

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-532664

(P2013-532664A)

(43) 公表日 平成25年8月19日 (2013.8.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 491/22 (2006.01)	C O 7 D 491/22 C S P	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/409 (2006.01)	A 6 1 K 31/409	4 C O 7 6
A 6 1 K 41/00 (2006.01)	A 6 1 K 41/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 5
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-520904 (P2013-520904)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月12日 (2011.8.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年2月19日 (2013.2.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/047576
 (87) 国際公開番号 W02012/012809
 (87) 国際公開日 平成24年1月26日 (2012.1.26)

(71) 出願人 513016921
 セラムオブテック ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 ドイツ国, 5 3 1 2 1 ボン, シーメンス
 シュトラッセ 4 4
 (71) 出願人 513010608
 バイオリテック ファーマ マーケティン
 グ リミテッド
 マレーシア エフ ティー ラブアン、8
 7 0 1 8 ラブアン、ジャラン ムルデカ
 、ファイナンシャル パーク ラブアン、
 メイン オフィス タワー、レベル6 (デ
 ー)
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一

最終頁に続く

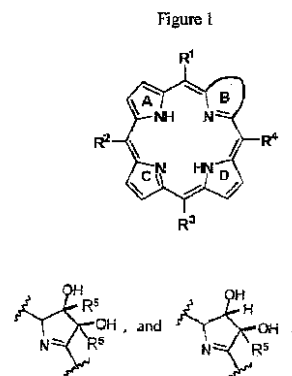
(54) 【発明の名称】 P D Tのためのβ-官能化ジヒドロキシクロリンの用途

(57) 【要約】

本発明は、特に癌、感染症及び他の過剰増殖性疾患の P D T、関節炎、炎症性疾患、ウイルス又は細菌感染症、皮膚疾患、眼科疾患又は泌尿器疾患などの非腫瘍性適応症の蛍光診断及び P D T 治療のための診断的及び治療的用途における光感作物質として用いられ得る生物学的に活性な化合物を獲得するための方法を提供する。本発明の一実施形態は、ジケト-クロリン類を前駆体として合成するための方法からなる。更に別の実施形態では、これら前駆体が、β-官能化ヒドロキシ-及びジヒドロキシ-クロリン類に変換される。別の実施形態は、より高い膜親和性及び増加した P D T 効率を備える両親媒性化合物を提供するためのものである。別の実施形態は、テトラピロール系の注射部位での析出又は遅延した薬物動態のような望ましくない影響を回避しながら注射されるリポソーム製剤中への所望の異性体の製剤化からなる。

。

【選択図】 図 1

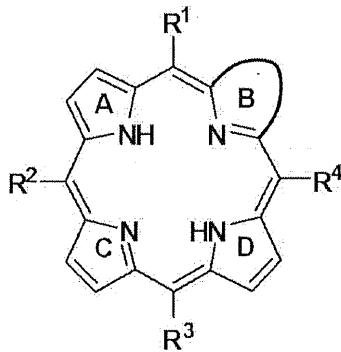


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



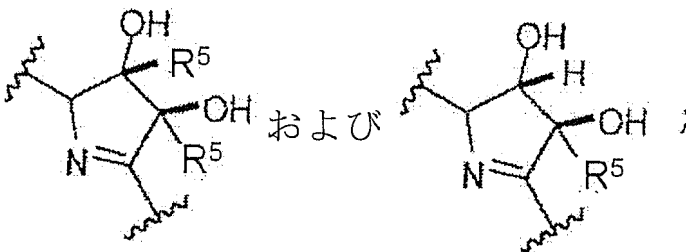
を有するテトラピロール化合物であり、

10

を有するテトラピロール化合物であり、

式中、Bが、

【化 2】



からなる群から選択され、

式中、R 1、R 2、R 3 及び R 4 が、水素、1 ~ 1 5 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル基又はフルオロアルキル基、並びに置換された又は非置換の芳香族環からなる群から選択され、

式中、R 5 が、1 ~ 1 5 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、並びに置換された又は非置換の芳香族環からなる群から選択される、テトラピロール化合物。

【請求項 2】

式中、R 1、R 2、R 3 及び R 4 が、水素、1 ~ 1 5 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル基又はフルオロアルキル基、フェニル環、並びに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

式中、R 5 が、1 ~ 1 5 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環又は 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

前記フェニル環の前記置換基 X が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにあり、

式中、前記置換基 X は、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、及び - CO - Z - NH₂ からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Y が、n = 1 ~ 3 0 で (CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基であり、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Z が、ペプチド及びオリゴペプチドの群から選択される

30

40

50

、請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 3】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、水素、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル基又はフルオロアルキル基、フェニル環、並びに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記フェニル環の前記置換基 X が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにあり、

前記置換基 X が、 OH 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-COOY$ 、 $-NHY$ 、 $-OY$ 、 $-NH-Z-COOH$ 、及び $-CO-Z-NH_2$ からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Y が、 $n = 1 \sim 30$ で $(CH_2CH_2O)_n$ 部分を含有するポリエチレングリコール残基であり、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Z が、ペプチド及びオリゴペプチドの群から選択され、

式中、 R_5 が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、並びに 1 つ以上の CF_3 - 基で置換されたフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記 CF_3 - 基が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにある、請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 4】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、4 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル基又はフルオロアルキル基、並びに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X が、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにあり、

式中、前記置換基 X が、 OH 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ からなる群から選択され、

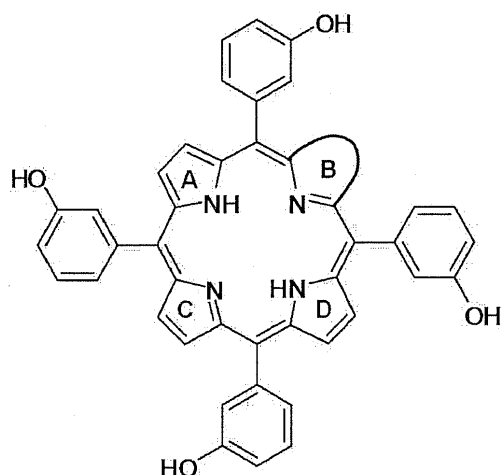
式中、 R_5 が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、並びに 1 つ以上の CF_3 - 基で置換されたフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記 CF_3 - 基が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにある、請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 5】

式

【化 3】



に特定のに基づき、

式中、 B が、

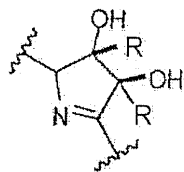
10

20

30

40

【化 4】



10

であり、

式中、R が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環、並びに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにあり、

前記置換基 X が、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、及び - CO - Z - NH₂ からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Y が、n = 1 ~ 30 で (CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基、及び炭水化物部分からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Z が、ペプチド及びオリゴペプチドの群から選択される

20

請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 6】

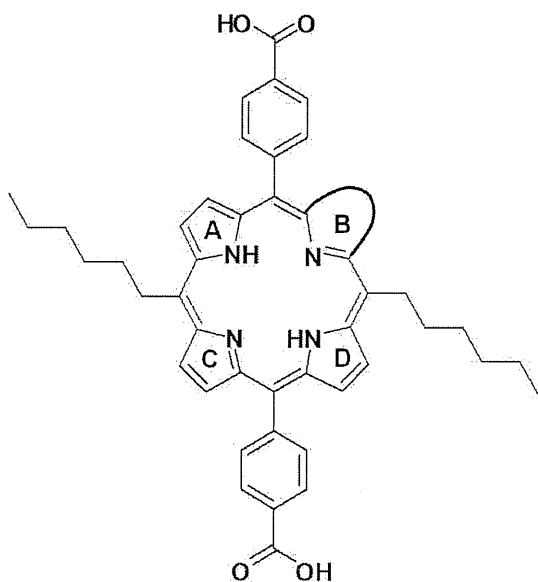
式中、R が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、並びに 1 つ以上の CF₃ - 基で置換されたフェニル環からなる群から選択され、式中、前記 CF₃ - 基が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにある、請求項 5 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 7】

式

【化 5】

30



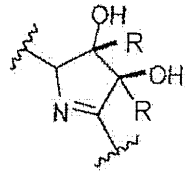
40

に特定のに基づき、

式中、B が、

50

【化 6】



10

であり、

式中、R が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環、並びに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにあり、

前記置換基 X が、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、及び - CO - Z - NH₂ からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Y が、n = 1 ~ 30 で (CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基、及び炭水化物部分からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Z が、ペプチド及びオリゴペプチドの群から選択される

20

請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 8】

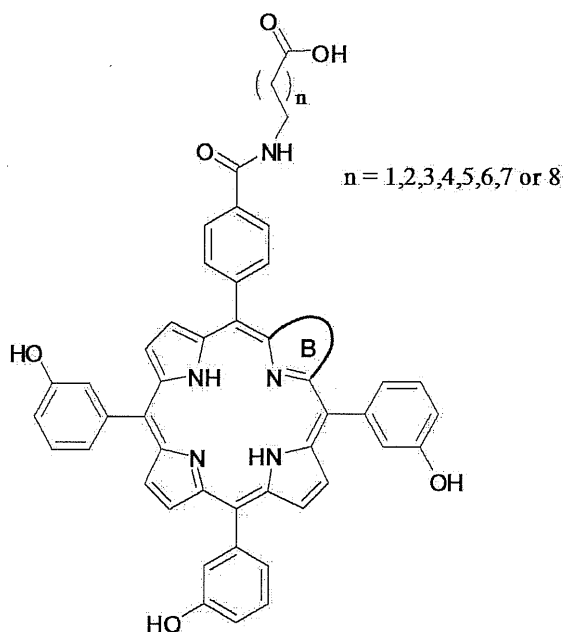
式中、R が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、並びに 1 つ以上の CF₃ - 基で置換されたフェニル環からなる群から選択され、式中、前記 CF₃ - 基が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにある、請求項 7 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 9】

式

【化 7】

30



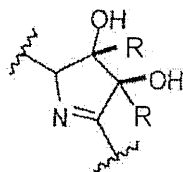
40

に特異的に基づき、

50

式中、B が、

【化 8】



10

であり、

式中、R が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環、並びに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにあり、

前記置換基 X が、OH、-COOH、-NH₂、-CF₃、-F、-COOY、-NHY、-OY、-NH-Z-COOH、及び -CO-Z-NH₂ からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Y が、n = 1 ~ 30 で (CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基、及び炭水化物部分からなる群から選択され、

式中、前記置換基 X の前記置換基 Z が、ペプチド及びオリゴペプチドの群から選択される

20

請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 10】

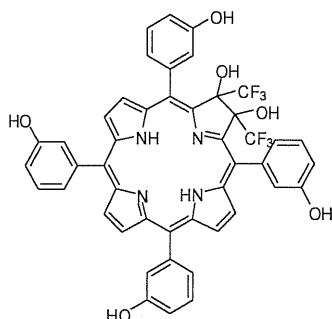
式中、R が、1 ~ 15 個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、並びに 1 つ以上の CF₃ - 基で置換されたフェニル環からなる群から選択され、式中、前記 CF₃ - 基が、オルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかにある、請求項 7 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 11】

式

【化 9】

30



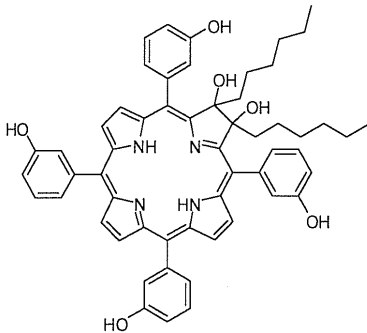
40

に特定のに基づく化合物か、又はその薬学的に許容可能な誘導体である、請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 12】

式

【化 1 0】



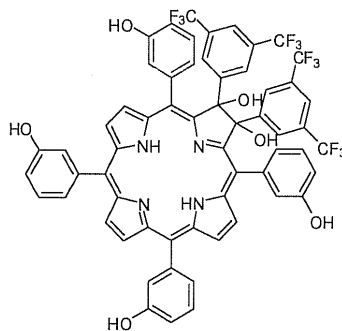
10

に特定のに基づく化合物か、又はその薬学的に許容可能な誘導体である、請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

【請求項 1 3】

式

【化 1 1】



20

に特定のに基づく化合物か、又はその薬学的に許容可能な誘導体である、請求項 1 に記載のテトラピロール化合物。

30

【請求項 1 4】

光力学療法の方法であり、請求項 1 の化合物又はその薬学的に許容可能な誘導体の所定の量を患者に投与すること、所定時間休止すること、並びに前記患者を所定の強度及び波長の光に曝すことを含む方法。

【請求項 1 5】

腫瘍、皮膚疾患、ウィルス感染症、細菌感染症、眼科疾患及び泌尿器疾患からなる群から選択される疾患を治療するためである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

関節炎及び同様の炎症性疾患を診断及び治療するための方法であり、請求項 1 の化合物又はその薬学的に許容可能な誘導体の有効量を患者に投与することを含む方法。

40

【請求項 1 7】

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な誘導体を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記医薬組成物が、リボソーム製剤である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記活性成分が、従来型リボソーム、ペグ化リボソーム、ナノエマルジョン、ナノ結晶、ナノ粒子、脂肪エマルジョン、脂質製剤、自己微小乳化薬剤送達システム、 α -フェータンパク質 (AFP)、ウシ血清アルブミン (BSA)、ポリ(乳酸-コグリコール酸) (PLGA)、脂肪エマルジョン及び有機ナノ粒子、及び非有機ナノ粒子からなる群から

50

選択される担体中に製剤化される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

光力学療法治療のための請求項 17 に記載の医薬組成物、又はその薬学的に許容可能な誘導体。

【請求項 21】

前記化合物又は前記その薬学的に許容可能な誘導体が、標的化薬剤に結合される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記医薬組成物が、リポソーム製剤である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記標的化薬剤が、抗体、抗体の断片及びペプチドからなる群から選択される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 関連案件情報

本願は、参照により本明細書に組み込まれる、2010年7月22日に出願され、「Application of - functionalized Dihydroxy - Chlorins for Photodynamic Therapy」と題された、Daniel Aicher、Volker Albrecht、Susanna Grafe、Christian B.W. Stark及びArno Wieheによる、米国特許仮出願第61/366,707号の利益及び優先権を主張するものである。

【0002】

2. 発明の分野

本発明は、生物学的活性化合物の化学に関する。より具体的には、癌、感染症及び他の疾患の光力学療法などの広範囲の光線療法に光感作物質として用いられ得る - 官能化クロリン誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

3. 技術現状

光力学療法 (PDT) は、様々な医療用途における使用のために現在解明が始められている最も有望な新技術の1つであり、特に腫瘍の破壊のための周知の療法である。光力学療法は、その望まれる治療効果を達成するために、光線及び光感作物質 (染料) を用いる。多数の天然型及び合成染料が、光力学療法のための潜在的な光感作物質として評価されてきた。おそらくは、光感作物質で最も広範囲に研究された部類は、テトラピロール大環状化合物である。それらの中で、特にポルフィリン類及びクロリン類は、それらのPDT有効性に関して試験されてきた。ポルフィリン類は、特徴的なテトラピロール環構造を形成するためのピロールと結合する1つの炭素原子のブリッジを有する大環状化合物である。ジヒドロ - ピロール単位を含有するものを含むポルフィリン誘導体の多数の異なる部類がある。クロリンは、本発明で言及されるように、ポルフィリン誘導体であり、位の芳香族系の1つの二重結合が不在である。光感作物質として用いられるテトラピロール大環状化合物の例としては、アミノカルボン酸の蛍光モノ、ジ - 又はポリアミド及び少なくとも3個のカルボキシル基を含有するテトラピロールを開示するBommerら著の米国特許公開第US04656186号、光感作物質として、 - ジヒドロキシメソ - 置換クロリンを提示するMacAlpineら著の米国特許第7,022,843B1号、並びに化合物がPDT診断及び治療用途のためのクロリン又はバクテリオクロリンであるフッ化置換基を含有するテトラピロール化合物を開示するPandeyら著、米国特許第7,166,719 B2号が挙げられる。

【0004】

有効な光感作物質が達成するべきいくつかの特性がある。とりわけ、深部標的組織を効

10

20

30

40

50

果的に破壊するための望ましい特性は、長波長での強力な吸収である。現行の光感作物質の多くは、スペクトルの赤色領域で低い吸収を有するために、十分に有効ではない。クロリン類は、それらが電磁スペクトルの赤色及び近赤外領域で強い吸収を有するという利点を有する。より長い波長の光が組織により深く貫通するために、PDTが腫瘍治療に使用される場合、例えばより増殖した腫瘍を処置することが可能である。PDTのための潜在能力を有するクロリン類は、天然供給源又は全合成からのいずれかから誘導され得る。

【0005】

クロリン類が天然化合物から誘導される場合、それらは、例えば、Smithによる米国特許第5,330,741号に開示された、光合成植物及び藻類のクロロフィルから誘導された光感作物質のような、クロロフィル又はバクテリオクロロフィルを誘導することによって、一般的に得られる。天然化合物の感受性のために、このことは困難なことが多く、並びに広大な生物資源を必要とする。したがって、全合成によるクロリン類の合成が、魅力的な選択肢である。全合成によってクロリン類及びバクテリオクロリン類を調製するための方法は、当該技術分野で既知である。一般的に、これら化合物は、まず初めにポルフィリンを合成し、次いでこのポルフィリン系をクロリン又はバクテリオクロリン系に変換することによって調製される。この工程は、例えば、インサイチュで発生するジイミンでの還元によって、又は四酸化オスミウムでのシス-ジヒドロキシル化によって実施され得る（欧州特許第00337601B1；国際特許出願第WO 09613504A1号、国際特許出願第WO 00061584A1号；C. Bruckner、D. Dolphin著、「2,3-vic-Dihydroxy-meso-tetraphenylchlorins from the Osmium Tetroxide Oxidation of meso-Tetraphenylporphyrin」、Tetrahedron Lett. 1995年、36、3295-3298頁；C. Bruckner、Dolphin著、「2,3-Dihydroxylation of meso-Tetraphenylchlorins」、Tetrahedron Lett. 1995年、36、9425-9428ページ；F. Rancan、A. Wiehe、M. Nobel、M. O. Senge、S. Al Omar、F. Bohm、M. John、B. G. Oder著、「Influence of substitutions on asymmetric dihydroxychlorins with regard to intracellular uptake, subcellular localization and photosensitization in Jurkat cells」、J. Photochem. Photobiol. B: Biology 2005年、78、17-28頁；I. Laville、T. Figueiredo、B. Loock、S. Pigaglio、Ph. Maillard、D. S. Grierson、D. Carrez、A. Croisy、J. Blais著、「Synthesis, Cellular Internalization and Photodynamic Activity of Glucoconjugated Derivatives of Tri and Tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorines」、Bioorg. Med. Chem. 2003年、11、1643-1652頁）。

【0006】

クロリンの別の部類は、4つのピロールサブ単位の1つにジケト基を有する。しかしながら、これらジケト-クロリン類は、例えばそれらの赤色領域における非常に弱い吸収のために、PDTでの用途には適していない。クロリン類のこれらの種類を合成するために、いくつかの異なる方法が当該技術分野で見出し得る。可能な方法としては、例えば酸化剤としての2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-ベンゾキノンによるジヒドロキシル化によって得られたジヒドロキシクロリンの直接的酸化である（H. W. Daniel、S. C. Williams、H. A. Jenkins、C. Bruckner著、「Oxidation of meso-tetra-phenyl-2,3-dihydroxychlorin: simplified synthesis of meso-tetra-phenyl-2,3-dihydroxychlorin」）。

ioxochlorins, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 4045-4049)。別の方法は、2-ヒドロキシポルフィリン類の対応するジケト-クロリン類への酸化である。この変換は、いくつかの酸化剤によって達成され得る(R. Beavington, P. A. Rees, P. L. Burn 著; 「A study on the oxidation of 2-hydroxyporphyrins to porphyrin-diones」、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1998年、1、2847-2851頁)。興味深いことに、2-ヒドロキシポルフィリン類は、溶媒に応じて溶液中で互変異性を示し、ケト形又はエノール形で存在することができる(M. J. Crossley, M. M. Harding, S. Sternhell 著; 「Tautomerism in 2-Hydroxy-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin: An Equilibrium between Enol, Keto and Aromatic Hydroxyl Tautomers」、J. Org. Chem. 1988年、53、1132-1137頁)。これらは、対応するジヒドロキシ-クロリンの脱水によって、又は2-ニトロポルフィリン類の変換のいずれかによって合成され得る(M. J. Crossley, L. G. King, S. M. Pyke 著; 「A new and highly efficient synthesis of hydroxyporphyrins」、Tetrahedron 1987年、43、4569-4577頁)。無水酢酸及び酢酸の混合物中でCu(NO₃)₂を用いるポルフィリン類の-ニトロ化に関する穏やかかつ選択的方法は、様々なポルフィリン類に関して、一工程でのニトロ化及び銅による金属化を可能にする(A. Girardeau, H. J. Callot, J. Jordan, I. Ezhar, M. Gross 著; 「Substituent effects in the electro reduction of porphyrins and metalloporphyrins」、J. Am. Chem. Soc. 1979年、101、3857-3862頁; J. P. C. Tome, A. M. V. M. Pereira, C. M. A. Alonso, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tome, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, M. V. Martinez-Diaz, T. Torres, G. M. A. Rahman, J. Ramey, D. M. Guldí 著; 「Synthesis and Photophysical Studies of New Porphyrin-Phthalocyanine Dyads with Hindered Rotation」、Eur. J. Org. Chem. 2006年、257-267頁)。例えば、酸化変換(M. J. Crossley, L. G. King 著; 「Novel Heterocyclic Systems from Selective Oxidation at the Pyrrolic Position of Porphyrins」、Chem. Commun. 1984年、920-922頁)又は環化されたヘテロ環系の合成(M. J. Crossley, P. L. Burn, S. J. Langford, S. M. Pyke, A. G. Stark 著; 「A New Method for the Synthesis of Porphyrin-diones that is Applicable to the Synthesis of Trans-annular extended Porphyrin Systems」、Chem. Commun. 1991年、1567-1568頁)などのジケト-クロリン類のいくつかの更なる官能化は当該技術分野で既知である。しかしながら、これら化合物は、PDTにおける用途に関して関連性を有さない。故に、電磁スペクトルの赤色領域及び近赤外領域における強力な光吸収によって、深部標的組織を効果的に破壊することが可能な有効な光感作物質を獲得する必要がある。

【発明の概要】

【0007】

癌、感染症及び他の疾患のための光力学療法などの光線療法を含む広範囲の用途に光感作物質として用いられ得る生物学的に活性な化合物を提供することが本発明の意図である

。

【 0 0 0 8 】

光力学療法などの多様な医療用途のための化学的に安定なクロリン誘導体を使用することが、本発明の目的である。

【 0 0 0 9 】

腫瘍及び他の過剰増殖性疾患、皮膚疾患、ウイルス又は細菌感染症、眼科疾患若しくは泌尿器疾患の光力学療法において用いられ得る - 官能化ヒドロキシ - 及びジヒドロキシ - クロリン構造を提供することが、本発明の更なる目的である。

【 0 0 1 0 】

関節炎及び同様の炎症性疾患などの非腫瘍性の適応症の蛍光診断及び P D T 治療用に用いられ得る - 官能化ヒドロキシ - 及びジヒドロキシ - クロリン構造を提供することが、本発明の更なる目的である。

【 0 0 1 1 】

ジケト - クロリンを前駆体として調製するための方法を提供することが、本発明の別の目的である。

【 0 0 1 2 】

ジケト - クロリン前駆体を - 官能化ヒドロキシ - 及びジヒドロキシ - クロリンに変換するための方法を提供することが、本発明の更に別の目的である。

【 0 0 1 3 】

腫瘍、皮膚疾患、ウイルス又は細菌感染症、眼科疾患若しくは泌尿器疾患の P D T 治療において用いられ得る高度に両親媒性の化合物を提供することが、本発明の更に他の目的である。

【 0 0 1 4 】

テトラピロール系の注射部位での析出又は遅延した薬物動態のような望ましくない影響を回避するために注射されるリポソーム製剤などの本発明の生物学的に活性な化合物のための薬学的に許容可能な製剤を提供することが、更に別の目的である。

【 0 0 1 5 】

簡単に言うと、本発明は、診断的及び治療的用途、特に癌、感染症及び他の過剰増殖性疾患の P D T、関節炎、炎症性疾患、ウイルス又は細菌感染症、皮膚疾患、眼科疾患又は泌尿器疾患などの非腫瘍性の適応症の蛍光診断及び P D T 治療用に、光感作物質として用いられ得る生物学的に活性な化合物を得るための方法を提供する。本発明の一実施形態は、求核性又は有機金属剤でのジケト - クロリンの変換によって、酸化された - ピロールサブ単位に追加的置換基を有する、ヒドロキシ - 又はジヒドロキシ - クロリン類を合成する方法からなる。本発明の別の目的は、より高い膜親和性及び増加した P D T 有効性を備える両親媒性化合物を提供することである。本発明の別の実施形態は、テトラピロール系の注射部位での析出又は遅延した薬物動態のような望ましくない影響を回避するために注射されるリポソーム製剤中に、所望の異性体を製剤化することからなる。

【 0 0 1 6 】

本発明の上記及び他の目的、特徴並びに利点は、添付する図面と兼ね合わせて読まれる以下の説明から明確になるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 本発明のテトラピロール化合物の実施形態の一般式を示す図である。

【 図 2 】 本発明のテトラピロール化合物の実施形態を基礎とする化学式 1 及び 2 を示す図である。

【 図 3 】 本発明のテトラピロール化合物の実施形態を基礎とする化学式 3 を示す図である。

。

【 図 4 】 本発明のテトラピロール化合物の実施形態を基礎とする化学式 4 を示す図である。

。

【 図 5 】 本発明のテトラピロール化合物の実施形態を基礎とする化学式 5 を示す図である。

10

20

30

40

50

。

【図 6】化学式 3 に基づく本発明のテトラピロール化合物の一実施形態を示す図である。

【図 7】化学式 3 に基づく本発明のテトラピロール化合物の別の実施形態を示す図である。

。

【図 8】化学式 3 に基づく本発明のテトラピロール化合物の別の実施形態を示す図である。

。

【図 9】HT29 細胞系に対する 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - ヒドロキシフェニル) - 7, 8 - ビス - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの光学的活性の一実施形態を示す図である。

【図 10】HT29 細胞系に対する 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - ヒドロキシフェニル) - 7, 8 - ジヘキシル - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの光学的活性の一実施形態を示す図である。

10

【図 11】HT29 細胞に対する 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - ヒドロキシフェニル) - 7, 8 - ビス - [3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの光学的活性の一実施形態を示す図である。

【図 12】滑膜細胞及びマクロファージに対する 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - ヒドロキシフェニル) - 7, 8 - ビス - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの光学的活性の一実施形態を示す図である。

【図 13】滑膜細胞及びマクロファージに対する 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - ヒドロキシフェニル) - 7, 8 - ジヘキシル - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの光学的活性の一実施形態を示す図である。

20

【図 14】滑膜細胞及びマクロファージに対する 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - ヒドロキシフェニル) - 7, 8 - ビス - [3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの光学的活性の一実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、癌、過剰増殖性疾患、皮膚疾患、ウイルス又は細菌感染症、眼科疾患及び/又は泌尿器疾患の光力学療法などの広範囲の光線療法用の光感作物質として用いられ得る生物学的に活性な化合物を提供する。本発明によって提供される別の光感作物質は、それらが容易に産生されかつ特性化されるという利点を有する。本発明は、光感作物質の活性、安定性を強化し、又は新しい用途を可能にするために、有効な光感作物質の更なる官能化を可能にする。更には、本発明が望ましい PDT のための両親媒性化合物を製造するための方法を提供するので、標的組織選択性が増大され、故に PDT 有効性も増大される。本発明は、先行技術の生物学的活性化合物の有効性を増強し、これによって、電磁スペクトルの赤色領域及び近赤外領域の長い波長でのそれらの強い吸収のために、より深部の組織貫通を提供し、特定の PDT 用途に応じてそのあつらえられた両親媒性及びカスタムメイドされた薬物動態挙動のために、健康な周辺組織にわたる標的組織に関する増強した選択性を提供する。

30

【0019】

40

異なる医療適応、特に PDT に用いられ得る本発明の生物学的活性化合物は、メソ - 置換及び - 官能化ヒドロキシ - 又はジヒドロキシ - クロリン構造である。加えて、本発明は、関節炎及び同様な炎症性疾患などの非腫瘍性適応症の蛍光診断及び PDT 治療に使用され得る構造として、それらの用途を広げる。

【0020】

好ましい実施形態では、テトラピロール化合物は、図 1 に示された一般式を有する。以下の実施形態のそれぞれは、この一般構造の例を表す。

【0021】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図 2 に示された式 1 又は 2 に基づき、式中、R1、R2、R3 又は R4 は、独立して、水素、1 ~ 15 個の炭素原子を含有する置

50

換された又は非置換のアルキル、若しくはフルオロアルキル基、置換された又は非置換の芳香族環であり；並びに R 5 は、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル若しくはフルオロアルキル基、置換された又は非置換の芳香族環である。

【0022】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図 2 に示された式 1 又は 2 に基づき、式中、R 1、R 2、R 3 又は R 4 は、独立して、水素、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、又はフルオロアルキル基、フェニル環若しくはオルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環である。置換基 X は、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、又は - CO - Z - NH₂ であることが好ましく；置換基 Y は、n = 1 ～ 30 で、(CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基であり；並びに Z 中の置換基はペプチド又はオリゴペプチドである。R 5 は、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環若しくはオルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環である。R 5 については、置換基 X は、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、又は - CO - Z - NH₂ であり；置換基 Y は、n = 1 ～ 30 で、(CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基、又は炭水化物部分であり；並びに置換基 Z は、ペプチド又はオリゴペプチドである。

10

20

【0023】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図 2 に示された式 1 又は 2 に基づき；式中、R 1、R 2、R 3 又は R 4 は、独立して、水素、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、又はフルオロアルキル基、フェニル環若しくはオルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環であり；置換基 X は、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、又は - CO - Z - NH₂ であり；置換基 Y は、n = 1 ～ 30 で、(CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基であり；並びに置換基 Z はペプチド又はオリゴペプチドである。R 5 は、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、若しくはオルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかで 1 つ以上の CF₃ - 基で置換されたフェニル環である。

30

【0024】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図 2 に示された式 1 又は 2 に基づき；式中、R 1、R 2、R 3 又は R 4 は、独立して、4 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、又はフルオロアルキル基、若しくはメタ - 又はパラ - 位のいずれかに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環であり、置換基 X は、OH、- COOH、- NH₂ である。この式では、R 5 は、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、若しくはオルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかで 1 つ以上の CF₃ - 基で置換されたフェニル環である。

40

【0025】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図 3 に示されるような式 3 に基づき、式中、R は、1 ～ 15 個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環若しくはオルト - 、メタ - 又はパラ - 位のいずれかに 1 つ以上の置換基 X を有するフェニル環であり；置換基 X は、OH、- COOH、- NH₂、- CF₃、- F、- COOY、- NHY、- OY、- NH - Z - COOH、又は - CO - Z - NH₂ であり；置換基 Y は、n = 1 ～ 30 で、(CH₂CH₂O)_n 部分を含有するポリエチレングリコール残基、又は炭水化物部分であり；並びに置換基 Z はペプチド又はオリゴペプチドである。

50

【0026】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図3に示されるような式3に基づき、式中、Rは、1～15個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、又はオルト-、メタ-又はパラ-位のいずれかで1つ以上のCF₃-基で置換されたフェニル環である。

【0027】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図4に示される式4に基づき、式中、Rは、1～15個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環若しくはオルト-、メタ-又はパラ-位のいずれかに1つ以上の置換基Xを有するフェニル環であり；置換基Xは、OH、-COOH、-NH₂、-CF₃、-F、-COOY、-NHY、-OY、-NH-Z-COOH、又は-CO-Z-NH₂であり；置換基Yは、n=1～30で、(CH₂CH₂O)_n部分又はを含有するポリエチレングリコール残基、又は炭水化物部分であり；並びに置換基Zはペプチド又はオリゴペプチドである。

【0028】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図4に示される式4に基づき、式中、Rは、1～15個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、又はオルト-、メタ-又はパラ-位のいずれかで1つ以上のCF₃-基で置換されたフェニル環である。

【0029】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図5に示される式5に基づき、式中、Rは、1～15個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、フェニル環若しくはオルト-、メタ-又はパラ-位のいずれかに1つ以上の置換基Xを有するフェニル環であり；置換基Xは、OH、-COOH、-NH₂、-CF₃、-F、-COOY、-NHY、-OY、-NH-Z-COOH、又は-CO-Z-NH₂であり；置換基Yは、n=1～30で、(CH₂CH₂O)_n部分を含有するポリエチレングリコール残基、又は炭水化物部分であり；並びに置換基Zはペプチド又はオリゴペプチドである。

【0030】

別の実施形態では、テトラピロール化合物は、図5に記載されるような式5に基づき、式中、Rは、1～15個の炭素原子を含有する置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、又はオルト-、メタ-又はパラ-位のいずれかで1つ以上のCF₃-基で置換されたフェニル環である。図6に示される別の実施形態では、テトラピロール化合物は、式3に基づき、式中、Rは-CF₃又はその薬学的に許容可能な誘導体である。図7に示される更に別の実施形態では、テトラピロール化合物は、式3に基づき、式中、Rはヘキサン又はその薬学的に許容可能な誘導体である。

【0031】

図8に示される別の実施形態では、テトラピロール化合物は、式3又はその薬学的に許容可能な誘導体に基づく。

【0032】

別の実施形態では、式1、2、3、4及び5に基づく全ての先の実施形態のテトラピロール化合物、又はその薬学的に許容可能な誘導体は、診断及び光力学的療法用の医薬組成物の調製のために用いられる。

【0033】

別の実施形態では、医薬組成物は、先の実施形態によるテトラピロール化合物又はその薬学的に許容可能な誘導体を活性成分として含む。

【0034】

別の実施形態では、先の実施形態のいずれかのテトラピロール化合物が活性成分である医薬組成物は、リポソーム製剤である。

【0035】

別の実施形態では、先の実施形態の全てによるテトラピロール化合物、又はその薬学的に許容可能な誘導体が活性成分である医薬組成物は、標的化剤に結合される。好ましくは、医薬組成物の標的化剤は、抗体、抗体の断片、ペプチドである。この医薬組成物は、リポソーム製剤であることが好ましい。

【0036】

別の実施形態では、式1、2、3、4及び5に基づく先の実施形態のすべてで示されたテトラピロール化合物、又はその薬学的に許容可能な誘導体は、腫瘍、皮膚疾患、ウイルス又は細菌感染症、眼科疾患又は泌尿器疾患、関節炎及び同様な炎症性疾患の光力学療法で用いられる。加えて、言及された化合物又はその薬学的に許容可能な誘導体は、関節炎及び同様な炎症性疾患の診断で用いられ得る。

10

【0037】

別の実施形態では、前の実施形態で示されたテトラピロール化合物は、従来型リポソーム、ペグ化リポソーム、ナノエマルジョン、ナノ結晶、ナノ粒子、脂肪エマルジョン、脂質製剤、自己微小乳化薬剤送達システム、 α -フェットタンパク質(AFP)、ウシ血清アルブミン(BSA)、ポリ(乳酸-コグリコール酸)(PLGA)、脂肪エマルジョン及び有機又は非有機ナノ粒子などの既知の担体を含む投与の方法による異なる治療用製剤で用いられる。

【0038】

新規の光感作物質を得るために、本発明は、化学的に安定なポルフィリン誘導体を用い、並びに対応する前駆体ジケト-クロリン類の調製のための方法を提供する。

20

【0039】

本発明の一実施形態は、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン又はGrignard試薬、例えば臭化メチルマグネシウム、臭化ヘキシルマグネシウム、臭化3,5-(ビストリフルオロメチル)フェニルマグネシウム又は塩化アリルマグネシウムなどのような求核性薬剤を用いて、前駆体としてのジケト-クロリン類からヒドロキシ-又はジヒドロキシ-クロリン類を合成するための方法からなる。

【0040】

本発明の別の実施形態は、置換基の限定された配列でポルフィリンを合成し、それをジケト-クロリンに変換し、その後、対応するヒドロキシ-又はジヒドロキシ-クロリン類に変換し、次いで所望の化合物をリポソーム製剤に製剤化する工程からなる。

30

【0041】

本発明の更に別の実施形態では、*m*-メトキシフェニル置換基を有するA4型ポルフィリンが合成され、前駆体ジケト-クロリンに変換され、これが対応する α -官能化ジヒドロキシ-クロリンに変換される。次いで残存するメトキシ基が、 BBr_3 で脱保護され、ヒドロキシル置換された誘導体を得る。

【0042】

本発明の更に別の特に好ましい実施形態では、置換基Aとしてヘキシル鎖及び置換基Bとしてメトキシカルボニルフェニル残基を有する「トランス」-A2B2-型のポルフィリンが合成される。このポルフィリンが、ジヒドロキシクロリンに変換され、その後ジケト-クロリンに変換される。次いで、この前駆体が α -官能化ジヒドロキシ-クロリンに変換され、残存するメチルエステルが加水分解され、対応するカルボン酸を受容する。

40

【0043】

本発明の主題であるポルフィリン類の合成のための許容可能な出発物質は、ピロール及びアルデヒドである。これらは、縮合反応を受ける。この縮合に好適な方法は、当該技術分野で長く知られている(J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney及びA. M. Marguerettaz著、J. Org. Chem., 1987年、52、827-836頁)。或いは、当該技術分野で既知であるように、非対称的に置換されたポルフィリンもまた、ジピロメタン類及びアルデヒド類を用いて合成され得る。(C. - H. Lee, J. S. Lindsey, 「One-Flask Synthesis of Meso-Substituted Dipy

50

romethanes and Their Application in the Synthesis of Trans-Substituted Porphyrin Building Blocks」、Tetrahedron 1994年、50、11427-11440頁)。所望のポルフィリン類の縮合及び精製の後に、これらは、2種の異なる方法によって、ジケト-クロリン類に変換される。

【0044】

第1番目の方法は、実施例1.1、1.3及び1.5で例示され、3工程にわたり進行する。第1の工程は、当該技術分野で既知であるような四酸化オスミウム媒介ジヒドロキシ化である。第2の工程は、還流するトリフルオロ酢酸中で対応する2-ヒドロキシポルフィリンを形成するためのジオールの定量的脱水である。したがって、本発明の別の実施形態は、このジヒドロキシポルフィリンの脱水のための簡便法を提供する。ジケト-クロリンへの2-ヒドロキシポルフィリンのDesse-Martinペリオジナン媒介酸化はこの合成の最終工程である。

10

【0045】

第2番目の方法は、当該技術分野で既知であり、実施例1.2及び1.4で例示されている。これは、四酸化オスミウムの使用を回避して2-ヒドロキシポルフィリン類を得るための別のルートである。第1の工程では、Cu(NO₃)₂を用いて、ポルフィリンが対応するCu(II)ニトロ-ポルフィリン誘導体に変換され、第2の工程では、ニトロ置換されたポルフィリン誘導体を、水素化ナトリウムの存在下、ジメチルスルホキシド中でE-ベンズアルデヒドオキシムのナトリウム塩で処理することによって、2-ヒドロキシポルフィリンが得られる。

20

【0046】

ジケト-クロリン類の官能化が、実施例2及び3で例示されている。実施例2は、(トリフルオロメチル)トリメチルシランを求核剤として用いる、トリフルオロメチル置換されたヒドロキシ-及びジヒドロキシ-クロリン類の合成を示す。実施例3は、有機金属、より正確にはGrignard試薬を用いる、アルキル、アルケニル、アルキニル及びアリール置換されたヒドロキシ-及びジヒドロキシ-クロリン類の合成を示す。

【0047】

本発明により産生された特別に置換された両親媒性クロリン誘導体は、癌及び他の(過剰)増殖性疾患及び感染症の光力学療法に使用されるのに好適である。

30

【0048】

PDTは、まず初めに、特定の治療部位への誘導体の送達のために、誘導体を薬学的に許容可能な賦形剤(例えば、エタノール性溶液又はリボソーム製剤)に組み込むことによって達成される。賦形剤中の誘導体を治療領域に投与した後に、患部組織内にクロリン誘導体が優先的に蓄積するような十分な時間が与えられる。最後に、治療領域が、ポルフィリン誘導体を活性化し、前記患部組織の細胞において壊死又はアポトーシスを誘起するために適当な波長及び十分な威力を有する光で照射される。したがって、主な利点の1つは、通常の医薬品製剤が、テトラピロール系の注射部位での析出又は遅延した薬物動態のような望ましくない影響を回避しながら注射されるリボソーム製剤などの本発明の生物学的活性化化合物に作り上げられることが可能であることである。それらの両親媒性特性のために、本発明の化学的に安定なクロリン誘導体は、例えば注射などの異なる投与方法に、様々な薬学的に許容可能かつ活性な調製物中で調製され得る。特に好ましい実施形態では、このような両親媒性化合物は、リボソーム中に製剤化される。このリボソーム製剤は、次いでテトラピロール系の注射部位での析出又は遅延した薬物動態のような望ましくない影響を回避しながら注射され得る。

40

【0049】

HT29細胞系での細胞培養実験における本発明の3つの特定のクロリン誘導体暗毒性(DT)及び光毒性の判定(実施例5.1、5.2及び5.3)は、PDTでの使用に関してこの化合物の優れた特性を示した。

【0050】

50

本発明の別の目的が、開示されたポルフィリン及びクロリン誘導体を関節炎及び同様な炎症性疾患の診断及び治療で用いることであるので、実施例 6 . 1、6 . 2 及び 6 . 3 において提示されたデータは、特に関節炎に関して、本発明の 3 つの化合物での 2 種の細胞系 (H I G 8 2 及び J 7 7 4 A . 1、ウサギ滑膜細胞及びマウスマクロファージ細胞系) の光力学療法の注目すべき結果を示す。

【 0 0 5 1 】

以下の実施例は、本発明のクロリン誘導体の生成方法の完全かつ例示的開示及び説明を当業者に提供し並びにそれらの光学的活性を示すために提示されるものであり、発明者が発明とみなすものの範囲を制限することを意図されたものではない。用いられる数字 (例えば、量、温度等) に関して正確さを保証するよう努力がなされてはいるが、いくつかの実験的誤差及び偏差は、明らかにされるべきである。また、基本的参照は実験上のスペクトルデータに基づく所与の構造式ではあるが、化合物をそれらの系統的 I U P A C 化学名で命名するために最適な処置がとられた。

実施例

【 0 0 5 2 】

全ての試薬は、市販業者から購入されて使用された。テトラヘキシボルフィリン、テトラフェニルボルフィリン及びテトラキス - (3 - メトキシフェニル) - ボルフィリンは、L i n d s e y の条件 (J . S . L i n d s e y、I . C . S c h r e i m a n、H . C . H s u、P . C . K e a r n e y 及び A . M . M a r g u e r e t t a z、J . O r g . C h e m . 1 9 8 7 年 5 2、8 2 7 - 8 3 6 頁) を用いて調製された。ジクロロメタンは、使用前に K 2 C O 3 上で蒸留することによって精製された。薄層クロマトグラフィー (T L C) は、アルミニウムシート上にプレコートされた M e r c k シリカゲル 6 0 (蛍光指示薬なし) を用いて実施された。フラッシュクロマトグラフィーは、F l u k a シリカゲル 6 0、0 . 0 4 0 ~ 0 . 0 6 3 m m (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) を用いて実行された。1 H 及び 1 3 C N M R スペクトルは、C D C l 3、(C D 3) 2 C O、C D 3 O D 又は (C D 3) 2 S O 中で B r u k e r A C 2 5 0、A C 5 0 0、E C X 4 0 0 又は A M X 5 0 0 装置に記録された。化学シフト は、内部標準としての T M S に対して又は残留溶媒ピークの共鳴に対して p p m で提供され、J 値は H z で提供される。マススペクトルは、V a r i a n M A T 7 7 1、V a r i a n I o n S p e c Q F T - 7 又は A g i l e n t 6 2 1 0 E S I - T O F 装置に記録された。電子吸収スペクトルは、ジクロロメタン又はアセトンを溶媒として用いて、S p e c o r d S 3 0 0 (A n a l y t i k J e n a) 分光光度計に記録された。

実施例 1

ジケト - クロリンの調製

1 . 1 5、1 0、1 5、2 0 - テトラヘキシル - 7、8 - ジオキソ - 7、8 - クロリンの調製

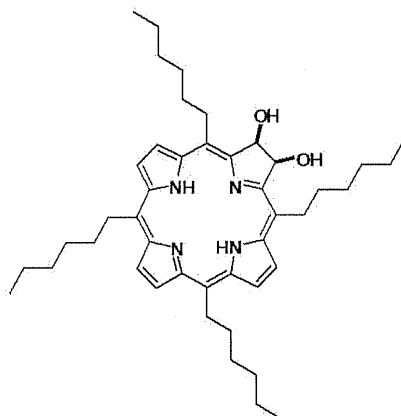
1 . 1 . 1 5、1 0、1 5、2 0 - テトラヘキシル - 7、8 - ジヒドロキシ - 7、8 - クロリンの調製

【 0 0 5 3 】

典型的な実験において、四酸化オスミウム (1 g、3 . 9 ミリモル) を、ジクロロメタン / ピリジン 1 : 1 (1 9 5 m l) 中、5、1 0、1 5、2 0 - テトラヘキシルボルフィリン (2 . 5 g、3 . 9 ミリモル) の攪拌した溶液に添加した。6 時間の攪拌後に、水 / メタノール 1 : 1 (1 0 0 m l) 中の重亜硫酸ナトリウムの飽和溶液を添加し、混合物を 1 8 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、残渣を、溶出液としてジクロロメタン / 酢酸エチル 9 5 : 5 を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、続いてジクロロメタン / 水性メタノールから再結晶させた。カラムからの第 1 のバンドは、開始物質 (5 9 1 m g、2 4 %) を含有し、第 2 のバンドは、標題化合物 5、1 0、1 5、2 0 - テトラヘキシル - 7、8 - ジヒドロキシ - 7、8 - クロリン (1 7 0 9 m g、6 5 %) を含有した。

【化 1】

5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



10

紫色固体；mp：109； $\max(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 409 (/ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹ 219300)、431 (163500)、532 (21200)、559 (28500)、597 (12800) 及び 651 (22000)； ^1H (500 MHz；CDCl₃) 9.03 (s, 2H, -H)、8.67 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, -H)、8.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, -H)、5.72 (s, 2H, -H)、4.30 - 4.37 (m, 2H, CH₂)、4.14 - 4.20 (m, 2H, CH₂)、3.73 - 3.86 (m, 4H, 2 × CH₂)、2.23 - 2.39 (m, 4H, 2 × CH₂)、1.78 - 1.96 (m, 4H, 2 × CH₂)、1.69 - 1.75 (m, 4H, 2 × CH₂)、1.40 - 1.60 (m, 12H, 6 × CH₂)、1.35 - 1.39 (m, 8H, 4 × CH₂)、1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2 × CH₃)、0.94 - 0.96 (m, 6H, 2 × CH₃)、-2.12 (br s, 2H, NH)； ^{13}C (125 MHz；CDCl₃) 159.74 (-C)、152.09 (-C)、139.59 (-C)、133.99 (-C)、129.69 (-C)、124.75 (-C)、121.43 (-C)、121.29 (-C)、110.90 (メソ-C)、73.01 (-C)、38.10 (CH₂)、36.27 (CH₂)、35.01 (CH₂)、32.91 (CH₂)、32.03 (CH₂)、32.01 (CH₂)、30.44 (CH₂)、30.23 (CH₂)、22.95 (CH₂)、22.91 (CH₂)、14.35 (CH₂)、14.31 (CH₃)； m/z (EI) 680.5023 (M^+ 、C₄₄H₆₄N₄O₂は680.5029を要求する)、662 (100%)、646 (21)、609 (21)、591 (45)。
1.1.2 5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリン

20

30

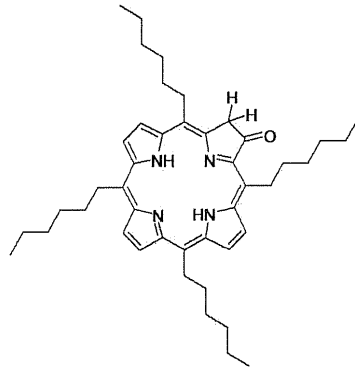
【0054】

典型的実験において、トリフルオロ酢酸 (35 ml) を、5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン (548 mg、0.80 mmol) に添加し、65 で8時間加熱した。反応混合物を冷却させて、300 ml の氷/水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液 (30%) を中性になるまで加えた。次いで酢酸エチル (200 ml) を添加し、有機相を分離し、水 (3 × 100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶後に、標題化合物 5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリンを得た (524 mg、98%)。

40

【化 2】

5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリン



10

紫色固体； $\max(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 419 (/ $\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 245000)、433 (193900)、534 (15900)、570 (19500)、604 (10100) 及び 659 (5800)； ^1H (250 MHz； CDCl_3) 9.26 - 9.12 (m, 5H, -H)、8.88 - 8.83 (m, 1H, -H)、4.74 - 4.60 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$)、4.53 (s, 2H, -H)、3.85 - 3.78 (m, 2H, CH_2)、2.56 - 2.33 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$)、2.17 - 1.98 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$)、1.85 - 1.31 (m, 24H, $12 \times \text{CH}_2$)、0.99 - 0.91 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_3$)、-2.23 (s, 1H, NH)、-2.46 (s, 1H, NH)； m/z (ESI) 663.4937 ([M+H]⁺、 $\text{C}_{44}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}$) は 663.4996 を要求する)

1.1.3 5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン

20

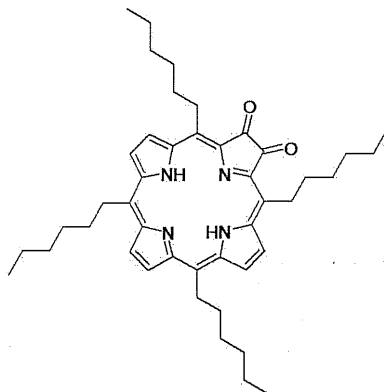
【0055】

典型的実験において、ジクロロメタン中 Dess - Martin ペリオジナン 15% 溶液 (1.6 g、1.8 ミリモル) を、ジクロロメタン (15 ml) 中 5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリン (250 mg、0.37 ミリモル) の攪拌した溶液に、出発物質が消費されるまで滴下により加えた。次いで水 (50 ml) を添加し、有機相を分離し、水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、溶出液としてジクロロメタン/ヘキサン 2 : 1 を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン (133 mg、53%) を産生した。

30

【化 3】

5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン



10

紫色固体； $\max(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 407 ($/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 205600)、491 (16900)、715 (5300)； ^1H (500 MHz； CDCl_3) 9.13 - 9.11 (m, 4H, -H)、9.02 - 9.00 (m, 2H, -H)、4.63 - 4.58 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$)、4.41 - 4.35 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$)、2.41 - 2.34 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$)、2.03 - 1.95 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$)、1.80 - 1.69 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$)、1.53 - 1.36 (m, 16H, $8 \times \text{CH}_2$)、0.97 - 0.94 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_3$)、-2.60 (s, 2H, NH)； ^{13}C (126 MHz； CDCl_3) 189.22 (-CO)、154.41 (-C)、139.48 (-C)、138.47 (-C)、136.78 (-C)、131.66 (-C)、125.28 (-C)、124.76 (-C)、122.80 (メソ-C)、114.35 (メソ-C)、38.35 (CH_2)、36.44 (CH_2)、35.56 (CH_2)、32.01 (CH_2)、31.97 (CH_2)、31.15 (CH_2)、30.41 (CH_2)、30.22 (CH_2)、22.94 (CH_2)、22.89 (CH_2)、14.34 (CH_3)、14.30 (CH_3)； m/z (ESI) 677.4793 ($[\text{M} + \text{H}]^+$ 、 $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_2$ - は 675.4644 を要求する)。

20

30

1.2 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリンの調製 (方法 A)

1.2.1 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンの調製

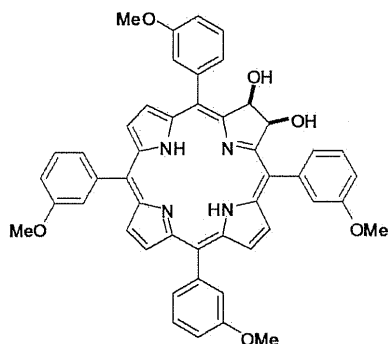
【0056】

典型的実験において、四酸化オスミウム (1000 mg、3.9ミリモル) を、ジクロロメタン/ピリジン 1:1 (340 ml) 中、5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-ポルフィリン (2500 mg、3.4ミリモル) の攪拌した溶液に添加した。4日間の攪拌後に、水/メタノール 1:1 (150 ml) 中の重亜硫酸ナトリウムの飽和溶液を添加し、混合物を 18時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、残渣を、溶出液としてジクロロメタン/酢酸エチル 9:1 を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、続いてジクロロメタン/水性メタノールから再結晶させた。カラムからの第1のバンドは、開始物質 (793 mg、32%) を含有し、第2のバンドは、標題化合物 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン (954 mg、36%) を含有した。

40

【化 4】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



10

紫色個体； ^1H (400 MHz; CDCl_3) 8.69 - 8.66 (m, 2H, -H), 8.51 (s, 2H, -H), 8.40 - 8.32 (m, 2H, -H), 7.77 - 7.44 (m, 12H, Ar), 7.31 - 7.21 (m, 4H, Ar), 6.44 - 6.32 (m, 2H, -H), 3.97 - 3.91 (m, 12H, OCH_3), 3.26 - 3.19 (m, 2H, -OH), -1.84 (s, 2H, NH).

20

1.2.2 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリンの調製

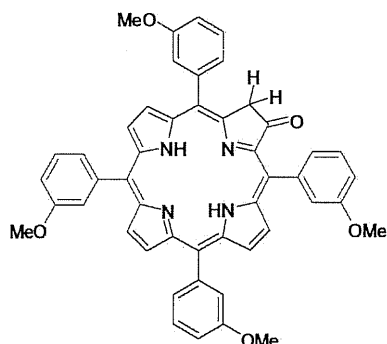
【0057】

典型的実験において、トリフルオロ酢酸 (100 ml) を、5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン (937 mg、1.22 ミリモル) に添加し、65 で8時間加熱した。反応混合物を冷却させて、500 ml の氷/水に注いだ。水酸化ナトリウム溶液 (30%) を中性になるまで加えた。次いで酢酸エチル (300 ml) を添加し、有機相を分離し、水 (3 × 150 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリンを得た (899 mg、98%)。

30

【化 5】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7-ジヒドロ-8-オキソ-7, 8-クロリン



40

紫色固体；mp: > 300 ; m/z (ESI) 751.2936 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{48}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5$ は 751.2915 を要求する)；ケト-エノール互変異性体混合物のために、NMR スペクトル分析を行わなかった。

50

1, 2, 3, 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7, 8 - ジオキソ - 7, 8 - クロリンの調製

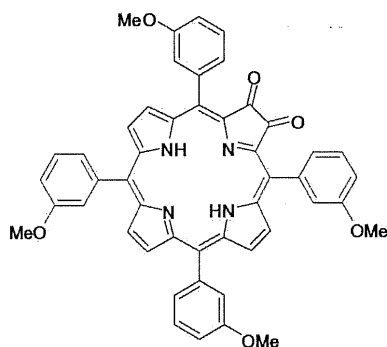
【0058】

典型的実験において、ジクロロメタン中 Dess - Martin ペリオジナン 15% 溶液 (1 g、1.1 ミリモル) を、ジクロロメタン (20 ml) 中 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ジヒドロ - 8 - オキソ - 7, 8 - クロリン (160 mg、0.21 ミリモル) の攪拌した溶液に、2 時間以内に滴下により加え、更に 3 時間攪拌した。次いで水 (50 ml) を添加し、有機相を分離し、水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、溶出液としてジクロロメタン / 酢酸エチル 99 : 1 を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによ

10

【化 6】

5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7, 8 - ジオキソ - 7, 8 - クロリン



20

紫色固体 ; $\max(\text{CH}_2\text{Cl}_2) / \text{nm}$ 406 ($/ \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 104600) ; ^1H (250 MHz ; CDCl_3) 8.81 (dd, 4 J = 1.0 Hz, 3 J = 5.0 Hz, 2 H, -H)、8.68 (dd, 4 J = 1.4 Hz, 3 J = 5.0 Hz, 2 H, -H)、8.62 (s, 2 H, -H)、7.77 - 7.45 (m, 12 H, Ar)、7.35 - 7.27 (m, 4 H, Ar)、3.97 (s, 6 H, OCH₃)、3.94 (s, 6 H, OCH₃)、-2.04 (br m, 2 H, NH) ; m/z (ESI) 765.2729 ([M + H]⁺, C₄₈H₃₇N₄O₆ + は 765.2708 を要求する) .

30

1, 3, 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7, 8 - ジオキソ - 7, 8 - クロリンの調製 (方法 B)

1, 3, 1 Cu (II) - 5, 10, 15, 20 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - ポルフィリンの調製

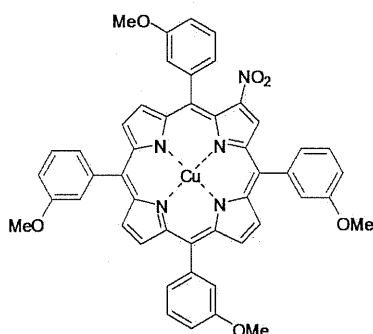
40

【0059】

典型的実験において、無水酢酸 (50 ml) 及び酢酸 (10 ml) の混合物中の Cu (NO₃)₂ · 2.5 H₂O (500 mg、2.2 ミリモル) を、ジクロロメタン (500 ml) 中の 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - ポルフィリン (600 mg、0.8 ミリモル) 溶液に添加し、混合物を 10 時間環流した。次いで、溶媒を除去し、残渣を、ジクロロメタン / 酢酸エチル 99 : 1 を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン / メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物 Cu (II) - 5, 10, 15, 20 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - ポルフィリン (610 mg、91%) を得た。

【化 7】

Cu (I I) - 5, 10, 15, 20 - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - ポルフィリン



10

灰色固体 ; mp : 200 ; m / z (ESI) 840 . 1970 ([M] + 、 C 48 H 35 Cu N 5 O 6 + は 840 . 1878 を要求する)

1 . 3 . 2 5 , 10 , 15 , 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ジヒドロ - 8 - オキソ - 7 , 8 - クロリンの調製

20

【 0060】

典型的な実験において、水素化ナトリウム (200 mg 、 5 ミリモル) を乾燥ジメチルスルホキシド (250 ml) に加えた。混合物をアルゴン下、75 で 30 分間加熱し、次いで E - ベンズアルデヒドオキシム (1 . 5 ml 、 11 ミリモル) を添加した。得られた黄色混合固体に、Cu (I I) - 5 , 10 , 15 , 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ニトロ - ポルフィリン (1 . 1 g 、 1 . 3 ミリモル) を添加した。120 分後に、混合物を氷浴中で冷却し、ジクロロメタン (300 ml) で希釈した。有機相を水 (5 × 200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。

【 0061】

30

粗生成物を、トリフルオロ酢酸 / 濃硫酸 10 : 1 (44 ml) の混合物中に溶解し、8 分後に、酢酸エチル (200 ml) 及び水 (200 ml) を加え、並びに水酸化ナトリウム 30 % 溶液を中性になるまで加えた。有機相を水 (4 × 200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン / 酢酸エチル 99 : 1 を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン / メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物 5 , 10 , 15 , 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7 - ジヒドロ - 8 - オキソ - 7 , 8 - クロリンを得た (501 mg 、 2 工程にわたり 50 %)。

スペクトル分析データは、1 . 2 . 2 に提示されている。

1 . 3 . 3 5 , 10 , 15 , 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7 , 8 - ジオキソ - 7 , 8 - クロリンの調製

40

【 0062】

1 . 2 . 3 と比較されたい。

実施例 2

トリフルオロメチル - 置換クロリンの調製

2 . 1 5 , 10 , 15 , 20 - テトラヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - クロリンの調製

【 0063】

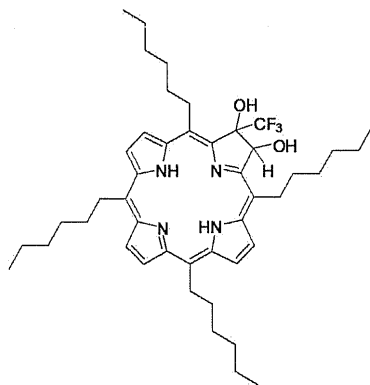
典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン (3 ml) 中の 5 , 10 , 15 , 20 - テトラヘキシル - 7 , 8 - ジオキソ - 7 , 8 - クロリン (50 mg 、

50

0.07ミリモル)の溶液を、-35 に冷却した。(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(50 μ l、0.38ミリモル)及びフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(10mg、0.03ミリモル)を添加し、混合物を20分間攪拌した。トリメチルシリル基を除去するために、更にフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(50mg、0.3ミリモル)を添加し、完全な変換まで反応混合物を攪拌した。次いで水(25ml)及びジクロロメタン(25ml)を加え、有機相を分離し、水(25ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/ヘキサン1:1を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-トリフルオロメチル-7-ヒドロキシ-8-オキソ-7, 8-クロリンを産生した。5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-トリフルオロメチル-7-ヒドロキシ-8-オキソ-7, 8-クロリン(25mg、0.03ミリモル)を、ジクロロメタン/メタノール9:1(3ml)中に溶解し、0 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(5mg、0.13ミリモル)を加え、出発物質が消費されるまで混合物を攪拌した。次いで、水(10ml)及びジクロロメタン(10ml)を添加し、有機相を分離し、水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-トリフルオロメチル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンを得た(21mg、2工程にわたり60%)。

【化8】

5, 10, 15, 20-テトラヘキシル-7-トリフルオロメチル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



紫色固体; mp: 120 - 125 ; max(CH₂Cl₂)/nm 410 (/ d m³ mol⁻¹ cm⁻¹ 220300)、432(149100)、533(16600)、562(25100)、599(12100)、651(17400); H(500 MHz; CDCl₃) 9.22 - 9.20 (m, 2H, -H)、9.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H, -H)、9.09 (d, J = 4.6 Hz, 1H, -H)、9.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H, -H)、8.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H, -H)、6.96 - 6.93 (m, 1H, -H)、4.72 - 4.56 (m, 4H, 2 x CH₂)、4.46 - 4.35 (m, 3H, CH₂, CHA)、4.28 - 4.20 (m, 1H, CHB)、3.93 (br s, 1H, -OH)、2.93 - 2.84 (m, 1H, -OH)、2.44 - 2.36 (m, 4H, 2 x CH₂)、2.33 - 2.16 (m, 2H, CH₂)、2.02 - 1.95 (m, 2H, CH₂)、1.82 - 1.71 (m, 6H, 3 x CH₂)、1.61 - 1.26 (m, 18H, 9 x CH₂)、0.99 - 0.88 (m, 12H, 4 x CH₃)、-1.51 (br s, 2H, NH); C(126 MHz; CDCl₃) 155.25 (-C)、153.25 (-C)、153.15 (-C)、149.30 (-C)、140.58 (-C)、140.30 (-C)、135.02 (-C)、134.24 (-C)、130.41 (-C)

- C)、129.88(-C)、125.80(-C)、124.95(-C)、123.30(メソ-C)、122.85(-C)、122.52(-C)、121.49(メソ-C)、113.78(メソ-C)、109.89(メソ-C)、89.18(-C)、38.15(CH₂)、38.09(CH₂)、38.04(CH₂)、36.47(CH₂)、35.55(CH₂)、35.12(CH₂)、33.04(CH₂)、32.87(CH₂)、32.04(CH₂)、31.96(CH₂)、30.62(CH₂)、30.44(CH₂)、30.39(CH₂)、30.21(CH₂)、23.00(CH₂)、22.89(CH₂)、14.30(CH₃)、14.25(CH₃)；F(471 MHz；CDCl₃) - 72.65(CF₃)；m/z(E⁺SI) 749.4955([M+H]⁺、C₄₅H₆₄F₃N₄O₂ + は 749.4976 を要求する)。

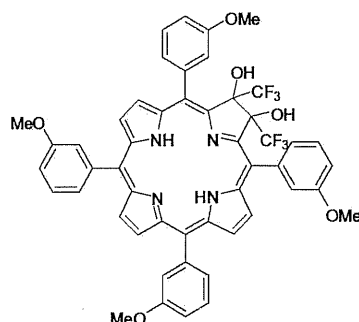
2.25, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-ビス-(トリフルオロメチル)-7, 8-クロリンの調製

【0064】

典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン(7ml)中の5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン(100mg、0.13ミリモル)の溶液を、-40℃に冷却した。(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(350μl、2.66ミリモル)及びフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(10mg、0.03ミリモル)を添加し、混合物を8時間攪拌した。トリメチルシリル基を除去するために、更にフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(100mg、0.3ミリモル)を添加し、完全な変換まで反応混合物を攪拌した。次いで水(40ml)及びジクロロメタン(50ml)を加え、有機相を分離し、水(40ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/酢酸エチル99:1を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-ビス-(トリフルオロメチル)-7, 8-クロリンを得た(92mg、78%)。

【化9】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-ビス-(トリフルオロメチル)-7, 8-クロリン



紫色固体；mp：177℃；max(CH₂Cl₂)/nm 409(ε/dm³mol⁻¹cm⁻¹ 135300)、518(9300)、548(9200)、599(4200)、653(17300)；H(500 MHz；CDCl₃) 8.63-8.61(m, 2H, -H)、8.47(s, 2H, -H)、8.03-8.00(m, 2H, -H)、7.89-7.77(m, 4H, Ar)、7.68-7.43(m, 6H, Ar)、7.35-7.26(m, 6H, Ar)、4.13-4.11(m, 1H, -OH)、4.02-4.01(m, 1H, -OH)、4.00-3.98(

br m, 3H, OCH₃), 3.91 - 3.89 (br m, 3H, CH₃), 3.87 - 3.85 (m, 3H, OCH₃), -1.48 - -1.52 (br m, 2H, NH); C (126 MHz; CDCl₃) 159.02 (Ar), 158.20 (Ar), 153.63 (-C), 149.54 (-C), 149.17 (-C), 142.55 (Ar), 141.55 (-C), 138.98 (Ar), 138.82 (Ar), 136.03 (-C), 133.24 (-C), 128.97 (Ar), 128.48 (-C), 128.38 (Ar), 127.80 (Ar), 127.46 (Ar), 126.91 (Ar), 125.87 (Ar), 125.09 (-C), 124.53 (-C), 124.46 (-C), 120.63 (Ar), 119.81 (Ar), 119.29 (Ar), 115.40 (Ar), 113.84 (Ar), 111.57 (メソ-C), 111.45 (メソ-C), 55.61 (OCH₃), 55.50 (OCH₃); F (471 MHz; CDCl₃) -73.92 (CF₃), -73.94 (CF₃), -74.12 (CF₃), -74.15 (CF₃); m/z (ESI) 905.2774 ([M+H]⁺, C₅₀H₃₉F₆N₄O₆ + は 905.2768 を要求する)。

10

2.3 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-ビス-(トリフルオロメチル)-7, 8-クロリンの調製

【0065】

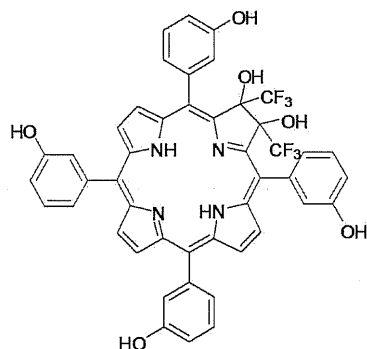
典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥ジクロロメタン(30 ml)中の5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-ビス-(トリフルオロメチル)-7, 8-クロリン(80 mg、0.09ミリモル)の溶液を-50 に冷却した。ジクロロメタン中、三臭化ホウ素溶液(1 M、1.6 ml)を10分以上かけて滴下により添加した。反応混合物を室温までゆっくりと温めて、18時間攪拌した。次いで、水(100 ml)及び酢酸エチル(100 ml)を加え、並びに30%水酸化ナトリウム溶液を中性になるまで加えた。有機相を分離し、水(2×100 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール95:5を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。更なる精製を、メタノール/水95:5を溶出液として用いて、C18逆相シリカゲルを有するカラムクロマトグラフィーによって達成した。ジクロロメタン/水性メタノールからの再結晶化後に、標題化合物5, 10, 15, 20-テトラキス-

20

30

【化10】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-ビス-(トリフルオロメチル)-7, 8-クロリン



40

紫色固体; mp: > 300 ; max((CH₃)₂CO)/nm 407 (/ dm 50

3 mol - 1 cm - 1 166900)、518(15200)、547(15600)、599(7700)、653(27600); H(700 MHz; (CD₃)₂CO) 8.82 - 8.66(m, 6H, 2x -H, 4x Ar-OH)、8.50(s, 2H, -H)、8.14 - 8.12(m, 2H, -H)、7.81 - 7.11(m, 16H, Ar)、5.75 - 5.57(m, 2H, -OH)、-1.38 - -1.42(m, 2H, NH); C(176 MHz; (CD₃)₂CO) 156.35(Ar)、156.30(Ar)、156.05(Ar)、155.99(Ar)、155.46(Ar)、155.41(Ar)、153.44(-C)、150.47(-C)、150.39(-C)、150.28(-C)、150.19(-C)、142.42(Ar)、142.39(Ar)、141.68(-C)、141.61(-C)、141.58(-C)、141.51(-C)、139.91(Ar)、139.87(Ar)、135.75(-C)、132.86(-C)、128.15(Ar)、128.12(-C)、128.02(Ar)、127.96(Ar)、127.90(Ar)、127.52(Ar)、127.45(Ar)、126.21(Ar)、126.00(Ar)、125.53(-C)、125.48(Ar)、125.43(Ar)、125.38(Ar)、125.33(Ar)、125.28(Ar)、125.23(Ar)、124.37(メソ-C)、124.30(メソ-C)、121.95(Ar)、121.39(Ar)、121.35(Ar)、121.16(Ar)、115.58(Ar)、115.52(Ar)、115.47(Ar)、115.40(Ar)、)、115.14(メソ-C)、112.52(Ar)、112.44(Ar)、112.28(Ar)、112.22(Ar)、90.4 - 89.8(m, -C); F(471 MHz; CD₃OD) -75.02(CF₃)、-75.05(CF₃); m/z(ESI) 849.2163([M+H]⁺, C₄₆H₃₁F₆N₄O₆+は849.2142を要求する)。

10

20

実施例 3

アルキル、アルケニル及びアルキニル - 置換クロリンの調製

3.1 5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7, 8 - アリル - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリンの調製

【0066】

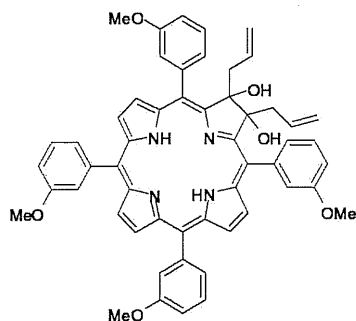
典型的な実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)中の5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7, 8 - ジオキソ - 7, 8 - クロリン(102 mg、0.13ミリモル)を-50 に冷却した。テトラヒドロフラン中、塩化アリルマグネシウム(2 M、300 µl)を添加し、混合物を15分間攪拌した。次いで、水(80 ml)及びジクロロメタン(100 ml)を加え、有機相を分離し、水(80 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/酢酸エチル99:1を溶出液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶化後に、標題化合物5, 10, 15, 20 - テトラキス - (3 - メトキシフェニル) - 7, 8 - アリル - 7, 8 - ジヒドロキシ - 7, 8 - クロリン(24 mg、21%)を得た。

30

40

【化 1 1】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-アリル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



10

紫色固体；mp：175；max(CH₂Cl₂)/nm 418(ε/dm³mol⁻¹cm⁻¹187700)、518(15500)、546(10700)、600(5900)、654(26400)；；H(500MHz；CDCl₃)8.61-8.59(m, 2H, -H)、8.46(s, 2H, -H)、8.09-8.06(m, 2H, -H)、7.94-7.77(m, 4H, Ar)、7.67-7.45(m, 6H, Ar)、7.28-7.11(m, 6H, Ar)、4.94-4.80(m, 2H, アルキル)、4.65-4.53(m, 2H, アルキル)、4.18-4.09(m, 2H, アルキル)、4.00(s, 3H, OCH₃)、3.97(s, 3H, OCH₃)、3.91(s, 3H, OCH₃)、3.86(s, 3H, OCH₃)、3.21-3.09(m, 2H, アルキル)、2.83-2.75(m, 2H, アルキル)、2.69-2.67(m, 1H, -OH)、2.60-2.58(m, 1H, -OH)、-1.57(s, 2H, NH)；m/z(ESI)849.3671([M+H]⁺, C₅₄H₄₉N₄O₆+は849.3647を要求する)。

20

3.2 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジエチニル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンの調製

30

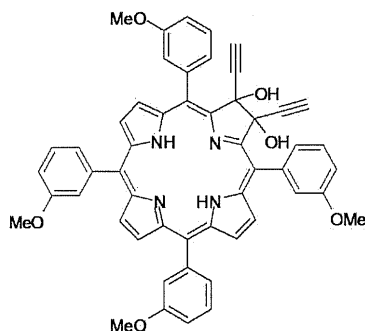
【0067】

典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中の5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン(200mg、0.26ミリモル)を-45に冷却した。テトラヒドロフラン中、塩化エチニルマグネシウム(0.6M、2ml)を添加し、混合物を2.5時間撹拌した。次いで、水(80ml)及びジクロロメタン(100ml)を加え、有機相を分離し、水(80ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/酢酸エチル99：1を溶出液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶化後に、標題化合物5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジエチニル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン(120mg、56%)を得た。

40

【化 1 2】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジエチニル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



10

紫色固体；mp：240；max(CH₂Cl₂)/nm 415(/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹ 194200)、518(13700)、545(13600)、594(7700)、645(15800)；；H(250 MHz；CDCl₃) 8.77-8.46(m, 6H, -H)、7.83-7.17(m, 16H, Ar)、4.01-3.86(m, 12H, OCH₃)、3.61-3.52(m, 2H, C-CH)、2.69-2.46(m, 2H, -OH)、-2.02 2.19(s, 2H, NH)；m/z(ESI) 817.3007([M+H]⁺, C₅₂H₄₁N₄O₆+は817.3021を要求する)。

20

3.3 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンの調製

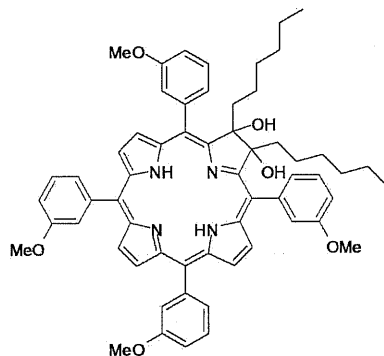
【0068】

典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン(5ml)中の5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン(50mg、0.07ミリモル)を-45に冷却した。ジエチルエーテル中、臭化エヘキシルマグネシウム(2M、500μl)を添加し、混合物を3時間撹拌した。次いで、水(40ml)及びジクロロメタン(50ml)を加え、有機相を分離し、水(40ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタンを溶出液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン/メタノールからの再結晶化後に、標題化合物5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン(32mg、53%)を得た。

30

【化 13】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-
7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



10

20

30

40

紫色固体; mp: 205 ; max ((CH₂Cl₂) / nm 418 (/ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹ 176100)、518 (14600)、546 (9900)、601 (5300)、655 (26900); H (500 MHz; CDCl₃) 8.60 - 8.58 (m, 2H, -H)、8.45 (s, 2H, -H)、8.05 - 8.01 (m, 2H, -H)、7.94 - 7.91 (m, 1H, Ar)、7.88 - 7.85 (m, 1H, Ar)、7.82 - 7.75 (m, 2H, Ar)、7.67 - 7.63 (m, 1H, Ar)、7.62 - 7.50 (m, 4H, Ar)、7.49 - 7.44 (m, 1H, Ar)、7.28 - 7.20 (m, 4H, Ar)、7.15 - 7.13 (m, 1H, Ar)、7.08 - 7.05 (m, 1H, Ar)、4.00 - 3.99 (m, 3H, OCH₃)、3.98 - 3.95 (br m, 3H, OCH₃)、3.92 - 3.89 (br m, 3H, OCH₃)、3.84 - 3.83 (m, 3H, OCH₃)、2.52 - 2.41 (m, 2H, CH₂)、2.32 - 2.31 (m, 1H, -OH)、2.22 - 2.20 (m, 1H, -OH)、1.88 - 1.77 (m, 2H, CH₂)、1.25 - 1.10 (m, 2H, CH₂)、0.90 - 0.75 (m, 7H, 3 × CH₂, CHA)、0.74 - 0.58 (m, 6H, 3 × CH₂)、0.53 - 0.48 (m, 6H, 2 × CH₃)、-0.40 - 0.60 (m, 1H, CHB)、-1.51 (s, 2H, NH); C (126 MHz; CDCl₃) 158.27 (Ar)、152.60 (-C)、143.14 (Ar)、142.01 (-C)、141.25 (Ar)、135.34 (-C)、132.31 (-C)、128.06 (-C)、127.99 (Ar)、126.93 (Ar)、126.48 (Ar)、124.31 (-C)、122.89 (メソ-C)、120.24 (Ar)、119.79 (Ar)、119.72 (Ar)、119.53 (Ar)、114.43 (Ar)、113.83 (Ar)、113.3.62 (Ar)、111.36 (メソ-C)、90.37 (-C)、55.54 (OCH₃)、55.36 (OCH₃)、41.84 (CH₂)、41.80 (CH₂)、31.26 (CH₂)、31.20 (CH₂)、29.56 (CH₂)、29.44 (CH₂)、24.30 (CH₂)、24.24 (CH₂)、22.38 (CH₂)、22.37 (CH₂)、13.84 (CH₃)、13.81 (CH₃); m/z (ESI) 937.4870 ([M+H]⁺, C₆₀H₆₅N₄O₆ + は 937.4899 を要求する)。
3.4 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンの調製

【0069】

典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥ジクロロメタン(5 ml)中の5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン(15 mg、0.02ミリモル)の溶液を-60 に冷却した。ジクロロメタン中、三臭化ホウ素溶液(1 M、300 μl)を10分以上かけて

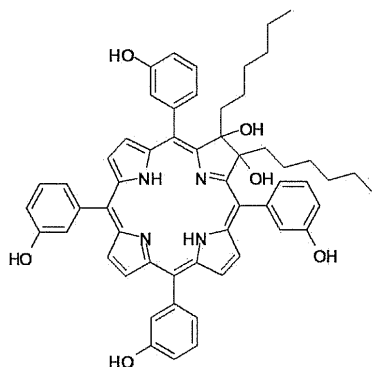
50

滴下により添加した。反応混合物を室温までゆっくりと温めて、18時間攪拌した。次いで、水(20ml)及び酢酸エチル(50ml)を加え、並びに30%水酸化ナトリウム溶液を中性になるまで加えた。有機相を分離し、水(2×50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール95:5を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。更なる精製を、メタノール/水95:5を溶出液として用いて、C18逆相シリカゲルを有するカラムクロマトグラフィーによって達成した。ジクロロメタン/水性メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンを得た(12mg、85%)。

10

【化14】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ジヘキシル-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



20

紫色固体; mp: 180; max((CH₃)₂CO)/nm 418(/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹ 116800)、518(10800)、544(7400)、600(4600)、653(21900); H(250MHz; (CD₃)₂CO) 8.80-8.72(m, 3H, Ar-OH)、8.64(d, J=5.0Hz, 2H, -H)、8.64(s, 1H, Ar-OH)、8.43(s, 2H, -OH)、8.10(d, J=5.0Hz, 2H, -H)、7.90-6.99(m, 16H, Ar)、3.32-3.29(m, 1H, -OH)、3.25-3.23(m, 1H, -OH)、2.62-2.45(m, 2H, CH₂)、1.98-1.90(m, 2H, CH₂)、0.90-0.57(m, 14H, 7×CH₂)、0.50-0.41(m, 6H, 2×CH₃)、-0.43--0.57(m, 2H, CH₂)、-1.45(s, 2H, NH); m/Z(EI) 881.4264([M+H]⁺, C₅₆H₅₇N₄O₆+は881.4273を要求する)。

30

実施例4

3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル-置換クロリンの調製

40

4.1 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンの調製

【0070】

典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン(30mL)中、5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ジオキソ-7, 8-クロリン(300mg、0.39ミリモル)を-50に冷却した。テトラヒドロフラン中、臭化3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニルマグネシウム(0.5M、3.9ml)を添加し、混合物を3時間攪拌した。次いで、水(200ml)及び酢酸エチル(200ml)を加え、有機相を分離し、水(200ml)で洗浄し、無水硫酸

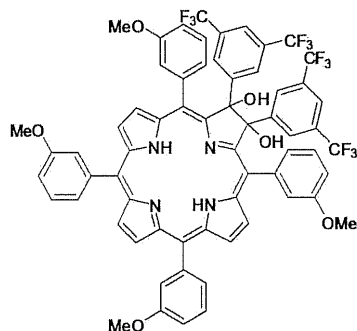
50

ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタンを溶出液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタン/水性メタノールからの再結晶化後に、標題化合物 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン(203 mg、44%)を得た。

【化 15】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン

10



20

紫色固体; mp: 170 ; max(CH₂Cl₂)/nm 414 (/ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹ 206300)、514 (14500)、543 (13600)、593 (6600)、645 (24800); ; H(500 MHz; CDCl₃) 8.73-8.71 (m, 2H, -H)、8.59 (2s, 3H, -H)、8.13 (d, J = 4.6 Hz, 2H, -H)、7.81-6.95 (m, 20H, Ar)、5.98-5.87 (m, 2H, Ar)、3.97 (s, 3H, OCH₃)、3.95 (s, 3H, OCH₃)、3.87 (s, 3H, OCH₃)、3.73、3.71 (2s, 1H, -OH)、3.62、3.60 (2s, 1H, -OH)、3.44、3.42 (2s, 3H, OCH₃)、-1.70 (s, 2H, NH); m/z (ESI) 1193.3120 ([M+H]⁺, C₆₄H₄₅F₁₂N₄O₆+は1193.3142を要求する)。

30

4.2 5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロ-メチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンの調製

【0071】

典型的実験において、アルゴン雰囲気下、乾燥ジクロロメタン(15 ml)中の5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-メトキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン(50 mg、0.04ミリモル)の溶液を-60 に冷却した。ジクロロメタン中、三臭化ホウ素溶液(1 M、800 μl)を10分以上かけて滴下により添加した。反応混合物を室温までゆっくりと温めて、18時間攪拌した。次いで、水(20 ml)及び酢酸エチル(50 ml)を加え、並びに30%水酸化ナトリウム溶液を中性になるまで加えた。有機相を分離し、水(2×50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、溶媒を除去した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール95:5を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。更なる精製を、メタノール/水95:5を溶出液として用いて、C18逆相シリカゲルを有するカラムクロマトグラフィーによって達成した。ジクロロメタン/水性メタノールからの再結晶化の後に、標題化合物 5, 10,

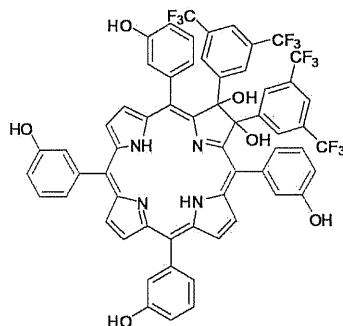
40

50

15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリンを得た(27mg、57%)。

【化16】

5, 10, 15, 20-テトラキス-(3-ヒドロキシフェニル)-7, 8-ビス-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニル]-7, 8-ジヒドロキシ-7, 8-クロリン



10

紫色固体; mp: 235 ; max((CH₃)₂CO)/nm 412(/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹ 213300)、514(18300)、543(17800)、592(9000)、644(25000); F(376 MHz; (CD₃)₂CO) -63.14、-63.17(2s, 6F, 2×CF₃), -63.27, -63.28(2s, 6F, 2×CF₃); m/z(ESI) 1193.3120([M+H]⁺, C₆₄H₄₅F₁₂N₄O₆+は1193.3142を要求する)。

20

実施例 5

HT29細胞系における選択された化合物の細胞試験

【0072】

光感作活性が、ヒト結腸腺癌細胞系HT29において判定された。このHT29細胞系は、10%の熱不活性化ウシ胎児血清(FCS、cc-pro GmbH)、1%のペニシリン(10000IU)及びストレプトマイシン(10000μg/ml、cc-pro GmbH)で補充されたDMEM(cc-pro GmbH)中で増殖させた。細胞を、加湿したインキュベーター(37℃で大気中5%のCO₂)内で単層培養として維持した。

30

【0073】

光感作物質原液(2mM)の生成をDMSO中で行い、4℃で暗所に維持した。更なる希釈を、10%のFCSで補充された、フェノールレッドを含まないRPMI 1640培地中に行い、それぞれ2又は10μMの最終光感作物質濃度に到達させた。

【0074】

40

2・10⁵細胞/mlをマイクロプレートに播種した(2・10⁴細胞/ウェル)。細胞を、2又は10μMの光感作物質を伴い、10%のFCSを含有する新鮮な培地(フェノールレッドを含まないRPMI)で、光曝露前に24時間インキュベートした。光感作前に、細胞を洗浄し、フェノールレッドを含まず10%のFCSで補充されたRPMIでインキュベートし、次いで652nmのダイオードレーザー(Ceralas PDT 652、biolitec AG)を使用して、100mW/cm²(50J/cm²)の固定フルエンス率で、室温で照射した。照射後に、細胞を加湿したインキュベーター(37℃で大気中5%のCO₂)内で、細胞生存率アッセイまで24時間インキュベートした。

【0075】

50

細胞生存率を、X T Tアッセイによって判定した。5 0 0 m g の X T T (ナトリウム 3 ' - [フェニルアミノカルボニル) - 3 , 4 - テトラゾリン] - ビス (4 - メトキシ - 6 - ニトロ) ベンゼンスルホン酸、A p p l i c h e m G m b H) を 5 0 0 m l の P B S 緩衝液 (C a + 及び M g 2 + を含有しない) 中に溶解させて、滅菌濾過した。溶液を、使用するまで、- 2 0 で暗所に保存した。P M S (N - メチルジベンゾピラジンメチルスルフェート、A p p l i c h e m G m b H) を含有する滅菌溶液が、X T T についての活性化試薬として必要とされた。0 . 3 8 3 m g の P M S を 1 m l の P B S 緩衝液中に溶解した。この溶液は凍結されて保存されるべきであり、光に曝されるべきではない。この X T T 試薬溶液を 3 7 の温浴中で融解し、活性化溶液 (P M S) を使用直前に添加した。1 つのマイクロプレート (9 6 ウェル) 用に十分な反応溶液を調製するために、0 . 1 m l の活性化溶液 (P M S) を 5 m l の X T T 試薬に供給した。1 つのウェル当り 5 0 μ l の X T T 反応溶液を添加する前に、マイクロプレート中の培地を、1 0 % F C S (1 0 0 μ l) で補充されフェノールレッドを含まない新鮮な R P M I で交換した。オレンジ色染料が形成されるまで、マイクロプレートを、3 7 及び 5 % C O 2 で 2 ~ 3 時間インキュベートした。ウェル内の染料を均一に分布させるために、マイクロプレートを穏やかに振盪した。4 9 0 n m の波長で、分光光度計 (B i o - K i n e t i c s R e a d e r E L 3 1 2 e ; B i o - T e k I n s t r u m e n t s I n c .) を使用して、サンプルの吸光度を測定した。参照吸光度を測定するために (非特異的読取りを測定するために) 、6 3 0 ~ 6 9 0 n m の波長を用いた。

10

20

【 0 0 7 6 】

図 9 ~ 1 1 は、細胞毒性薬剤に対して及び同様に P D T に対して非常に抵抗性であるとして知られている H T 2 9 細胞系に対する、選択された光感作物質の光力学的活性を図示する。

実施例 6

ウサギ滑膜細胞及びマウスマクロファージ細胞系、H I G 8 2 及び J 7 7 4 A . 1 における選択された化合物の細胞試験

【 0 0 7 7 】

マウスの単球由来膜ファージ細胞系 J 7 7 4 A . 1 及びウサギ滑膜細胞系 H I G - 8 2 を、1 0 % の熱不活性化ウシ胎児血清 (F C S 、 c c - p r o G m b H) 、1 % のペニシリン (1 0 0 0 0 I U) 及びストレプトマイシン (1 0 0 0 0 μ g / m l 、 c c - p r o G m b H) で補充された D M E M (c c - p r o G m b H) 中で増殖させた。細胞を、加湿したインキュベーター (3 7 で大気中 5 % の C O 2) 内で単層培養として維持した。

30

【 0 0 7 8 】

光感作物質原液 (2 m M) の生成を D M S O 中で行い、4 で暗所に維持した。更なる希釈を、1 0 % の F C S で補充された、フェノールレッドを含まない R P M I 1 6 4 0 培地中で行い、それぞれ 2 又は 1 0 μ M の最終光感作物質濃度に到達させた。

【 0 0 7 9 】

2 . 1 0 5 細胞 / m l をマイクロプレートに播種した (2 . 1 0 4 細胞 / ウェル) 。細胞を、2 又は 1 0 μ M の光感作物質を伴い、1 0 % の F C S を含有する新鮮な培地 (フェノールレッドを含まない R P M I) で、光曝露前に 2 4 時間インキュベートした。光感作前に、細胞を洗浄し、1 0 % F C S を補充されたフェノールレッドを含まない R P M I でインキュベートし、次いで 6 5 2 n m のダイオードレーザー (C e r a l a s P D T 6 5 2 、 b i o l i t e c A G) により、1 0 0 m W / c m 2 (5 0 J / c m 2) の固定フルエンス率で、室温で照射された。照射後に、細胞を加湿したインキュベーター (3 7 で大気中 5 % の C O 2) 内で、細胞生存率アッセイまで 2 4 時間インキュベートした。

40

【 0 0 8 0 】

細胞生存率を、X T Tアッセイによって判定した。5 0 0 m g の X T T (ナトリウム 3 ' - [フェニルアミノカルボニル) - 3 , 4 - テトラゾリン] - ビス (4 - メトキシ - 6

50

- ニトロ) ベンゼンスルホン酸、A p p l i c h e m G m b H) を 5 0 0 m l の P B S 緩衝液 (C a + 及び M g 2 + を含有しない) 中に溶解させて、滅菌濾過した。溶液を、使用するまで、- 2 0 で暗所に保存した。P M S (N - メチルジベンゾピラジンメチルスルフェート、A p p l i c h e m G m b H) を含有する滅菌溶液が、X T T についての活性化試薬として必要とされた。0 . 3 8 3 m g の P M S を 1 m l の P B S 緩衝液中に溶解した。この溶液は凍結されて保存されるべきであり、光に曝されるべきではない。この X T T 試薬溶液を 3 7 の温浴中で融解し、活性化溶液 (P M S) を使用直前に添加した。1 つのマイクロプレート (9 6 ウェル) 用に十分な反応溶液を調製するために、0 . 1 m l の活性化溶液 (P M S) を 5 m l の X T T 試薬に供給した。1 つのウェル当り 5 0 μ l の X T T 反応溶液を添加する前に、マイクロプレート中の培地を、1 0 % F C S (1 0 0 μ l) で補充されフェノールレッドを含まない新鮮な R P M I で交換した。オレンジ色染料が形成されるまで、マイクロプレートを、3 7 及び 5 % C O 2 で 2 ~ 3 時間インキュベートした。ウェル内の染料を均一に分布させるために、マイクロプレートを穏やかに振盪した。

10

【 0 0 8 1 】

4 9 0 n m の波長で、分光光度計 (B i o - K i n e t i c s R e a d e r E L 3 1 2 e ; B i o - T e k I n s t r u m e n t s I n c .) を使用して、サンプルの吸光度を測定した。参照吸光度を測定するために (非特異的読取りを測定するために) 、6 3 0 ~ 6 9 0 n m の波長を用いた。

20

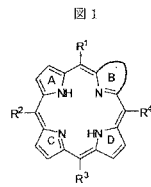
【 0 0 8 2 】

図 1 2 ~ 1 4 は、関節炎及び同様な炎症性疾患の治療に特に関連する滑膜細胞及びマクロファージ細胞型に対する、選択された光感作物質の光力学的活性を図示する。

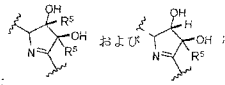
【 0 0 8 3 】

付属の実施例を参照して、本発明の好ましい実施形態が説明されてきたが、本発明は詳細な実施形態に限定されるものではないこと、並びに添付の特許請求の範囲で定義されるように、本発明の範囲から逸脱しない限りにおいて、様々な変更及び修正が当業者によってその中でもたらされ得ることが理解されるべきである。

【 図 1 】



式中、Bは



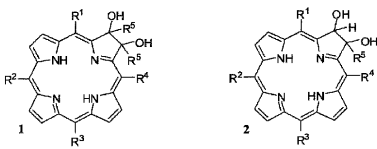
のいずれかであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素、1～15個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル基又はフルオロアルキル基、若しくは置換された又は非置換の芳香族環であり；並びに、

R^5 は、1～15個の炭素原子からなる置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル又はフルオロアルキル基、若しくは置換された又は非置換の芳香族環である。

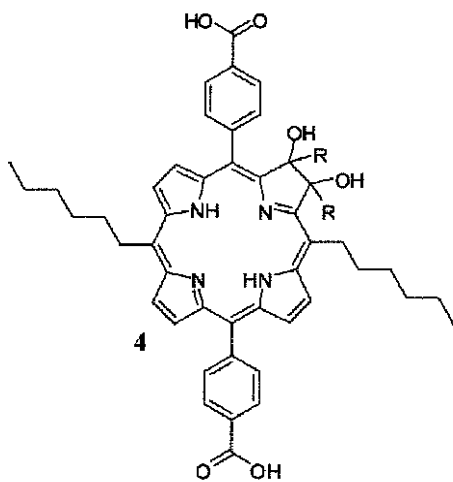
【 図 2 】

Figure 2



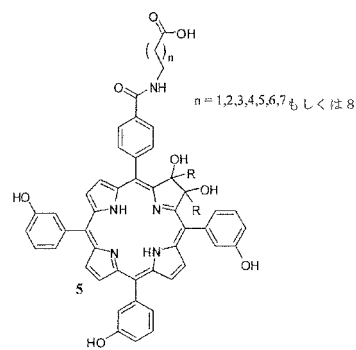
【 図 4 】

Figure 4



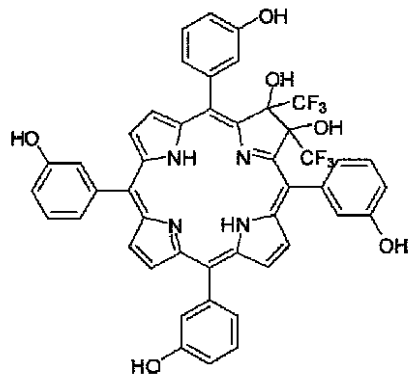
【 図 5 】

図 5



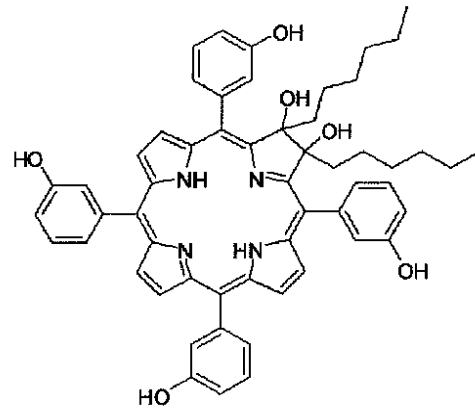
【 図 6 】

Figure 6



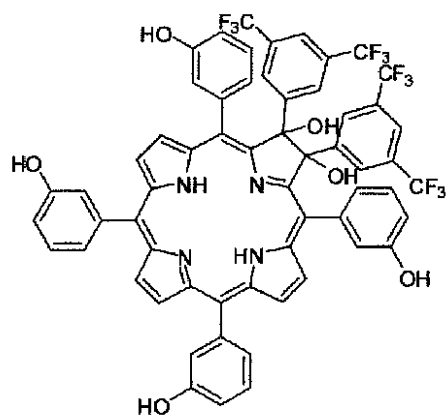
【 図 7 】

Figure 7



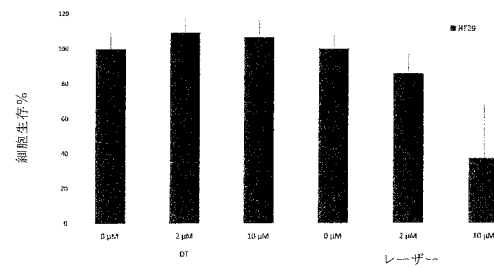
【 図 8 】

Figure 8



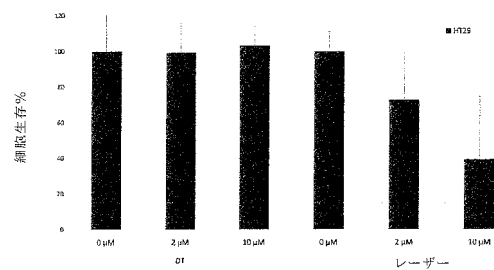
【 図 9 】

図 9

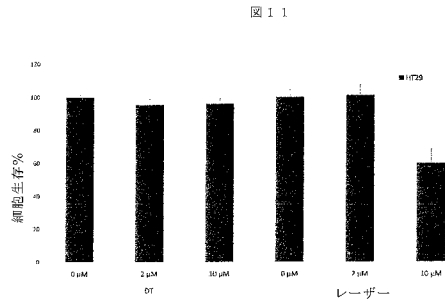


【 図 10 】

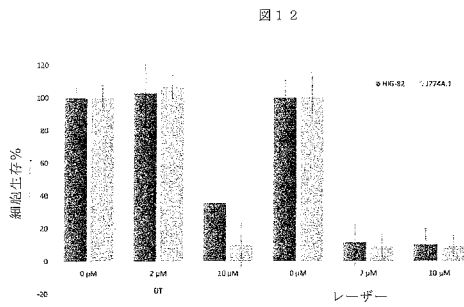
図 10



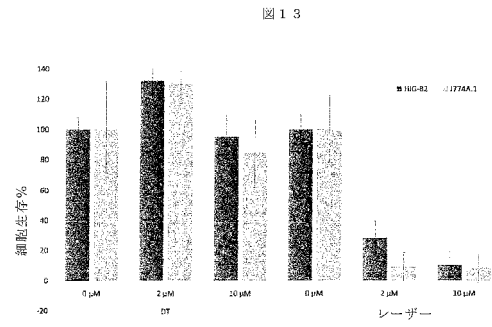
【図 1 1】



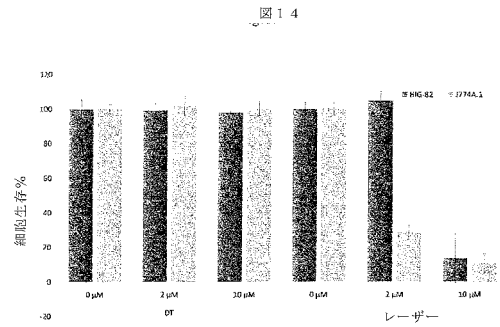
【図 1 2】





【図 1 3】



【図 1 4】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/047576
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 487/22(2006.01); A61K 31/409(2006.01); A61P 35/00(2006.01); A61P 17/00(2006.01)</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 487/22; A61K 31/409		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, eKOMPASS(KIPO internal), Google, PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JAYARAJ, K. et al., 'Compound I and II analogues of a chlorin', Journal of the American Chemical Society (1995), Vol. 117, No. 35, pp. 9079-9080, ISSN: 0002-7863	1
Y	See the first paragraph in page 9079.	17-23
A		2-13
Y	US 2009-0149525 A1 (PEREIRA, M. M. et al.) 11 June 2009 See abstract, claim 1.	17-23
A	JAYARAJ, K. et al., 'Compound I and Compound II Analogues from Porpholactones', Inorganic chemistry (1997), Vol. 36, No. 20, pp. 4555-4566, ISSN: 0020-1669 See the entire document.	1-13, 17-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 MARCH 2012 (23.03.2012)		Date of mailing of the international search report 26 MARCH 2012 (26.03.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer LEE, Dong Wook Telephone No. 82-42-481-8163 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/047576

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14-16 pertain to a method for treatment of the human by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/047576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009-0149525 A1	11.06.2009	AT 399009 T	15.07.2008
		AU 2005-306055 A1	26.05.2006
		CA 2587328 A1	26.05.2006
		CN 101102766 A0	09.01.2008
		CN 101102766 B	15.12.2010
		DE 602005007769 D1	07.08.2008
		EP 1811994 A1	01.08.2007
		EP 1811994 B1	25.06.2008
		ES 2309815 T3	16.12.2008
		FR 2877943 A1	19.05.2006
		JP 2008-520558 A	19.06.2008
		RU 2399622 C2	20.09.2010
		WO 2006-053707 A1	26.05.2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)		A 6 1 K 37/02		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)		A 6 1 K 39/395	A	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 39/395	H	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/12		
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 31/04		
A 6 1 K 49/00 (2006.01)		A 6 1 P 27/02		
		A 6 1 K 49/00	A	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(72)発明者 エイカー, ダニエル

ドイツ国, 1 0 8 2 5 ベルリン, フレイヘル - ボム - スティン - ストラッセ 3 エー

(72)発明者 ウイーヘ, アルノ

ドイツ国, 1 0 7 7 7 ベルリン, グレイナー ストラッセ 8

(72)発明者 スターク, クリスティアン ビー・ダブリュ・

ドイツ国, 0 4 1 0 7 リプジグ, ドゥフォルシュトラッセ 3 5

(72)発明者 アルブレヒト, フォルカー

ドイツ国, オーティーヌーシャテル, 1 4 5 5 8 ベルゴイツ - レクブルック, アム クルツェン エンド 7

(72)発明者 グラフ, スザンナ

ドイツ国, 0 7 7 4 5 イェーナ, ブシャーレ シュトラッセ 6 ビー

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 DD01 EE04 FF02 FF05 GG03 HH01

4C076 AA17 AA19 AA29 CC10 CC18 CC27 CC32 CC35 EE24A EE41A

4C084 AA11 MA24

4C085 AA32 HH01 JJ05 KA26 KB56

4C086 AA01 AA02 CB04 MA01 MA04 MA24 NA14 ZA33 ZA89 ZA96

ZB11 ZB26 ZB32 ZB33