

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7043260号  
(P7043260)

(45)発行日 令和4年3月29日(2022.3.29)

(24)登録日 令和4年3月18日(2022.3.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/22 (2006.01)

C 0 7 D 487/22

C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/20

A 6 1 K 31/409(2006.01)

A 6 1 K 31/409

請求項の数 9 (全33頁)

(21)出願番号 特願2017-563115(P2017-563115)

(86)(22)出願日 平成28年12月28日(2016.12.28)

(65)公表番号 特表2019-533635(P2019-533635  
A)

(43)公表日 令和1年11月21日(2019.11.21)

(86)国際出願番号 PCT/CN2016/112586

(87)国際公開番号 WO2018/076526

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和1年12月27日(2019.12.27)

(31)優先権主張番号 201610946874.5

(32)優先日 平成28年10月26日(2016.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

(73)特許権者 520505364

シャanghai バイオフィ バイオロジカル  
ファーマシューティカル カンパニー リ  
ミテッド中華人民共和国 201203 シャanghai  
イ チャイナ (シャanghai) パイロット  
フリー トレード ゾーン ジャンヘン ロ  
ード ナンバー 1299 ビルディング  
2 ルーム 405

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

最終頁に続く

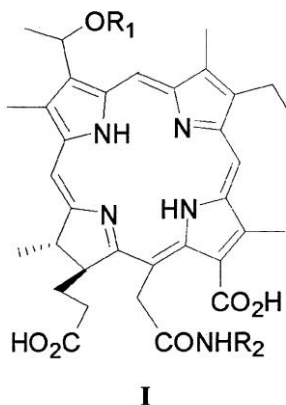
(54)【発明の名称】 新規なジヒドロポルフィン e 6 誘導体及びその薬学的に許容される塩、その調製方法並び  
に使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジヒドロポルフィン e 6 誘導体は、構成一般式 I 及び前記構成一般式 I の光学異性体を含  
むことを特徴とする新規なジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬  
学的に許容される塩。

【化 1】



(前記構成一般式 I において、

R<sub>1</sub>は、H、低級アルキル基、高級アルキル基、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>3</sub>、又は(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O

)<sub>k</sub>R<sub>4</sub>を表し、その中、前記高級アルキル基は7～18の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立にH、低級アルキル基を表し、m及びkは、独立に2～6の任意の整数を表し、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>における前記低級アルキル基は、いずれも1～6の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基である。

R<sub>2</sub>は、CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、又はCH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である。)

【請求項2】

前記構成一般式IにおけるR<sub>1</sub>は、CH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>を表し、前記構成一般式IにおけるR<sub>2</sub>は、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はリシン酸の残基を表すことを特徴とする請求項1に記載のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩。

10

【請求項3】

前記構成一般式Iは、I<sub>1</sub>～I<sub>27</sub>のいずれか1種であり、I<sub>1</sub>～I<sub>27</sub>におけるR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の構成は、それぞれ下記のとおりであることを特徴とする請求項2に記載のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【表1】

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
I <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>2</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>7</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>8</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>9</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>11</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>12</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>13</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>14</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>15</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>16</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>17</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>18</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>20</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>21</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>22</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>23</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>24</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>25</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>26</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>27</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

20

30

40

(その中、nは「ノルマル」を表す。)

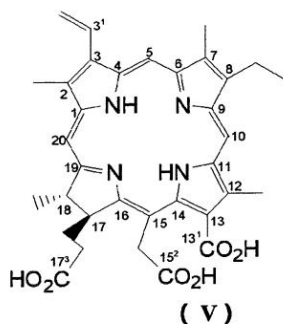
【請求項4】

前記薬学的に許容される塩は、無機塩基金属塩であることを特徴とする請求項3に記載のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

50

ジヒドロポルフィン e 6 ( V ) を原料とするステップ S 1 1 と、



10

ジヒドロポルフィン e 6 ( V ) における 3 - ビニルとハロゲン化水素とを付加反応させ、  
付加生成物と R<sub>1</sub>O H とを反応させるステップ S 1 2 と、

ジヒドロポルフィン e 6 ( V ) における 15 - カルボキシメチル基とアミノ酸とを縮合反  
応させてペプチドを形成し、ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体 I を調製  
するステップ S 1 3 と、

を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のジヒドロポルフィン e 6 エ  
ーテル系アミノ酸誘導体の調製方法。

【請求項 6】

ステップ S 1 3 において、ジヒドロポルフィン e 6 ( V ) における 15 - カルボキシメチ  
ル基と、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩と、R<sub>2</sub>  
'NH<sub>2</sub> · HCl ( 式中、R<sub>2</sub>'は、CH ( CO<sub>2</sub>t - ブチル ) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t - ブチル、CH  
( CO<sub>2</sub>t - ブチル ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t - ブチル、又は CH ( CO<sub>2</sub>t - ブチル ) CH<sub>2</sub>  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N ( t - ブトキシカルボニル )<sub>2</sub>である。 ) とを反応させ、カルボキシ  
ル基とアミノ基が保護されたジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を得た後  
、前記カルボキシル基とアミノ基が保護されたジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ  
酸誘導体から t - ブチル基と t - ブトキシカルボニル基を脱離させ、目的化合物であるジ  
ヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を得ることを特徴とする請求項 5 に記載  
のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の調製方法。

20

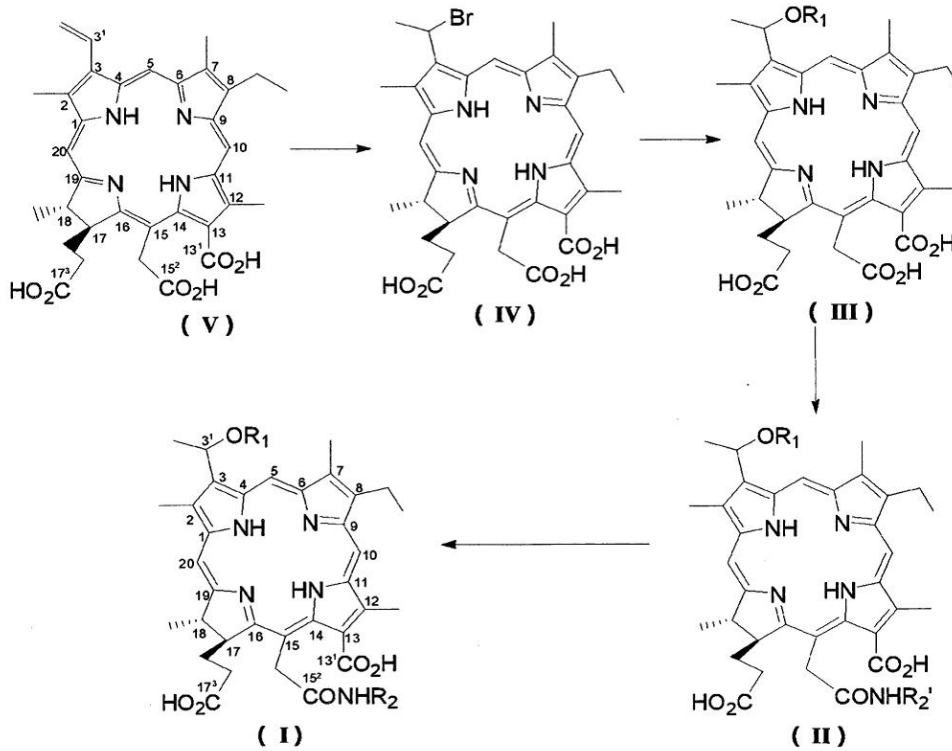
【請求項 7】

30

40

50

## 【化 2】



10

20

室温でジヒドロポルフィン e 6 ( V ) と HBr - 氷酢酸液とを 10 ~ 30 時間反応させ、化合物 I V である 3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 を調製するステップ S 1 と、

K<sub>2</sub>C<sub>3</sub>O<sub>3</sub> の存在下、化合物 I V と R<sub>1</sub>OH とを反応させて化合物 I I I を得るステップ S 2 と、

N, N - ジメチルホルムアミドに、室温で化合物 I I I と 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩とを 2 ~ 6 時間反応させた後、N, N - ジメチルイソプロピルアミンの存在下、R<sub>2</sub>'NH<sub>2</sub> · HCl ( 式中、R<sub>2</sub>' は、CH ( CO<sub>2</sub>t - ブチル ) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t - ブチル、CH ( CO<sub>2</sub>t - ブチル ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>t - ブチル、又は CH ( CO<sub>2</sub>t - ブチル ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N ( t - ブトキシカルボニル )<sub>2</sub> である。 ) と反応させ、カルボキシル基とアミノ基が保護されたジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体 I I を調製するステップ S 3 と、

30

トリフルオロ酢酸で化合物 I I から t - ブチル基と t - ブトキシカルボニル基を脱離させ、目的化合物 I であるジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を調製するステップ S 4 と、

を含むことを特徴とする請求項 6 に記載のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の調製方法。

## 【請求項 8】

40

前記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を使用してジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の無機塩金属塩を合成することを特徴とする請求項 6 又は 7 に記載のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の薬学的に許容される塩の調製方法。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の、腫瘍治療薬を調製するための使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

【0001】

50

本発明は、医薬技術分野に関し、具体的には、新規なジヒドロポルフィン系感光剤であるジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩、その調製方法並びに抗腫瘍薬などを調製するための使用に関する。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

光線力学的療法 (photodynamic therapy、PDT) は、20 世紀 80 年代の初期から発展してきた腫瘍を治療する新しい技術である。特定の波長のレーザーで感光剤が取り込まれた病巣 (腫瘍) 組織に照射し、感光剤によって組織における標準状態の酸素 ( $O_2$ ) を励起して一重項状態の酸素 ( $^1O_2$ ) などの活性酸素物質 (ROS) を発生させ、腫瘍細胞にアポトーシス又はネクローシスを起こして腫瘍治療作用を発揮するという治療メカニズムである。特定の波長とは、感光剤が赤色光領域 ( $> 600 \text{ nm}$ ) において最も大きい吸収波長である。PDT は、腫瘍組織を目指して光を照射し、腫瘍細胞を選択的に破壊するとともに、正常組織又は器官に対しては損害がほとんどないし、又は損害が小さいため、人体に対して非侵害の治療技術であり、副作用が小さくて (手術による傷の痛みがなく、放射線療法及び化学療法による嘔吐・吐き気・免疫抑制もない)、単独で又は他の療法に組み合わせて繰り返して使用できるなどのメリットを有する。

10

##### 【0003】

光、組織における酸素、及び感光剤は、PDT の三つのファクターであり、そのうち、中心になるのは感光剤である。ポルフィマーナトリウム (porphimer sodium) などのような第 1 世代のポルフィン系感光剤は、腫瘍の臨床治療に成功に用いられ、著しい治療効果が得られたが、1) 赤色光領域における最も大きい吸収波長が短い ( $630 \text{ nm}$ ) ため、その波長にマッチングするレーザーは腫瘍を貫通して殺させる深さが不足で、またモル吸収係数 ( ) が小さいため、感光活性が低いこと、2) 多成分のポルフィンの混合物であること、3) 体内から取り除く速度が遅いため、溜まった光毒性が大きく、患者が治療を受けた後、4 ~ 8 週間に光を避ける必要があり、患者に多大な精神的な辛さを与える、という顕著な欠点がある。そのため、20 世紀 90 年代の末期以来、研究者たちは、ベンゾポルフィン誘導体 (benzoporphyrin derivative、BPD)、クロロフィル a 分解誘導体、及びバクテリオクロロフィル - ジヒドロポルフィンのようなジヒドロポルフィン系感光剤を始めとして、第 2 世代の感光剤について研究・開発を行ってきた。ジヒドロポルフィン系感光剤は、その構成が単一で明確であり、赤色光領域 ( $> 600 \text{ nm}$ ) における最も大きい吸収波長が第 1 世代のポルフィン系感光剤よりも赤方偏移で  $660 \sim 690 \text{ nm}$  にシフトし、この波長を有するレーザーはより良い腫瘍を殺させる深さを有し、またモル吸収係数 ( ) が 1 桁大きく、感光活性が強く、体内の代謝が速くて溜まった光毒性が小さいため、新しい感光薬として研究において注目されている。ジヒドロポルフィン系感光剤についての報告は、ますます増えている (例えば、参考文献 1 ~ 10)。改良された生成物は、たぶん論理的に潜在効果が好ましいが、数多くの物質は、活性データが理想でないし、毒性が高いし、合成が非常に困難であるし、スループットが低く過ぎるなどのため、実際に使用できない。

20

30

##### 【0004】

2000 年以來、臨床に成功に適用された感光剤も続々と現れ、その中、ベルテポルフィン (verteporfin) は 2000 年に市販され、テモポルフィン (temoporfin) は 2001 年に市販され、タラポルフィン (talaporfin) は 2004 年に成功に市販された。また、フェオフォルバイト a - n - ヘキシルエーテル [HPPH、製品名: Photoclor (フォトクロル)] は海正薬業によって、頭頸部腫瘍を治療するための I、II 期の臨床試験が展開されていた。それにしても、腫瘍の治療薬はやっぱり種類が少なく、患者が選択できるものが限られ、その治療効果を向上する余地はかなりあり、その毒性を低減する余地もある。そのため、本発明は、ジヒドロポルフィン e 6 を原料として、その構成に対して修飾、改良し、研究・開発して、効果が高く毒性が低い新規なジヒドロポルフィン系感光剤を得ることにある。

40

#### 【先行技術文献】

50

## 【非特許文献】

【0005】

【文献】朱国華など、「132-N-(2-ヒドロキシエチル)-153-N-(2-ヒドロキシエチル)-173-メトキシカルボニルジヒドロポルフィンe6-131, 152-ジアミドの合成プロセス及び光学性質についての研究」、化学エンジニア、2015、235(4):1-5

方瑛など、「蚕糞からのクロロフィルの分解及びジヒドロポルフィンe6エーテル誘導体の合成」、有機化学、1995、15(5):493-498

Xiuhan Guo, et al. 「Synthesis of new chlorin derivatives containing maleimide functional group and their photodynamic activity evaluation」、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2015、25(19):4078-4081

10

Gushchina, O. I., et al. 「Synthesis of amide derivatives of chlorine e6 and investigation of their biological activity」、Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology、2015、153:76-81

Kwitniewski, M., et al. 「Diamino acid derivatives of PpIX as potential photosensitizers for photodynamic therapy of squamous cell carcinoma and prostate cancer: in vitro studies」、Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology、2009、94、214-222

20

Serra, V. V. 「New porphyrin amino acid conjugates: synthesis and photodynamic effect in human epithelial cells」、Bioorganic & Medicinal Chemistry、2010、18、6170-6178

Wang, H. M. 「Porphyrin with amino acid moieties: a tumor photosensitizer」、Chem. Biol. Interact. 2008、172、154-158

30

Smith, K. M., et al. 「Syntheses and cellular investigations of 173-, 152-, and 131-amino acid derivatives of chlorine 6」、Journal of Medicinal Chemistry、2011、54:7464-7476

姚建忠など、「ジヒドロポルフィンfメチルエーテルの合成及びその感光力と腫瘍光生理活性」、薬学学報、2000、35(1):63-66; 2001、39(1):1-4

Pandey, R. K., et al. 「Chlorin and porphyrin derivatives as potential photosensitizers in photodynamic therapy」、Photochemistry and Photobiology、1991、53(1):65-72

40

## 【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来技術が有する欠陥に対して、新規なジヒドロポルフィンe6誘導体及びその薬学的に許容される塩、その調製方法並びに使用を提供する。本発明は、構成が新規で、抗腫瘍活性が強く、毒性が低くて治療指数が高い光線力学抗腫瘍薬を見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

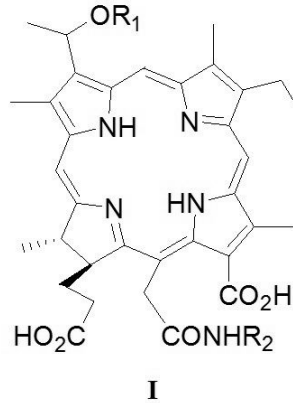
本発明の目的は、以下の技術手段によって実現する。

50

## 【0008】

ジヒドロポルフィン e 6 誘導体は、ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体であり、当該ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体は、構成一般式 I 及び構成一般式 I の光学異性体を含むジヒドロポルフィン e 6 誘導体及びその薬学的に許容される塩。

## 【化1】



10

(上記構成一般式 I において、

$R_1$  は、H、低級アルキル基、高級アルキル基、 $(CH_2)_mOR_3$ 、又は $(CH_2CH_2O)_kR_4$ を表し、その中、上記高級アルキル基は、7~18の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、 $R_3$ 及び $R_4$ は、独立にH、低級アルキル基を表し、 $m$ 及び $k$ は、独立に2~6の任意の整数を表し、 $R_1$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ における上記低級アルキル基は、いずれも1~6の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基である。

20

$R_2$  は、アミノ酸残基である。)

## 【0009】

更に好ましくは、構成一般式 I における $R_1$ は、 $CH_3$ 、 $C_3H_7$ 、 $C_6H_{13}$ 、 $(CH_2)_2OCH_3$ 、 $(CH_2)_2OC_3H_7$ 、 $(CH_2)_3OCH_3$ 、 $(CH_2)_4OCH_3$ 、 $(CH_2CH_2O)_2CH_3$ 、又は $(CH_2CH_2O)_3CH_3$ を表す。

## 【0010】

更に好ましくは、構成一般式 I における $R_2$ は、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はリシン酸の残基を表す。

30

## 【0011】

更に好ましくは、上記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩は以下のように構成される。上記構成一般式 I は $I_1 \sim I_{27}$ のいずれか1種であってもよく、 $I_1 \sim I_{27}$ における $R_1$ 及び $R_2$ はそれぞれ以下のように構成され、即ち、 $R_1$ 置換基と $R_2$ 置換基の好ましい組み合わせは、表1に示すとおりである。

## 【0012】

一部の好ましいジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体 $I_1 \sim I_{27}$

40

50

【表 1】

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
I <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>2</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>3</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>7</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>8</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>9</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>11</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>12</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>13</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>14</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>15</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>16</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>17</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>18</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
I <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>20</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>21</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>22</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>23</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>24</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>25</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>26</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
I <sub>27</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH (CO <sub>2</sub> H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

(その中、nは「ノルマルー」を表す。)

## 【0013】

さらに、上記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の薬学的に許容される塩は、ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の無機塩基金属塩であり、好ましくはナトリウム塩である。

## 【0014】

ジヒドロポルフィン e 6 (chlorine 6, V) を原料とする (このジヒドロポルフィン e 6 は直接に購入してもよく、又は文献の方法によって合成してもよい (馬福家、姚建忠など、「直交実験計画による改良された感光剤であるジヒドロポルフィン e 6 の合成プロセス」、中国薬学雑誌、2005、40(20):1589-1591。)) ステップ S 1 1 と、

ジヒドロポルフィン e 6 における 3 - ビニル基とハロゲン化水素とを付加反応させ、付加生成物とアルコール (R<sub>1</sub>OH) とをアルコール化反応させるステップ S 1 2 と、

ジヒドロポルフィン e 6 における 15 - エチルカルボキシル基とアミノ酸とを縮合反応させてペプチドを形成し、ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体 I を調製するステップ S 1 3 と、

を含む上記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の調製方法。

## 【0015】

更に好ましくは、ステップ S 1 3 において、ジヒドロポルフィン e 6 における 15 - エチルカルボキシル基と、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) と、各種のカルボキシル基が t - ブチル基で保護された / 非 - アミノ基が t - ブトキシカルボニル基で保護された L - アミノ酸塩酸塩 (R<sub>2</sub>'NH<sub>2</sub> · HCl) とを反応させ、カルボキシル基とアミノ基が保護されたジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を得た後、このカルボキシル基とアミノ基が保護されたジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体から t - ブチル基 / t - ブトキシカルボニル基を脱離させ、目的化合物であるジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を得る。

## 【0016】

10

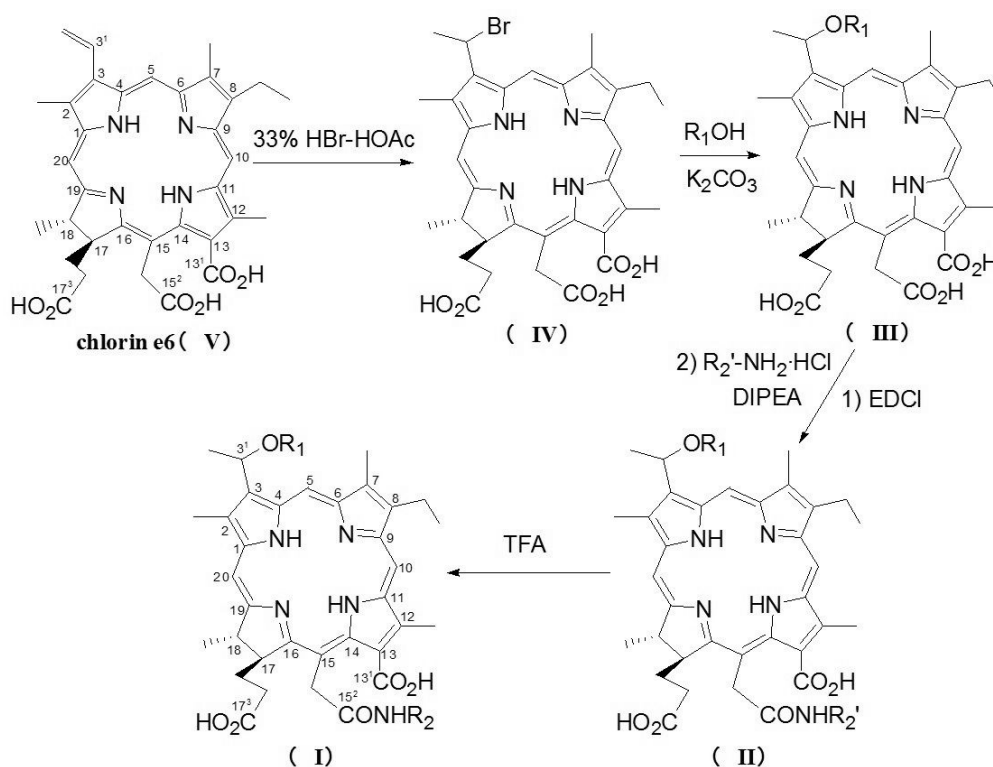
20

30

40

50

更に好ましくは、上記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の調製方法は、  
【化 2】



10

20

室温でジヒドロポルフィン e 6 ( V ) と過量の 33% H B r - 氷酢酸液とを 10 ~ 30 時間反応させ、化合物 I V である 3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 を調製するステップ S 1 と、

過量の  $K_2CO_3$  の存在下、化合物 I V とアルコール (  $R_1OH$  ) とを反応させて化合物 I I I を得るステップ S 2 と、

乾燥環境下又は無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( DMF ) に、室温で化合物 I I I と 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( EDCI ) とを 2 ~ 6 時間反応させ、その後、N , N - ジメチルイソプロピルアミン ( DIPEA ) の存在下、各種のカルボキシル基が t - ブチル基で保護された / 非 - アミノ基が t - ブトキシカルボニル基で保護された L - アミノ酸塩酸塩 (  $R_2'NH_2 \cdot HCl$  ) と反応させ、カルボキシル基とアミノ基が保護されたジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体 I I を調製するステップ S 3 と、

30

トリフルオロ酢酸 ( TFA ) で化合物 I I から t - ブチル基 / t - ブトキシカルボニル基を脱離させ、目的化合物 I であるジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を得るステップ S 4 と、

を含む。

【 0017】

40

更に好ましくは、上記ジヒドロポルフィン e 6 は、酸・塩基でクロロフィル a を分解して調製されるものであってもよく、上記クロロフィル a としては、蚕糞又はスピルリナなどのような海洋浮遊植物である海藻におけるクロロフィル a を使用してもよい。

【 0018】

クロロフィル a の含有量は、蚕糞及びスピルリナなどの海藻において、それぞれ乾燥重量で約 0.75% 及び 1% ~ 2% を占める。そのため、両者とも極めて豊かで安価なクロロフィル資源である。蚕糞又は海藻によってジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を調製することにより、蚕糞又は海藻という資源の医薬への適用を広げることができる。

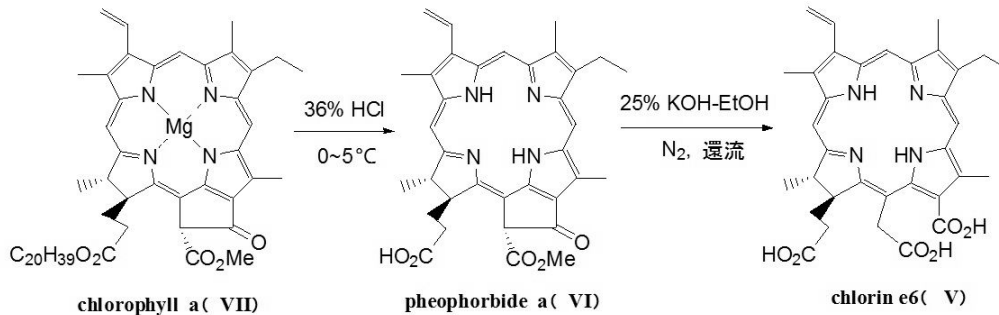
【 0019】

50

クロロフィル a (chlorophyll a、VII) を原料としてジヒドロポルフィン e 6 (chlorin e 6、V) を調製する反応スキームは下記のとおりである。

【0020】

【化3】



10

【0021】

(1) 0~5 で、市販の蚕糞クロロフィル a の粗抽出物 (ペスト状のクロロフィル) 又は海藻クロロフィル a 粗抽出物のエチルエーテル溶液と、同容量の濃塩酸とを攪拌して 1 時間反応させ、フェオフォルバイト a (pheophorbide a、VI) を生成する。

20

【0022】

(2) 化合物 VI を 25% 水酸化カリウムのエチルアルコール液に窒素ガスを流し、速く還流して 20 分間反応して V を調製する。

【0023】

さらに、上記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の薬学的に許容される塩の調製方法は、上記ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を使用してジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の無機塩基金属塩を合成し、具体的には、ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を無機塩基金属の水酸化物又は無機塩基金属に反応させてジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の無機塩基金属塩を生成してもよく、例えば、水酸化ナトリウムに反応させてナトリウム塩を調製する。

30

【0024】

上記ジヒドロポルフィン e 6 誘導体及びその薬学的に許容される塩の、腫瘍治療薬を調製するための使用。

【0025】

上記ジヒドロポルフィン e 6 誘導体及びその薬学的に許容される塩の、黄斑変性及び火焰状母斑を含む良性血管疾患の治療薬を調製するための使用。

【0026】

上記ジヒドロポルフィン e 6 誘導体及びその薬学的に許容される塩の、尖圭コンジロームの治療薬を調製するための使用。

【0027】

[発明の効果]

本発明は、ジヒドロポルフィン e 6 誘導体及びその薬学的に許容される塩、その調製方法並びに使用を提供し、主として以下の有利な効果を有する。

40

【0028】

(1) 本発明が従来のものより特有する創造性は、以下のことにある。ジヒドロポルフィン e 6 を素材として、3 - ビニル基をアルコールに反応させてエーテル化させるとともに、15 - エチルカルボキシル基とアミノ酸でペプチドを形成する構成改良設計によって、新規なジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体を得て、ジヒドロポルフィン e 6 における 3 - ビニル基をエーテル化させることによって治療効果を向上させるとともに、15 - エチルカルボキシル基にアミノ酸を導入することによって毒性を低減する文献は

50

、今まで報告されていない。具体的には、当該ジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体又はその塩は、ヒト非小細胞肺癌細胞 A 5 4 9 とマウス黒色腫細胞 B 1 6 - F 1 0 に対して優れた光線力学殺細胞効果を有し、且つ効果が高く毒性が低いメリットがあり、本発明の化合物は、新しい光線力学抗腫瘍薬などの調製に適用できる。

【 0 0 2 9 】

本発明のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体又はその塩は、従来から臨床に使用されてきた第 2 世代の感光剤タラポルフィン ( t a l a p o r f i n ) に比べると、光線力学抗がん活性が強くて潜在毒性 / 光毒性比が高いなどのメリットがあり、新しい光線力学がん治療薬、光線力学によって加齢黄斑変性 ( 眼の網膜にある細小血管増殖性疾患 ) 及び火焰状母斑 ( 先天性の皮膚の細小血管奇形 ) のような良性血管疾患を治療する薬、光線力学によって尖圭コンジローム ( ヒト乳頭腫ウイルスに感染して発症する疾患 ) を治療する薬の調製に適用できる。

10

【 0 0 3 0 】

( 2 ) 本発明のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩は、新規なジヒドロポルフィン系感光剤であり、その調製方法が簡単で、毒性が低く、原料が入手しやすく設備に対する要求が低く、条件が優しくて極めて好適に工業生産に用いられる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 1 】

本発明の実施例の目的、技術手段及びメリットを更に明らかにするように、本発明の具体的な実施例に基いて本発明の技術手段を以下のように明確に説明するが、説明された実施例は、本発明のすべての実施例ではなく、一部の実施例だけである。当業者が創造性を有しない限り本発明の実施例に基いて得られる他の実施例は、いずれも本発明が保護する範囲に含まれる。

20

【 0 0 3 2 】

本発明において用いられる試薬及び原料は、市販してよく、又は文献方法によって調製してもよい。下記の実施例において、具体的な条件が付けていない試験方法は、一般的に通常の条件によるか、又はメーカーが推薦する条件による。

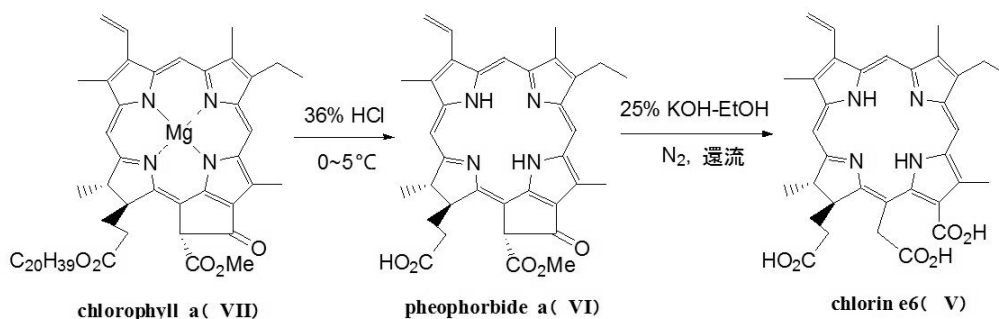
【 0 0 3 3 】

クロロフィル a ( V I I ) からジヒドロポルフィン e 6 ( V ) の調製

30

【 0 0 3 4 】

【 化 4 】



40

【 0 0 3 5 】

蚕糞クロロフィル a ( V I I ) の粗抽出物 ( 浙江省海寧市鳳鳴クロロフィル株式会社 ) 1 0 0 g を 5 0 0 m L のエチルエーテルに溶かし、0 ~ 5 で同容積の濃塩酸に加え、1 時間攪拌反応し、下層の酸液を分取して 2 倍量の水を加えて希釈し、1 0 m o l L <sup>- 1</sup> の N a O H で p H 5 ~ 6 まで中和し、吸引ろ過して P 2 O 5 で真空乾燥した後、黒い粉末の V I 粗生成物 ( H P L C 標準化検出による純度 5 5 % ) 1 5 g を得た。

【 0 0 3 6 】

50

上記化合物 V I の粗生成物 ( 1 5 g、約 8 . 2 5 g の V I を含む ) に 2 5 % ( w / v ) 水酸化カリウムエチルアルコール液 3 6 0 m L を加え、窒素ガス流通下、速く 2 0 分間還流して反応を停止し、ろ過して濾液に 2 倍量の水を加えて希釈し、1 0 % 硫酸で p H 5 ~ 6 まで調整し、ろ過して P 2 O 5 で真空乾燥した後、シリカゲル H カラムクロマトグラフによって 4 . 6 g の黒い粉末のジヒドロポルフィン e 6 ( V ) を得た ( スループット 5 5 . 4 % ) 。

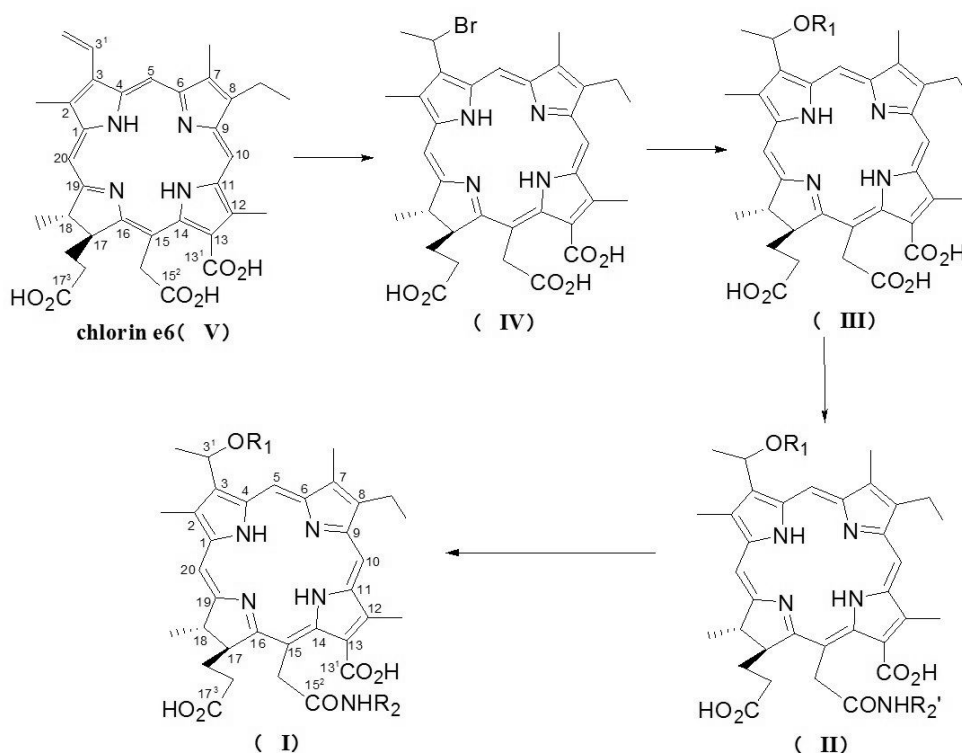
【 0 0 3 7 】

下記の実施例 1 ~ 2 7 は、ジヒドロポルフィン e 6 ( V ) から異なる置換基の目的化合物であるジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体 ( I ) を合成する具体的な方法であり、その調製スキームは、下記のとおりである。

10

【 0 0 3 8 】

【 化 5 】



20

30

【 0 0 3 9 】

実施例 1 : N - [ 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 1 ) の調製

【 0 0 4 0 】

S 1 : 3 - ( 1 - ブロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) の調製

【 0 0 4 1 】

化合物 V ( 5 . 0 g ) に 3 3 % H B r - 氷酢酸液 2 0 0 m L を加え、室温で密封して 2 4 時間攪拌反応し、氷酢酸と過量の H B r を減圧留去して 5 . 6 g の深緑な固体化合物 I V である 3 - ( 1 - ブロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 を得て、精製しなくてそのまま次の反応に用いる。

40

【 0 0 4 2 】

S 2 : 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I I I 1 ) の調製

【 0 0 4 3 】

化合物 I V ( 1 . 1 2 g ) を無水アセトン 2 5 m L に溶かし、2 g の K 2 C O 3 と 2 m L の乾燥メチルアルコールを加え、2 時間攪拌還流して室温まで冷却し、容積の 1 0 倍量の水を加え、1 0 % H 2 S O 4 で過量の K 2 C O 3 を中和して p H 5 ~ 6 まで調整し、ろ過

50

してP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で真空乾燥した後、シリカゲルHカラムクロマトグラフによって0.58gの黒い粉末のIII<sub>1</sub>である3-(1-メトキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6を得た(スループット55.0%)。

【0044】

3-(1-メトキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6(III<sub>1</sub>)のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:629.72[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

【0045】

S3:N-[3-(1-メトキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6-152-アシル]-L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル(III<sub>1</sub>)の調製

10

【0046】

化合物III<sub>1</sub>(135mg、0.215mmol)を15mLの乾燥DMFに溶かし、EDCI(42mg、0.215mmol)を加え、室温で5時間攪拌反応した後、L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル塩酸塩(73mg、0.258mmol、1.2eq.)とDIPEA(86μL、0.516mmol、2.4eq.)を加え、引き続き室温で攪拌反応し、TLCで反応の終了がモニターされた後、容積の4倍量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を加えて希釈し、5%クエン酸(質量百分比)、5%NaHCO<sub>3</sub>(質量濃度)、水及び飽和食塩水の順でそれぞれ1回反応液を洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して溶剤を減圧回収した後、フラッシュクロマトグラフによって黒い粉末のIII<sub>1</sub>130mgを得た(スループット70.7%)。

20

【0047】

N-[3-(1-メトキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6-152-アシル]-L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル(III<sub>1</sub>)のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:856.52[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

【0048】

S4:N-[3-(1-メトキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6-152-アシル]-L-アスパラギン酸(III<sub>1</sub>)の調製

【0049】

化合物III<sub>1</sub>(50mg、0.0585mmol)を5mLの乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かし、5mLのトリフルオロ酢酸(TFA)を加えて氷浴下で攪拌反応し、TLCで反応の終了がモニターされた後、溶剤を減圧回収した後、フラッシュクロマトグラフによって黒い粉末のIII<sub>1</sub>36mgを得た(スループット82.9%)。

30

【0050】

N-[3-(1-メトキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6-152-アシル]-L-アスパラギン酸(III<sub>1</sub>)のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:744.64(M+H, 100%)である。

【0051】

実施例2:N-[3-(1-n-プロポキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6-152-アシル]-L-アスパラギン酸(III<sub>2</sub>)の調製

【0052】

S1:実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-プロモエチル)-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6(IV)を調製した。

40

【0053】

S2:3-(1-プロポキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン<sub>e</sub>6(III<sub>2</sub>)の調製

【0054】

実施例1におけるステップS2の方法のように、化合物IV(1.12g)と2mLの乾燥n-プロピルアルコールとを反応させて、0.56gの黒い固体のIII<sub>2</sub>を調製した(スループット50.9%)。

【0055】

50

3 - ( 1 - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I I I 2 ) のスペクトムデータは、MS ( E S I + ) m / z : 6 5 7 . 7 8 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 0 5 6 】

S 3 : N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 2 ) の調製

【 0 0 5 7 】

実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 2 ( 1 4 0 mg、0 . 2 1 3 mmol ) と、1 当量の EDCI、1 . 2 倍当量の L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の I I 2 1 2 5 mg を得た ( スループット 6 6 . 3 % ) 。

10

【 0 0 5 8 】

N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 2 ) のスペクトムデータは、MS ( E S I + ) m / z : 8 8 4 . 6 3 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 0 5 9 】

S 4 : N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 2 ) の調製

【 0 0 6 0 】

実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 2 ( 5 0 mg、0 . 0 5 6 6 mmol ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の I 2 3 5 mg を得た ( スループット 8 0 . 2 % ) 。

20

【 0 0 6 1 】

N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 2 ) のスペクトムデータは、MS ( E S I + ) m / z : 7 7 2 . 6 6 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 0 6 2 】

実施例 3 : N - [ 3 - ( 1 - n - ヘキシルオキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 3 ) の調製

【 0 0 6 3 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

30

【 0 0 6 4 】

S 2 : 3 - ( 1 - n - ヘキシルオキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I I I 3 ) の調製

【 0 0 6 5 】

実施例 1 におけるステップ S 2 の方法のように、化合物 I V ( 1 . 1 2 g ) と 2 mL の乾燥 n - ヘキシルアルコールとを反応させ、0 . 4 8 g の黒い固体の I I I 3 を得た ( スループット 4 1 . 0 % ) 。

【 0 0 6 6 】

化合物 I I I 3 のスペクトムデータは、MS ( E S I + ) m / z : 6 9 9 . 6 8 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

40

【 0 0 6 7 】

S 3 : N - [ 3 - ( 1 - n - ヘキシルオキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 3 ) の調製

【 0 0 6 8 】

実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 3 ( 1 5 0 mg、0 . 2 1 5 mmol ) と、1 当量の EDCI、1 . 2 倍当量の L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の I I 3 1 2 0 mg を調製した ( スループット 6 0 . 4 % ) 。

50

## 【0069】

化合物 I I <sub>3</sub> のスペクトムデータは、<sup>1</sup>H - NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, ppm) : 10.01 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.09 ~ 6.03 (m, 1H), 5.50 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.70 ~ 4.66 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.77 ~ 3.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.64 ~ 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.78 ~ 2.63 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 1.16 ~ 1.12 (m, 6H), 0.74 (t, J = 6.8 Hz, 3H), -1.37 (s, 1H), -1.58 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 926.55 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

10

## 【0070】

S4 : 実施例 1 におけるステップ S4 の方法のように、化合物 I I <sub>3</sub> (50 mg、0.0541 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - (1 - n - ヘキシルオキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - アスパラギン酸 (I<sub>3</sub>) 34 mg を調製した (スループット 77.4%) 。

## 【0071】

化合物 I<sub>3</sub> のスペクトムデータは、UV - vis max (CH<sub>3</sub>OH, nm) ( / M - 1 cm<sup>-1</sup>) : 396 (89500), 497 (10200), 653 (36900) ; <sup>1</sup>H - NMR (600 MHz, CH<sub>3</sub>OD, ppm) : 10.25 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 6.06 ~ 6.01 (m, 1H), 5.69 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.81 ~ 4.76 (m, 1H), 4.66 ~ 4.59 (m, 2H), 3.85 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.80 ~ 3.75 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 ~ 3.56 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.77 ~ 2.71 (m, 1H), 2.48 ~ 2.30 (m, 3H), 2.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.67 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22 ~ 1.08 (m, 6H), 0.70 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 814.52 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

20

30

## 【0072】

実施例 4 : N - [3 - [1 - (2 - メトキシ)エトキシ]エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル (I<sub>4</sub>) の調製

## 【0073】

S1 : 実施例 1 におけるステップ S1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 (I V) を調製した。

40

## 【0074】

S2 : 実施例 1 におけるステップ S2 の方法のように、化合物 I V (1.12 g) と 2 mL の乾燥エチレンジグリコールモノメチルエーテルと反応させ、0.54 g の黒い固体の 3 - [1 - (2 - メトキシ)エトキシ]エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 (I I I<sub>4</sub>) を得た (スループット 47.9%) 。

## 【0075】

化合物 I I I<sub>4</sub> のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 673.72 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

## 【0076】

S3 : 実施例 1 におけるステップ S3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I<sub>4</sub> (

50

150 mg、0.223 mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のL-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル塩酸塩、及び2.4倍当量のDIPEAとを反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-メトキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-152-アシル]-L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル(II4)126 mgを調製した(スループット62.8%)。

【0077】

化合物II4のスペクトムデータは、MS(ESI+) m/z : 900.54 [M+H]<sup>+</sup> (100%)である。

【0078】

S4: 実施例1におけるステップS4の方法のように、化合物II4(50 mg、0.0556 mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFAと(v/v = 1:1)を反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-メトキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-152-アシル]-L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル(II4)35 mgを調製した(スループット80.0%)。

10

【0079】

化合物II4のスペクトムデータは、MS(ESI+) m/z : 788.58 [M+H]<sup>+</sup> (100%)である。

【0080】

実施例5: N-[3-[1-(2-プロポキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-152-アシル]-L-アスパラギン酸(II5)の調製

20

【0081】

S1: 実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-プロモエチル)-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(IV)を調製した。

【0082】

S2: 実施例1におけるステップS2の方法のように、化合物IV(1.12 g)と2 mLの乾燥エチレンジグリコールモノn-プロピルエーテルとを反応させ、0.49 gの黒い固体の3-[1-(2-プロポキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(III5)を調製した(スループット41.7%)。

【0083】

化合物III5のスペクトムデータは、MS(ESI+) m/z : 701.62 [M+H]<sup>+</sup> (100%)である。

30

【0084】

S3: 実施例1におけるステップS3の方法のように、乾燥DMFで、化合物III5(150 mg、0.214 mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のL-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル塩酸塩、及び2.4倍当量のDIPEAとを反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-プロポキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-152-アシル]-L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル(III5)110 mgを調製した(スループット55.4%)。

【0085】

化合物III5のスペクトムデータは、MS(ESI+) m/z : 928.68 [M+H]<sup>+</sup> (100%)である。

40

【0086】

S4: 実施例1におけるステップS4の方法のように、化合物III5(50 mg、0.0539 mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFAと(v/v = 1:1)を反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-プロポキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-152-アシル]-L-アスパラギン酸(II5)33 mgを調製した(スループット75.1%)。

【0087】

化合物II5のスペクトムデータは、MS(ESI+) m/z : 816.64 [M+H]<sup>+</sup> (100%)である。

50

## 【0088】

実施例6：N-[3-[1-(3-メトキシ)プロポキシ]エチル-3-デビニルジヒドロ  
 ポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-アスパラギン酸(I<sub>6</sub>)の調製

## 【0089】

S1：実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-プロモエ  
 チル)-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(IV)を調製した。

## 【0090】

S2：実施例1におけるステップS2の方法のように、化合物IV(1.12g)と2m  
 Lの乾燥1,3-プロピレンジグリコールモノメチルエーテルとを反応させ、0.51g  
 の黒い固体3-[1-(3-メトキシ)プロポキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポル  
 フィンe6(III<sub>6</sub>)を調製した(スループット44.3%)。

10

## 【0091】

化合物III<sub>6</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:687.58[M+H]  
 +(100%)である。

## 【0092】

S3：実施例1におけるステップS3の方法のように、乾燥DMFに、化合物III<sub>6</sub>(  
 150mg、0.219mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のL-アスパラ  
 ギン酸ジ-t-ブチルエステル塩酸塩、及び2.4倍当量のDIEAとを反応させ、黒  
 い粉末のN-[3-[1-(3-メトキシ)プロポキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポ  
 ルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-アスパラギン酸ジ-t-ブチルエステル(II<sub>6</sub>)  
 115mgを調製した(スループット57.6%)。

20

## 【0093】

化合物II<sub>6</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:914.58[M+H]  
 +(100%)である。

## 【0094】

S4：実施例1におけるステップS4の方法のように、化合物II<sub>6</sub>(50mg、0.0  
 548mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFAと(v/v=1:1)を反応させ、黒い粉末の  
 N-[3-[1-(3-メトキシ)プロポキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィン  
 e6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-アスパラギン酸(I<sub>6</sub>)34mgを調製した(スループット  
 77.5%)。

30

## 【0095】

化合物I<sub>6</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:802.62[M+H]  
 +(100%)である。

## 【0096】

実施例7：N-[3-[1-(4-メトキシ)プトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポ  
 ルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-アスパラギン酸(I<sub>7</sub>)の調製

## 【0097】

S1：実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-プロモエ  
 チル)-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(IV)を調製した。

## 【0098】

S2：実施例1におけるステップS2の方法のように、化合物IV(1.12g)と2m  
 Lの乾燥1,4-ブチレンジグリコールモノメチルエーテルとを反応させ、0.47gの  
 黒い固体の3-[1-(4-メトキシ)プトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィ  
 ンe6(III<sub>7</sub>)を調製した(スループット40.0%)。

40

## 【0099】

化合物III<sub>7</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z:701.62[M+H]  
 +(100%)である。

## 【0100】

S3：実施例1におけるステップS3の方法のように、乾燥DMFに、化合物III<sub>7</sub>(  
 150mg、0.214mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のL-アスパラ

50

ギン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 7 ) 1 1 2 m g を調製した ( スループット 5 6 . 4 % ) 。

【 0 1 0 1 】

化合物 I I 7 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 9 2 8 . 6 6 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 0 2 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 7 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 3 9 m m o l ) と C H 2 C l 2 - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 7 ) 3 2 m g を調製した ( スループット 7 2 . 8 % ) 。

10

【 0 1 0 3 】

化合物 I 7 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 8 1 6 . 5 2 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 0 4 】

実施例 8 : N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 8 ) の調製

【 0 1 0 5 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

20

【 0 1 0 6 】

S 2 : 実施例 1 におけるステップ S 2 の方法のように、化合物 I V ( 1 . 1 2 g ) と 2 m L の乾燥ジエチレンジグリコールモノメチルエーテルとを反応させ、0 . 4 9 g の黒い固体の 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I I I 8 ) を調製した ( スループット 4 0 . 7 % ) 。

【 0 1 0 7 】

化合物 I I I 8 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 7 1 7 . 5 9 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

30

【 0 1 0 8 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 D M F に、化合物 I I I 8 ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 0 9 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、 1 . 2 倍当量の L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 8 ) 1 0 0 m g を調製した ( スループット 5 0 . 6 % ) 。

【 0 1 0 9 】

化合物 I I 8 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 9 4 4 . 5 2 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

40

【 0 1 1 0 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 8 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 3 0 m m o l ) と C H 2 C l 2 - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 8 ) 3 0 m g を調製した ( スループット 6 8 . 1 % ) 。

【 0 1 1 1 】

化合物 I 8 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 8 3 2 . 6 0 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 1 2 】

50

実施例 9 : N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 9 ) の調製

【 0 1 1 3 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - ブロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0 1 1 4 】

S 2 : 実施例 1 におけるステップ S 2 の方法のように、化合物 I V ( 1 . 1 2 g ) と 2 m L の乾燥トリエチレンジグリコールモノメチルエーテルとを反応させ、0 . 4 2 g の黒い固体の 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I I I 9 ) を調製した ( スループット 3 3 . 1 % ) 。

10

【 0 1 1 5 】

化合物 I I I 9 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 7 6 1 . 6 6 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 1 6 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 9 ( 1 5 0 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、 1 . 2 倍当量の L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - アスパラギン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 9 ) 9 0 m g を調製した ( スループット 4 6 . 2 % ) 。

20

【 0 1 1 7 】

化合物 I I 9 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 9 8 8 . 6 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 1 8 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 9 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 0 7 m m o l ) と C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - アスパラギン酸 ( I 9 ) 3 0 m g を調製した ( スループット 6 7 . 7 % ) 。

30

【 0 1 1 9 】

化合物 I 9 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 8 7 6 . 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 2 0 】

実施例 1 0 : N - [ 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸 ( I 1 0 ) の調製

【 0 1 2 1 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - ブロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

40

【 0 1 2 2 】

S 2 : 実施例 1 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 1 を得た。

【 0 1 2 3 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 1 ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 3 9 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、 1 . 2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 1 0 ) 1 3 5 m g を調製した ( スループット 6 5 . 0 % ) 。

【 0 1 2 4 】

50

化合物 I I 10 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 870.58 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0125】

S4 : 実施例 1 におけるステップ S4 の方法のように、化合物 I I 10 (50 mg、0.0575 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - (1 - メトキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸 (I 10) 38 mg を調製した (スループット 87.2%) 。

【0126】

化合物 I 10 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 758.55 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0127】

実施例 11 : N - [3 - (1 - n - プロポキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸 (I 11) の調製

【0128】

S1 : 実施例 1 におけるステップ S1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 (IV) を調製した。

【0129】

S2 : 実施例 2 におけるステップ S2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 2 を得た。

【0130】

S3 : 実施例 1 におけるステップ S3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 2 (150 mg、0.229 mmol) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [3 - (1 - n - プロポキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル (I I 11) 126 mg を調製した (スループット 61.4%) 。

【0131】

化合物 I I 11 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 898.62 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0132】

S4 : 実施例 1 におけるステップ S4 の方法のように、化合物 I I 11 (50 mg、0.0557 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - (1 - n - プロポキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸 (I 11) 36 mg を調製した (スループット 82.3%) 。

【0133】

化合物 I 11 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 786.57 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0134】

実施例 12 : N - [3 - (1 - n - ヘキシルオキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸 (I 12) の調製

【0135】

S1 : 実施例 1 におけるステップ S1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 (IV) を調製した。

【0136】

S2 : 実施例 3 におけるステップ S2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 3 を得た。

【0137】

S3 : 実施例 1 におけるステップ S3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 3 (150 mg、0.215 mmol) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [3 - (1 - n - ヘキシルオキシ)エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン

10

20

30

40

50

e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 12 ) 117 mg を調製した (スループット 58.0%)。

【0138】

化合物 I I 12 のスペクトムデータは、 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , ppm) : 10.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.52 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 4.72 ~ 4.62 (m, 2H), 4.43 ~ 4.37 (m, 1H), 3.85 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.7 ~ 3.71 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.66 ~ 3.59 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.81 ~ 2.70 (m, 2H), 2.46 ~ 2.25 (m, 4H), 2.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.25 ~ 1.18 (m, 15H), 0.74 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H), -1.39 (s, 1H), -1.60 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 940.72 [M + H]<sup>+</sup> (100%) である。

10

【0139】

S4 : 実施例 1 におけるステップ S4 の方法のように、化合物 I I 12 (50 mg、0.0532 mmol) と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - TFA と ( $v/v = 1:1$ ) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - (1 - n - ヘキシルオキシ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸 ( I 12 ) 35 mg を調製した (スループット 79.5%)。

20

【0140】

化合物 I 12 のスペクトムデータは、UV - vis max ( $\text{CH}_3\text{OH}$ , nm) ( /  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) : 397 (87100), 497 (9200), 653 (33100) ;  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ , ppm) : 10.30 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 6.04 ~ 5.98 (m, 1H), 5.73 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.67 ~ 4.62 (m, 2H), 4.50 ~ 4.47 (m, 1H), 3.81 ~ 3.73 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.57 ~ 3.55 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.76 ~ 2.70 (m, 1H), 2.45 ~ 2.28 (m, 3H), 2.28 ~ 2.17 (m, 2H), 2.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.60 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.20 ~ 1.03 (m, 6H), 0.69 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 828.62 [M + H]<sup>+</sup> (100%) である。

30

【0141】

実施例 13 : N - [3 - [1 - (2 - メトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸 ( I 13 ) の調製

【0142】

S1 : 実施例 1 におけるステップ S1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

40

【0143】

S2 : 実施例 4 におけるステップ S2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 4 を得た。

【0144】

S3 : 実施例 1 におけるステップ S3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 4 (150 mg、0.223 mmol) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (2 - メトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 152 - アシル] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 13 ) 120 mg を調製した (スループット 58.9%)。

【0145】

50

化合物 I I 1 3 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 914.56 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0146】

S4 : 実施例 1 におけるステップ S4 の方法のように、化合物 I I 1 3 (50 mg、0.0548 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (2 - メトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - グルタミン酸 (I 1 3) 34 mg を調製した (スループット 77.5%)。

【0147】

化合物 I 1 3 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 802.65 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0148】

実施例 14 : N - [3 - [1 - (2 - プロポキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - グルタミン酸 (I 1 4) の調製

【0149】

S1 : 実施例 1 におけるステップ S1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 (IV) を調製した。

【0150】

S2 : 実施例 5 におけるステップ S2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 5 を得た。

【0151】

S3 : 実施例 1 におけるステップ S3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 5 (150 mg、0.214 mmol) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (2 - プロポキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル (I I 1 4) 102 mg を調製した (スループット 50.6%)。

【0152】

化合物 I I 1 4 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 942.66 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0153】

S4 : 実施例 1 におけるステップ S4 の方法のように、化合物 I I 1 4 (50 mg、0.0531 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (2 - プロポキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - グルタミン酸 (I 1 4) 32 mg を調製した (スループット 72.6%)。

【0154】

化合物 I 1 4 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 830.62 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

【0155】

実施例 15 : N - [3 - [1 - (3 - メトキシ) プロポキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - グルタミン酸 (I 1 5) の調製

【0156】

S1 : 実施例 1 におけるステップ S1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 (IV) を調製した。

【0157】

S2 : 実施例 6 におけるステップ S2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 6 を得た。

【0158】

S3 : 実施例 1 におけるステップ S3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 6 (150 mg、0.219 mmol) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い

10

20

30

40

50

粉末のN - [ 3 - [ 1 - ( 3 - メトキシ ) プロポキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 1 5 ) 1 0 7 m g を調製した ( スループット 5 2 . 8 % ) 。

【 0 1 5 9 】

化合物 I I 1 5 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 9 2 8 . 6 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 6 0 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 1 5 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 3 9 m m o l ) と C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末のN - [ 3 - [ 1 - ( 3 - メトキシ ) プロポキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸 ( I 1 5 ) 3 3 m g を調製した ( スループット 7 5 . 1 % ) 。

10

【 0 1 6 1 】

化合物 I 1 5 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 8 1 6 . 7 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 6 2 】

実施例 1 6 : N - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I 1 6 ) の調製

【 0 1 6 3 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

20

【 0 1 6 4 】

S 2 : 実施例 7 ステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 7 を得た。

【 0 1 6 5 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 7 ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 1 4 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、 1 . 2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末のN - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 1 6 ) 1 0 3 m g を調製した ( スループット 5 1 . 1 % ) 。

30

【 0 1 6 6 】

化合物 I I 1 6 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 9 4 2 . 6 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 6 7 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 1 6 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 3 1 m m o l ) と C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末のN - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I 1 6 ) 3 1 m g を調製した ( スループット 7 0 . 4 % ) 。

40

【 0 1 6 8 】

化合物 I 1 6 のスペクトムデータは、MS ( E S I <sup>+</sup> ) m / z : 8 3 0 . 5 9 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 6 9 】

実施例 1 7 : N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - グルタミン酸 ( I 1 7 ) の調製

【 0 1 7 0 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0 1 7 1 】

50

S 2 : 実施例 8 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 8 を得た。

【 0 1 7 2 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 D M F に、化合物 I I I 8 ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 0 9 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、 1 . 2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 1 7 ) 9 3 m g を調製した ( スループット 4 6 . 4 % ) 。

【 0 1 7 3 】

化合物 I I 1 7 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 9 5 8 . 5 4 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

10

【 0 1 7 4 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 1 7 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 2 2 m m o l ) と C H 2 C l 2 - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - グルタミン酸 ( I 1 7 ) 3 0 m g を調製した ( スループット 6 8 . 0 % ) 。

【 0 1 7 5 】

化合物 I 1 7 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 8 4 6 . 7 4 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

20

【 0 1 7 6 】

実施例 1 8 : N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - グルタミン酸 ( I 1 8 ) の調製

【 0 1 7 7 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0 1 7 8 】

S 2 : 実施例 9 ステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 9 を得た。

【 0 1 7 9 】

30

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 D M F に、化合物 I I I 9 ( 1 5 0 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、 1 . 2 倍当量の L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - グルタミン酸ジ - t - ブチルエステル ( I I 1 8 ) 8 5 m g を調製した ( スループット 4 3 . 0 % ) 。

【 0 1 8 0 】

化合物 I I 1 8 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 1 0 0 2 . 7 2 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 8 1 】

40

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 1 8 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l ) と C H 2 C l 2 - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - グルタミン酸 ( I 1 8 ) 3 0 m g を調製した ( スループット 6 7 . 6 % ) 。

【 0 1 8 2 】

化合物 I 1 8 のスペクトムデータは、M S ( E S I + ) m / z : 8 9 0 . 6 8 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 1 8 3 】

実施例 1 9 : N - [ 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e

50

6 - 152 - アシル] - L - リシン酸 ( I 19 ) の調製

【 0184 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0185 】

S 2 : 実施例 1 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 1 を得た。

【 0186 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 1 ( 150 mg、0.239 mmol ) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 152 - アシル] - N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル ( I I 19 ) 138 mg を調製した ( スループット 63.4% ) 。

【 0187 】

化合物 I I 19 のスペクトムデータは、MS ( ESI+ ) m/z : 913.56 [ M + H ] + ( 100% ) である。

【 0188 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 19 ( 50 mg、0.0548 mmol ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と ( v/v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - ( 1 - メトキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 152 - アシル] - L - リシン酸 ( I 19 ) 33 mg を調製した ( スループット 79.6% ) 。

【 0189 】

化合物 I 19 のスペクトムデータは、MS ( ESI+ ) m/z : 757.58 [ M + H ] + ( 100% ) である。

【 0190 】

実施例 20 : N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 152 - アシル] - L - リシン酸 ( I 20 ) の調製

【 0191 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0192 】

S 2 : 実施例 2 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 2 を得た。

【 0193 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 2 ( 150 mg、0.229 mmol ) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 152 - アシル] - N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル ( I I 20 ) 130 mg を調製した ( スループット 60.5% ) 。

【 0194 】

化合物 I I 20 のスペクトムデータは、MS ( ESI+ ) m/z : 941.60 [ M + H ] + ( 100% ) である。

【 0195 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 20 ( 50 mg、0.0532 mmol ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と ( v/v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - ( 1 - n - プロポキシ ) エチル - 3 - デビニルジヒドロポリフィン e 6 - 152 - アシル] - L - リシン酸 ( I 20 ) 30 mg を調製した ( スループット 71.9% ) 。

【 0196 】

化合物 I 20 のスペクトムデータは、MS ( ESI+ ) m/z : 785.62 [ M + H ] +

10

20

30

40

50

(100%)である。

【0197】

実施例21：N-[3-(1-n-ヘキシルオキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-リシン酸(I21)の調製

【0198】

S1：実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-プロモエチル)-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(IV)を調製した。

【0199】

S2：実施例3におけるステップS2の方法と同じようにして、化合物III3を得た。

【0200】

S3：実施例1におけるステップS3の方法のように、乾燥DMFに、化合物III3(150mg、0.215mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のN-t-ブトキシカルボニル-L-リシン酸t-ブチルエステル塩酸塩、及び2.4倍当量のDIP EAとを反応させ、黒い粉末のN-[3-(1-n-ヘキシルオキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-N-t-ブトキシカルボニル-L-リシン酸t-ブチルエステル(II21)116mgを調製した(スループット55.0%)。

【0201】

化合物II21のスペクトムデータは、<sup>1</sup>H-NMR(600MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, ppm): 10.01(s, 1H), 9.87(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.05(m, 1H), 6.00(s, 1H), 5.56(d, J=17.8Hz, 1H), 5.46(d, J=17.8Hz, 1H), 4.69~4.64(m, 2H), 4.51~4.44(m, 1H), 3.84(q, J=7.8Hz, 2H), 3.76~3.71(m, 1H), 3.63~3.59(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.80(m, 1H), 2.53~2.31(m, 3H), 1.75(d, J=7.2Hz, 3H), 1.72(t, J=7.5Hz, 3H), 1.39(s, 9H), 1.29(s, 9H), 1.30~1.17(m, 12H), 0.74(t, J=6.5Hz, 3H), -1.38(s, 1H), -1.60(s, 1H); MS(ESI<sup>+</sup>)m/z: 983.58[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

【0202】

S4：実施例1におけるステップS4の方法のように、化合物II21(50mg、0.0509mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFAと(v/v=1:1)を反応させ、黒い粉末のN-[3-(1-n-ヘキシルオキシ)エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-リシン酸(I21)28mgを調製した(スループット66.6%)。

【0203】

化合物I21のスペクトムデータは、UV-vis max(CH<sub>3</sub>OH, nm)(/M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 395(67600), 497(6300), 652(23500); <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, CH<sub>3</sub>OD, ppm): 10.45(s, 1H), 10.07(s, 1H), 9.38(s, 1H), 6.06(m, 1H), 5.90(d, J=17.9Hz, 1H), 5.43(d, J=17.9Hz, 1H), 4.74~4.70(m, 1H), 4.58~4.52(m, 2H), 3.90~3.80(m, 3H), 3.63(s, 3H), 3.60~3.56(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.05(d, J=6.1Hz, 2H), 2.81~2.74(m, 1H), 2.50~2.28(m, 3H), 2.09(d, J=6.7Hz, 3H), 2.00~1.87(m, 2H), 1.75(d, J=7.5Hz, 3H), 1.62(d, J=7.5Hz, 3H), 1.51~1.32(m, 4H), 1.21~1.06(m, 6H), 0.71(d, J=7.0Hz, 3H); MS(ESI<sup>+</sup>)m/z: 827.64[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

10

20

30

40

50

## 【0204】

実施例22：N-[3-[1-(2-メトキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-リシン酸(I<sub>22</sub>)の調製

## 【0205】

S1：実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-ブロモエチル)-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(IV)を調製した。

## 【0206】

S2：実施例4におけるステップS2の方法と同じようにして、化合物III<sub>4</sub>を得た。

## 【0207】

S3：実施例1におけるステップS3の方法のように、乾燥DMFに、化合物III<sub>4</sub>(150mg、0.223mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のN-t-ブトキシカルボニル-L-リシン酸t-ブチルエステル塩酸塩、及び2.4倍当量のDIP EAとを反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-メトキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-N-t-ブトキシカルボニル-L-リシン酸t-ブチルエステル(II<sub>22</sub>)120mgを調製した(スループット56.2%)。

10

## 【0208】

化合物II<sub>22</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z：957.52[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

## 【0209】

S4：実施例1におけるステップS4の方法のように、化合物II<sub>22</sub>(50mg、0.0523mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFAと(v/v=1:1)を反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-メトキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-リシン酸(I<sub>22</sub>)26mgを調製した(スループット62.1%)。

20

## 【0210】

化合物I<sub>22</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z：801.62[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

## 【0211】

実施例23：N-[3-[1-(2-プロポキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-L-リシン酸(I<sub>23</sub>)の調製

30

## 【0212】

S1：実施例1におけるステップS1の調製方法と同じようにして、3-(1-ブロモエチル)-3-デビニルジヒドロポルフィンe6(IV)を調製した。

## 【0213】

S2：実施例5におけるステップS2の方法と同じようにして、化合物III<sub>5</sub>を得た。

## 【0214】

S3：実施例1におけるステップS3の方法のように、乾燥DMFに、化合物III<sub>5</sub>(150mg、0.214mmol)と、1当量のEDCI、1.2倍当量のN-t-ブトキシカルボニル-L-リシン酸t-ブチルエステル塩酸塩、及び2.4倍当量のDIP EAとを反応させ、黒い粉末のN-[3-[1-(2-プロポキシ)エトキシ]エチル-3-デビニルジヒドロポルフィンe6-15<sup>2</sup>-アシル]-N-t-ブトキシカルボニル-L-リシン酸t-ブチルエステル(II<sub>23</sub>)105mgを調製した(スループット49.8%)。

40

## 【0215】

化合物II<sub>23</sub>のスペクトムデータは、MS(ESI<sup>+</sup>)m/z：985.54[M+H]<sup>+</sup>(100%)である。

## 【0216】

S4：実施例1におけるステップS4の方法のように、化合物II<sub>23</sub>(50mg、0.0508mmol)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFAと(v/v=1:1)を反応させ、黒い粉末

50

のN - [ 3 - [ 1 - ( 2 - プロポキシ ) エチル ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - リシン酸 ( I 2 3 ) 2 4 m g を調製した ( スループット 5 7 . 0 % ) 。

【 0 2 1 7 】

化合物 I 2 3 のスペクトムデータは、MS ( ESI + ) m / z : 8 2 9 . 6 5 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 2 1 8 】

実施例 2 4 : N - [ 3 - [ 1 - ( 3 - メトキシ ) プロポキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - リシン酸 ( I 2 4 ) の調製

【 0 2 1 9 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0 2 2 0 】

S 2 : 実施例 6 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 6 を得た。

【 0 2 2 1 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 6 ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 1 9 m m o l ) と、1 当量の EDCI、1 . 2 倍当量の N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 3 - メトキシ ) プロポキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル ( I I 2 4 ) 1 0 8 m g を調製した ( スループット 5 0 . 9 % ) 。

【 0 2 2 2 】

化合物 I I 2 4 のスペクトムデータは、MS ( ESI + ) m / z : 9 7 1 . 5 2 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 2 2 3 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 2 4 ( 5 0 m g 、 0 . 0 5 1 5 m m o l ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 3 - メトキシ ) プロポキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - リシン酸 ( I 2 4 ) 2 5 m g を調製した ( スループット 5 9 . 6 % ) 。

【 0 2 2 4 】

化合物 I 2 4 のスペクトムデータは、MS ( ESI + ) m / z : 8 1 5 . 6 6 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 2 2 5 】

実施例 2 5 : N - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - L - リシン酸 ( I 2 5 ) の調製

【 0 2 2 6 】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - ( 1 - プロモエチル ) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 ( I V ) を調製した。

【 0 2 2 7 】

S 2 : 実施例 7 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 7 を得た。

【 0 2 2 8 】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 7 ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 1 4 m m o l ) と、1 当量の EDCI、1 . 2 倍当量の N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 4 - メトキシ ) ブトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 <sup>2</sup> - アシル ] - N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル ( I I 2 5 ) 1 0 5 m g を調製した ( スループット 4 9 . 8 % ) 。

10

20

30

40

50

## 【0229】

化合物 I I 2 5 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 985.58 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

## 【0230】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 2 5 (50 mg、0.0508 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (4 - メトキシ) ブトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - リシン酸 (I 2 5) 23 mg を調製した (スループット 54.7%) 。

## 【0231】

化合物 I 2 5 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 829.68 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

## 【0232】

実施例 26 : N - [3 - [1 - (2 - (2 - メトキシ) エトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - リシン酸 (I 2 6) の調製

## 【0233】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 (I V) を調製した。

## 【0234】

S 2 : 実施例 8 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 8 を得た。

## 【0235】

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I 8 (150 mg、0.209 mmol) と、1 当量の EDCI、1.2 倍当量の N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2.4 倍当量の DIPEA とを反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (2 - (2 - メトキシ) エトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - N - t - ブトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル (I I 2 6) 95 mg を調製した (スループット 45.3%) 。

## 【0236】

化合物 I I 2 6 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 1001.54 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

## 【0237】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 2 6 (50 mg、0.05 mmol) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - TFA と (v/v = 1 : 1) を反応させ、黒い粉末の N - [3 - [1 - (2 - (2 - メトキシ) エトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - リシン酸 (I 2 6) 22 mg を調製した (スループット 52.1%) 。

## 【0238】

化合物 I 2 6 のスペクトムデータは、MS (ESI<sup>+</sup>) m/z : 845.64 [M+H]<sup>+</sup> (100%) である。

## 【0239】

実施例 27 : N - [3 - [1 - (2 - (2 - (2 - メトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 15<sup>2</sup> - アシル] - L - リシン酸 (I 2 7) の調製

## 【0240】

S 1 : 実施例 1 におけるステップ S 1 の調製方法と同じようにして、3 - (1 - プロモエチル) - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 (I V) を調製した。

## 【0241】

S 2 : 実施例 9 におけるステップ S 2 の方法と同じようにして、化合物 I I I 9 を得た。

## 【0242】

10

20

30

40

50

S 3 : 実施例 1 におけるステップ S 3 の方法のように、乾燥 DMF に、化合物 I I I g ( 1 5 0 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l ) と、1 当量の E D C I 、1 . 2 倍当量の N - t - プトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル塩酸塩、及び 2 . 4 倍当量の D I P E A とを反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - N - t - プトキシカルボニル - L - リシン酸 t - ブチルエステル ( I I 2 7 ) 8 6 m g を調製した ( スループット 4 1 . 7 % ) 。

【 0 2 4 3 】

化合物 I I 2 7 のスペクトムデータは、MS ( E S I + ) m / z : 1 0 4 5 . 5 6 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

10

【 0 2 4 4 】

S 4 : 実施例 1 におけるステップ S 4 の方法のように、化合物 I I 2 7 ( 5 0 m g 、 0 . 0 4 7 9 m m o l ) と C H 2 C l 2 - T F A と ( v / v = 1 : 1 ) を反応させ、黒い粉末の N - [ 3 - [ 1 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ] エチル - 3 - デビニルジヒドロポルフィン e 6 - 1 5 2 - アシル ] - L - リシン酸 ( I 2 7 ) 2 0 m g を調製した ( スループット 4 7 . 0 % ) 。

【 0 2 4 5 】

化合物 I 2 7 のスペクトムデータは、MS ( E S I + ) m / z : 8 8 9 . 5 8 [ M + H ] + ( 1 0 0 % ) である。

【 0 2 4 6 】

20

実施例 2 8 : 一部のジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体の体外 P D T 抗腫瘍活性試験

【 0 2 4 7 】

1 . 材料

細胞株としては、中国科学院上海細胞庫が提供したヒト非小細胞肺癌細胞 A 5 4 9 とマウス黒色腫細胞 B 1 6 - F 1 0 を採用した。

【 0 2 4 8 】

レーザー光源としては、上海百菲生物医薬会社が研究して製造した 6 6 0 n m 半導体レーザー治療器 ( 最大出力パワー 2 W ) を採用した。

【 0 2 4 9 】

30

2 . 方法

1 ) 腫瘍細胞株であるヒト非小細胞肺癌細胞 ( A 5 4 9 ) とマウス黒色腫細胞 ( B 1 6 - F 1 0 ) についての培養

液体窒素から凍結保存細胞を取り出して、その直後 4 2 の水浴に置いて細胞を速く溶解させた後、ウシ胎児血清を含む培地 [ R P M I 1 6 4 0 又は D M E M + 1 0 % ( v / v ) F B S + 1 0 % ( v / v ) + 1 % ( v / v ) ( ペニシリン + ストレプトマイシン ) ] に変更し、3 7 の C O 2 インキュベータに置いて培養し、培地を 2 日毎に更新した。

【 0 2 5 0 】

2 ) 薬液配合

本発明の測定しようとする化合物と陽性対照薬であるタラポルフィン ( T a l a p o r f i n ) を適量の 0 . 1 M N a O H に溶かした後、0 . 1 M H C l で pH を 7 . 4 まで調節し、生理食塩水を加えて適切な濃度の貯蓄薬液を配合した。

40

【 0 2 5 1 】

3 ) 測定しようとする化合物と陽性対照薬が 2 種の腫瘍細胞に対する潜在毒性及び P D T 殺細胞効果の測定

9 6 ウェルプレートのウェル毎に濃度  $5 \times 10^3$  個 / m L の細胞懸濁液 1 0 0  $\mu$  L を加え、3 7 で 5 % C O 2 インキュベータに 2 4 時間培養し、細胞培地を除いた後、異なる濃度のサンプル液を含む新鮮な培地を加え ( 三つのウェル毎に同じ濃度とする ) 、3 7 、5 % C O 2 ( 容積濃度 ) で 2 4 時間生育し、新鮮な培地に変更した後、光を照射することなく ( 潜在毒性 ) 又は波長 6 6 0 n m のレーザーで照射し ( 光量 8 J / c m 2 ) ( 光毒

50

性)、引き続き24時間培養した。薬液を含む細胞培地を除いた後、新鮮な培地に変更し、ウェル毎に10%(v/v) CCK-8 (Dojindo Laboratories, Japan) を含む培地200 $\mu$ Lを加え、引き続き1.5時間培養した後、マイクロプレートリーダー (Tecan, Switzerland) で波長450nmにおいてウェル毎の吸光度を測定した。

【0252】

### 3. 結果

本発明の一部の好ましい目的化合物が体外腫瘍細胞に対する潜在毒性とPDT殺細胞効果の結果を表2に示す。

【0253】

一部 of 好ましい目的化合物が腫瘍細胞に対する半数阻害濃度IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)

【表2】

化合物	A549			B16-F10		
	潜在毒性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)	光毒性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)	潜在毒性/光毒 性比	潜在毒性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)	光毒性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M)	潜在毒性/光 毒性比
I <sub>1</sub>	>300	1.32	>227.27	210.82	2.06	102.34
I <sub>2</sub>	>300	1.04	>288.46	186.08	1.48	125.73
I <sub>3</sub>	284.92	0.65	438.34	191.93	0.89	215.65
I <sub>4</sub>	298.56	1.17	255.18	183.40	1.61	113.91
I <sub>7</sub>	273.38	0.86	317.88	165.75	1.04	159.38
I <sub>8</sub>	286.82	1.01	283.98	174.56	1.43	122.07
I <sub>10</sub>	>300	1.63	>184.05	189.31	2.15	88.05
I <sub>11</sub>	278.22	1.12	248.41	172.67	1.63	105.93
I <sub>12</sub>	256.40	0.72	356.11	180.72	0.93	194.32
I <sub>13</sub>	267.37	1.25	213.90	159.84	1.72	92.93
I <sub>16</sub>	249.78	0.97	257.51	153.29	1.09	140.63
I <sub>17</sub>	264.69	1.10	240.63	168.78	1.52	111.04
I <sub>19</sub>	>300	1.92	>156.25	192.46	2.28	84.41
I <sub>20</sub>	>300	1.33	>225.56	162.53	1.75	92.87
I <sub>21</sub>	292.54	0.79	370.30	179.88	1.05	171.31
I <sub>22</sub>	258.36	1.47	175.76	170.44	1.91	89.24
I <sub>25</sub>	239.83	1.08	222.06	162.57	1.16	140.15
I <sub>26</sub>	247.98	1.23	201.61	175.69	1.67	105.20
Talaporfin	276.54	8.86	31.21	169.80	10.74	15.81

【0254】

表2の結果に示すように、すべての被検化合物は照射光量8J/cm<sup>2</sup>で、2種の腫瘍細胞株に対して優れたPDT抗がん活性を有し、同種の感光剤であるタラポルフィン(talaporfin)に比べると、活性(光毒性)も潜在毒性/光毒性比(治療指数)も顕著に優れるため、このような新規な化合物はタラポルフィンに比べると、毒性と活性がより一層効果的に分離し、より良い治療指数を有することが示唆されていた。

【0255】

予備的構造活性相関によって以下のことが分かる。(1)被検目的化合物のPDT抗がん活性は、エーテル結合の炭素鎖が長くなるに従って強くなり、そのうち、炭素原子6という長さ、即ちジヒドロポルフィンe6-n-ヘキシルエーテルのアミノ酸誘導体(I<sub>3</sub>、I<sub>12</sub>とI<sub>21</sub>)の活性が好ましい。(2)エーテル炭素鎖のメチレン単位が酸素原子に置換された後、2株の腫瘍細胞株に対する光毒性:I<sub>7</sub><I<sub>3</sub>、I<sub>16</sub><I<sub>12</sub>、I<sub>25</sub><I<sub>21</sub>のように、かえって活性が低減した。(3)活性と潜在毒性は、アミノ酸の種類にもよるが、その中でもアスパラギン酸が好ましく、即ち、ジヒドロポルフィンe6-n-ヘキシルエーテルのアスパラギン酸誘導体I<sub>3</sub>は、最も高いPDT抗がん活性と潜在毒性/光毒性比を有し、ヒト非小細胞肺癌細胞A549とマウス黒色腫細胞B16-F10に対するPDT抗がん活性は、それぞれタラポルフィンの13.63倍と12.07倍

10

20

30

40

50

であり、上記 2 種の腫瘍細胞に対する潜在毒性 / 光毒性比は、それぞれタラポルフィンの 14.04 倍と 13.64 倍である。

【0256】

そのため、本発明におけるジヒドロポルフィン e 6 エーテル系アミノ酸誘導体はタラポルフィンの次に、治療効果により一層優れて毒性がもっと低い抗腫瘍薬になる可能性が極度にある。

【0257】

なお、以上に説明された各実施例は、本実用新案を制限することなく、その技術手段を説明するためのものだけである。以上の実施例を参照して本実用新案を詳細的に説明したが、当業者には理解されるように、以上の実施例に記載された技術手段を変更し、又はその一部あるいは全部の技術特徴を等価置換することができ、このような変更又は置換は、対応する技術手段を本質的に本実用新案の各実施例の技術手段の範囲から逸脱させるものではない。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- (74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796  
弁理士 服部 博信
- (72)発明者 シャン, フア  
中華人民共和国, 21003 ジャンスー, ナンジン, グロウ ディストリクト, ニンシャ ロード  
, ナンバー 18, ビルディング 7, ルーム 302
- 審査官 三木 寛
- (56)参考文献 特表2004-532890(JP, A)  
特表2006-515836(JP, A)  
中国特許出願公開第1102412(CN, A)  
国際公開第1998/019677(WO, A1)  
中国特許出願公開第103030644(CN, A)  
米国特許出願公開第2010/0312312(US, A1)  
中国特許出願公開第105384743(CN, A)  
中国特許出願公開第104086554(CN, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D 487/22  
A61P 35/00  
A61P 9/00  
A61P 31/20  
A61K 31/409  
CAplus/REGISTRY(STN)