

【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 07 D 491/22 (2006.01)

A 61 K 31/409 (2006.01)

C 07 D 487/22 (2006.01)

A 61 K 41/00 (2006.01)

A 61 P 7/04 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/22 C S P

A 61 K 31/409

C 07 D 487/22

A 61 K 41/00

A 61 P 7/04

A 61 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】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

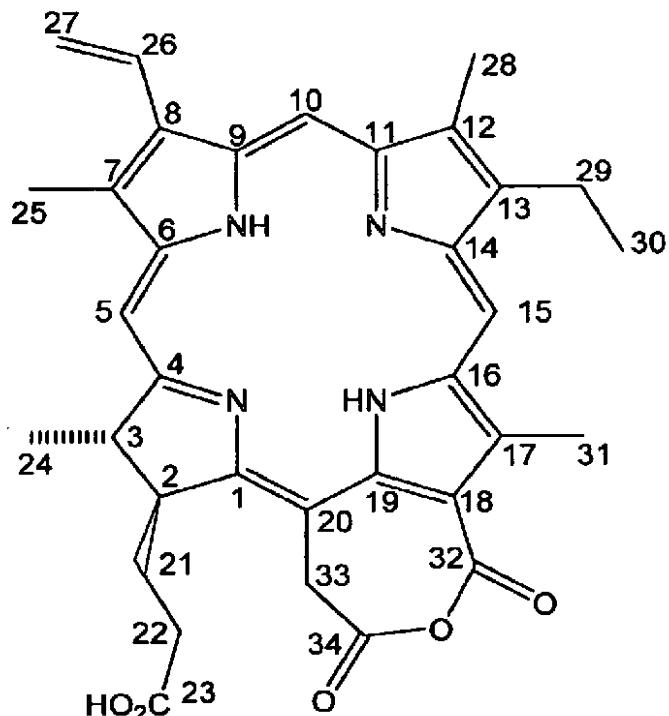
要旨

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 無水物：

【化24】



とジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> の前駆物質を含み、該ジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> 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 1 % 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<sub>6</sub> 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 1 % 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<sub>6</sub> 無水物が、前記化学反応生成物の少なくとも約 85 mol 1 % を構成する、項目1に記載の化学反応生成物。

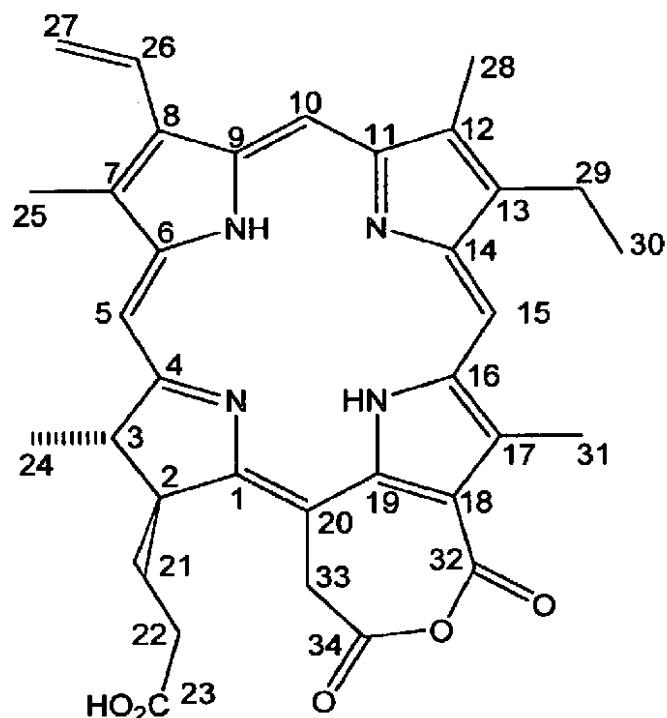
(項目4)

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' - デシクロヘキシリル - 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85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90重量%を超える、項目5に記載の組成物。

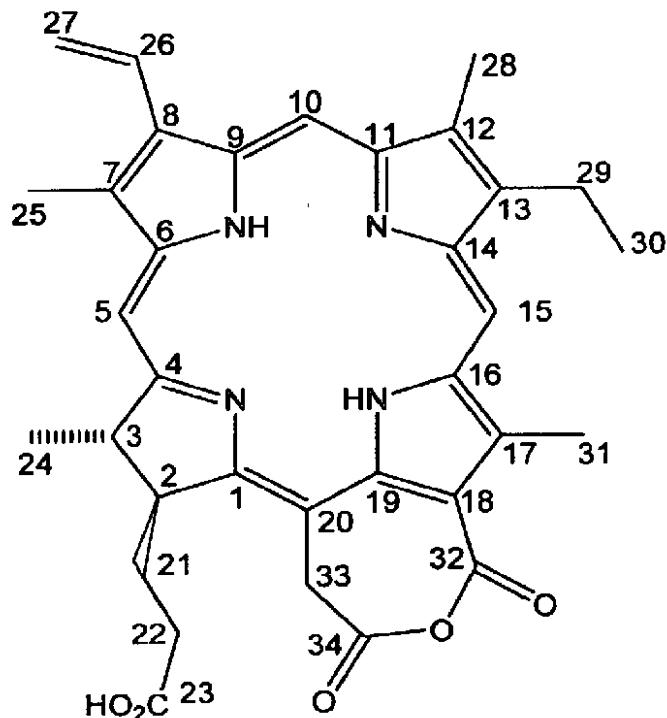
(項目8)

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95重量%を超える、項目5に記載の組成物。

(項目9)

クロリンe<sub>6</sub>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つて、クロリンe<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>無水物：

## 【化26】



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 e<sub>6</sub> 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10)

前記カルボキシル活性化剤が、N,N'-ジシクロヘキシリ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11)

前記クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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12)

中間体を調製するための方法であって、クロリン e<sub>6</sub> 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、d<sub>6</sub>-アセトン/d<sub>6</sub>-ジメチルスルホキシドを溶媒として使用し、500MHzでプロトン核磁気共鳴( <sup>1</sup>H-NMR) 分光法により分析すると、

## 【化27】

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13)

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12に記載の方法。

(項目14)

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13に記載の方法。

(項目15)

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12に記載の方法。

(項目16)

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<sub>6</sub>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17)

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16に記載の方法。

(項目18)

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10～約12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19)

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18に記載の方法。

(項目20)

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、項目18に記載の方法。

(項目21)

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18に記載の方法。

(項目22)

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18に記載の方法。

(項目23)

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<sub>6</sub>の前駆物質が除去されたクロリンe<sub>6</sub>、クロリンe<sub>6</sub>無水物、およびジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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24)

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5mol%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>の前駆物質を含む、項目23の方法。

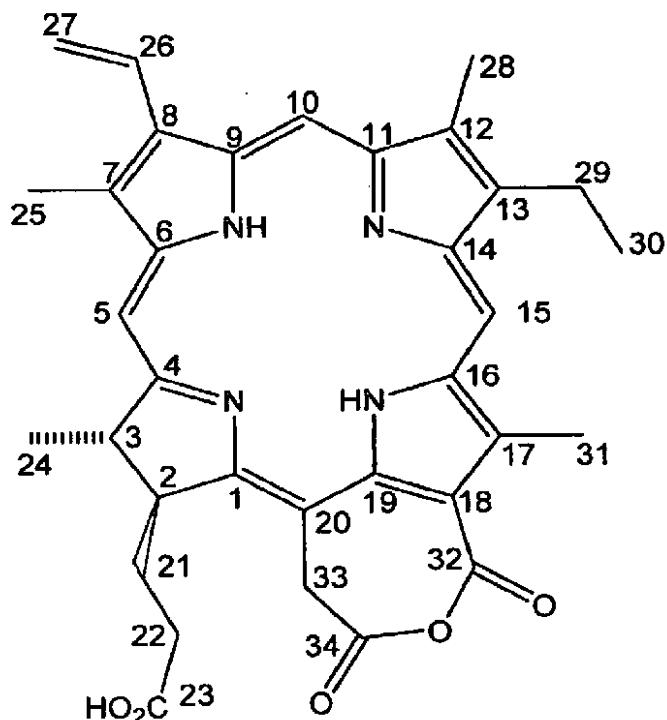
(項目25)

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3mol%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>の前駆物質を含む、項目23に記載の方法。

(項目26)

前記クロリンe<sub>6</sub>環状無水物が、以下の式Iのクロリンe<sub>6</sub>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' - ジシクロヘキシリ - 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)

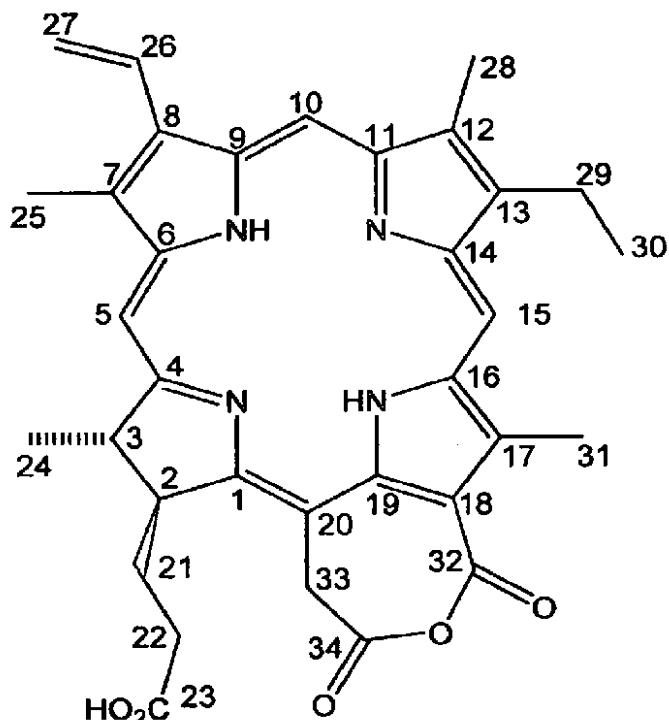
前記有意な割合のジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> の前駆物質が、活性シリカを使用して除去されている、項目 2 3 に記載の方法。

(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 e<sub>6</sub> 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5mo1%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>を含む、  
反応生成物。

(項目31)

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2mo1%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>を含む、項目30に記載の反応生成物。

(項目32)

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1mo1%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>を含む、項目30に記載の反応生成物。

(項目33)

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30に記載の反応生成物。

(項目34)

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e<sub>6</sub>の前駆物質を除去する、項目30に記載の反応生成物。

(項目35)

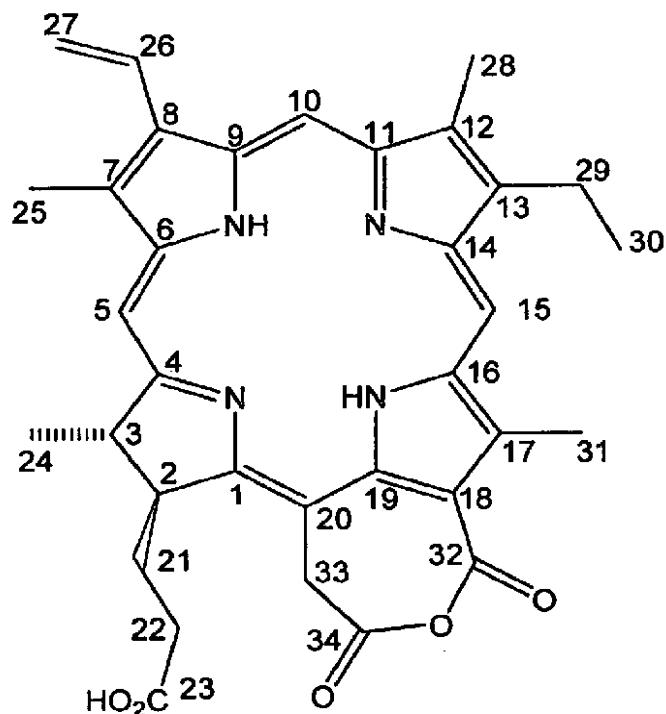
前記分離プロセスが、活性シリカクロマトグラフィーである、項目34に記載の反応生成物。

(項目36)

モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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 I,

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 37)

前記クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> をカルボジイミドと反応させることを含む、項目 36 に記載のプロセス。

(項目 38)

前記カルボジイミドが、N, N' - ジシクロヘキシリ - 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' - ジシクロヘキシリ - カルボジイミド、またはそれらの混合物である、項目 37 に記載のプロセス。

(項目 39)

前記クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> をカルボジイミドと反応させることを含む、項目 36 に記載のプロセス。

(項目 40)

前記クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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' - ジシクロヘキシリ - カルボジイミドと反応させることを含む、項目 36 に記載のプロセス。

(項目 41)

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 36 に記載のプロセス。

(項目 42)

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、タラポルフィンナトリウムを形成することを含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

(項目 4 3)

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、タラポルフィンナトリウムを形成することを含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

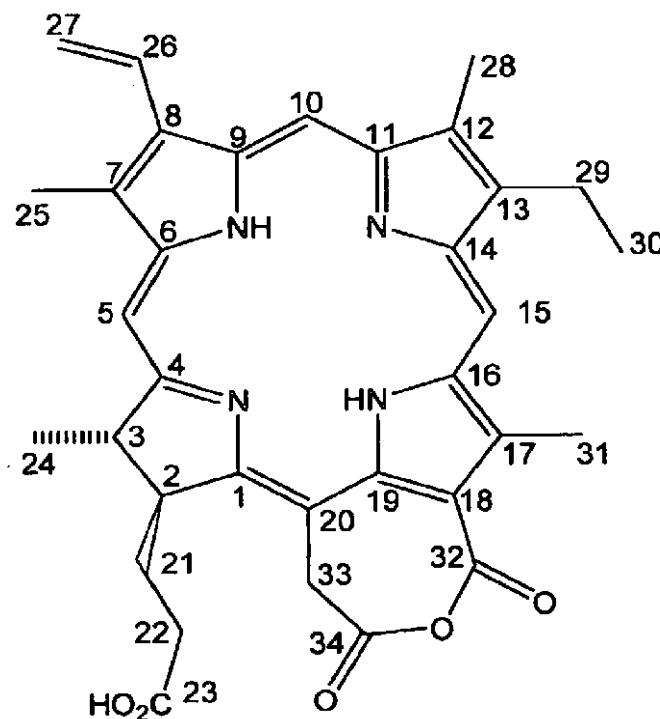
(項目 4 4)

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<sub>6</sub> 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ティングさせて、モノ - L - アスパルチルクロリン e<sub>6</sub> の四ナトリウム塩を形成する工程を含む、項目 3 6 に記載のプロセス。

(項目 4 5)

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 3 1】



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<sub>6</sub> 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<sub>6</sub> 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 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> 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<sub>6</sub> 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 4 6)

前記少なくとも 1 つのジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> 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 m o l % 未満を構成する、項目 4 5 に記載のプロセス。

(項目 4 7)

前記少なくとも1つのジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>前駆物質が、前記組成物中の全クロリン種に基づいて約3mοl%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。

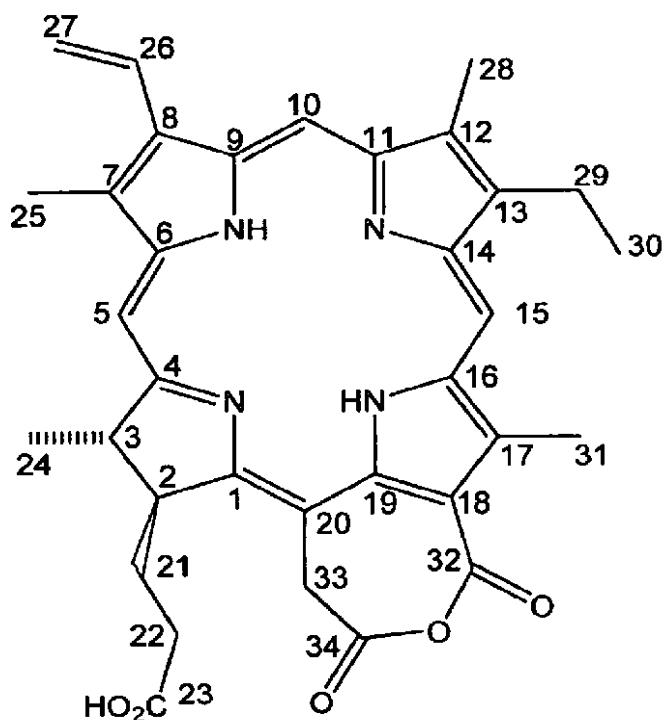
(項目49)

実質的な量の前記モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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<sub>6</sub>の50mοl%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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>無水物：

【化32】



とジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>の前駆物質を含み、該ジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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5mοl%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。

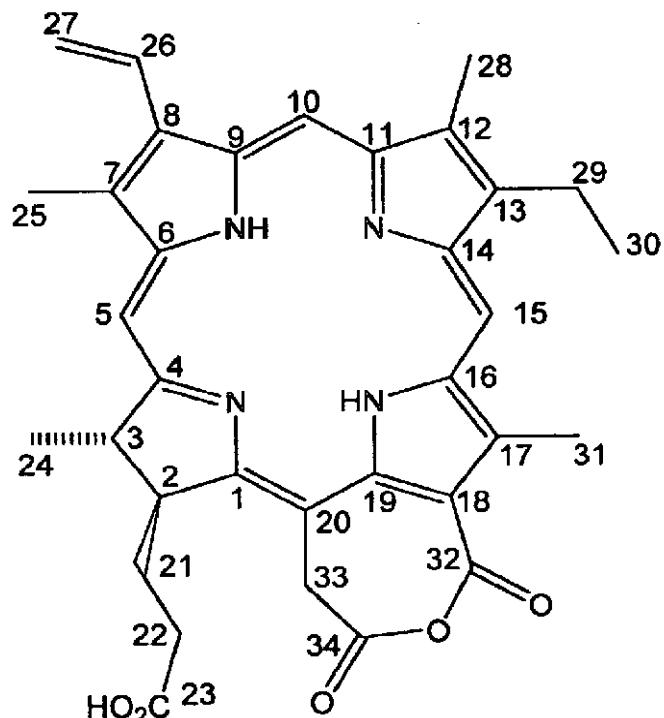
(項目52)

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'-ジシクロヘキシリル-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 mol % 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 mol % 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 mol % 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 e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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

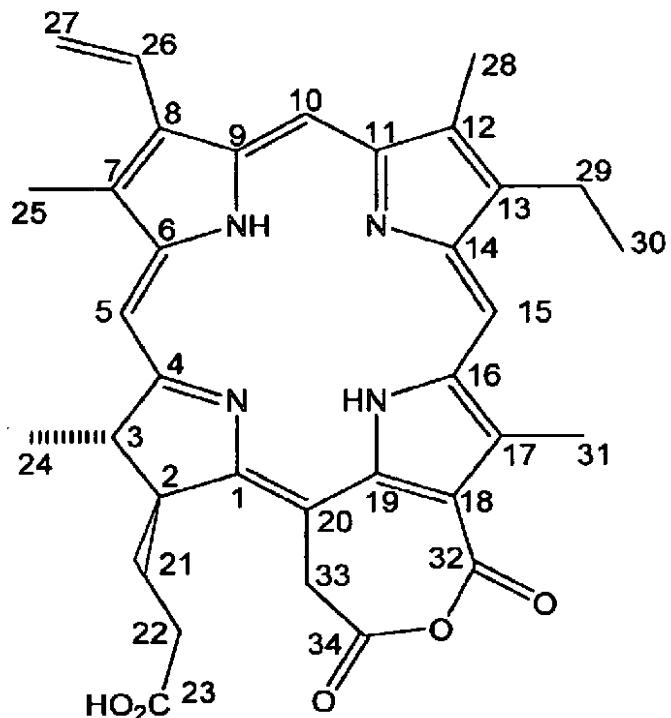
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 無水物：

## 【化24】



ヒジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> の前駆物質を含み、該ジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> 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】

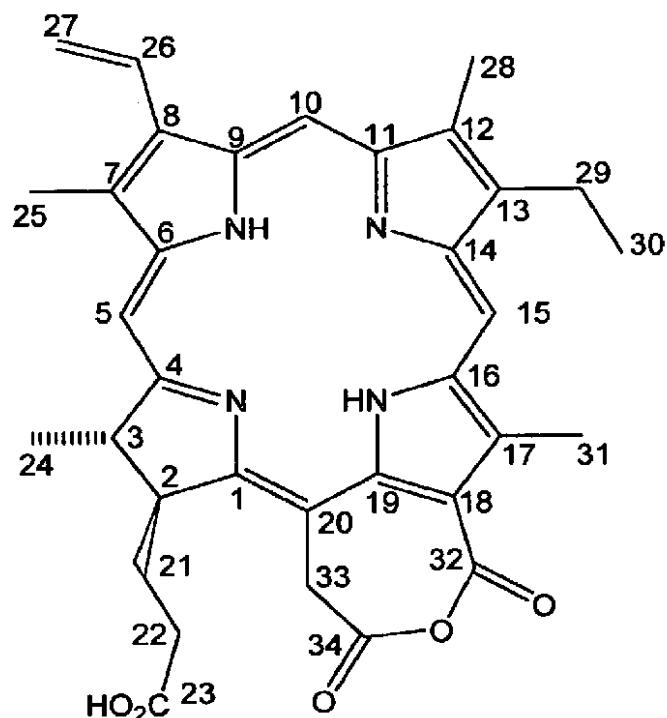
請求項 1 に記載の化学反応生成物であって、ここで、

- (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 e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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' - ジシクロヘキシリル - 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 1 % を超える、請求項 3 に記載の組成物。

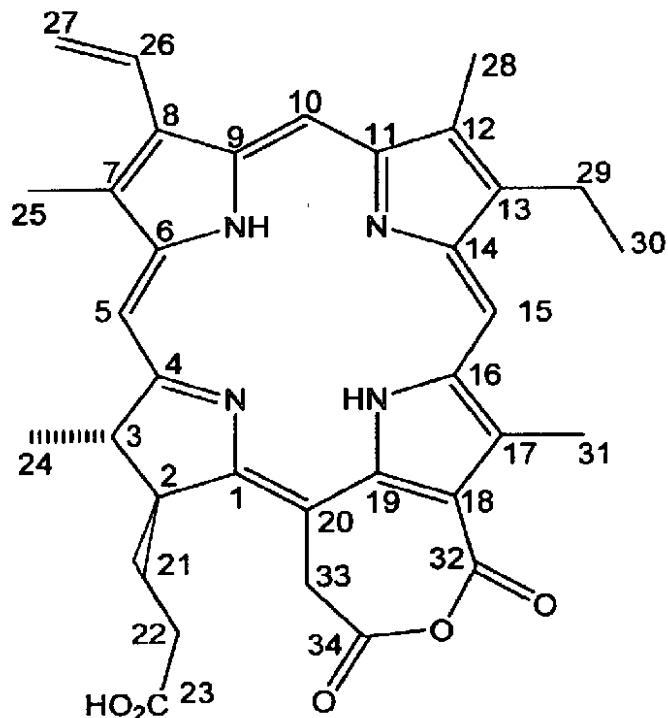
## 【請求項 5】

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 1 % を超える、請求項 3 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> を脱水剤と合わせて、以下の式を有するクロリン e<sub>6</sub> 無水物：

## 【化26】



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 e<sub>6</sub> 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' - ジシクロヘキシリ - カルボジイミドまたはN - エチル - N' - (3 - デ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 e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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、d<sub>6</sub> - アセトン / d<sub>6</sub> - 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 (<sup>1</sup>H - NMR) 分光法により分析すると、

## 【化27】

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中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e<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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

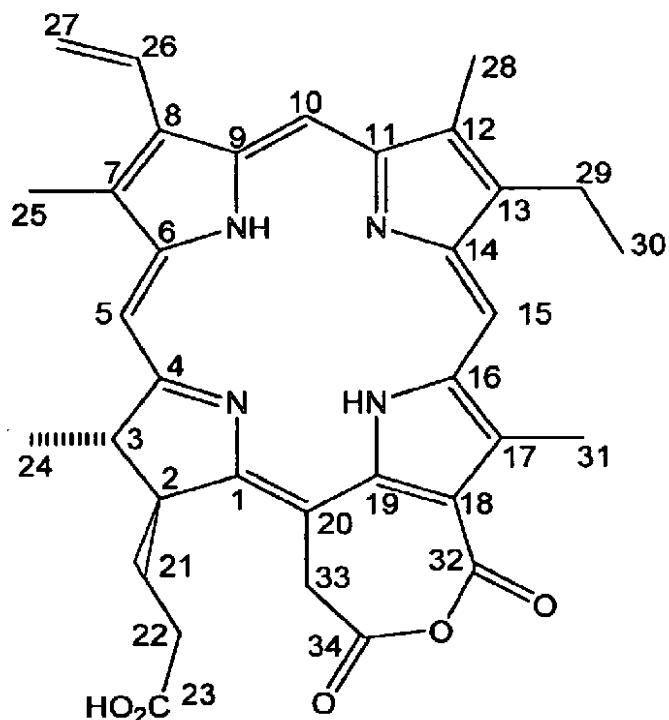
(4) ろ過および／またはクロマトグラフィーによって前記塩基性反応混合物から沈殿した前記モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>またはその薬学的に許容される塩を分離する工程をさらに含む

方法。

#### 【請求項14】

モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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<sub>6</sub>の前駆物質が除去されたクロリンe<sub>6</sub>、式Iのクロリンe<sub>6</sub>無水物

【化24】



式 I

、およびジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> 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】

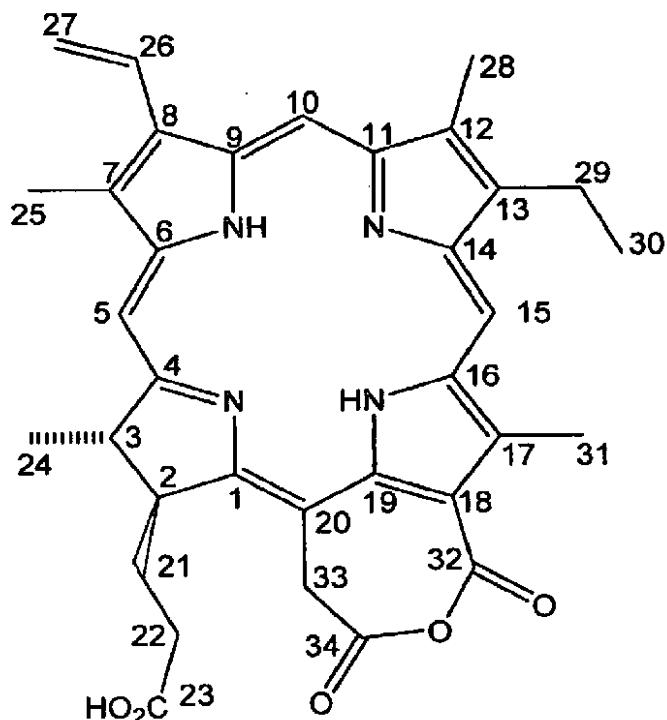
請求項 14 に記載の方法であって、

(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 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> 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 m o l % 未満のジアスパルチルクロリン e<sub>6</sub> の前駆物質を含む；

(3) 前記クロリン e<sub>6</sub> 環状無水物が、以下の式 I のクロリン e<sub>6</sub> 環状無水物：

【化28】



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 - デミチルアミノブロピル)カルボジイミド塩酸塩、N , N' - デシクロヘキシリル - 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 e<sub>6</sub> の前駆物質が、活性シリカを使用して除去されている、

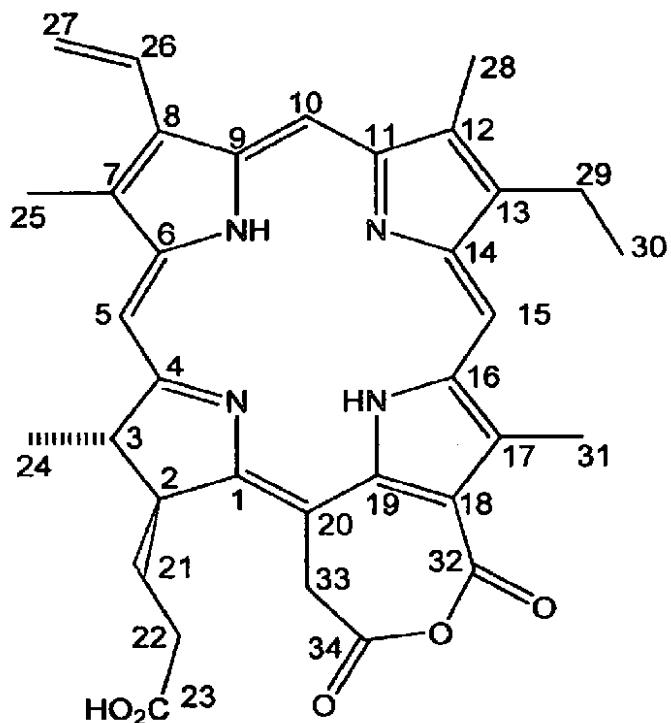
方法。

#### 【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 e<sub>6</sub> 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5m o 1%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>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つて、

(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2m o 1%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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1m o 1%未満のジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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e<sub>6</sub>の前駆物質を除去して精製される；あるいは

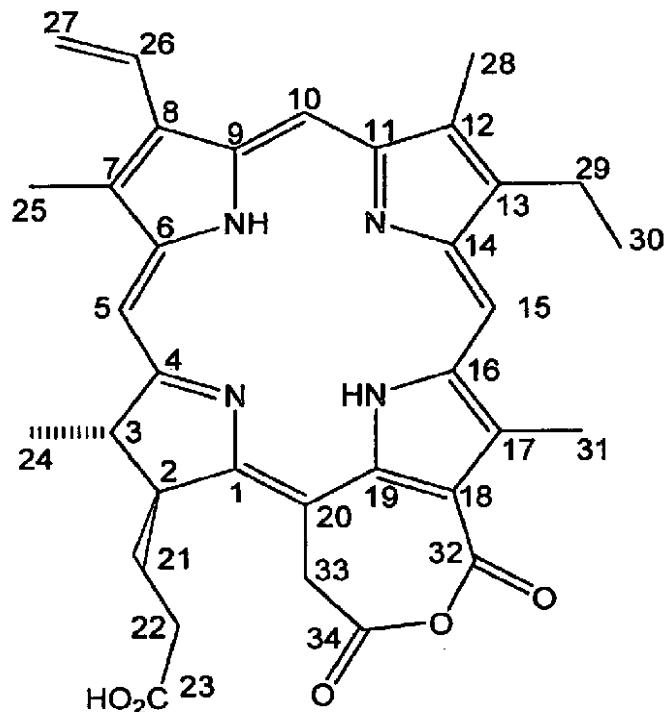
(5) 前記第1の反応体積が、活性シリカクロマトグラフィーによってジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>の前駆物質を除去して精製される、  
反応生成物。

## 【請求項18】

モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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つて、

クロリンe<sub>6</sub>を脱水剤と合わせて、以下の式Iの中間体：

## 【化 3 0】



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 1 9】

請求項 1 8 に記載のプロセスであって、

(1) 前記クロリン e<sub>6</sub> を前記脱水剤と合わせる工程が、該クロリン e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> を前記脱水剤と合わせる工程が、前記クロリン e<sub>6</sub> と N, N' - ジシクロヘキシリ - 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 e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> 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 e<sub>6</sub> を前記脱水剤と反応させる工程が、該クロリン e<sub>6</sub> を N - エル - 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' - ジシクロヘキシリ - 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 e<sub>6</sub> を形成することを含む；

(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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>のナトリウム塩を形成する工程を含む、

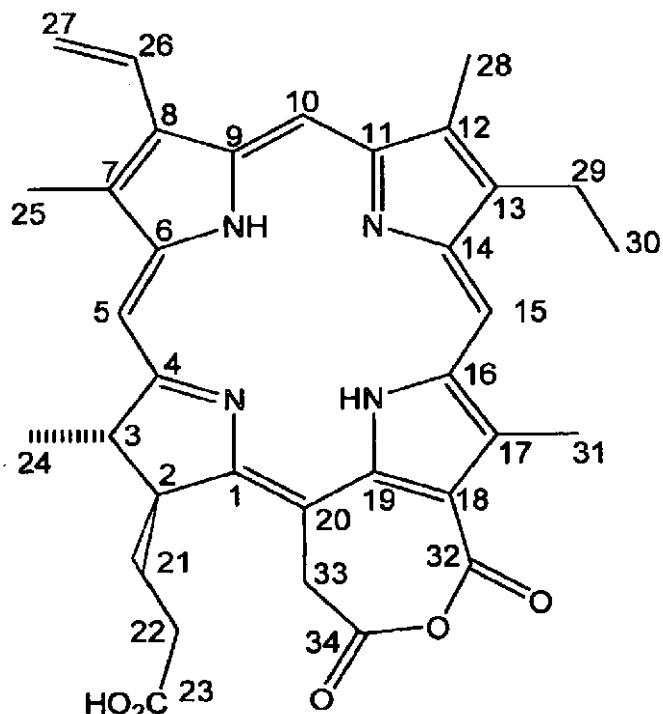
プロセス。

【請求項20】

モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>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<sub>6</sub>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；

(2) 前記少なくとも1つのジアスパルチルクロリンe<sub>6</sub>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；

(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；

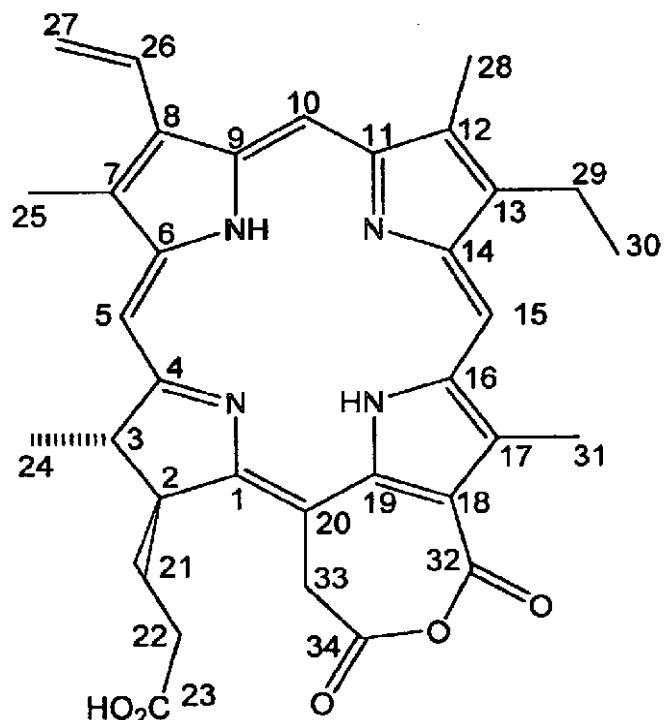
(4) 実質的な量の前記モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>を前記反応混合物から沈殿させる工程が、十分な量の有機溶媒を提供して、該反応混合物から存在する該モノ-L-アスパルチルクロリンe<sub>6</sub>の50mol%を超える沈殿物を生じることを含む、

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。