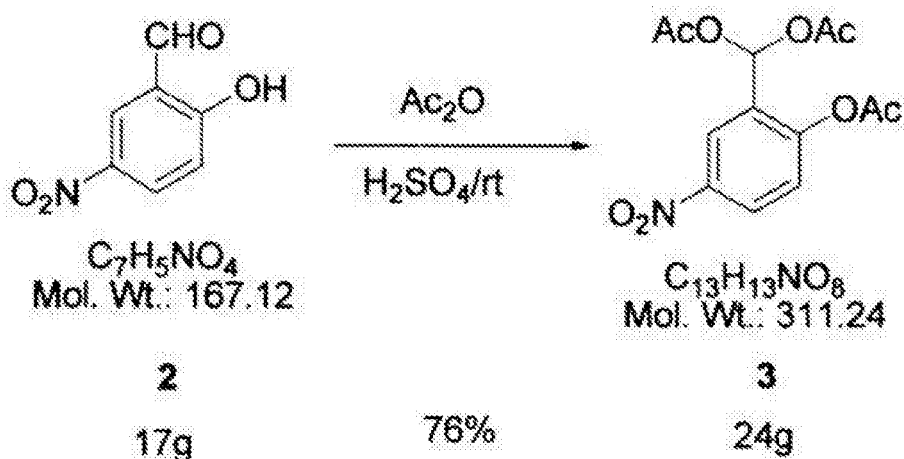
金属サレン（鉄サレン）の合成

Step 1:



[0037] 4-nitrophenol (25g, 0.18mol)、hexamethylene tetramine (25g, 0.18mol)、polyphosphoric acid (200ml)の混合物を1時間100°Cで攪拌した。その後、その混合物を500mlの酢酸エチルと1Lの水の中に入れ、完全に溶解するまで攪拌した。さらにその溶液に400mlの酢酸エチルを追加で加えたところその溶液は2つの相に分離し、水の相を取り除き、残りの化合物を塩性溶剤で2回洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させた結果、compound 2が17g (収率57%) 合成できた。

[0038] Step 2:

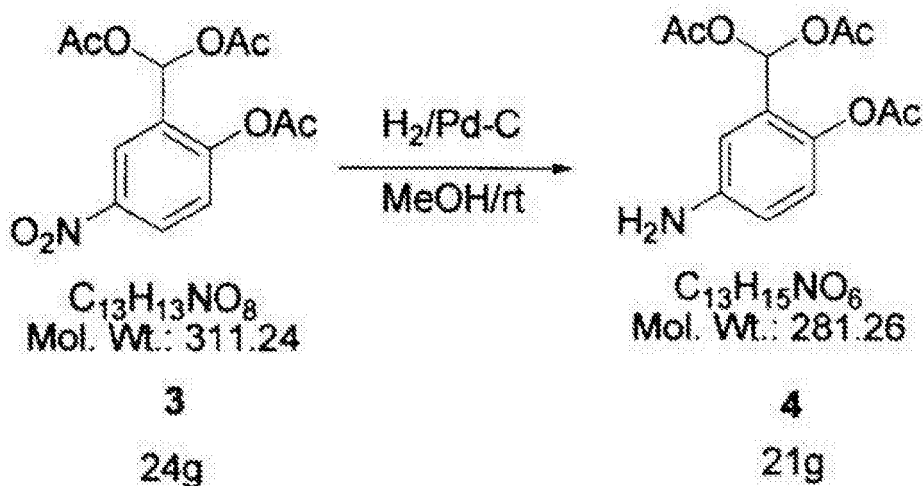


[0039] compound 2 (17g, 0.10mol), acetic anhydride (200ml), H_2SO_4 (少々)を室温で1時間攪拌させた。得られた溶液は、氷水 (2L) の中に0.5時間混ぜ、加水分解を行った。得られた溶液をフィルターにかけ、大気中で乾

燥させたところ白い粉末状のものが得られた。酢酸エチルを含む溶液を使ってその粉末を再結晶化させたところ、24 g のCompound 3 (収率76%) の白い結晶を得ることができた。

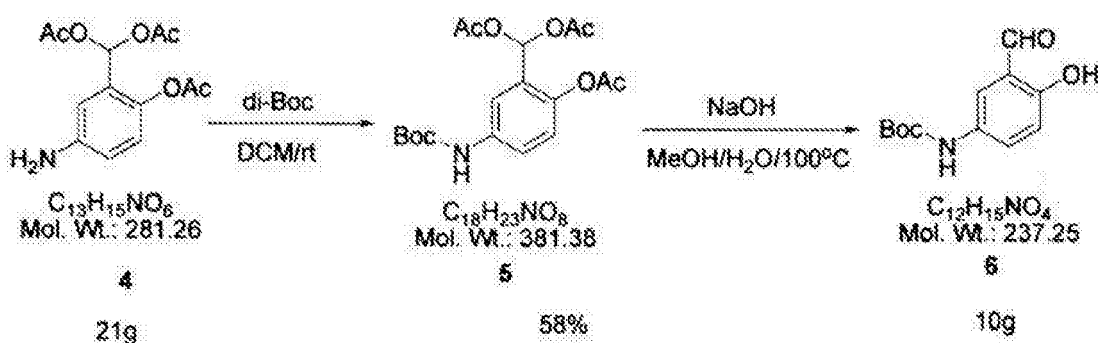
[0040]

Step 3:



[0041] compound 3 (24g, 77mmol)とメタノール(500ml)に10%のパラジウムを担持したカーボン(2.4g)の混合物を一晩1.5気圧の水素還元雰囲気中で還元した。終了後、フィルターでろ過したところ茶色油状のcompound 4 (21g)が合成できた。

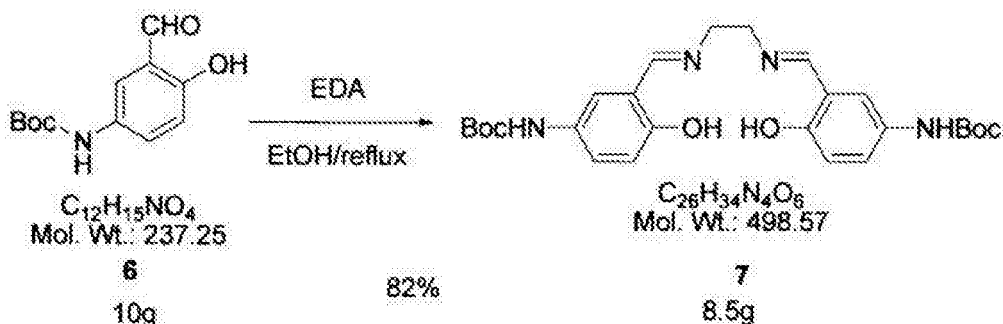
[0042] Step 4, 5:



[0043] 無水ジクロロメタン(DCM) (200ml)にcompound 4 (21g, 75mmol), di(tert-butyl) dicarbonate (18g, 82mmol)を窒素雰囲気で一晩攪拌した。得られた溶液を真空中で蒸発させた後、メタノール(100ml)で溶解させた。その後、水酸化ナトリウム(15g, 374mmol)と水(50ml)を加え、5時間還流させた

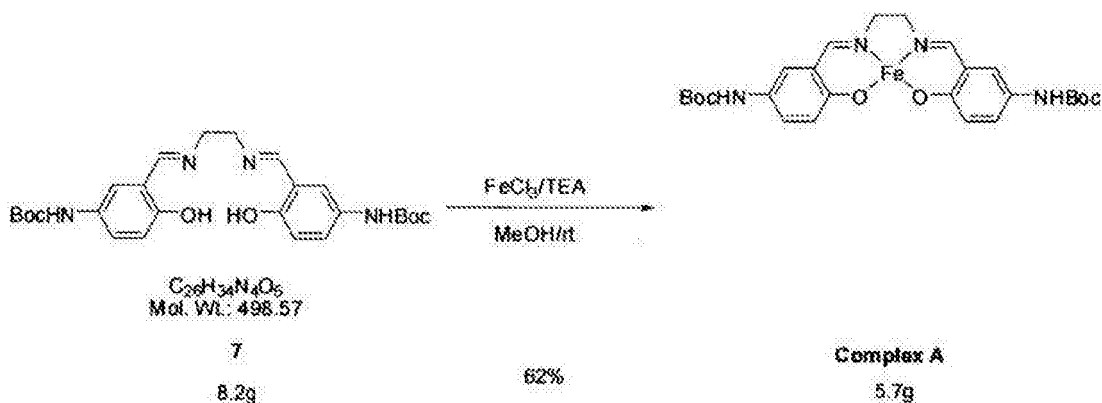
。その後冷却し、フィルターでろ過し、水で洗浄後、真空中で乾燥させたところ茶色化合物が得られた。得られた化合物は、シリカゲルを使ったフラッシュクロマトグラフィーを2回行うことで、10gのcompound 6 (収率58%) が得られた。

[0044] Step 6:



[0045] 無水エタノール400mlの中にcompound 6 (10g, 42mmol)を入れ、加熱しながら還流させ、無水エタノール20mlにエチレンジアミン(1.3g, 21mmol)を0.5時間攪拌しながら数滴加えた。そして、その混合溶液を氷の容器に入れて冷却し15分間かき混ぜた。その後、200mlのエタノールで洗浄しフィルターをかけ、真空で乾燥させたところcompound 7が8.5g (収率82%) で合成できた。

[0046] Step 7:



[0047] 無水メタノール(50ml)の中にcompound 7 (8.2g, 16mmol)、triethylamine (22ml, 160mmol)を入れ、10mlメタノールの中に FeCl_3 (2.7g, 16mmol)を加えた溶液を窒素雰囲気下で混合した。室温窒素雰囲気下で1時間混合したと

ころ茶色の化合物が得られた。その後、真空中で乾燥させた。得られた化合物はジクロロメタン400mlで希釈し、塩性溶液で2回洗浄し、真空中で乾燥させたところcomplex Aが得られた。得られた化合物を、ジエチルエーテルとパラフィンの溶液中で再結晶させ高速液化クロマトグラフィーで測定したところ、純度95%以上のcomplex A(鉄サレン錯体)5.7g(収率62%)を得た。

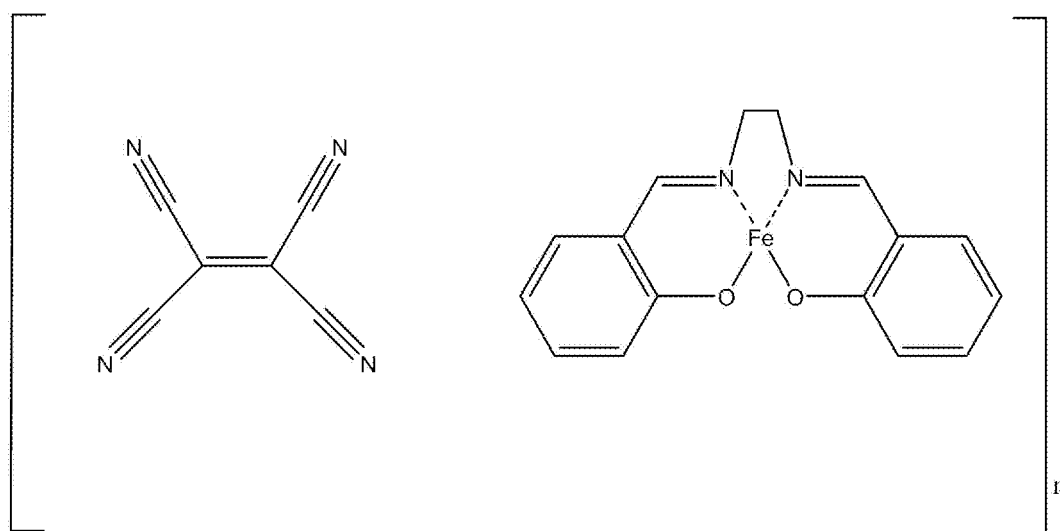
[0048] (実施例2)

TCNE-鉄サレン錯体多成分結晶の合成

前記complex A(鉄サレン錯体)30mmol (5ml)とテトラシアノエチレン(TCNE)シグマ・アルドリッチ製) 30mmol (5ml)とをアセトニトリルに溶解させ、これを極低温フリーザ(サンヨー社製)で室温からマイナス摂氏80度まで1時間を掛けて冷却して鉄サレン錯体とTCNEとを結晶化させた。次いで、鉄サレン錯体とTCNEの多成分結晶(下記AAA)を含むアセトニトリルの容器を50℃にてエバポレータで濃縮した結果、多成分結晶120mgを得た。溶媒はアセトニトリルを使用した。

[0049] この多成分結晶を観察すると、濃い茶色であった。

[0050] AAA

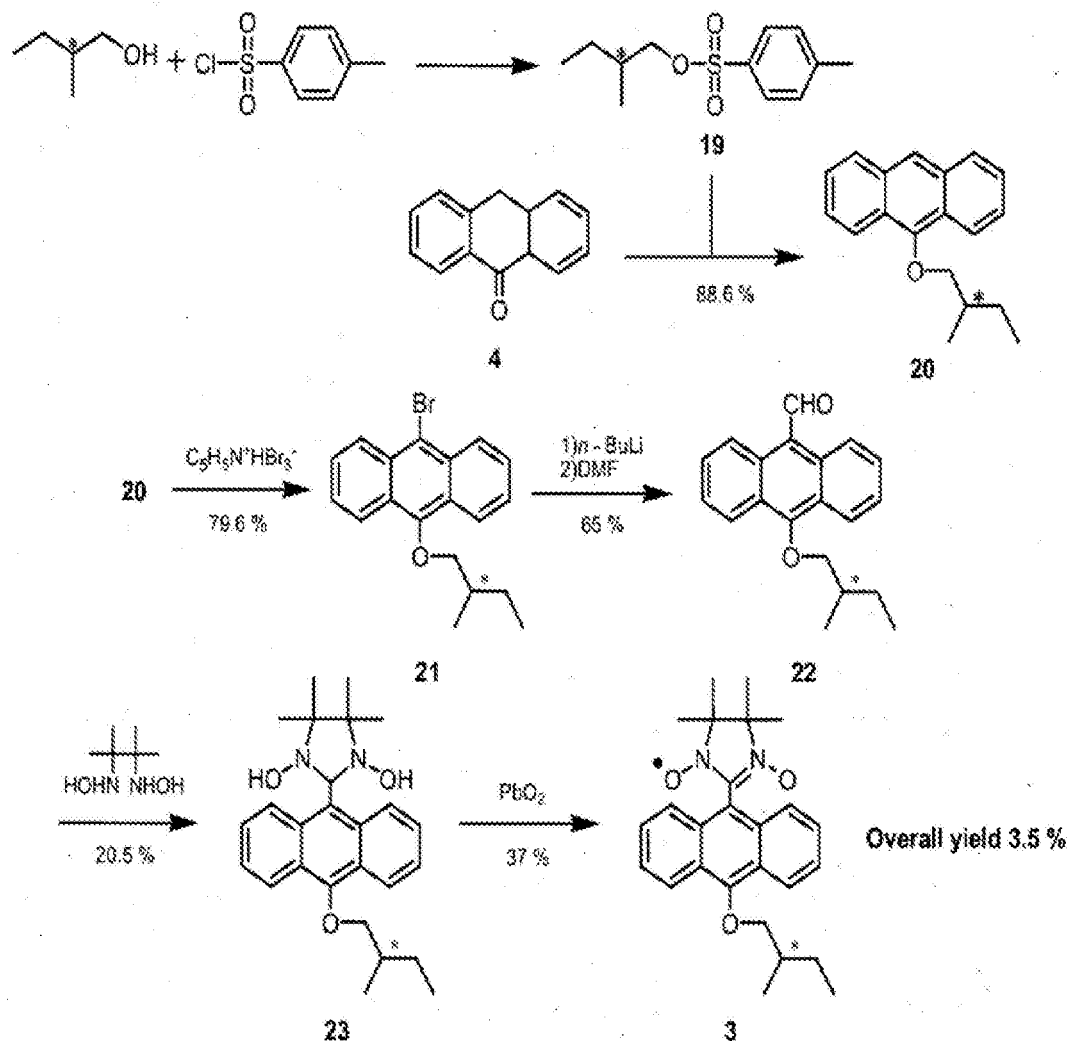


n は、10以上であることが好ましい(以後同様)。

[0051] (実施例3)

10-(2-メチル-1-ブトキシ)-9-アントリルニトロニルニトロキシドを

次の反応式にしたがって合成した。



[0052] 以下、詳しく説明する。(S)-(-)-2-メチルー1-ブタノール((S)-(-)-2-methyl-1-butanol)(1.77g, 20 mmol)と塩化p-トルエンスルフォニル(p-toluenesulfonyl chloride) (3.81g, 20 mmol)をピリジン35ml中にとかし、常温で4時間攪拌後、冷水を加え反応を止めた。ジエチルエーテルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過を行い、減圧濃縮し、真空ポンプで乾燥することにより化合物(19)を収率73%、3.53gで合成した。

[0053] 窒素雰囲気下、溶媒に CH_3CN を20ml用いて、化合物(19)(1.21g, 5 mmol)とアントロン(4)(1.2g, 6 mmol)と K_2CO_3 (0.7g, 5 mmol)を加え、95℃で一日攪拌した。室温に戻しジクロロメタンで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過を行い、ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィーにより化合物 (20)、9-(2-Methyl-1-butoxy)anthraceneを収率88.6%、1.17 g で分離した。

[0054] 次に、化合物 (21)、9-Bromo-10-(2-Methyl-1-butoxy)anthraceneを合成する。窒素雰囲気下、酢酸45mlを溶媒とし、化合物 (20)、9-(2-Methyl-1-butoxy)anthracene (263mg, 1 mmol)とピリジニウムブロミドペルブロミド(320mg, 1 mmol)を加え、30分撹拌した。K₂CO₃溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサンによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより化合物 (21)、9-Bromo-10-(2-Methyl-1-butoxy)anthraceneを収率79.6%で合成した。

[0055] さらに、アルゴン雰囲気下、乾燥させた化合物 (21)、9-Bromo-10-(2-Methyl-1-butoxy)anthracene (342 mg, 1 mmol)に無水THF 6mlを加え、-78℃にしたらn-Buli (1.25 ml, 2 mmol)をすばやく加え5分撹拌し、DMF (0.3 ml, 4 mmol)を加え5分撹拌、常温に戻して10分撹拌する。冷水を入れ反応を止め、ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサン：ジクロロメタン=2：1によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより化合物22、10-(2-Methyl-1-butoxy)-9-anthraldehydeを収率65%で合成した。

[0056] 次に、2-(10-Methoxy-1-butoxy)-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (23)を合成する。窒素雰囲気下、溶媒にエタノール9 mlを用いて、化合物22：10-(2-Methyl-1-butoxy)-9-anthraldehyde (146 mg, 0.5 mmol)と2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutane (222 mg, 1.5 mmol)と2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutane sulphate salt (74mg, 0.3 mmol)を加え、60℃で1晩撹拌した、冷却したK₂CO₃水溶液で中和し、ろ過を行い、ろ過物をヘキサンで洗浄することにより2-(10-Methoxy-1-butoxy)-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (23)を収率20.5%で合成した。

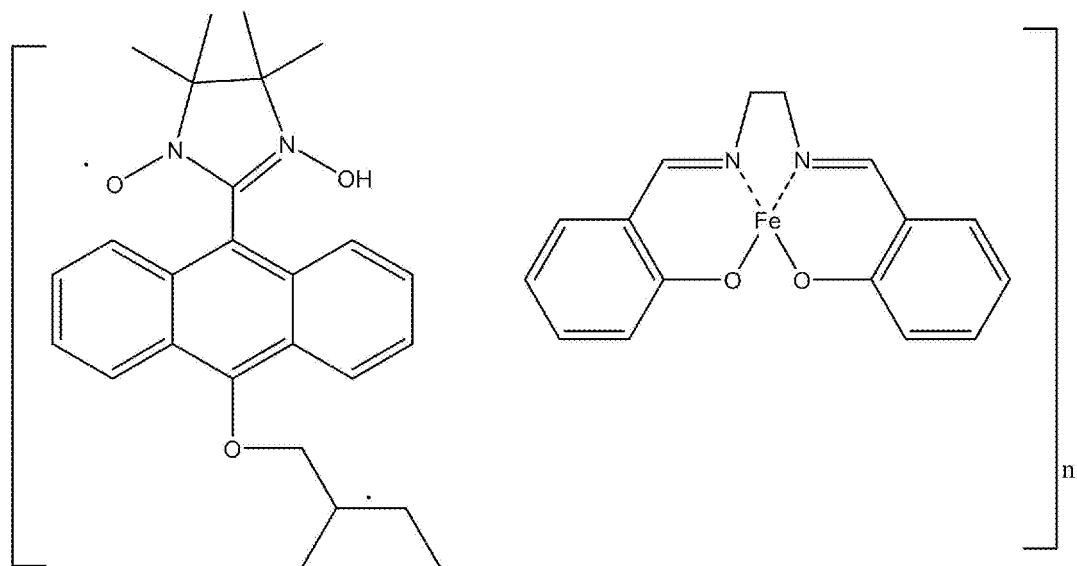
[0057] 0℃に冷却したアセトン35ml中に少量のK₂CO₃と2-(10-Methoxy-1-butoxy)-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (23) (110mg, 0.26

mmol)と PbO_2 (3.8 g, 16.2 mmol)を入れ15分間攪拌し、 PbO_2 をろ過した後、ジエチルエーテルによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより化合物(3)、10-(2-Methyl-1-butoxy)-9-anthrylnitronyl nitroxideを収率37%で合成した。

[0058] (実施例4)

complex A(鉄サレン錯体)30mmol(5mlと10-(2-Methyl-1-butoxy)-9-anthrylnitronyl nitroxide)30ml(5ml)をヘプタン溶液に溶解した後、実施例3と同様な形態にて結晶(BBB)を得た。

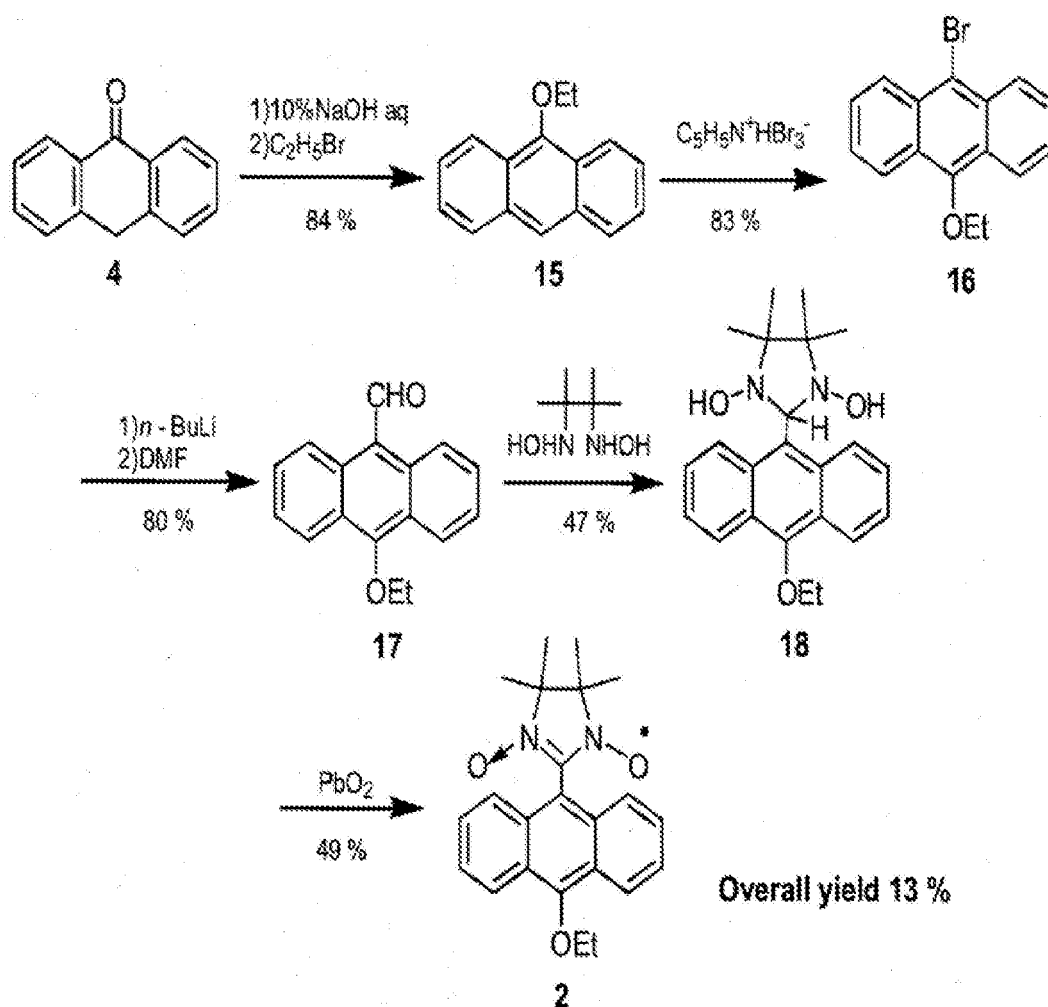
[0059] BBB



[0060] この多成分結晶を観察すると、濃い茶色であった。

[0061] (実施例5)

10-エトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド(10-Methoxy-9-anthrylnitronyl nitroxide)を下記の反応式にしたがって合成した。



[0062] 窒素雰囲気下、THF75mlにAlfa Aesar製アントロン（4）（1.5g, 7.5 mmol）を溶かし、10%NaOH水溶液（7.5ml）を加え30分攪拌後、臭化エチル7.5mlを加え30分攪拌した。その後、50℃のオイルバスにより1日攪拌し。水を入れ反応を止めた。ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサン：ジクロロメタン=1：1によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離後ペンタンで再結晶を行い、9-Etoxyanthracene（15）を収率84%で合成した。

[0063] 次に、酢酸45mlを溶媒とし、9-Etoxyanthracene（15）（208mg, 1 mmol）とピリジニウムブロミドペルブロミド（0.99g, 3 mmol）を加え、30℃で30分攪拌した。水を入れて反応を止め、結晶を析出させた後、ろ過を行い、ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサンによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより 9-Bromo-10-ethoxyanthracene（16）を収率8

3%で合成した。

[0064] さらに、アルゴン雰囲気下、乾燥させた9-Bromo-10-ethoxyanthracene (16) (600 mg, 2 mmol)に無水THF 12mlを加え、-78℃にしたらn-Buli (2.5 ml, 4 mmol)をすばやく加え5分攪拌し、DMF(0.6 ml, 8 mmol)を加え5分攪拌、常温に戻して10分攪拌する。冷水を入れ反応を止め、ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサン：ジクロロメタン=2：1によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより10-Ethoxy-9-anthraldehyde (17) を収率80%で合成した。

[0065] 次に、2-(10-ethoxy-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (18) を合成する。窒素雰囲気下、溶媒にエタノール9 mlを用いて、10-Ethoxy-9-anthraldehyde (17) (125 mg, 0.5 mmol)と2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutane (222 mg, 1.5 mmol)と2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutane sulfhate salt (74mg, 0.3 mmol)を加え、60℃で1晩攪拌した、冷却したK₂CO₃水溶液で中和し、ろ過を行い、ろ過物をヘキサンで洗浄することにより2-(10-ethoxy-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (18) を収率47%で合成した。

[0066] 最後に、ジクロロメタン25mlを溶媒に用いて、2-(10-ethoxy-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (18) (100mg, 0.27 mmol)、PbO₂(3.8 g, 16.2 mmol)を30分間攪拌し、PbO₂をろ過した後、その溶液をエバポレータで濃縮し、ジエチルエーテルによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより10-エトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド (10-Ethoxy-9-anthrylnitronyl nitroxide) (2) を収率49%で合成した。

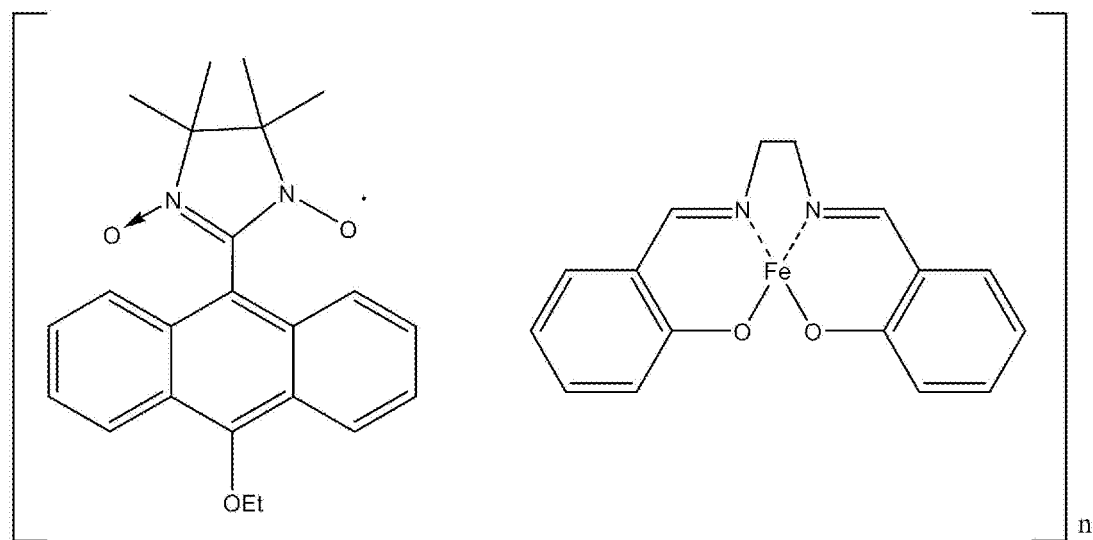
[0067] (実施例6)

10-(2-エトキシ-1-ブトキシ)-9-アントリルニトロニルニトロキシド
：鉄サレン錯体多成分結晶の合成

complex A(鉄サレン錯体)30mmol(5ml)と10-エトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド30mmol(5ml)をヘプタン溶液に溶解し、実施例4と同様

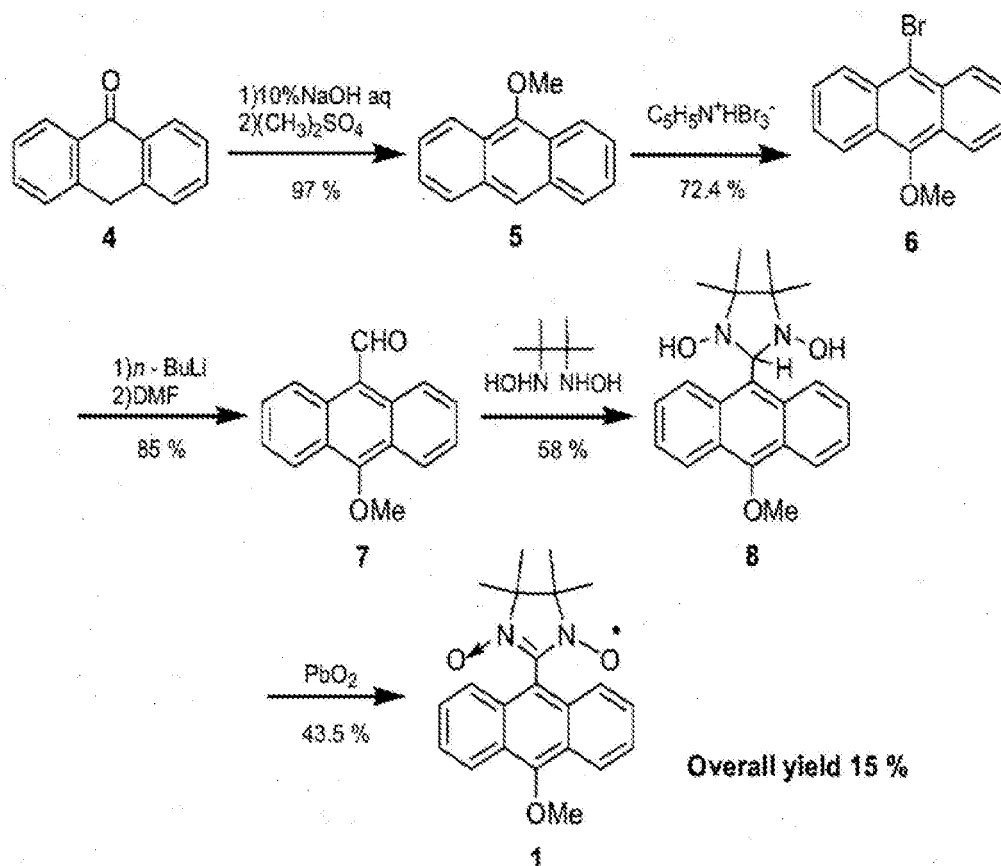
な処理によって結晶（CCC）を得た。この多成分結晶を観察すると、濃い茶色であった。

[0068] CCC



[0069] （実施例 7）

10-メトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド（10-Methoxy-9-ant hrylnitronyl nitroxide）（1）の下記の反応式にしたがって合成した。



[0070] 窒素雰囲気下、THF75mlにAlfa Aesar製アントロン（4）（1.5g, 7.5 mmol）をとかし、10%NaOH水溶液（7.5ml）を加え30分攪拌後、硫酸ジメチル（0.5ml, 5mmol）を加え30分攪拌した。50℃のオイルバスにより15分攪拌し。水を入れ反応を止めた。ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサンによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、9-Methoxyanthracene（5）を収率97%で合成した。

[0071] 次に、酢酸15mlを溶媒とし、9-Methoxyanthracene（5）（208mg, 1 mmol）とピリジニウムブロミドペルブロミド（0.33g, 1 mmol）を加え、50℃で20分攪拌した。水を入れて反応を止め、結晶を析出させた後、ろ過を行い、ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサンによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより 9-Bromo-10-methoxyanthracene（6）を収率72.4%で合成した。

[0072] さらに、アルゴン雰囲気下、乾燥させた9-Bromo-10-methoxyanthracene（6）（287 mg, 1 mmol）に無水THF6mlを加え、-78℃にしたら $n\text{-BuLi}$ （1.25

ml, 2 mmol)をすばやく加え5分攪拌し、DMF(0.3 ml, 4 mmol)を加え5分攪拌、常温に戻して10分攪拌する。冷水を入れ反応を止め、ジクロロメタンで抽出、乾燥、ろ過を行い、ヘキサン：ジクロロメタン=2：1によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより10-Methoxy-9-anthraldehyde (7) を収率85%で合成した。

[0073] 次に、2-(10-Methoxy-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (8) を合成する。窒素雰囲気下、溶媒にエタノール9 mlを用いて、10-Methoxy-9-anthraldehyde (7) (118 mg, 0.5 mmol)と2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutane (222 mg, 1.5 mmol)と2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutane sulfhate salt (74mg, 0.3 mmol)を加え、60℃で1晩攪拌した、冷却したK₂CO₃水溶液で中和し、ろ過を行い、ろ過物をヘキサンで洗浄することにより2-(10-Methoxy-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (8) を収率58%で合成した。

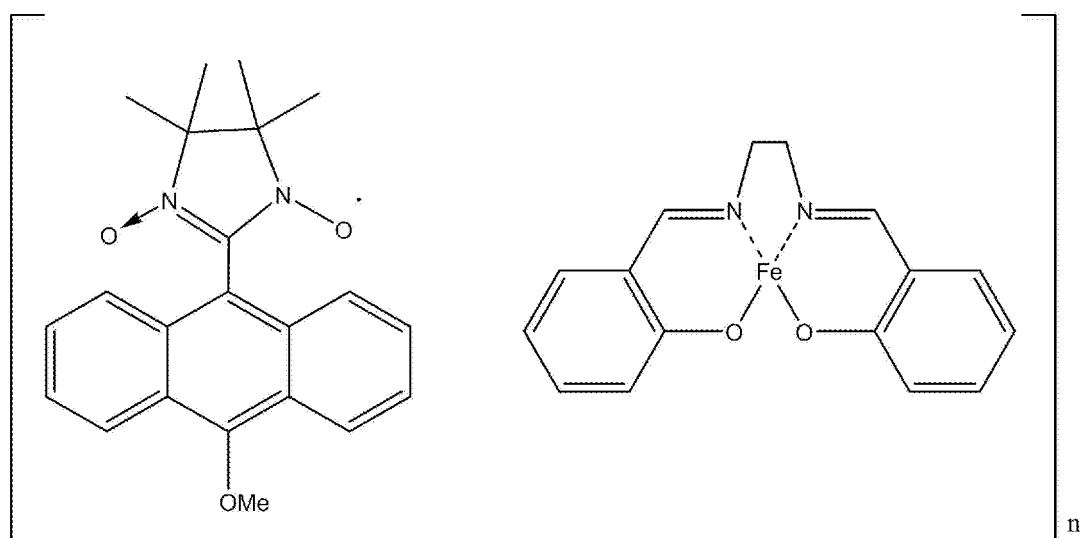
[0074] 最後に、ジクロロメタン25mlを溶媒に用いて、2-(10-Methoxy-9-anthryl)-4,4,5,5-tetramethylimidazolidine-1,3-diol (8) (99mg, 0.27 mmol)、PbO₂(3.8 g, 16.2 mmol)を30分間攪拌し、PbO₂をろ過した後、その溶液をエバポレータで濃縮し、ジエチルエーテルによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより10-メトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド (10-Methoxy-9-anthrylnitronyl nitroxide) (1) を収率43.5%で合成した。

[0075] (実施例8)

10-エトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド：鉄サレン錯体多成分結晶の合成

complex A(鉄サレン錯体)と10-メトキシ-9-アントリルニトロニルニトロキシド (10-Methoxy-9-anthrylnitronyl nitroxide)をヘプタン溶液に入れ50℃温度を上げて、エバポレータで濃縮した結果化学式(DDD)の化合物が合成された。この多成分結晶を観察すると、濃い赤茶色であった。

[0076] DDD



[0077] (実施例 9)

次に、既述の各実施例に係る電荷移動錯体の結晶（鉄サレン錯体化合物－電子受容体）試料を用意し、当該試料の磁性を測定した。磁性測定は測定対象物に磁場を印加し、その測定対象物の周囲に磁場が発生するかどうかを測定する。一般的に磁性測定には、力学的方法、電磁誘導法、あるいは磁気共鳴法、超伝導の量子効果などの方法が考えられる。ここでは、そのうち最も精度が高い超伝導量子干渉素子（SQUID： Superconducting Quantum Interference Devices）を使用した。このSQUIDは高感度の磁化測定装置であり、試料を動かしたときに生じる、Josephson接合を持った超伝導ループ素子を貫く磁束の微弱な変化を、接合を通るトンネル電流の変化として測定し試料の磁化の値を求める。この方法により最大7テスラ（T）の強磁場と高精度（ 1×10^{-8} emu）の条件で温度と磁性の関係についての測定が可能になる。

[0078] その測定の結果、夫々の結晶は同様な磁性を有していることが確認できた。そのうち、TCNEと金属（鉄）サレン錯体化合物による結晶（AAA）の磁場－磁化曲線を測定した結果の磁化－磁場特性曲線を図1に示す。図1（2）は図1（1）の特性曲線におけるヒステリシス部分の拡大図である。図1から分かるように、電子受容体と金属サレン錯体化合物からなる多成分結晶は、強磁性体特有の性質であるヒステリシスループを有することが分かつ

た。測定温度は310K、つまりほぼ体温に近い温度である。体温に近い温度下で、前記多成分結晶は磁性を有し、さらにヒステリシスが生じるので強磁性体であることが確認された。

[0079] (実施例10)

既述のAAAで示される電荷移動錯体磁性結晶を用いて、以下の実験を行った。ラットL6細胞が30%のコンフルエントの状態の時に電荷移動錯体の結晶を磁石に引き寄せられるのが目視できる程度の量を生理食塩水に溶かした後(30mmol, 50ml)培地PBSにふりかけて48時間後に培地の状態を写真撮影した。

[0080] 図2はラットL6細胞の培地がある角型フラスコに棒磁石を接触させた状態を示している。次いで、48時間後角型フラスコ底面の一端から他端までを撮影し、細胞数を算出した結果を図3に示す。図3において磁石から近位とは、角型フラスコ底面における磁石端面の投影面積内を示し、磁石から遠位とは、角型フラスコ底面において磁石端面と反対側にある領域を示す。

[0081] 図3に示すように、磁石から近位では磁性結晶が引き寄せられて濃度が増し金属サレン錯体化合物のDNA切断作用によって細胞数が遠位よりも極端に低いことが分かる。この結果、本発明による、磁性結晶と磁石などの磁性手段とを組み合わせたシステムによって、個体の目的とする患部や組織に磁性結晶を集中して存在させることが可能となる。

[0082] この磁性環境に固体の組織を置くことにより、この組織に磁性結晶を集中させることができる。体重約30グラムのマウスに磁性結晶(磁性結晶王濃度5mg/ml(15mmol))を静注して開腹し、右の腎臓を前記一対の磁石の間に来るようにマウスを鉄板の上に置く。

[0083] 使用した磁石は、信越化学工業株式会社製 品番:N50(ネオジウム系永久磁石) 残留磁束密度:1.39-1.44 Tである。このとき、右側の腎臓に与えられた磁場は約0.3(T)で左側の腎臓に与えられる磁場はその約1/10である。左の腎臓及び磁界を適用しない腎臓(コントロール)と共に、マウスの右腎に磁界を加えて10分後MRIでSNRをT1モード及びT2モードで測定した。その結

果、図4に示すように、磁界を加えた右腎(RT)が左腎(LT)及びコントロールに比較して磁性結晶を組織内に留め置くことができることが確認された。

[0084] 図5に、マウスにおけるメラノーマ成長に対する磁性結晶の効果を示す。メラノーマは、培養メラノーマ細胞（クローンM3メラノーマ細胞）の局所的移植によって、マウス尾腱においてin vivoに形成されたことが分かる。なお、図5（1）は、磁性結晶の代わりに、塩水を注入した塩水グループ（saline）、図5（2）は、磁場を適用せずに磁性結晶を注入したグループ（SC）、図5（3）は、磁場を適用しつつ（ $n=7\sim10$ ）磁性結晶を注入したグループ（SC+Mag）の効果を示す写真である。

[0085] 磁性結晶1を尾腱の静脈から静脈投与し（50 mg/kg）、市販の棒磁石（630mT、円筒状ネオジウム磁石、長さ150mm、直径20mm）を用いて、局所的に磁場を印加した。磁性結晶を注入した直後に、メラノーマ部位に3時間穏やかに棒磁石を接触させた。棒磁石の適用は、磁場強度が、メラノーマ浸潤が予想される部位に最大となるように、150mmの長さにわたって2週間の成長期間行った。磁性結晶の初回注入の12日後に、メラノーマ浸潤の大きさを評価することによって、メラノーマの増大を評価した。

[0086] 図6に示すように、磁性結晶の代わりに、塩水を注入した塩水グループ（saline）では、メラノーマ増大は最大であった（ $100\pm17.2\%$ ）。一方、磁場を適用せずに磁性結晶を注入したSCグループでは、メラノーマ増大は緩やかに減少した（ $63.68\pm16.3\%$ ）。これに対して、磁場を適用しつつ（ $n=7\sim10$ ）磁性結晶を注入したSC+Magグループでは、ほとんどのメラノーマが消失した（ $9.05\pm3.42\%$ ）。

[0087] 図7に示すように、組織学的検討を、腫瘍増殖マーカーであるanti-Ki-67抗体及びanti-Cyclin D1抗体を用いて、ヘマトキシリン－エオジン染色及び免疫組織染色により行った。その結果、磁性結晶を注入した場合（SC）においてメラノーマの腫瘍増大が減少し、さらに、磁性結晶に磁場の適用が組み合わされた場合にはほとんどが消失することが分かった。

[0088] また、30mgの磁性結晶に磁場強度200 Oe（エルステッド）、周波数50kHz

から200KHzの交流磁場を印加したところ2℃から10℃分磁性結晶の温度が上昇した（図8）。これは、体内投与時の温度に換算したところ39℃から47℃に相当しがん細胞を殺傷することが可能な温度域であることを確認された。なお、図8（1）は、薬剤に交流磁場をかけたときの、時間に関する温度の変化であり、図8（2）は、周波数を200 kHzに固定して、磁場のみを変化させたときの最大温度であり、図8（3）は、磁場を2000eに固定して、周波数のみを変化させたときの最大温度である。

請求の範囲

- [請求項1] 有機金属錯体化合物としての金属サレン錯体化合物と電子受容体とを含む磁性体。
- [請求項2] 前記電子受容体がTCNE、TCNQ、アントリル誘導体の少なくとも一つである、請求項1記載の磁性体。
- [請求項3] 前記金属サレン錯体化合物と前記電子受容体とが電荷移動錯体を形成している、請求項1又は2記載の磁性体。
- [請求項4] 前記電荷移動錯体は極低温下で形成された結晶構造を有する、請求項3記載の磁性体。
- [請求項5] 前記電荷移動錯体の磁化率は前記金属サレン錯体化合物の磁化率より大きいものである、請求項4記載の磁性体。
- [請求項6] 磁性化対象化合物と、
電子受容体と、
を含み、
前記磁性化対象化合物は前記電子受容体に供与する電子を有し、
前記磁性化対象化合物と前記電子受容体とは極低温下で電荷移動錯体の多成分結晶を構成し、
前記磁性化対象化合物は前記電子受容体に前記電子を供与することによって磁化率が向上された、
磁性体。
- [請求項7] 前記磁性化対象化合物が金属サレン錯体である、請求項6記載の磁性体。
- [請求項8] 磁性化対象化合物と電子受容体化合物とを混合し、
前記磁性化対象化合物と前記電子受容体との混合物を溶媒に溶解した溶液を形成し、
前記溶液を極低温状態に維持して、前記磁性対象化合物と前記電子受容体との結晶を析出させ、
前記結晶を前記溶媒から分離して、当該結晶からなる磁性体を製造

する方法。

[請求項9] 前記磁性化対象化合物は金属サレン錯体化合物である、請求項8記載の方法。

[請求項10] 前記電子受容体がTCNE、TCNQ、アントリル誘導体の少なくとも一つである、請求項8又は9記載の方法。

[請求項11] 前記磁性化対象化合物と前記電子受容体とは電荷移動錯体の結晶を形成する、請求項8乃至10の何れか1項記載の方法。