

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 23 年 7 月 28 日 (2011.7.28)

【公表番号】特表 2009-542672 (P2009-542672A)

【公表日】平成 21 年 12 月 3 日 (2009.12.3)

【年通号数】公開・登録公報 2009-048

【出願番号】特願 2009-518280 (P2009-518280)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/409 (2006.01)

C 0 7 D 487/22 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 491/22 C S P

A 6 1 K 31/409

C 0 7 D 487/22

A 6 1 K 41/00

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 22 年 6 月 29 日 (2010.6.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 8】

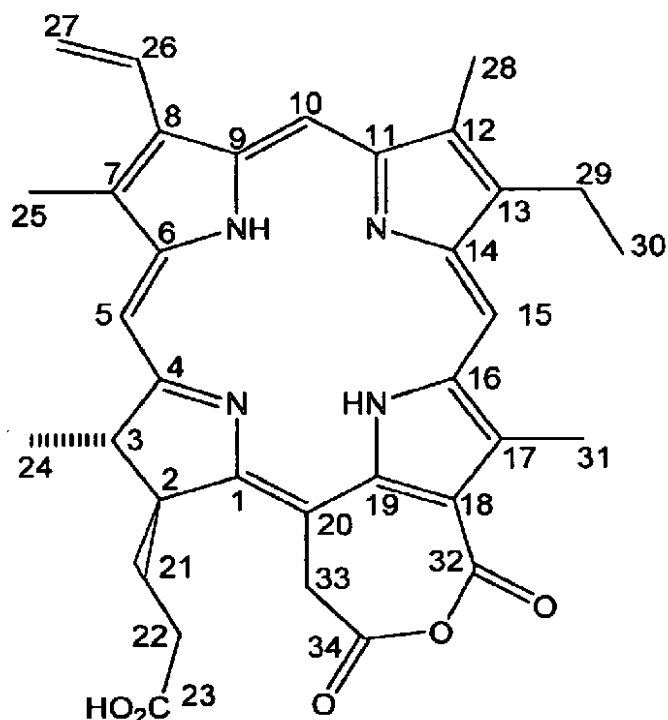
要旨

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

クロリン e₆ とカルボジイミドの化学反応生成物であって、該化学反応生成物が、以下の形態のクロリン e₆ 無水物：

【化 2 4】



とジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質を含み、該ジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質が、該化学反応生成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 5 mol % 未満を構成する、化学反応生成物。

(項目 2)

前記ジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質が、前記化学反応生成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 3 mol % 未満を構成する、項目 1 に記載の化学反応生成物。

(項目 3)

前記クロリン e_6 無水物が、前記化学反応生成物の少なくとも約 85 mol % を構成する、項目 1 に記載の化学反応生成物。

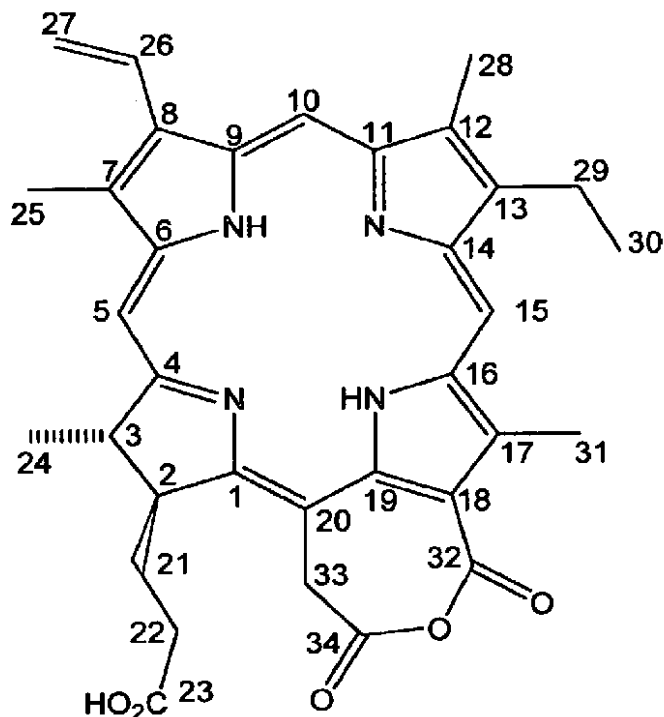
(項目 4)

前記カルボジイミドが、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩または N , N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドである、項目 1 に記載の化学反応生成物。

(項目 5)

以下の式 I の化合物：

【化 2 5】



式 I,

またはその薬学的に許容される塩を実質的に純粋な形態で含む組成物。

(項目 6)

前記式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の全含有量が、前記組成物の約 8.5 重量%を超える、項目 5 に記載の組成物。

(項目 7)

前記式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の全含有量が、前記組成物の約 9.0 重量%を超える、項目 5 に記載の組成物。

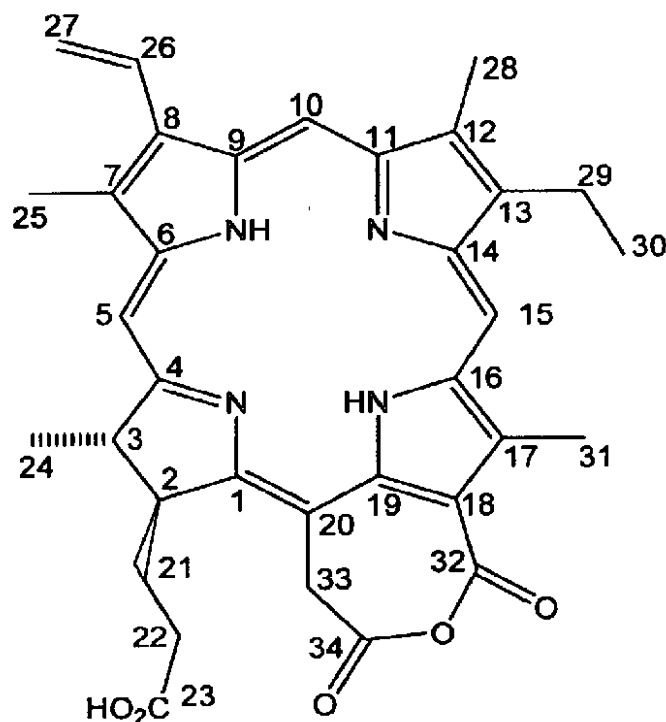
(項目 8)

前記式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の全含有量が、前記組成物の約 9.5 重量%を超える、項目 5 に記載の組成物。

(項目 9)

クロリン e₆ 無水物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、クロリン e₆ をカルボキシル活性化剤と合わせて、以下の式を有するクロリン e₆ 無水物：

【化 2 6】



またはその薬学的に許容される塩を含む混合物を得る工程、該クロリン e₆ 無水物またはその薬学的に許容される塩を精製する工程を含む、プロセス。

(項目 1 0)

前記カルボキシル活性化剤が、N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドまたは N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩である、項目 9 に記載のプロセス。

(項目 1 1)

前記クロリン e₆ 無水物またはその塩を精製する工程が、1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術を使用して前記混合物から前記クロリン e₆ 無水物またはその塩を単離することを含む、項目 9 に記載のプロセス。

(項目 1 2)

中間体を調製するための方法であって、クロリン e₆ をカルボキシル活性化剤で活性化して、中間体を含む混合物を得る工程、および該中間体を単離する工程を含み、該中間体は、d₆ - アセトン / d₆ - ジメチルスルホキシドを溶媒として使用し、500 MHz でプロトン核磁気共鳴 (¹H - NMR) 分光法により分析すると、

【化 2 7】

1.63 (t, 3H), 1.72/2.05 (m, 2H), 1.78 (d, 3H),

2.50/2.65 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.68 (br. q, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.63

(br. q, 1H), 4.67 (br. d, 1H), 5.59/5.56 (d, 2H), 6.37/6.16 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H),

8.86 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), および 9.67 (s, 1H)

の付近の ppm の化学シフトを含むスペクトルを示す、方法。

(項目 1 3)

前記中間体を単離する工程が、1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術を使用して前記混合物から該中間体を分離することを含む、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記 1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術が、前記混合物を活性シリカと接触させることを含む、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記単離した中間体を真空下で乾燥させる工程をさらに含む、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 6)

タラポルフィンを調製するための方法であって、項目 9 にしたがって調製した中間体をアミン含有試薬と合わせて、モノアミノ酸クロリン e_6 またはその薬学的に許容される塩を形成する工程を含む、方法。

(項目 1 7)

前記アミン含有試薬が、L - アスパラギン酸またはそのエステルである、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

タラポルフィンまたはその薬学的に許容される塩を調製するための方法であって、有機溶媒の存在下で、約 1 0 ~ 約 1 2 の範囲の pH を有するアスパラギン酸塩組成物を項目 1 に記載の化学反応生成物と合わせて反応混合物を形成する工程、

該反応混合物を塩基性にする工程、

該塩基性反応混合物から該タラポルフィンまたはその薬学的に許容される塩を沈殿させる工程、

を含む、方法。

(項目 1 9)

前記有機溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、塩化メチレンまたはそれらの混合物である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記反応混合物を塩基性にする工程が、水酸化物を添加して該反応混合物の pH を約 8 ~ 約 1 2 の範囲内に維持することを含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記タラポルフィンまたはその薬学的に許容される塩を沈殿させる工程が、適した沈殿溶媒を前記塩基性反応混合物に添加することを含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 2)

ろ過および / またはクロマトグラフィーによって前記塩基性反応混合物から沈殿した前記タラポルフィンまたはその薬学的に許容される塩を分離する工程をさらに含む、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 3)

タラポルフィンナトリウムを調製する方法であって、精製した中間体反応混合物を反応において利用して、タラポルフィンナトリウムを調製する工程を含み、該精製した中間体反応混合物が、有意な割合のジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質が除去されたクロリン e_6 、クロリン e_6 無水物、およびジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質を含む粗反応混合物から得られたものである、方法。

(項目 2 4)

前記精製した中間体反応混合物が、該精製した中間体反応混合物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 5 m o 1 % 未満のジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質を含む、項目 2 3 の方法。

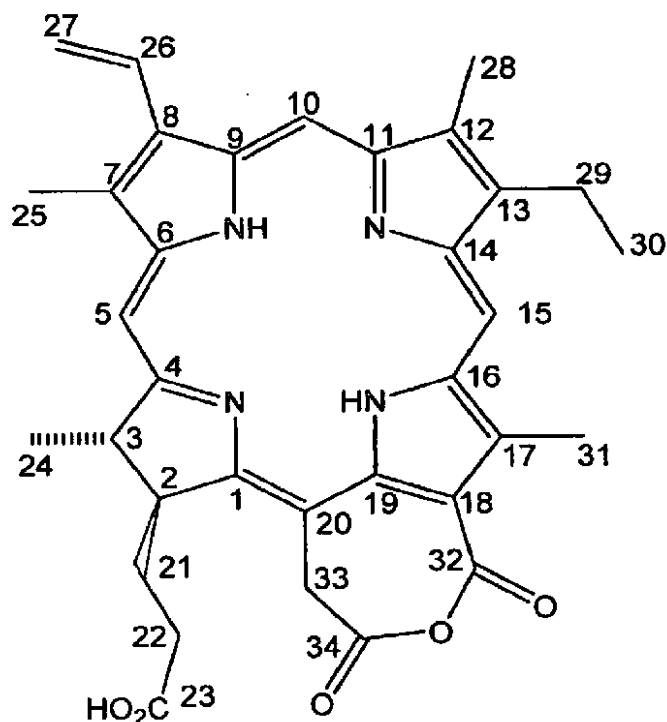
(項目 2 5)

前記精製した中間体反応混合物が、該精製した中間体反応混合物中に存在する全クロリン種に基づいて約 3 m o 1 % 未満のジアスパルチルクロリン e_6 の前駆物質を含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記クロリン e_6 環状無水物が、以下の式 I のクロリン e_6 環状無水物：

【化 2 8】



式 1,

またはその塩である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記精製した中間体反応混合物が、ジメチルスルホキシドをさらに含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記精製した中間体反応混合物が、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、N , N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドまたはジメチルホルムアミド、またはそれらの組み合わせをさらに含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 9)

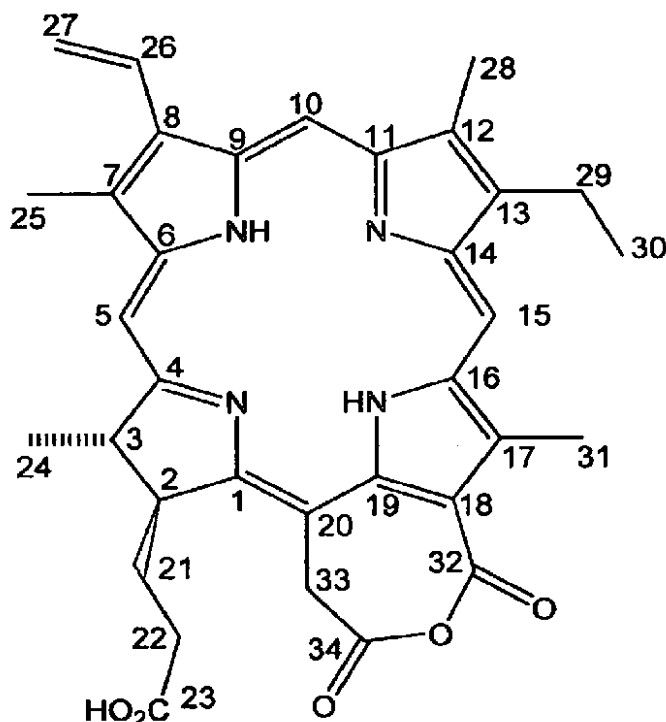
前記有意な割合のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質が、活性シリカを使用して除去されている、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 0)

第 1 の反応体積と第 2 の反応体積との間のカップリング反応の生成物を含む反応生成物であって、

該第 1 の反応体積が、以下の式のクロリン e₆ 無水物：

【化 2 9】



と、該第 1 反応体積中に存在する全クロリン種に基づいて約 5 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を含み、該第 2 の反応体積が、L - アスパラギン酸またはそのエステルを含み、

該反応生成物が、モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩およびジアスパルチルクロリン e₆ を含む、

反応生成物。

(項目 3 1)

前記反応生成物が、該反応生成物中に存在する全クロリン種に基づいて約 2 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ を含む、項目 3 0 に記載の反応生成物。

(項目 3 2)

反応生成物が、該反応生成物中に存在する全クロリン種に基づいて約 1 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ を含む、項目 3 0 に記載の反応生成物。

(項目 3 3)

前記第 1 の反応体積がさらに、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドを含む、項目 3 0 に記載の反応生成物。

(項目 3 4)

前記第 1 の反応体積が精製されて、分離プロセスによってジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を除去する、項目 3 0 に記載の反応生成物。

(項目 3 5)

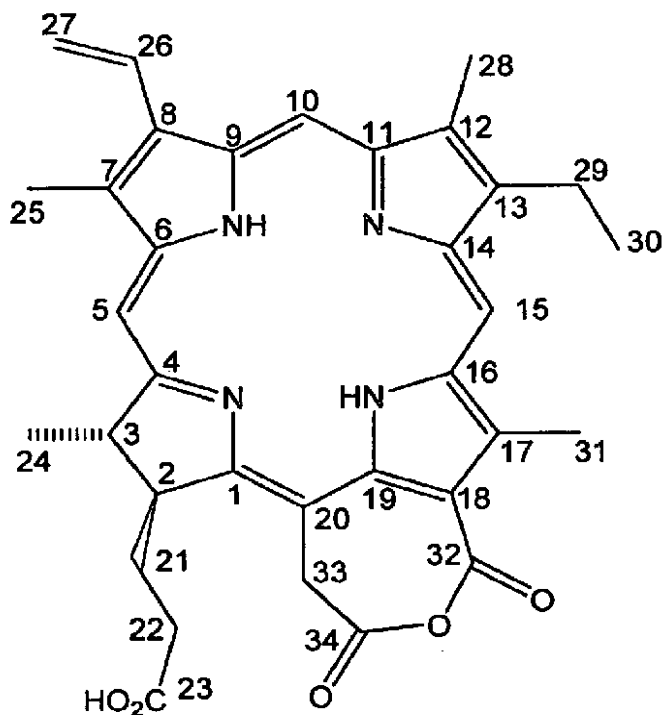
前記分離プロセスが、活性シリカクロマトグラフィーである、項目 3 4 に記載の反応生成物。

(項目 3 6)

モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

クロリン e₆ をカルボキシル活性化剤と合わせて、以下の式 I の中間体：

【化 3 0】



式 1,

またはその塩を含む混合物を得る工程、

該式 I の中間体またはその塩を単離する工程、

該単離した式 I の中間体またはその塩をアミン含有試薬と合わせて、タラボルフィンナトリウムまたはその薬学的に許容される塩を形成する工程を含む、プロセス。

(項目 3 7)

前記クロリン e₆ を前記カルボキシル活性化剤と合わせる工程が、該クロリン e₆ をカルボジイミドと反応させることを含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

(項目 3 8)

前記カルボジイミドが、N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミド、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミド、またはそれらの混合物である、項目 3 7 に記載のプロセス。

(項目 3 9)

前記クロリン e₆ を前記カルボキシル活性化剤と合わせる工程が、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドの存在下で、該クロリン e₆ をカルボジイミドと反応させることを含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

(項目 4 0)

前記クロリン e₆ を前記カルボキシル活性化剤と反応させる工程が、該クロリン e₆ を N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩または N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドと反応させることを含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

(項目 4 1)

前記式 I の中間体またはその塩を単離する工程が、活性シリカを使用して該式 I の中間体またはその塩を前記混合物から分離して、実質的に純粋な式 I の中間体またはその塩を得ることを含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

(項目 4 2)

前記単離した式Ⅰの中間体またはその塩をアミン含有試薬と合わせる工程が、該単離した式Ⅰの中間体またはその塩をアスパラギン酸ナトリウムと反応させて、タラボルフィンナトリウムを形成することを含む、項目３６に記載のプロセス。

(項目４３)

前記単離した式Ⅰの中間体またはその塩をアミン含有試薬と合わせる工程が、ジメチルスルホキシドの存在下で、該単離した式Ⅰの中間体またはその塩をＬ-アスパラギン酸またはそのエステルと合わせて、タラボルフィンナトリウムを形成することを含む、項目３６に記載のプロセス。

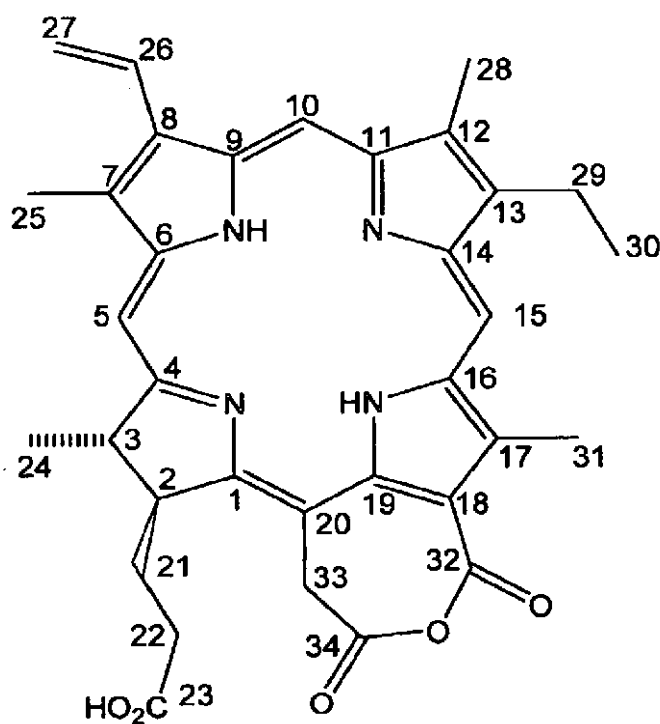
(項目４４)

前記単離した式Ⅰの中間体またはその塩をアミン含有試薬と合わせる工程が、アルカリ水溶液中で、前記クロリン_e 無水物とＬ-アスパラギン酸またはそのエステルとをカップリングさせて、モノ-Ｌ-アスパルチルクロリン_e の四ナトリウム塩を形成する工程を含む、項目３６に記載のプロセス。

(項目４５)

光活性剤またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、以下の式の化合物：

【化３１】



またはその薬学的に許容される塩、有機溶媒および１つ以上のジアスパルチルクロリン_e 前駆物質を含む組成物を塩基性水性アスパラギン酸ナトリウム組成物と合わせて、粗モノ-Ｌ-アスパルチルクロリン_e 反応混合物を形成する工程であって、該粗反応混合物は、該組成物内の全クロリン種に基づいて約２ｍｏｌ％未満のジアスパルチルクロリン_e を含む、工程、

該反応混合物を塩基性にする工程、

実質的な量の該モノ-Ｌ-アスパルチルクロリン_e を該反応混合物から沈殿させる工程を含む、プロセス。

(項目４６)

前記少なくとも１つのジアスパルチルクロリン_e 前駆物質が、前記組成物中の全クロリン種に基づいて約５ｍｏｌ％未満を構成する、項目４５に記載のプロセス。

(項目４７)

前記少なくとも１つのジアスパルチルクロリン_e 前駆物質が、前記組成物中の全クロリン種に基づいて約３ｍｏｌ％未満を構成する、項目４５に記載のプロセス。

(項目４８)

前記反応混合物を塩基性にする工程が、十分な量のアルカリ性物質を該反応混合物に提供して約８～約１２の範囲のｐＨを維持することを含む、項目４５に記載のプロセス。

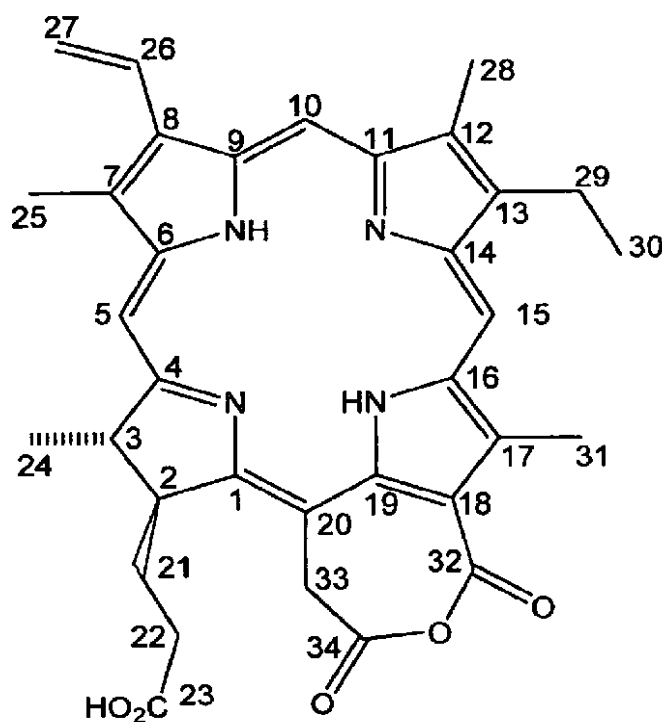
(項目４９)

実質的な量の前記モノ・Ｌ・アスパルチルクロリン_e を前記反応混合物から沈殿させる工程が、十分な量の有機溶媒を提供して、該反応混合物から存在する該モノ・Ｌ・アスパルチルクロリン_e の５０ｍｏｌ％を超える沈殿物を生じることを含む、項目４５に記載のプロセス。

(項目５０)

クロリン_e と脱水剤との化学反応生成物であって、該化学反応生成物が、以下の形態のクロリン_e 無水物：

【化３２】



とジアスパルチルクロリン_e の前駆物質を含み、該ジアスパルチルクロリン_e の前駆物質が、該化学反応生成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約５ｍｏｌ％未満を構成する、化学反応生成物。

(項目５１)

前記脱水剤がカルボジイミドである、項目５０に記載の化学反応生成物。

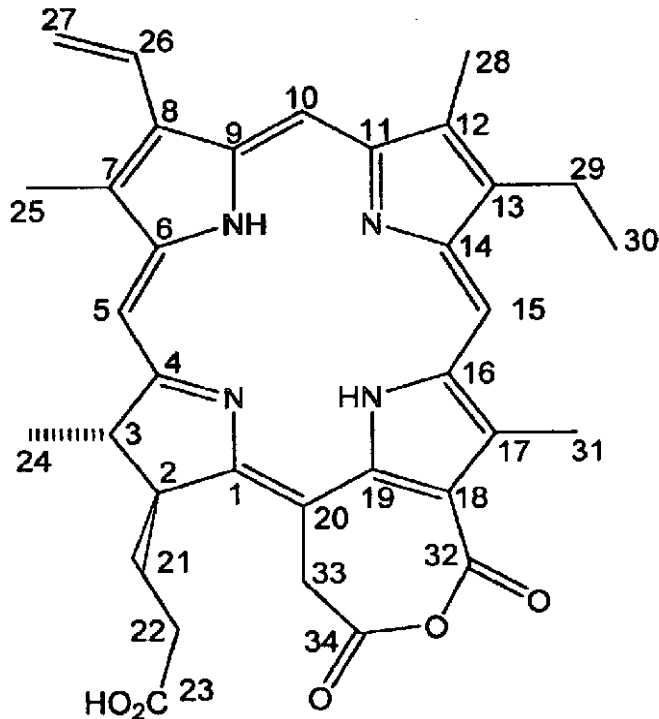
(項目５２)

前記カルボジイミドが、*N* - エチル - *N* ' - (３ - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩または *N* , *N* ' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドである、項目５１に記載の化学反応生成物。

(項目５３)

以下の式Ⅰの化合物：

【化 3 3】



式 I,

またはその薬学的に許容される塩を実質的に純粋な形態で含む組成物。

(項目 5 4)

前記式 I の化合物の全含有量が、前記組成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 8 5 m o l % を超える、項目 5 3 に記載の組成物。

(項目 5 5)

前記式 I の化合物の全含有量が、前記組成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 9 0 m o l % を超える、項目 5 3 に記載の組成物。

(項目 5 6)

前記式 I の化合物の全含有量が、前記組成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 9 5 m o l % を超える、項目 5 3 に記載の組成物。

一態様において、本開示は、クロリン e₆ とカルボジイミドの化学反応生成物に関する。いくつかの実施形態において、化学反応生成物は、以下の形態のクロリン e₆ 無水物：

【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

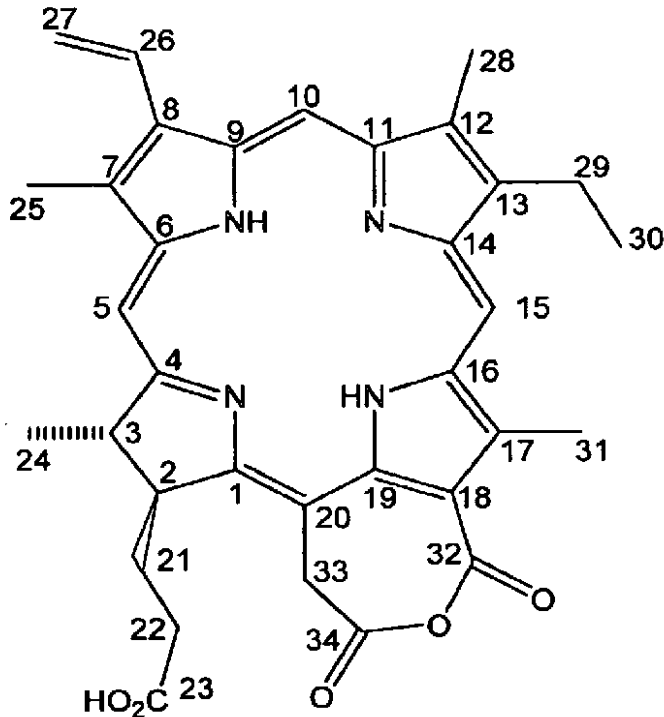
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クロリン e₆ と脱水剤の化学反応生成物であって、該化学反応生成物が、以下の形態のクロリン e₆ 無水物：

【化 2 4】



とジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を含み、該ジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質が、該化学反応生成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 5 mol % 未満を構成する、化学反応生成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化学反応生成物であって、ここで、

(1) 前記脱水剤が、カルボジイミドである；

(2) 前記脱水剤が、カルボジイミドであり、前記ジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質が、前記化学反応生成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 3 mol % 未満を構成する；

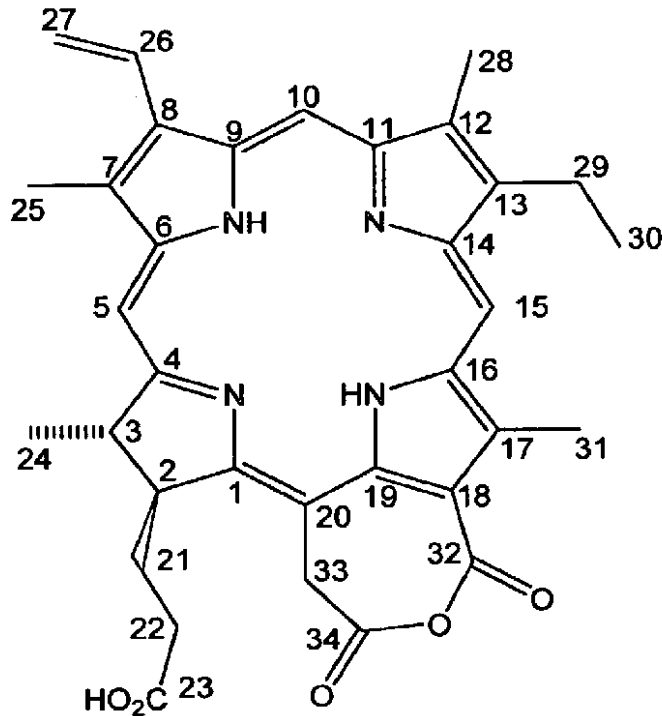
(3) 前記脱水剤が、カルボジイミドであり、前記クロリン e₆ 無水物が、前記化学反応生成物の少なくとも約 85 mol % を構成する；または

(4) 前記脱水剤が、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩または N , N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドである、化学反応生成物。

【請求項 3】

以下の式 I の化合物：

【化 2 5】



式 I,

またはその塩もしくはエステルを含み、該式 I の化合物またはその塩もしくはエステルの全含有量が、該組成物の約 85 重量%を超えるか、あるいは該組成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 85 mol%を超える、組成物。

【請求項 4】

前記式 I の化合物またはその塩もしくはエステルの全含有量が、前記組成物の約 90 重量%を超えるか、あるいは該組成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 90 mol%を超える、請求項 3 に記載の組成物。

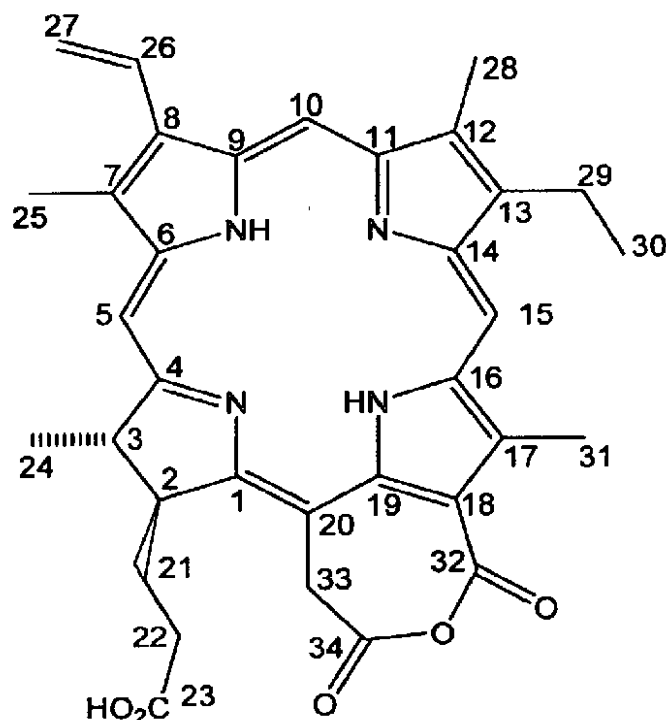
【請求項 5】

前記式 I の化合物またはその塩もしくはエステルの全含有量が、前記組成物の約 95 重量%を超えるか、あるいは該組成物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 95 mol%を超える、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

クロリン e₆ 無水物またはその塩もしくはエステルを調製するためのプロセスであって、クロリン e₆ を脱水剤と合わせて、以下の式を有するクロリン e₆ 無水物：

【化 2 6】



式 I

またはその塩もしくはエステルを含む混合物を得る工程、該クロリン e₆ 無水物またはその塩もしくはエステルを精製する工程を含む、プロセス。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のプロセスであって、

(1) 前記脱水剤が、N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドまたは N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩である；あるいは

(2) 前記クロリン e₆ 無水物またはその塩もしくはエステルを精製する工程が、1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術を使用して前記混合物から該クロリン e₆ 無水物またはその塩もしくはエステルを単離することを含む、

プロセス。

【請求項 8】

中間体を調製するための方法であって、クロリン e₆ を脱水剤で活性化して、中間体を含む混合物を得る工程、および該中間体を単離する工程を含み、該中間体は、d₆ - アセトン / d₆ - ジメチルスルホキシドを溶媒として使用し、500 MHz でプロトン核磁気共鳴 (¹H - NMR) 分光法により分析すると、

【化 2 7】

1.63 (t, 3H), 1.72/2.05 (m, 2H), 1.78 (d, 3H),

2.50/2.65 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.68 (br. q, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.63

(br. q, 1H), 4.67 (br. d, 1H), 5.59/5.56 (d, 2H), 6.37/6.16 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H),

8.86 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), および 9.67 (s, 1H)

の付近の ppm の化学シフトを含むスペクトルを示す、方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、

(1) 前記中間体を単離する工程が、1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術を使用して前記混合物から該中間体を分離することを含

む；

(2) 前記中間体を単離する工程が、前記 1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術を使用して前記混合物から中間体を分離する工程を含み、該 1 つ以上の抽出技術、分離技術、クロマトグラフィー技術および / または精製技術が、前記混合物を活性シリカと接触させることを含む；あるいは

(3) 前記単離した中間体を真空下で乾燥させる工程をさらに含む、方法。

【請求項 10】

モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ を調製するための方法であって、請求項 8 にしたがって調製した中間体をアミン含有試薬と合わせて、モノアミノ酸クロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を形成する工程を含む、方法。

【請求項 11】

前記アミン含有試薬が、L - アスパラギン酸またはそのエステルである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を調製するための方法であって、

有機溶媒の存在下で、約 10 ~ 約 12 の範囲の pH を有するアスパラギン酸塩組成物を請求項 1 に記載の化学反応生成物と合わせて反応混合物を形成する工程、

該反応混合物を塩基性にする工程、

該塩基性反応混合物から該モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を沈殿させる工程、を含む、方法。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の方法であって、

(1) 前記有機溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、塩化メチレンまたはそれらの混合物である；

(2) 前記反応混合物を塩基性にする工程が、水酸化物を添加して該反応混合物の pH を約 8 ~ 約 12 の範囲内に維持することを含む；

(3) 前記モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を沈殿させる工程が、適した沈殿溶媒を前記塩基性反応混合物に添加することを含む；あるいは

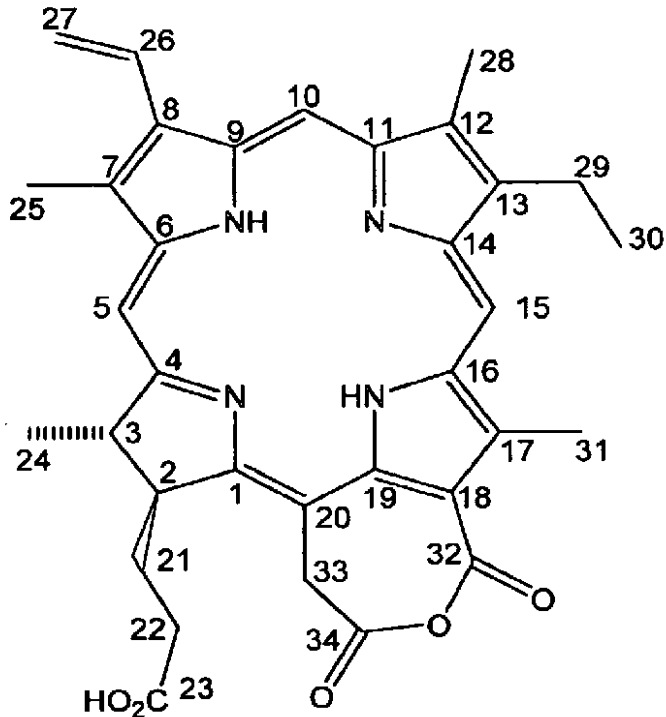
(4) ろ過および / またはクロマトグラフィーによって前記塩基性反応混合物から沈殿した前記モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を分離する工程をさらに含む

方法。

【請求項 14】

モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ を調製する方法であって、精製した中間体反応混合物を反応において利用して、モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ を調製する工程を含み、該精製した中間体反応混合物が、有意な割合のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質が除去されたクロリン e₆、式 I のクロリン e₆ 無水物

【化 2 4】



式 I

、およびジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を含む粗反応混合物から得られたものである、方法。

【請求項 15】

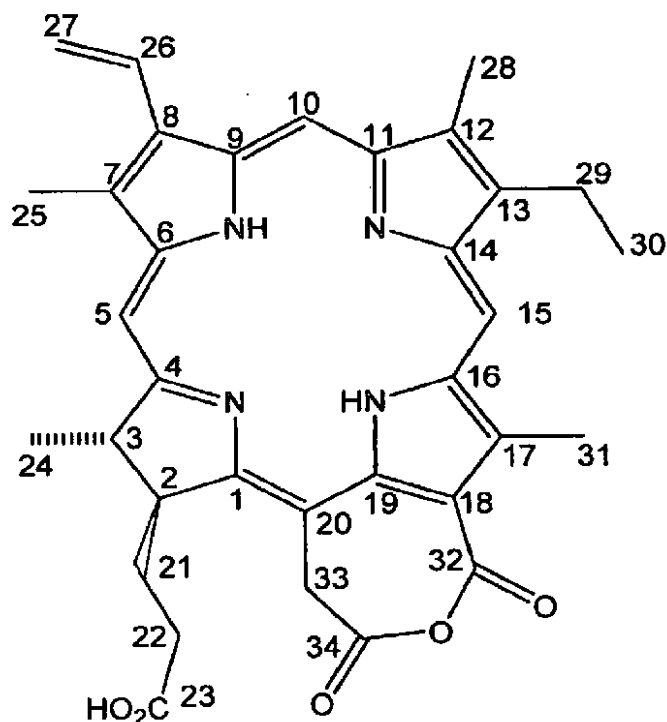
請求項 14 に記載の方法であって、

(1) 前記精製した中間体反応混合物が、該精製した中間体反応混合物中に存在するクロリン種の全量に基づいて約 5 mol % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を含む；

(2) 前記精製した中間体反応混合物が、該精製した中間体反応混合物中に存在する全クロリン種に基づいて約 3 mol % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を含む；

(3) 前記クロリン e₆ 環状無水物が、以下の式 I のクロリン e₆ 環状無水物：

【化 2 8】



式 1,

またはその塩もしくはエステルである；

(4) 前記精製した中間体反応混合物が、ジメチルスルホキシドをさらに含む；

(5) 前記精製した中間体反応混合物が、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドまたはジメチルホルムアミド、またはそれらの組み合わせをさらに含む；あるいは

(6) 前記有意な割合のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質が、活性シリカを使用して除去されている、

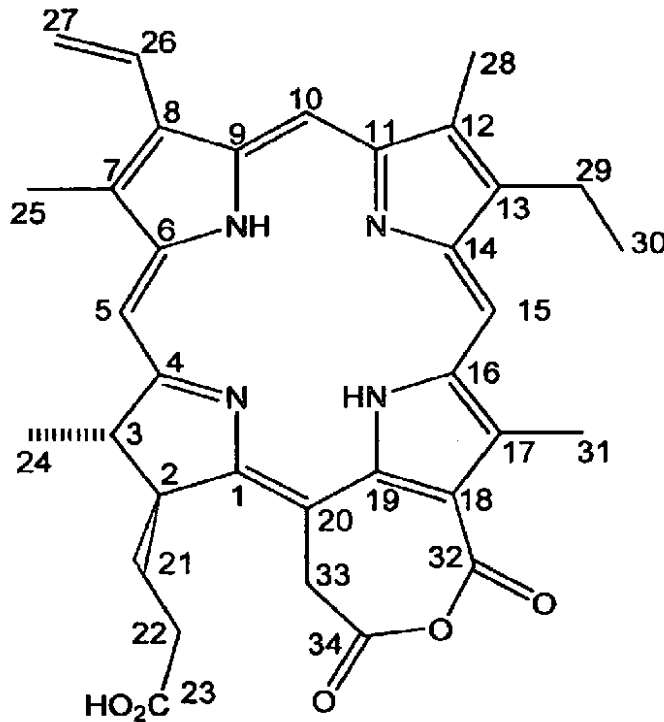
方法。

【請求項 16】

第 1 の反応体積と第 2 の反応体積との間のカップリング反応の生成物を含む反応生成物であって、

該第 1 の反応体積が、以下の式のクロリン e₆ 無水物：

【化 29】



と、該第 1 反応体積中に存在する全クロリン種に基づいて約 5 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を含み、該第 2 の反応体積が、L - アスパラギン酸またはそのエステルを含み、

該反応生成物が、モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその塩もしくはエステルおよびジアスパルチルクロリン e₆ を含む、
反応生成物。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の反応生成物であって、

(1) 前記反応生成物が、該反応生成物中に存在する全クロリン種に基づいて約 2 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ を含む；

(2) 反応生成物が、該反応生成物中に存在する全クロリン種に基づいて約 1 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e₆ を含む；

(3) 前記第 1 の反応体積がさらに、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドを含む；

(4) 前記第 1 の反応体積が、分離プロセスによってジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を除去して精製される；あるいは

(5) 前記第 1 の反応体積が、活性シリカクロマトグラフィーによってジアスパルチルクロリン e₆ の前駆物質を除去して精製される、

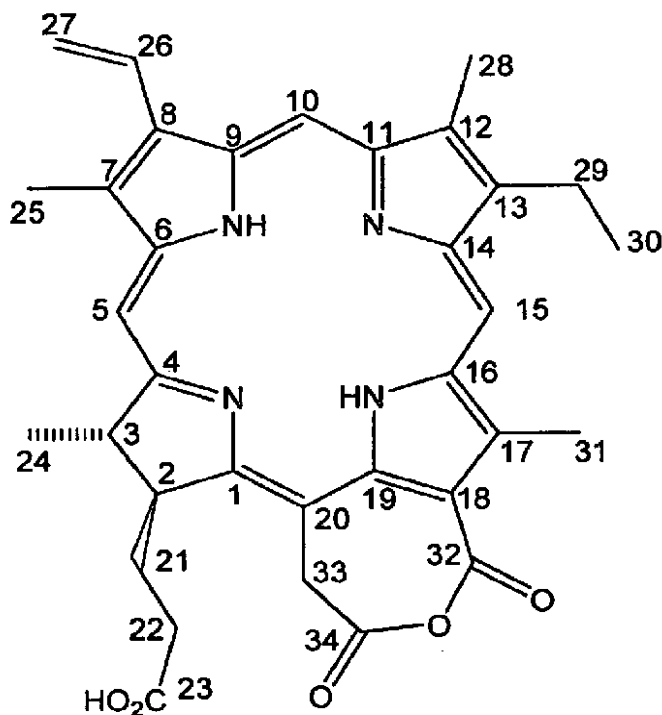
反応生成物。

【請求項 18】

モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

クロリン e₆ を脱水剤と合わせて、以下の式 I の中間体：

【化 3 0】



式 1,

またはその塩もしくはエステルを含む混合物を得る工程、

該式 I の中間体またはその塩を単離する工程、

該単離した式 I の中間体またはその塩もしくはエステルをアミン含有試薬と合わせて、モノ - L - アスパルチルクロリンまたはその薬学的に許容される塩を形成する工程を含む、プロセス。

【請求項 19】

請求項 18 に記載のプロセスであって、

(1) 前記クロリン e₆ を前記脱水剤と合わせる工程が、該クロリン e₆ をカルボジイミドと反応させることを含む；

(2) 前記クロリン e₆ を前記脱水剤と合わせる工程が、前記クロリン e₆ と N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミド、N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、またはそれらの混合物とを反応させることを含む；

(3) 前記クロリン e₆ を前記脱水剤と合わせる工程が、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドの存在下で、該クロリン e₆ をカルボジイミドと反応させることを含む；

(4) 前記クロリン e₆ を前記脱水剤と反応させる工程が、該クロリン e₆ を N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩または N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミドと反応させることを含む；

(5) 前記式 I の中間体またはその塩もしくはエステルを単離する工程が、活性シリカを使用して該式 I の中間体またはその塩もしくはエステルを前記混合物から分離して、実質的に純粋な式 I の中間体またはその塩もしくはエステルを得ることを含む；

(6) 前記単離した式 I の中間体またはその塩もしくはエステルをアミン含有試薬と合わせる工程が、該単離した式 I の中間体またはその塩をアスパラギン酸ナトリウムと反応させて、モノ - L - アスパルチルクロリン e₆ を形成させることを含む；

(7) 前記単離した式 I の中間体またはその塩もしくはエステルをアミン含有試薬と合わせる工程が、ジメチルスルホキシドの存在下で、該単離した式 I の中間体またはその塩を L - アスパラギン酸またはそのエステルと合わせて、モノ - L - アスパルチルクロリン

e_6 を形成することを含む；あるいは

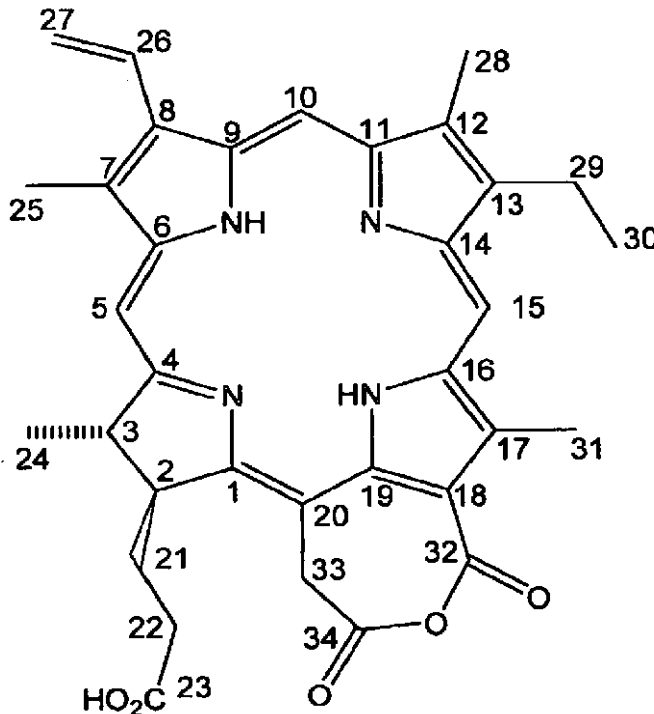
(8) 前記単離した式 I の中間体またはその塩もしくはエステルをアミン含有試薬と合わせる工程が、アルカリ水溶液中で、前記クロリン e_6 無水物と L - アスパラギン酸またはそのエステルとをカップリングさせて、モノ - L - アスパルチルクロリン e_6 のナトリウム塩を形成する工程を含む、プロセス。

【請求項 20】

モノ - L - アスパルチルクロリン e_6 またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

以下の式の化合物：

【化 31】



またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル、有機溶媒および 1 つ以上のジアスパルチルクロリン e_6 前駆物質を含む組成物を塩基性水性アスパラギン酸ナトリウム組成物と合わせて、粗モノ - L - アスパルチルクロリン e_6 反応混合物を形成する工程であって、該粗反応混合物は、該組成物内の全クロリン種に基づいて約 2 mol % 未満のジアスパルチルクロリン e_6 を含む、工程、

該反応混合物を塩基性にする工程、

実質的な量の該モノ - L - アスパルチルクロリン e_6 を該反応混合物から沈殿させる工程を含む、プロセス。

【請求項 21】

請求項 20 に記載のプロセスであって、

(1) 前記少なくとも 1 つのジアスパルチルクロリン e_6 前駆物質が、前記組成物中の全クロリン種に基づいて約 5 mol % 未満を構成する；

(2) 前記少なくとも 1 つのジアスパルチルクロリン e_6 前駆物質が、前記組成物中の全クロリン種に基づいて約 3 mol % 未満を構成する；

(3) 前記反応混合物を塩基性にする工程が、十分な量のアルカリ性物質を該反応混合物に提供して約 8 ~ 約 12 の範囲の pH を維持することを含む；

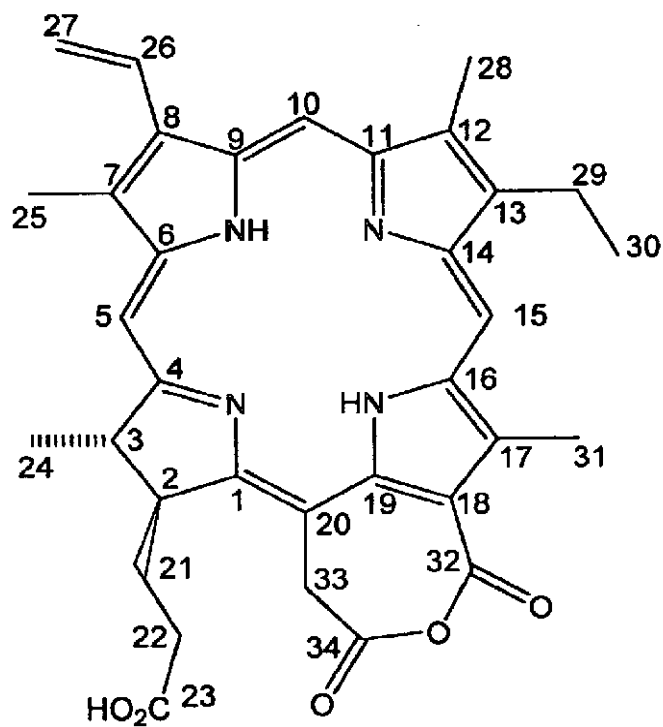
(4) 実質的な量の前記モノ - L - アスパルチルクロリン e_6 を前記反応混合物から沈殿させる工程が、十分な量の有機溶媒を提供して、該反応混合物から存在する該モノ - L - アスパルチルクロリン e_6 の 50 mol % を超える沈殿物を生じることを含む、

プロセス。

【請求項 2 2】

以下の式 I の化合物：

【化 3 3】



式 I,

またはその塩もしくはエステル。