

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4751068号
(P4751068)

(45) 発行日 平成23年8月17日(2011.8.17)

(24) 登録日 平成23年5月27日(2011.5.27)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 487/22	(2006.01)	C O 7 D 487/22	C S P
C O 7 D 519/00	(2006.01)	C O 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/409	(2006.01)	A 6 1 K 31/409	
A 6 1 K 31/555	(2006.01)	A 6 1 K 31/555	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	

請求項の数 14 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-544280 (P2004-544280)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月21日(2003.10.21)
 (65) 公表番号 特表2006-512301 (P2006-512301A)
 (43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/011642
 (87) 国際公開番号 W02004/035590
 (87) 国際公開日 平成16年4月29日(2004.4.29)
 審査請求日 平成18年10月5日(2006.10.5)
 (31) 優先権主張番号 F12002A000200
 (32) 優先日 平成14年10月21日(2002.10.21)
 (33) 優先権主張国 イタリア(IT)

前置審査

(73) 特許権者 504394102
 エル. モルテニ アンド シー. ディ フ
 ラテッリ アリッチ ソシエタ' ディ エ
 セルチヰィオ ソシエタ ペル アチオニ
 イタリア国、50018 スカンディヰッチ
 、ロカリタ グラナディエリ、ストラダ
 スタターレ 67 トスコローマグノラ
 (74) 代理人 100130029
 弁理士 永井 道雄
 (72) 発明者 ロンクッチ・ガブリオ
 イタリア国、53034 コッレ ヴァル
 デ' エルサ、ロカリタ メンサネッロ、
 34

最終頁に続く

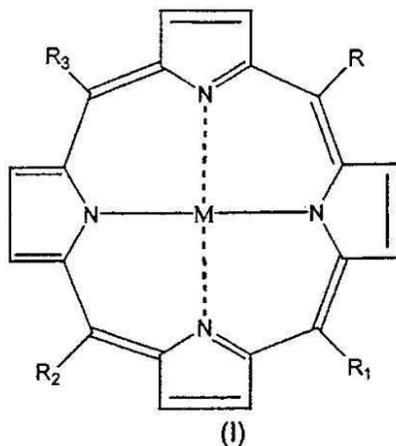
(54) 【発明の名称】 メソ置換されたポルフィリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)の化合物、

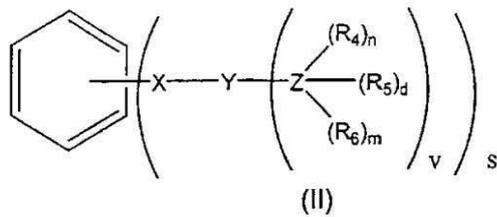
【化1】



式中、

Rは、式(II)で示される基で、

【化2】



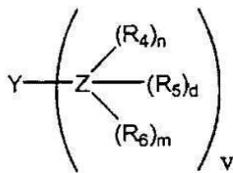
式中、

Xは、O、S、CH₂、COO、CH₂CO、O(CH₂)₂O、O(CH₂)₃O及びNから成る群から選ばれ；

v及びsは、互いに同一又は異なり、1と3の間に含まれる整数で；

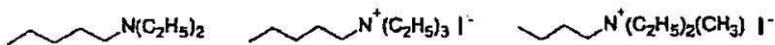
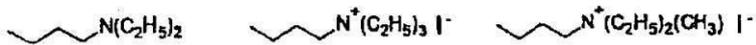
前記基

【化3】



は、次のものから成る群から選択され、

【化4】



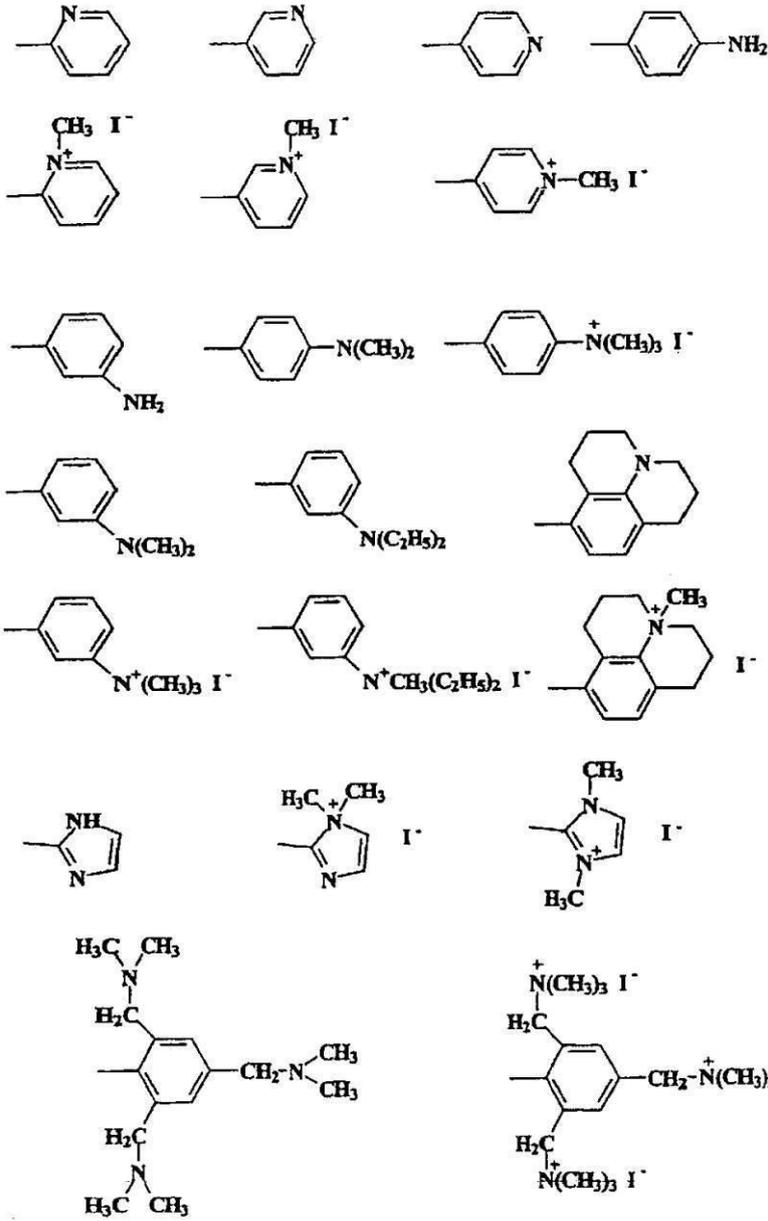
10

20

30

40

【化5】

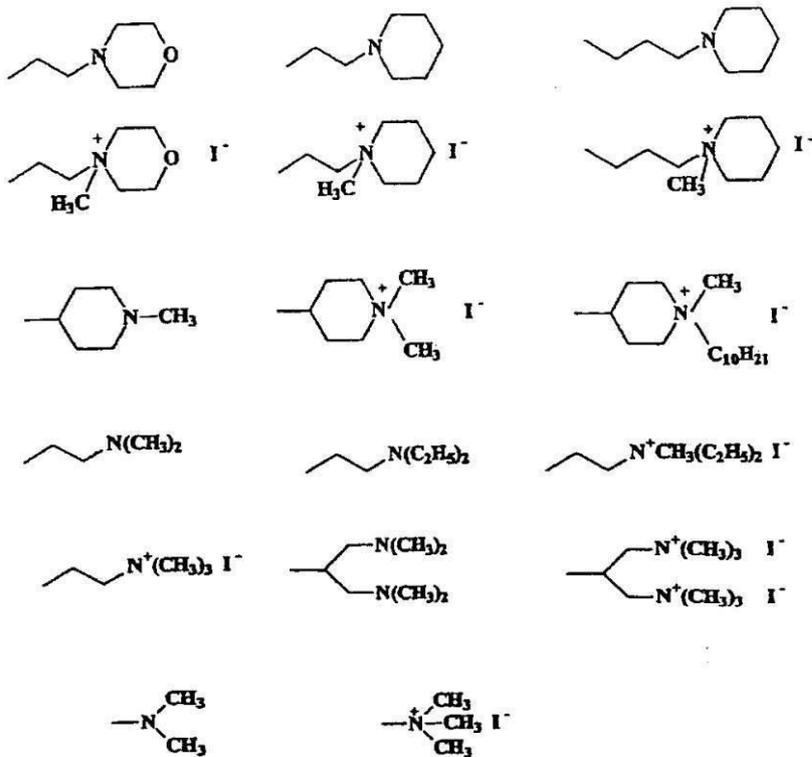


10

20

30

【化6】



10

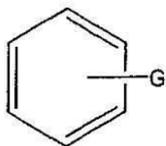
20



30

R_1 は、Hと式(III)で示される基から選択され、

【化7】



(III)

40

式中、

Gは、Hと $P - (CH_2)_I - (W)_f - J$ から選ばれ、式中

Pは、O、 CH_2 、 CO_2 、 $NHCONH$ 及び $CONH$ から成る群から選ばれ；

Iは、0～5の間に含まれる整数；

Wは、O、 CO_2 、 $CONH$ 及び $NHOONH$ から成る群から選ばれ；

fは0～1から選ばれ；

Jは、H又はアルキル基 $(CH_2)_q - CH_3$ 、式中、qは0～20の間に含まれる整数である；

R_2 及び R_3 は互いに同一又は異なり、Rと R_1 の間から選択され、Rと R_1 は上記で定義され、

50

Mは、2HとZn、Mg、Pt、Pd、Si(OR₇)₂、Ge(OR₇)₂及びAlOR₇から成る群から選ばれる金属、式中、R₇はHとC₁₋₁₅のアルキル基の間から選ばれるものから選ばれ、

かつ薬学的に受容可能なその塩類、

次の化合物は除外される：

a) 式(I)の化合物でMが2H、R₁ = R₃ = H、式(II)でsが1、XがO、Yが(CH₂)₃、vが1、ZがN、n = d = 1、mが0及びR₄ = R₅ = Hの基がR = R₂である：及び

b) 式(I)の化合物でMが2H、R₁ = R₃ = H、式(II)でsが1、XがO、Yが(CH₂)₃、vが1、ZがN、n = d = 1、mが0、R₄とR₅がZを含むフタルイミド基を形成する基がR = R₂である。

10

【請求項2】

前記R基が第3の又は第4の窒素を生み出す置換基を少なくとも1つ含む請求項1に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項3】

次のものから成る群、

5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N, N - トリメチルアンモニウムエトキシ) - フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物、

5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N, N - トリメチルアンモニウムエトキシ) - フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン酸三ヨウ化物亜鉛 (II)、

20

5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N - ジメチルアミノエトキシ) フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (II)、

5, 10, 15 - トリス - { [4 - (N - エチルピペリジン - 4 - ル) オキシ] フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 10, 15 - トリス - { [4 - (N, N - ジエチルピペリジン - 4 - イウム) オキシ] フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物、

5, 10, 15 - トリス - [3 - (2 - モルホリン - 4 - ルエトキシ) フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

30

5, 10, 15 - トリス - { [3 - (2 - メチルモルホリン - 4 - イウム) エトキシ] フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェノキシ] フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム) フェノキシ] フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [3 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル] チオフェニル } - 20 - [(3 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [3 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム) フェニル] チオフェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物、

40

5, 10, 15 - トリス - { 3 - [3 - (N, N - ジメチルアミノプロポキシ) フェニル] - 20 - [(3 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 10, 15 - トリス - { 3 - [3 - (N, N, N - トリメチルアンモニウムプロポキシ) フェニル] - 20 - [(3 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ) プロキシ] フェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム) プロキ

50

- シ]フェニル} - 20 - [(4 - アンデジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物、
- 5 - {4 - {2, 4, 6 - トリス - [(ジメチルアミノ)メチル]フェノキシ}フェニル} - 10, 15, 20 - トリス - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン、
- 5 - {4 - {2, 4, 6 - トリス - [(トリメチルアンモニウム)メチル]フェノキシ}フェニル} - 10, 15, 20 - トリス - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物、
- 5 - {3 - {2 - [(ジメチルアミノ)] - 1 - {[(ジメチルアミノ)メチル]エトキシ}フェニル} - 10, 15, 20 - トリス - [(3 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン、
- 5 - {3 - {2 - [(トリメチルアンモニウム)] - 1 - {[(トリメチルアンモニウム)メチル]エトキシ}フェニル} - 10, 15, 20 - トリス - [(3 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 10, 15 - トリス - {4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン、
- 5, 10, 15 - トリス - {4 - [3 - [(トリメチルアンモニウム)]プロポキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物、
- 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - アミノエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン、
- 5, 10, 15 - トリス - {[4 - (2 - トリメチルアンモニウム)エトキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物、
- 5, 10, 15 - トリス - {[4 - (2 - N, N, N - トリメチルアンモニウム)フェノキシ]カルボニル}フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物、
- 5 - {4 - {2 - (トリメチルアンモニウム) - 1 - [(トリメチルアンモニウム)メチル]エトキシ}カルボニル}フェニル} - 10, 15, 20 - トリス - [(3 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - [3 - (3 - N, N, N - トリメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - ルエトキシ)フェニル]ポルフィリン、
- 5, 15 - ビス - [4 - (2 - N - メチルピペリジン - 1 - イウムトキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - [4 - [3 - (N, N - ジメチルアミノプロポキシ)フェニル] - 10, 20 - ビス - [(3 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン、
- 5, 15 - ビス - [4 - [3 - (N, N, N - トリメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル] - 10, 20 - ビス - [(3 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - {4 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチルチオ]フェニル}ポルフィリン、
- 5, 15 - ビス - {4 - [2 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム)エチルチオ]フェニル}ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - {4 - {2 - [3 - (トリメチルアンモニウム)フェノキシ]エトキシ}フェニル}ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - {4 - {2 - [3 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム)フェニル] - 2 - オキソエチル} - 10, 20 - ビス - [(3 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物、
- 5, 15 - ビス - [3 - (3 - N, N, N - トリメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]ポルフィリン酸二ヨウ化亜鉛(II)、
- 5, 15 - ビス - [3 - (3 - N, N - ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛(II)、

5, 15 - ビス - [4 - (4 - N, N, N - トリメチルアンモニウムフェノキシ) フェニル] ポルフィリンニヨウ化物、

5, 15 - ビス - [4 - (4 - アミノフェノキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 15 - ビス - [3 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 15 - ビス - [3 - (4 - (N, N, N - トリメチルアンモニウムフェノキシ) フェニル) ポルフィリンニヨウ化物、

5, 15 - ビス - [3 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ) チオフェニル] ポルフィリン、

5, 15 - ビス - [3 - (4 - N, N, N - トリメチルアンモニウムチオフェノキシ) フェニル] ポルフィリンニヨウ化物、 10

5, 15 - ビス - 4 - [(3 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ) フェニル] - 10,

20 - ビス - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン、

5, 15 - ビス - 4 - [(3 - (N, N, N - トリメチルアンモニウムフェノキシ) フェニル) - 10, 20 - ビス - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリンニヨウ化物、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N, N, - ジメチルアミノ) ブトキシ] フェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (I I)、

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム) ブトキシ] フェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン酸三ヨウ化亜鉛 (I I)、 20

5, 15 - ビス - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - ルメトキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (I I)、及び

5, 15 - ビス - [4 - (2 - N - メチルピペリジン - 1 - イウムメトキシ) フェニル] ポルフィリン酸ニヨウ化亜鉛 (I I)、

から選択される請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 4】

次のものから成る群、

- アミノ基を有する適切な試薬により予め官能基化させ、それに続くポルフィリン環の合成、アンモニア基又はアミノ基による修飾、及びもし金属複合物が要求される場合、金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応； 30

- ポルフィリン環の化成に伴う合成、それに続くアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化、及び金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応；及び

- 適切なジピリルメタン誘導体によるポルフィリン環の合成、それに続くアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化、及び金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応、

から選択される請求項 1 ~ 3 で定義された $R = R_2 = R_3$ の一般式 (I) の化合物の調製方法。

【請求項 5】

ジピリルメタンによるポルフィリン環の合成、それに続く脂肪族又は芳香族のアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化、及びもし金属複合物が要求される場合に金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応、を含む請求項 1 ~ 3 で定義された $R = R_2$ 及び $R_1 = R_3$ の一般式 (I) の化合物の調製方法。 40

【請求項 6】

薬学的に受容可能な賦形剤及び/又は希釈剤と結合可能である請求項 1 ~ 3 で定義された一般式 (I) の化合物を有効成分として含む製薬組成物。

【請求項 7】

光線力学療法の製薬組成の調製のための請求項 1 ~ 3 で定義された一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 8】

細菌、ウイルス又は微生物の感染症の治療の製薬組成の調製のための請求項 7 に記載の一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 9】

細胞の超増殖によって特徴づけられた疾病の治療の製薬組成の調製のための請求項 7 に記載の一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 10】

前記細胞の超増殖によって特徴づけられた疾病が、乾癬、脈管内膜の過形成、良性の前立腺過形成及びアテロームから成る群から選択される請求項 9 に記載の一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 11】

薬学的に受容可能なキャリアーと結合可能な請求項 1 ~ 3 で定義された一般式 (I) の化合物を有効成分として含む診断薬剤。

【請求項 12】

薬学的に受容可能なキャリアーと結合可能な請求項 1 ~ 3 で定義された一般式 (I) の化合物を有効成分として含む殺菌薬剤。

【請求項 13】

生体外で血液及び血液派生体の殺菌のための請求項 1 ~ 3 で定義された一般式 (I) の化合物の使用。

【請求項 14】

外傷殺菌の製薬組成の調製のための請求項 1 ~ 3 で定義された一般式 (I) の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、下記に報告された式 (I) のメソ置換されたポルフィリン、それらの調製方法に関し、また治療、診断及び光殺菌に使用するのための感光性の薬剤としての使用に係する。

【背景技術】

【0002】

ポルフィリンに類似又は他の感光性を与える物質のテトラピロリン酸の大員環は公知であり、腫瘍組織中で優先的に集中することができ、そしてひとたび可視光線を有する照射によって光活性化すれば、それらはラジカル及び一重項 - 酸素のような酸素の超 - 反応的な派生体を生成することができる。それらの高い固有の反応性により、これらの種は細胞と組織に対する不可逆酸化の細胞障害プロセスを引き起こし、それにより目標上に感光性を与える物質の集中及び照射の後に高度に細胞毒素になる。

【0003】

それらの特性のおかげで、ポルフィリンは腫瘍治療、いわゆる「光線力学療法」(以下、PDTと称す)のために感光性を与える物質として使用される。

【0004】

典型的なPDT実施要綱は、感光性を与える物質の適切な服用量の投与に基づき、組織の照射が続き、そこで腫瘍は適切な波長の光の使用により集中され、光力学的な影響と呼ばれるものによって、従って大部分の腫瘍の優先的又は選択的な脱離を引き起こす。

【0005】

従って、腫瘍組織中の選択的な集中により、治療目的のためにこれらの感光性を与える物質を使用することができるだけでなく、それらの高い蛍光量子収量として腫瘍損傷の直接の可視化することができる診断薬剤としても使用できる。

【0006】

腫瘍細胞の光不活性の他に、乾癬、化学線の角化症、上皮性嚢腫(アテローム)、動脈内過形成及び前立腺過形成のような様々な超増殖の疾病のための前腫瘍病理学の治療及び診断のみならず微生物の光不活性、したがって細菌及び真菌性の感染の治療中に感光性を

10

20

30

40

50

与える物質を使用することができることも示された。

【0007】

PDT中のポルフィリンの初期の使用は有望な結果を与えたが、今まで調製された化合物は、それらの真核細胞及び/又は微生物への著しく限られた効率及び貧選択性のため、かつ皮膚中への持続性の長引かせ、それは一般化された感光度の現象をしばしば引き起こすかもしれないため、更なる改良を必要とした(非特許文献1)。

【0008】

従って、PDT中の治療の薬剤として及び診断用薬として使用にふさわしい新しい種類のポルフィリン化合物を開発することが、どれくらい重要なかは明白であり、だが制限を示さないことは上記に例証した。

いくらか置換されたポルフィリンとメタロポルフィリンは、非特許文献4に開示された。それらの内部に保護するシクロデキストリンの疎水性空孔が報告され、ヘム含有タンパク質の機能を擬態する複雑な能力の含有をもたらす。

【0009】

カチオン群を生み出すポルフィリン誘導体は、以前に細菌光不活性のそれらの光力学的な特性のために記述、評価された(非特許文献2及び非特許文献3)。これらの化合物は、メソ位置のトリメチルアニリニウム群又は第四アンモニウムピリジニウム群を生み出し、従って親水性の性質によって賦与される。

【0010】

フタロシアニンのような他の感光性を与える物質は、親水性及び/又は両親媒性の特性を有していることが知られている;例えば、全て出願人の名前で、特許文献1及び特許文献2及び特許文献3の中で、カチオン又は大員環上のプロトン群を生み出す非中心対称のフタロシアニンと同様に、様々な規則的に置換された親水性のフタロシアニンを示す。

【特許文献1】国際公開第WO01/96343号パンフレット

【特許文献2】国際公開第WO02/090361号パンフレット

【特許文献3】米国特許第5,965,598号明細書

【非特許文献1】Jori G., J. Photochem. Photobiol., B: Biol., Vol. 36, 87-93頁、1996年

【非特許文献2】Merchat等、J. Photochem. Photobiol. 32, 153-157頁、1996年

【非特許文献3】Merchat等、J. Photochem. Photobiol. 35, 149-157頁、1996年

【非特許文献4】Dick D. L.等、J. Am. Chem. Soc. 114, 1992年、2664-2669頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

出願人が今、既知の化合物と比較して特に有利な特性を有している新しい種類の一組の感光性を与える物質を見出した。

【0012】

これらの新しい種類の化合物は、特に可視スペクトルの領域でのそれらの吸収、高モル吸光係数、一重項酸素生産での高量子収率に関して、治療使用のための最適の物理的-化学的の特徴を示し、それは真核生物細胞と原核生物細胞の光不活性化によって現される。

【0013】

この発明によって記述された感光性を与える物質は、様々な光源及び波長の使用により一重項酸素を生産することができる。特にそれらは、乾癬、化学線の角化症、ガン腫基底細胞と他のガン、及び皮膚と粘膜の前癌の病巣の治療でのようにより表層病巣の光力学的な方法の手段によって治療されるのが好ましい青色可視光放射又は白色光放射と同様に、感染の根が深い腫瘍の治療が要求されるとき、可視赤色光放射によって活性化することができる。特に重要なのは、活性化のために使用された放射波長に作用することにより、こ

10

20

30

40

50

これらの生成物の活性を調整する可能性がある。実際、ポルフィリンが異なる程度まで可視スペクトルの赤色領域及び青色領域で光を吸収することができている。これらの目的に発明された光源の組み合わせ及びポルフィリンによる吸収の差異は、上記の言及された病理学の光力学的な治療中に感光性を与える物質として使用された一方、これらの化合物の活性を正確に定義するためにユニークな可能性を与える。

【0014】

従って、本化合物は、細胞の超増殖によって特徴づけられた病理学の光力学的な治療に、及び病原性の微生物によって引き起こされた感染の光力学的な治療にふさわしく、しかしながら、光スペクトルの可視領域の様々な波長で励起後に作動された蛍光による診断用薬として生体内で使用することもできる。最後に、これらの誘導体は、血液又は血液派生体の殺菌のような生体外の治療と同様に傷の治療のような生体内の治療で殺菌薬剤として使用することができる。

10

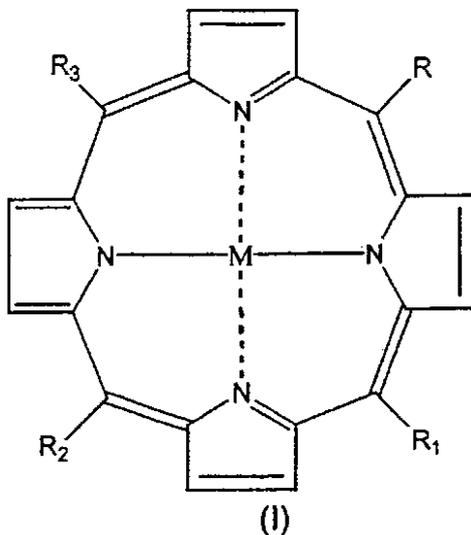
【課題を解決するための手段】

【0015】

従って、本発明の主題は、一般式(I)のポルフィリンで、

【0016】

【化8】



20

30

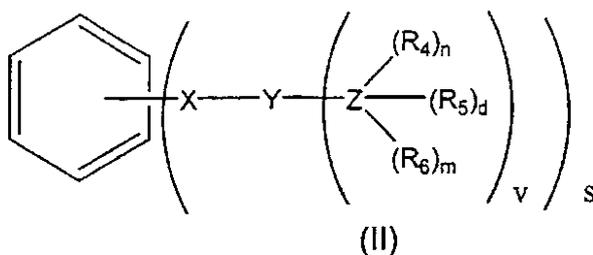
【0017】

式中、

Rは、式(II)の次群で、

【0018】

【化9】



40

【0019】

式中、

Xは、O、S、CH₂、COO、CH₂CO、O(CH₂)₂O、O(CH₂)₃O及びNから成る群から選ばれ；

50

Zは、Nと CH_2N の間から選ばれ；

Yは、線形又は分岐した、飽和又は不飽和、炭素数1～10を有している、脂肪族群から選ばれ、及び置換可能なフェニル基、又はYはZを含むN、O及びSから成る群から選ばれる2つまでのヘテロ原子を含む、置換可能な飽和又は不飽和の複素環式化合物を形成し；

R_4 及び R_5 は互いに同一又は異なり、Hと炭素数1～3を有するアルキル基から選ばれ、又はそれらはZ群を含むN、O及びSから成る群から選ばれる2つまでのヘテロ原子を含む、置換可能な飽和又は不飽和の複素環式化合物を形成し；

R_6 はH及び線形又は分岐した、飽和又は不飽和、炭素数1～5を有している、脂肪族群から選ばれ、炭素数1～5つのアルキル鎖を有している置換可能なアルキルアミン基又はアルキルアンモニウム基、又はOとNの間から選択された2つまでのヘテロ原子を含む飽和複素環式化合物を成形する；

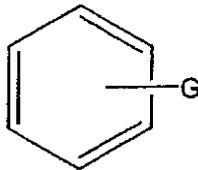
d、m及びnは、互いに同一又は異なり、0と1から選ばれ；

v及びsは、互いに同一又は異なり、1と3の間に含まれる整数で；

R_1 は、Hと式(III)群から選択され、

【0020】

【化10】



(III)

【0021】

式中、

Gは、Hと $\text{P} - (\text{CH}_2)_I - (\text{W})_f - \text{J}$ から選ばれ、式中

Pは、O、 CH_2 、 CO_2 、 NHCONH 及び CONH から成る群から選ばれ；

Iは、0～5の間に含まれる整数；

Wは、O、 CO_2 、 CONH 及び NH O O NH から成る群から選ばれ；

fは0～1から選ばれ；

Jは、H又はアルキル基 $(\text{OH}_2)_q - \text{CH}_3$ 、式中、qは0～20の間に含まれる整数である；

R_2 及び R_3 は互いに同一又は異なり、Rと R_1 の間から選択され、Rと R_1 は上記で定義され、

Mは、2Hと Zn 、Mg、Pt、Pd、 $\text{Si}(\text{OR}_7)_2$ 、 $\text{Ge}(\text{OR}_7)_2$ 及びAlOR₇から成る群から選ばれる金属、式中、 R_7 はHとC1～15のアルキル基の間から選ばれるものから選ばれ、

かつ薬学的に受容可能なその塩類、

次の化合物は除外される：

a) 式(I)の化合物でMが2H、 $R_1 = R_3 = \text{H}$ 、式(II)でsが1、XがO、Yが $(\text{CH}_2)_3$ 、vが1、ZがN、 $n = d = 1$ 、mが0及び $R_4 = R_5 = \text{H}$ の基が $R = R_2$ である；及び

b) 式(I)の化合物でMが2H、 $R_1 = R_3 = \text{H}$ 、式(II)でsが1、XがO、Yが $(\text{CH}_2)_3$ 、vが1、ZがN、 $n = d = 1$ 、mが0、 R_4 と R_5 がZを含むフタルイミド基を形成する基が $R = R_2$ である。

【0022】

本発明の更なる主題は、上記の前記式(I)の化合物の調製方法、これらの方法及びア

10

20

30

40

50

ミノ酸、ポリペプチド、タンパク質及び多糖類のような生物有機化学のキャリアーで限定した位置に結合した式(I)の化合物が結合した新しい種類の間合体である。

【0023】

式(I)の本化合物、同様に対応する結合は、腫瘍、前癌病状及び他の超増殖の疾病の光力学的な治療で微生物感染(細菌、真菌及びウイルス)の治療に役立つ。

【0024】

本化合物(I)と対応する結合は、病理学的に影響を受けた領域の識別用、及び血液と血液派生体の光力学的な殺菌用の診断用薬として、同様に有用である。

【0025】

式(I)の本化合物の特徴及び利点は、下記の記述で詳細に例証される。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

発明による「置換可能な飽和又は不飽和の複素環式化合物」の、複素環式化合物は、好ましくはモルホリン、ピペリジン、ピリジン、ピリミジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾール、アニリン及びジュロリジン(2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5Hピリド[3,2,1-Ij]キノリンから成る群から選択されることを意味する。

【0027】

発明の詳細な実施例によれば、式(I)の本ポルフィリンは、4つのメソ位置のうちの2つ又は3つの中にアミノ基又はアンモニア基の置換基を有する2つ又は3つ群を有し、かつH又は他のメソ位置の上に無極の置換基を有する群を持っている。

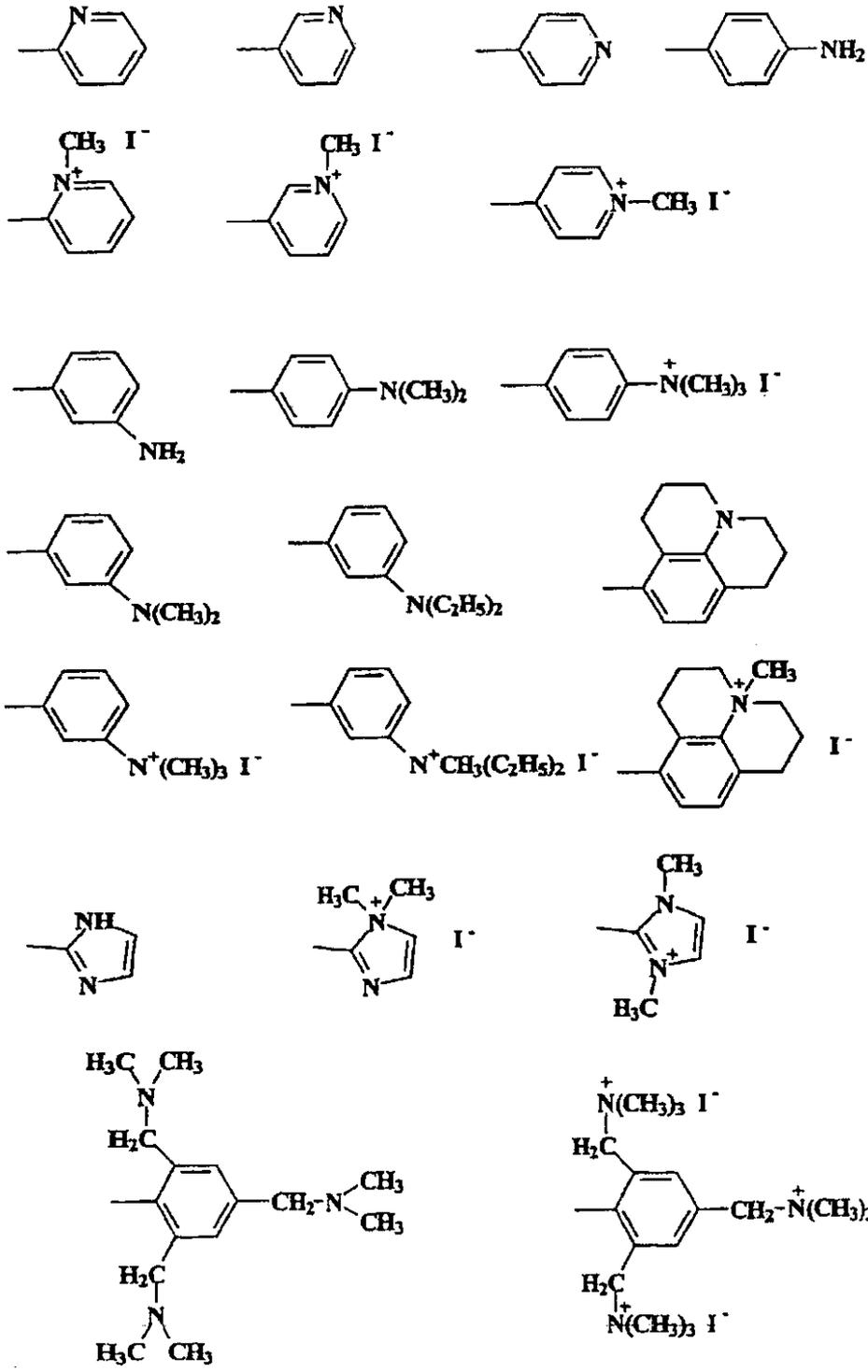
20

【0028】

発明によって好ましい化合物は、そこでR群が第3の又は第4の窒素を生み出す置換基を含み：次のものから成る群から選ばれる群が、式(I)の本化合物でもっと好まれる。

【0029】

【化 1 1】



10

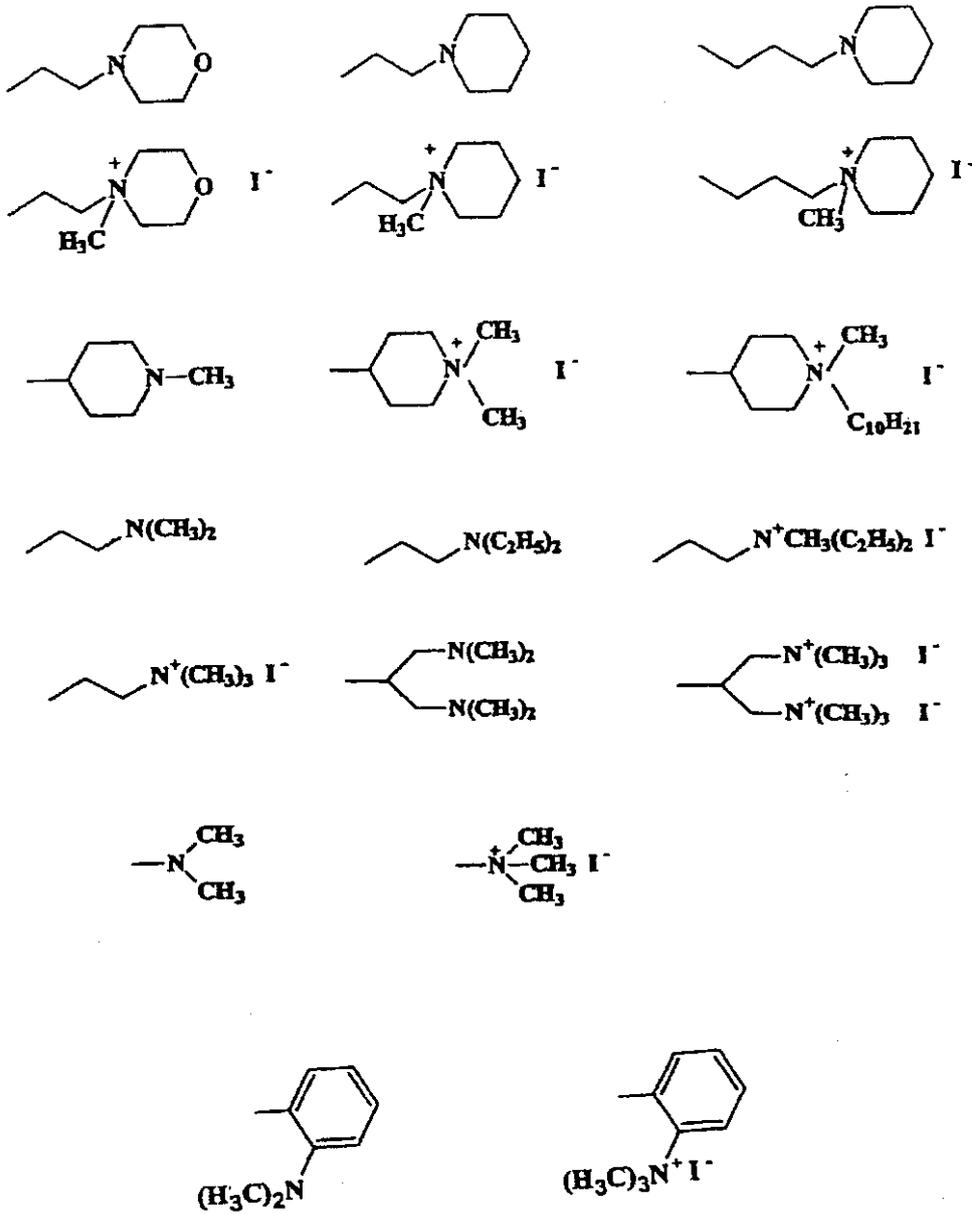
20

30

40

【 0 0 3 0 】

【化 1 2】



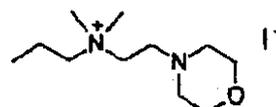
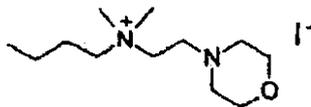
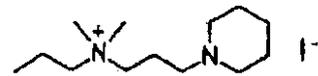
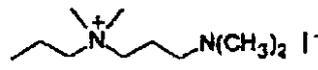
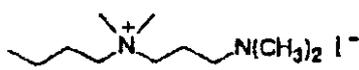
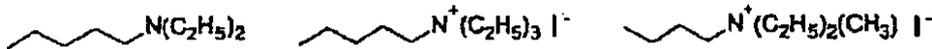
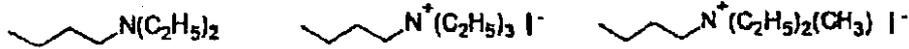
10

20

30

【 0 0 3 1 】

【化 1 3】



10

20

30

【0032】

発明による一般式(I)のポルフィリンの薬学的に受容可能な塩類は、塩基性置換基を生み出し、HCl、H₃PO₄、H₂SO₄、HBrの追加又はイオン交換によって得られて、従来の酸性の追加塩類を含んでいる。

【0033】

更に、ポルフィリン環を有するカルボン酸機能又は酸性群の反応によって得られた塩類は、本発明の範囲内である。

【0034】

式(I)の本化合物は、血小板と赤血球のような血液と血液派生体の光殺菌と同様に、細菌感染症、真菌感染症及びウイルス感染症の様々な超増殖の疾病に対して、それらの光線力学療法(PDT)において有用にする価値のある光力学的な特性を示す。特に本化合物は、既知の技術によれば、血液又は血液派生体にそういうもの又は適切な基質と結合させて加えることができ、その後照射する。更に、それらは病理学的に影響を受けた領域の確認のための診断薬剤として使用することができる。

40

【0035】

本生成物は高モル吸収係数を有し、それは有効な治療の感応の重要な要求を表わす。

【0036】

それらは、まわりの波長が650nmの放射に浸透する組織によって活性化されてもよく、それゆえにそれらは皮膚科学と内部の両方である疾病に対するPDTに使用することに適しており、しかしそれらは特に皮膚の小さな損傷で遂行されるべき場合に、非常に表層の

50

損傷の光力学的な治療のための光が浸透する、より少ない組織を使用することにより活性化することもでき、又は例えば、組織からの蛍光放射は、上記の言及された病理学の光診断方法のように好まれる。

【 0 0 3 7 】

本化合物の光漂白することにより成形された生成物は無毒である。それらの作用を利用した後、化合物が光によって不活性化され、そしてその後、潜在的に生体内で有毒ではないので、この発見は治療のものとしてそれらの有用性を強化する。

【 0 0 3 8 】

本化合物は、一重項酸素生産において活発で、又は貧酸素化の条件下の酸素の反応的な種類の生産を与える。

10

【 0 0 3 9 】

そのような要求は特に重要で、それが特に嫌気性の微生物又は腫瘍細胞を治療することを可能にするので、貧酸素環境によって特徴づけられることはよく知られている。

【 0 0 4 0 】

特に、本化合物は、酵母、真菌及びマイコプラズマ、グラム陽性菌とグラム陰性菌のような微生物に非常に高効率を有し、また哺乳類の宿主細胞と比較して特に微生物に集中することに大きな能力を示す。

【 0 0 4 1 】

本発明は、更に上述された正確な目標に誘導することができる生物有機化学のキャリアーで限定した位置で結合した式 (I) 化合物を含む。

20

【 0 0 4 2 】

発明によればキャリアーは、広く知られた特効薬の結合力のある容量、例えば、目的目標とするために通常使用されるアミノ酸 (好ましくは塩基性アミノ酸)、ポリペプチド (好ましくは塩基性アミノ酸から成る)、タンパク質及び多糖類が有する分子中から通常選ばれる。

【 0 0 4 3 】

結合力のあるポルフィリン/キャリアーが、例えば対応するアミノ基又はカルボキシル群の間に生じるかもしれないし、又はポルフィリンの半分以上の又はキャリアー分子上の他の特定の官能基を含んで生じるかもしれない。

【 0 0 4 4 】

30

チオール、マレイミド誘導体、 α -臭素のエステル及びアミドのような官能基、ジアゾニウム塩及びアジド誘導体は、選択されたキャリアー自体及びその安定性に依存するポルフィリン又はキャリアーの両方を予め官能基化させるための既知の方法によって導入することができる。

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物は、適切な試薬から開始する有機化学の中で既知の方法によって調製することができる。例えば、式 (I) の化合物が $R = R_2 = R_3$ が所望される場合、それらは次のものから成る群から選ばれたプロセスによって調製することができる：

- アミノ基を有する適切な試薬により予め官能基化させ、それに続くポルフィリン環の合成、アンモニア基又はアミノ基による修飾、及びもし金属複合物が要求される場合、金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応、を含む方法；

40

- ポルフィリン環の化成に伴う合成、それに続くアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化、及び金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応、を含む方法；及び

- 適切なジピリルメタン誘導体によるポルフィリン環の合成、それに続くアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化、及び金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応、を含む方法。

【 0 0 4 6 】

式 (I) の化合物が $R = R_2$ 及び $R_1 = R_3$ が所望される場合、それらは例えば、ジピリルメタンによるポルフィリン環の合成、それに続く脂肪族又は芳香族のアミノ基又はア

50

ンモニア基を有するポルフィリンの官能基化、及びもし金属複合物が要求される場合に金属陽イオンを含むことが可能な錯形成反応、の合成を含む方法によって調製することができる。

【0047】

上記のいくつかの例は、前記方法が次スキームで例証される。

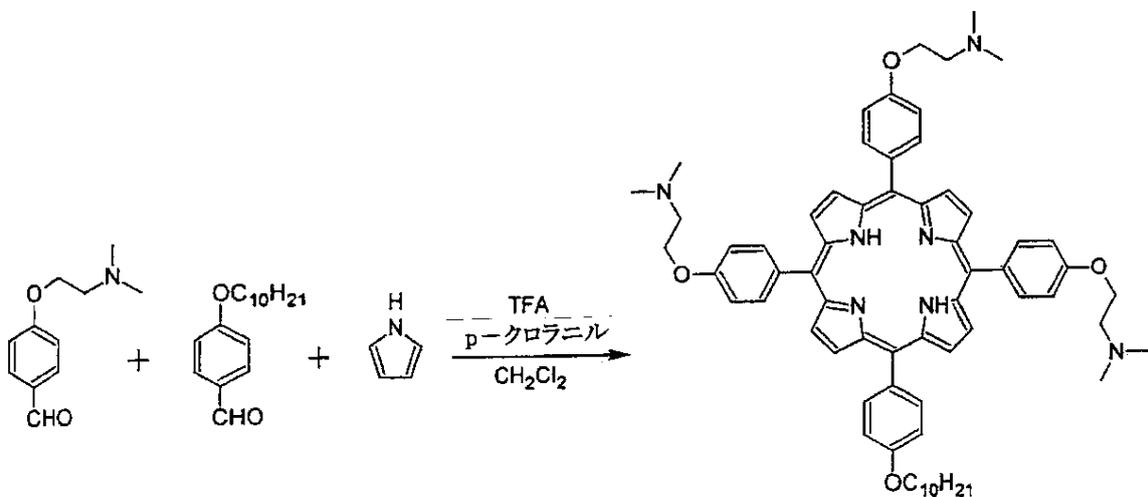
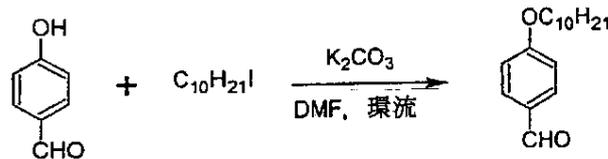
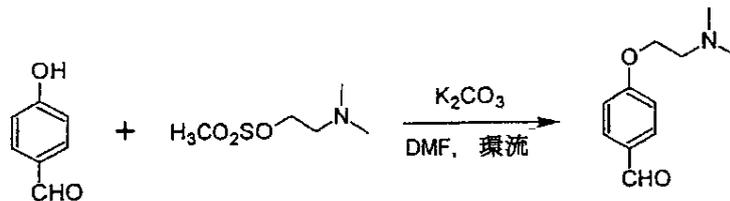
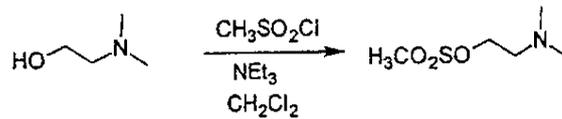
【0048】

スキーム1：式(I)で $R = R_2 = R_3$ の化合物の合成

スキーム1A：アミノ基を有する適切な試薬（ポルフィリン環を成形するためにそのように選択された）により予め官能基化させ、それに続くポルフィリン環の合成、及びアンモニア基又はアミノ基による修飾

【0049】

【化14】



【0050】

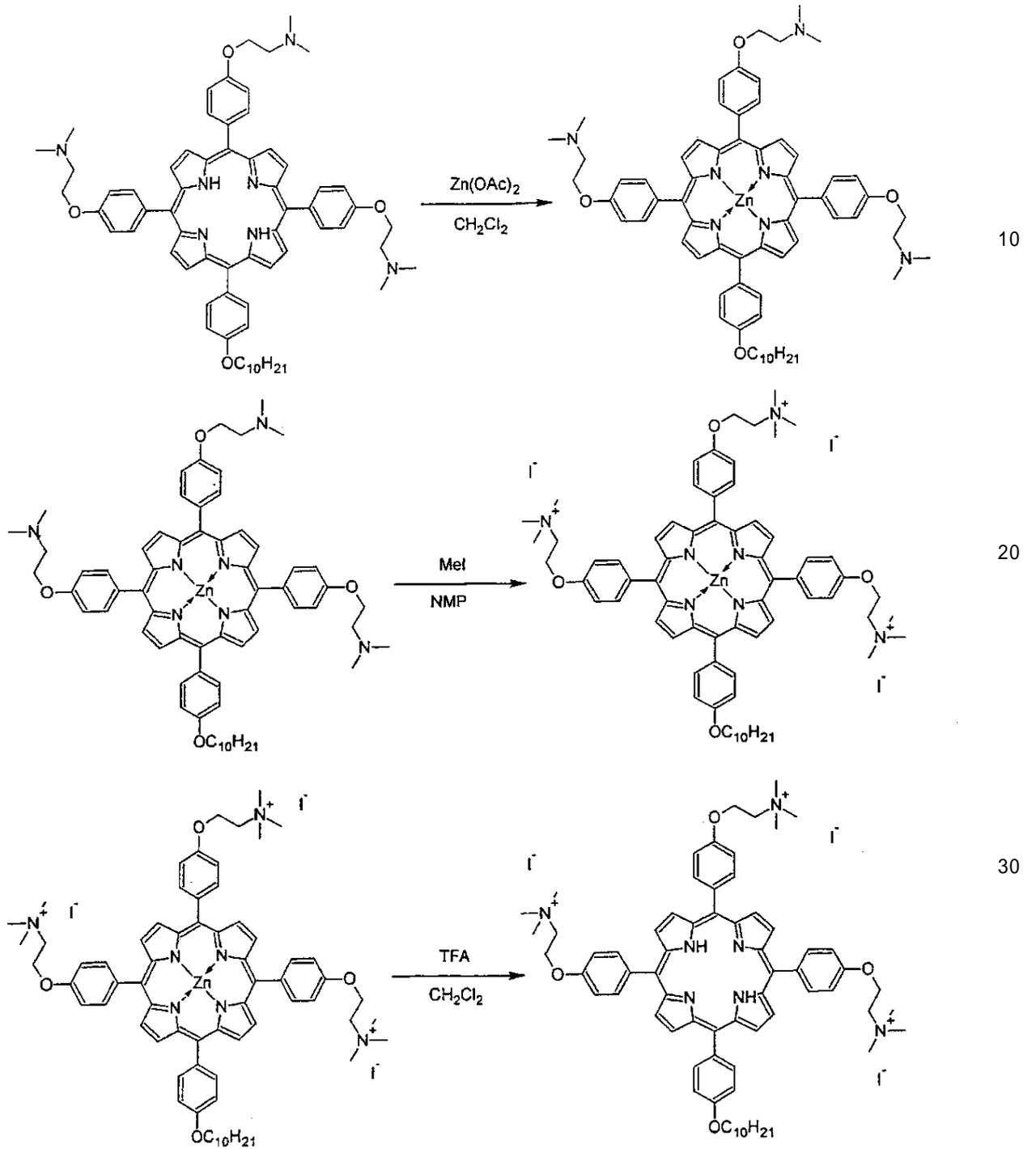
10

20

30

40

【化15】



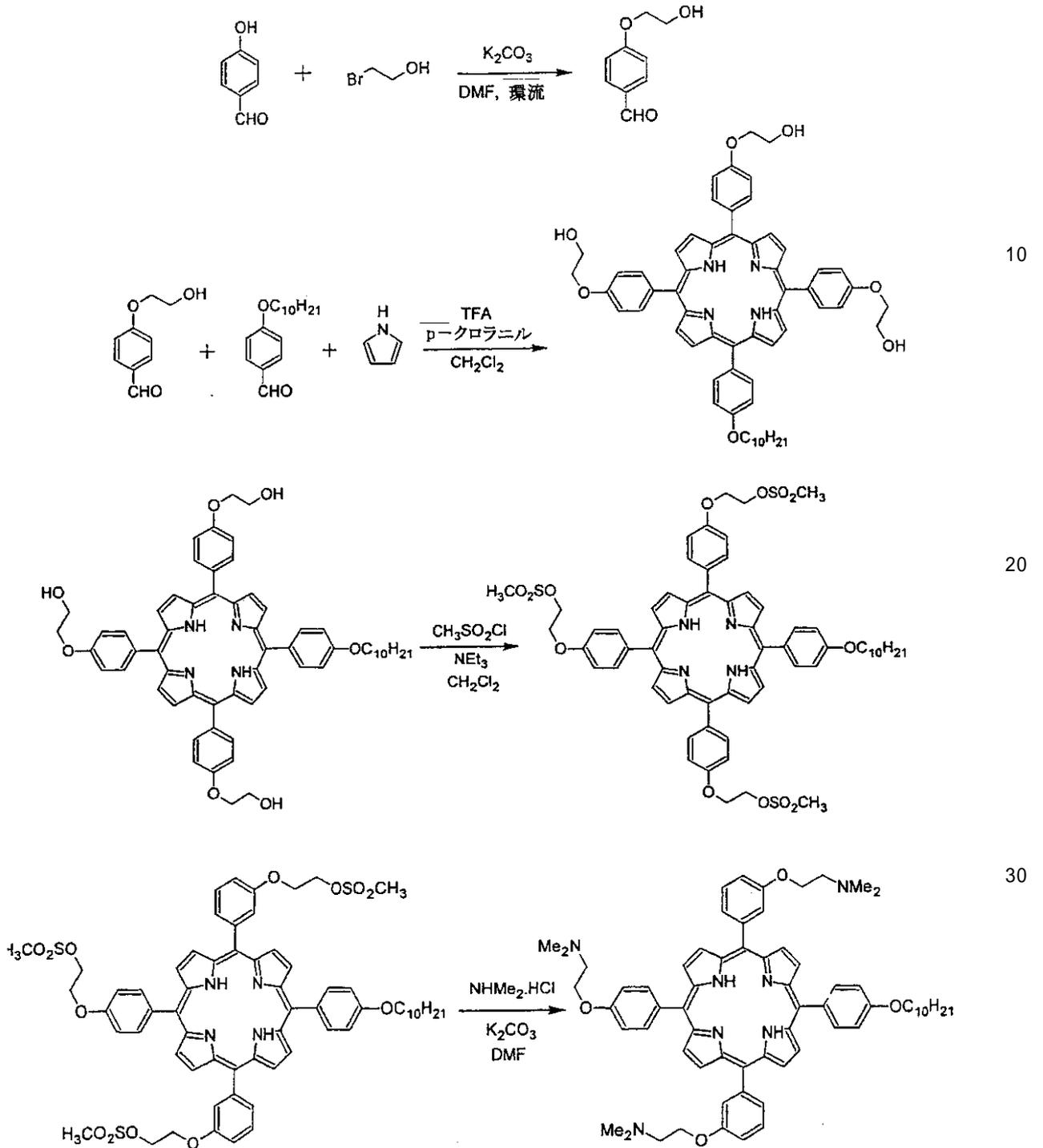
【0051】

スキーム1B：ポルフィリン環の化成に伴う合成、それに続くアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化

【0052】

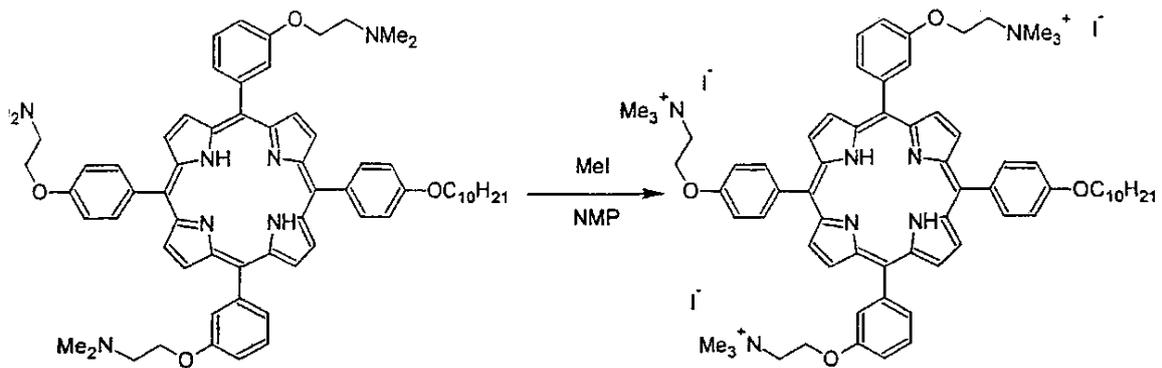
40

【化16】



【0053】

【化17】



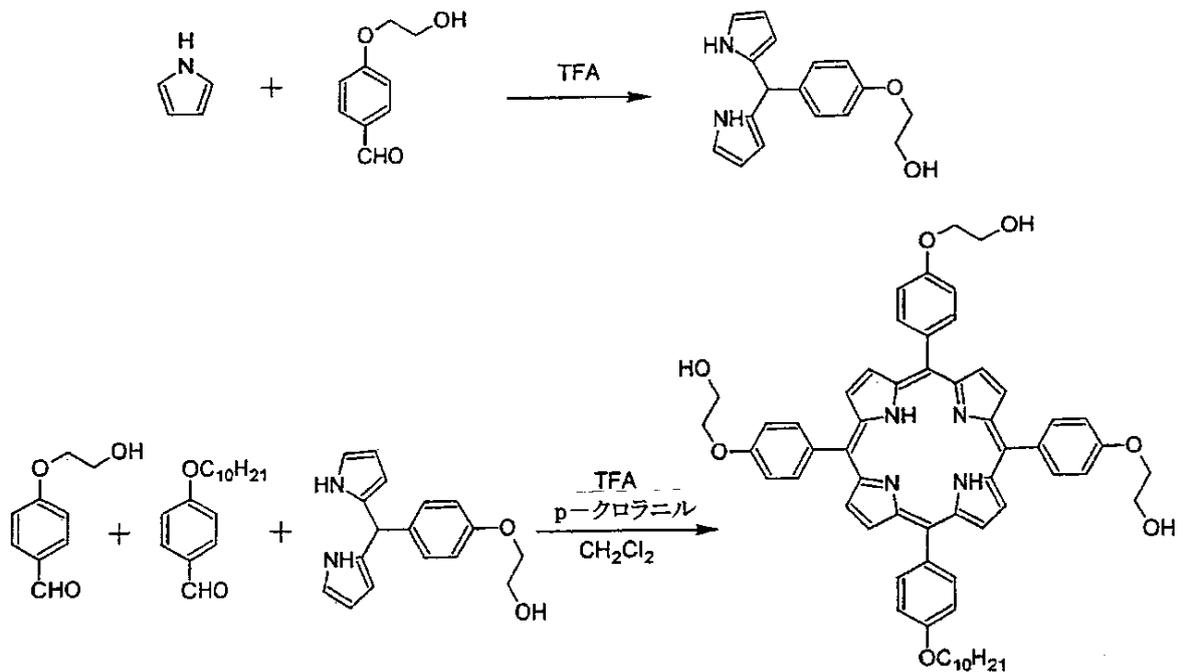
10

【0054】

スキーム1C：適切なジピリルメタン誘導体によるポルフィリン環の合成、それに続くアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化

【0055】

【化18】



20

30

【0056】

そのように得られたポルフィリン誘導体は、例えば上記のスキーム1Bの最後の3ステップによって式(I)の本化合物を得るために更に処理することができる。

【0057】

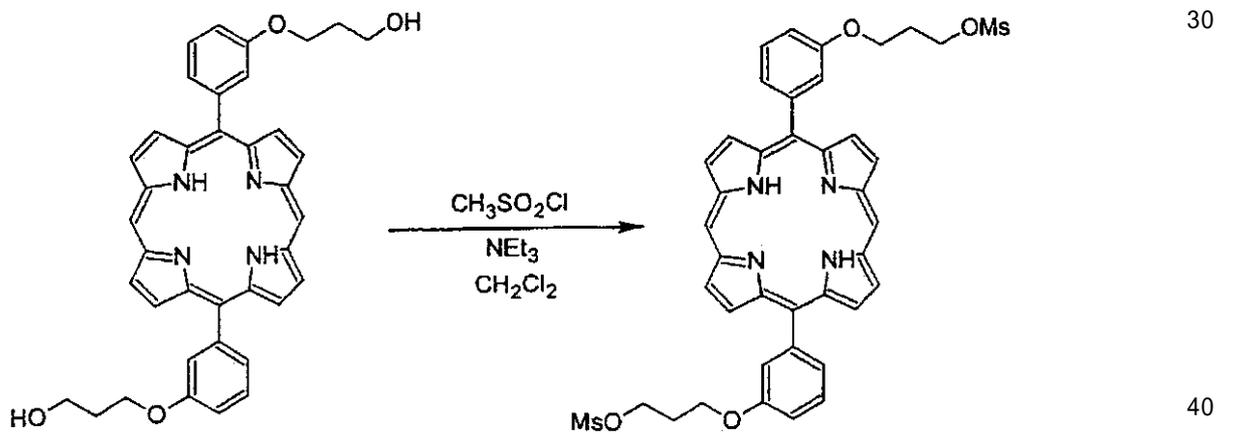
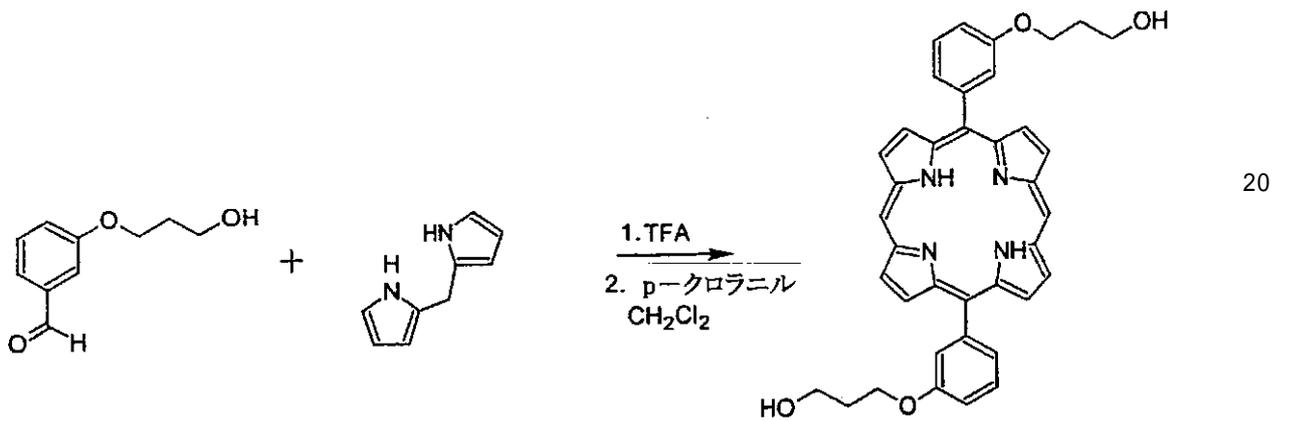
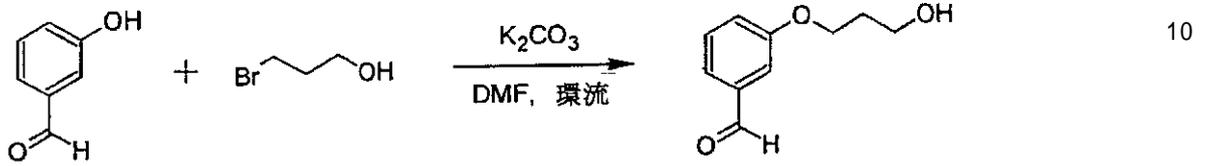
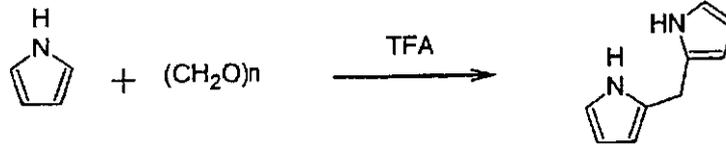
スキーム2：R = R₂ 及び R₁ = R₃ の化合物の合成

スキーム2A：ジピリルメタンによるポルフィリン環の合成、それに続く脂肪族のアミノ基又はアンモニア基を有するポルフィリンの官能基化

【0058】

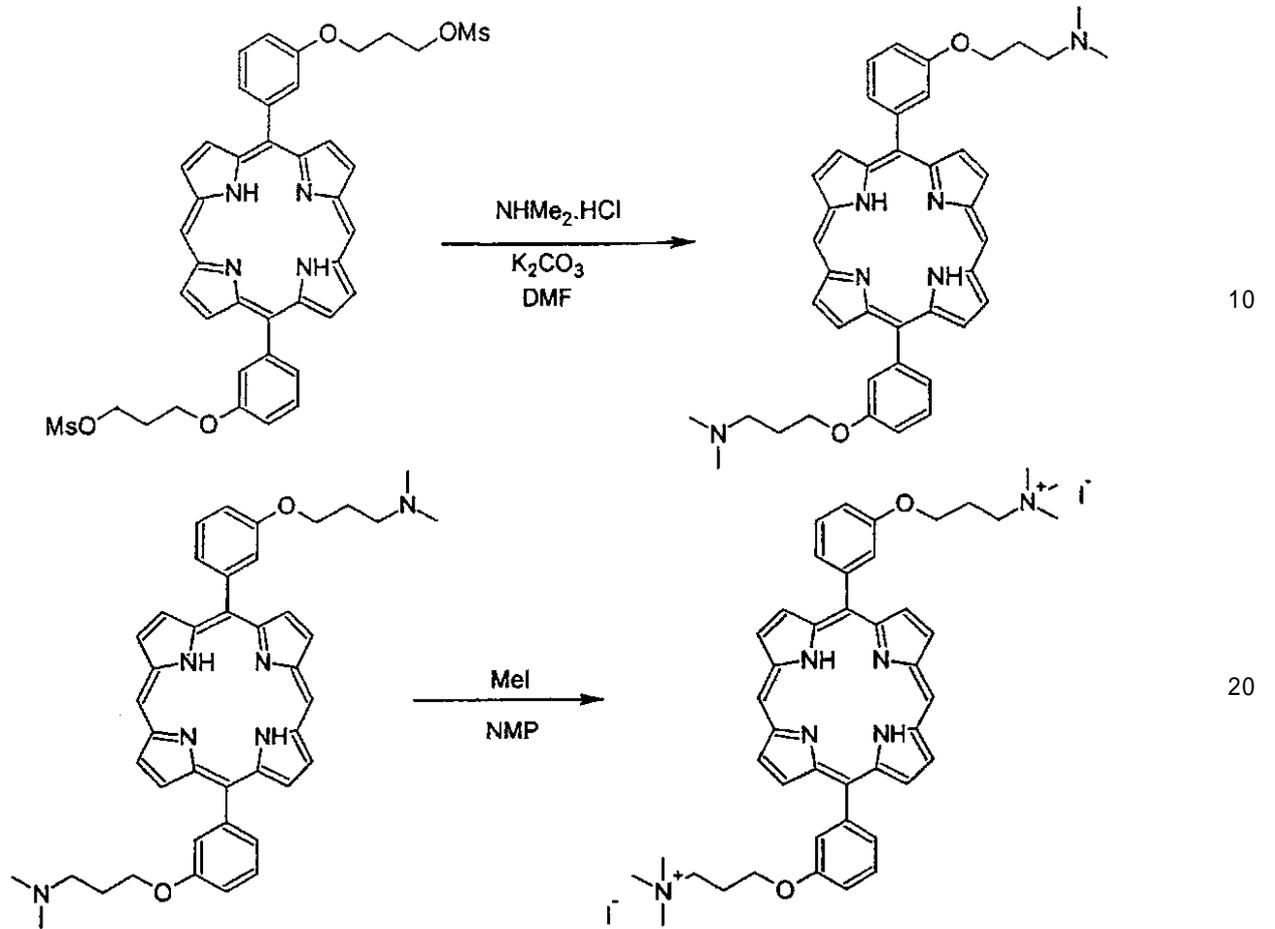
40

【化19】



【0059】

【化20】

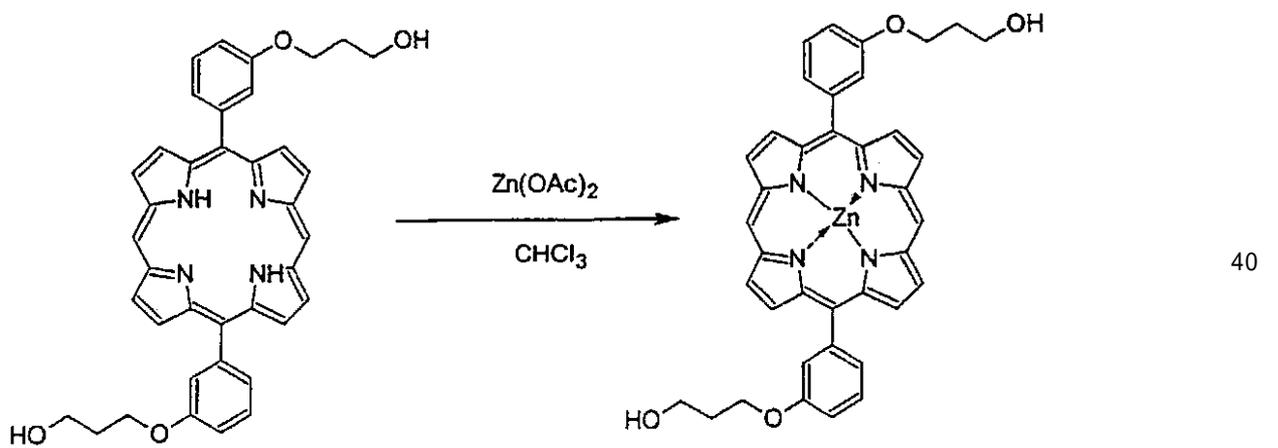


【0060】

スキーム2B：脂肪族のヒドロキシ基を生み出す対応するポルフィリンから開始する脂肪族アミノ/アンモニア基を生み出すZn(II)-ポルフィリン酸の調製

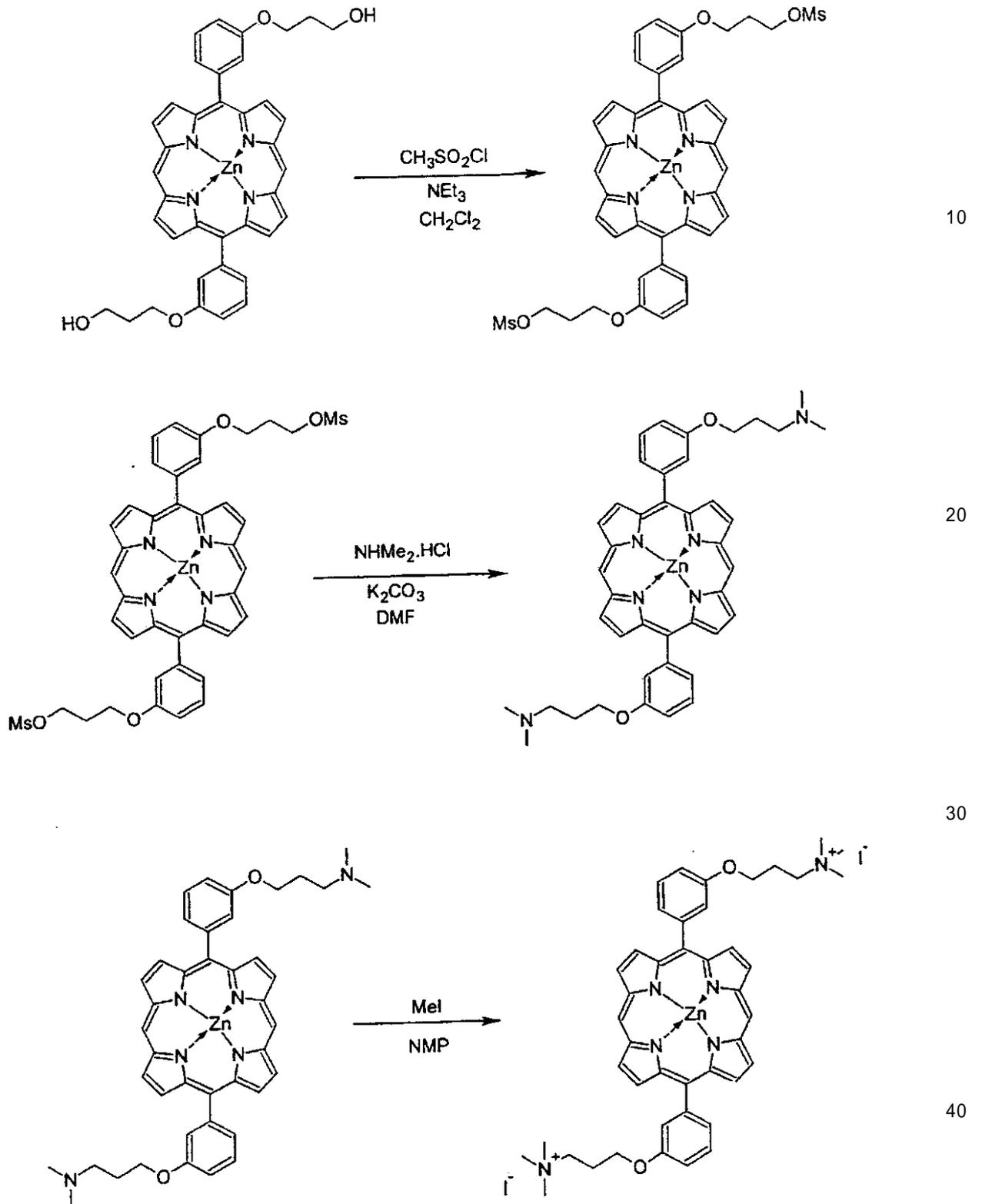
【0061】

【化21】



【0062】

【化 2 2】

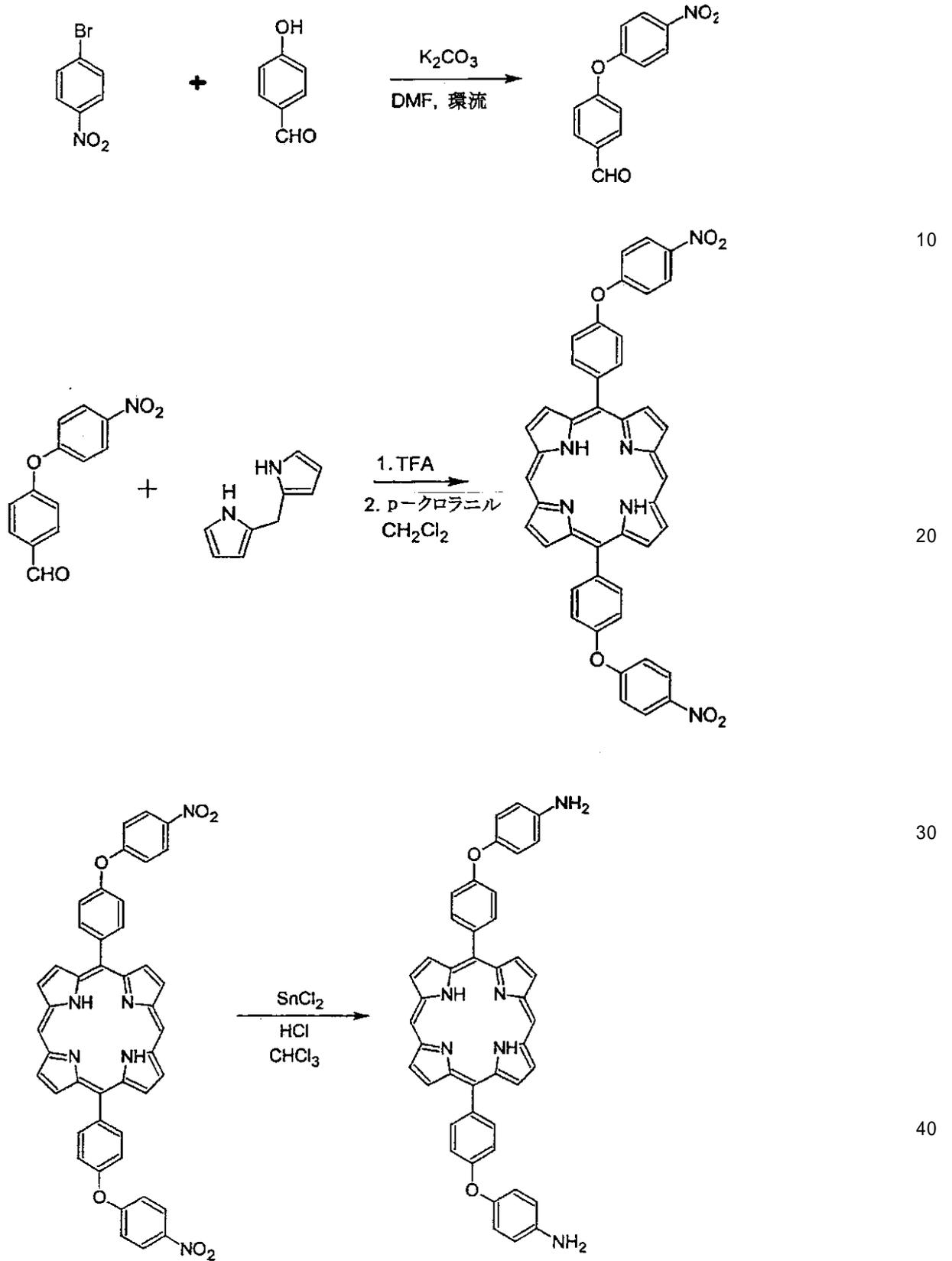


【 0 0 6 3】

スキーム 2 C : 芳香族アミノ / アンモニア基を生み出すポルフィリンの調製

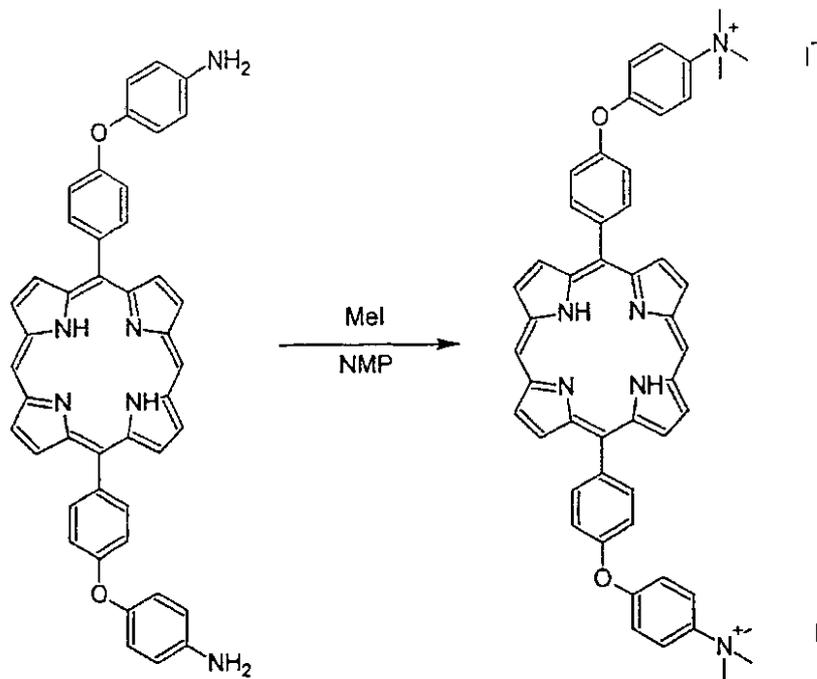
【 0 0 6 4】

【化 2 3】



【 0 0 6 5 】

【化24】



10

20

【0066】

有機化学中の有名な方法による適切な金属陽イオンを備えた処理によって、本ポルフィリンは対応する金属複合物の中で変換することができる。ポルフィリン環の中への金属陽イオンの導入は、本アミノ基又はアンモニウム基を有するポルフィリン環の官能基化の前又は後に達成されるであろう。

【0067】

調製された第四アンモニウムポルフィリンヨウ化物誘導体は全て、生物学目的のために対応する塩化物又は他をより受容可能な塩類を容易に変換することができる。

【0068】

本発明の化合物は、上述された方法によって調製され、分光器 (^1H -NMR、 ^{13}C -NMR)、分光測光法 (UV-VIS) 及び分光計 (EI、ESI又はDCI-MS) 分析技術で識別され特徴をなされた。

30

【実施例】

【0069】

次の例は、発明の実例を制限しないで提供するために挙げられる。

【0070】

(実施例1)

予め官能基化させる合成による5,10,15-トリス-[4-(2-N,N,N-トリメチルアンモニウムエトキシ)フェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物の合成

40

ステップa) N,N-ジメチル-2-メチルスルホニルメチルアミンの合成

窒素雰囲気下、0°Cで維持された無水 CH_2Cl_2 中のN,N-ジメチルエタノールアミン(890mg、10mmol)及びトリエチルアミン(1520mg、15mmol)の溶液にメタンスルホニル塩化物(1220mg、11mmol)が添加された。混合物は0°Cで1時間攪拌を維持し、そして次に、蒸発によって濃縮した。残分は CH_2Cl_2 に溶解され、 Na_2CO_3 飽和溶液及び脱イオン水で洗浄された。有機相は Na_2SO_4 下で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。次のステップb)に使用される生成物は、精製なしで得られた(1330mg、収率80%)。

【0071】

50

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz , DMSO - d^6) : 3 . 5 1 (2 H , t , $J = 5 . 8$ Hz) , 3 . 0 3 (6 H , s) , 3 . 0 0 (2 H , t , $J = 5 . 8$ Hz) , 2 . 7 1 (6 H , s) .

EI - MS : 167 . 23 Th [C₅ H₁₃ N O₃ S]⁺
【 0072 】

ステップ b) 4 - (N , N - ジメチルアミノエトキシ) ベンズアルデヒドの合成

無水DMF中の4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (500 mg , 4 mmol) 及び K₂CO₃ (662 mg , 4 . 8 mmol) の溶液に、N , N - ジメチル - 2 - メチルスルホニルメチルアミン (775 mg , 4 . 4 mmol) が添加された。反応混合物は、熱還流され、磁石攪拌下で4時間、次に、固形物が濾過によって分離された懸濁液を得るために水中に注がれた。未精製の生成物は、タイトルの純粋な生成物を379 mg 与えるためにシリカゲル (酢酸エチル) でクロマトグラフィーによって精製された (収率 49%) 。

【 0073 】

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz , DMSO - d^6) : 9 . 8 6 (1 H , s) , 8 . 7 8 (2 H , d , $J = 8 . 8$ Hz) , 6 . 9 8 (2 H , d , $J = 8 . 8$ Hz) , 3 . 2 8 (2 H , t , 5 . 5 Hz) , 2 . 9 7 (2 H , t , $J = 5 . 5$ Hz) , 2 . 7 1 (6 H , s) .

EI - MS : 193 . 25 Th [C₁₁ H₁₅ N O₂]⁺
【 0074 】

ステップ c) 4 - デジロキシベンズアルデヒドの合成

無水DMF (13 ml) 中の4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (732 mg , 6 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、K₂CO₃ (1658 mg , 12 mmol) が、10分後に、ヨードデカン (1785 mg , 7 . 2 mmol) が添加された。混合物は3時間熱還流され、その後水が加えられ、そして生成物はCH₂Cl₂で抽出された。有機質層は、水及びNaCl飽和溶液で洗浄され、Na₂SO₄で乾燥された。溶剤の蒸発後に、未精製の生成物はシリカゲル (石油エーテル / 酢酸エチル 11 / 1) でクロマトグラフィーによって精製され、そしてタイトルの純粋な生成物1530 mg 得られた (収率 97%) 。

【 0075 】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO - d^6) : 9 . 8 4 , (1 H , s) , 7 . 8 2 (2 H , d , $J = 9$ Hz) , 7 . 0 9 (2 H , d , $J = 9$ Hz) , 4 . 0 6 (2 H , t , $J = 6 . 6$ Hz) , 1 . 7 1 (2 H , tt , $J = 6 . 6$ Hz , 6 . 5 Hz) , 1 . 3 0 (14 H , m) , 0 . 8 3 (3 H , t , 6 . 5 Hz) .

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz , DMSO - d^6) : 191 . 7 , 164 . 2 , 132 . 2 , 130 . 0 , 115 . 3 , 68 . 4 , 31 . 7 , 29 . 4 , 29 . 4 , 29 . 2 , 29 . 1 , 28 . 9 , 25 . 8 , 22 . 5 , 14 . 3 .

EI - MS : 262 . 3 Th [C₁₇ H₂₆ O₂]⁺
【 0076 】

ステップ d) 5 , 10 , 15 - トリス - [4 - (2 - N , N - ジメチルアンモニウムエトキシ) フェニル] - [20 - (4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリンの合成

無水CH₂Cl₂中のステップ c) から来た4 - デジロキシベンズアルデヒド (505 mg , 2 mmol) 、ステップ b) に記述されるように調製された4 - (N , N - ジメチルアミノエトキシ) ベンズアルデヒド (1160 mg , 6 mmol) 及びピロール (537 mg , 8 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (570 mg , 6 . 7 mmol) が添加され、そして混合物は20時間、常温、窒素雰囲気下で磁石攪拌下に維持された。その後、p - クロラニル (1650 mg , 6 . 7 mmol) が添加され、そして最終混合物を更に4時間攪拌させた。不純物は：Na₂CO₃飽和溶液で洗浄され、Na₂SO₄で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、C18のシリカゲル (水 / アセトニトリル 3 / 1) で逆相クロマトグラフィーによって最後に精製され、タイトル生成物を245 mg 与えた (収率 12%) 。

【0077】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.85 (8H, m)、8.11 (8H, m)、7.29 (8H, m)、4.40 (6H, t, $J = 5.6$ Hz)、4.25 (2H, t, $J = 6.3$ Hz)、2.99 (6H, t, $J = 5.6$ Hz)、2.53 (18H, s)、1.97 (2H, tt, $J = 7.2$ Hz)、1.65 - 1.32 (14H, m)、0.91 (3H, t, $J = 6.6$ Hz); -2.77 (2H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 選択されたデータ): 163.4、163.0、161.8、135.6、131.1、118.0、112.7、77、2、68.3、66.8、58.1、49.1、44.4、37.7、31.9、29.6、29.4、29.3、26.2、22.6、14.0.

ESI-MS: m/z 1032.5 Th [$\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_4$] $^+$.

【0078】

ステップ e) 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N - ジメチルアンモニウムエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛 (II) の合成

CHCl_3 中のステップ d) から来た 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N - ジメチルアンモニウムエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン (40 mg, 0.04 mmol) の溶液に、 ZnOAc_2 (3.7 mg, 0.02 mmol) が添加された。反応混合物は、30分間室温で磁石攪拌下に維持され、その後真空ろ過され、そして液相はタイトルの所望の生成物を 34.7 mg 与えるために蒸発によって濃縮された (収率 80%)。

【0079】

^1H - NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.92 - 8.77 (6H, m)、8.81 - 8.68 (2H, m)、8.23 - 8.17 (6H, m)、8.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.90 - 7.81 (6H, m)、3.66 (2H, m)、3.40 (2H, t, $J = 5.8$ Hz)、2.95 (2H, t, $J = 5.5$ Hz)、2.68 (6H, s)、2.01 - 0.80 (9H, m).

ESI-MS: m/z 1094.5 Th [$\text{C}_{66}\text{H}_{76}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$] $^+$

【0080】

ステップ f) 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N, N - トリメチルアンモニウムエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛 (II) 三ヨウ化物の合成

乾燥 NMP 中のステップ e) から来た 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N - ジメチルアンモニウムエトキシ) - フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛 (II) (20 mg, 0.02 mmol) の溶液に、ヨードメタン (0.6 mmol) が添加された。反応混合物は、8時間室温で磁石攪拌下に維持され、そして次に沈殿が現われるまでジエチルエーテルがゆっくり添加される。その懸濁液はろ過され、タイトルの純粋な生成物を 22.9 mg 与えるために、固形物は CHCl_3 / ジエチルエーテルから再結晶した (収率 75%)。

【0081】

^1H - NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.90 - 8.72 (6H, m)、8.81 - 8.65 (2H, m)、8.26 - 8.12 (6H, m)、8.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.80 - 7.74 (6H, m)、3.66 (2H, m)、4.30 (2H, t, $J = 5.6$ Hz)、2.95 (2H, t, $J = 5.5$ Hz)、3.43 (6H, s)、2.07 - 0.75 (9H, bm).

ESI-MS: m/z 379.5 Th [$\text{C}_{69}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$] $^{3+}$

【0082】

ステップ g) 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N, N - トリメチルアンモニウム

10

20

30

40

50

ウムエトキシ)フェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物の合成

ステップf)から来る5,10,15-トリス-[4-(2-N,N,N-トリメチルアンモニウムエトキシ)フェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛(II)三ヨウ化物(30mg、0.02mmol)の CHCl_3 中の溶液に、TFAが添加された。混合物は20分間室温で維持され、次に、 K_2CO_3 によってろ過され、そしてタイトルの生成物を26.3mg与えるために溶剤は蒸発により除去された(収率90%)。

【0083】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): 8.86 (8H, m)、8.49 (8H, m)、7.69 (6H, m)、7.57 (2H, m)、4.91 (6H, m)、4.35 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、4.11 (6H, m)、3.46 (27H, s)、2.00 (2H, m)、1.67 (2H, $J=6\text{Hz}$)、1.56-1.28 (12H, m)、0.92 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$)。 10

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CD_3OD , 選択されたデータ): 149.5、140.3、134.7、130.0、114.4、112.7、98.8、68.4、65.5、62.5、53.8、31.9、29.6、29.5、29.4、29.3、26.1、22.5、13.2。

ESI-MS: m/z 358.8 Th [$\text{C}_{69}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4$] $^{3+}$ 。

【0084】

(実施例2)

ポルフィリンの官能基化を有する合成による5,10,15-トリス-[4-(2-N,N,N-トリメチルアンモニウムエトキシ)フェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

ステップa) 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒドの合成

無水DMF(7ml)中の4-ヒドロキシベンズアルデヒド(366mg、3mmol)の溶液に、窒素雰囲気、 K_2CO_3 (829mg、6mmol)が、そして10分後にプロモメタン(450mg、3.6mmol)が添加された。混合物は3時間熱還流され、次に、水が添加され、そして生成物は CH_2Cl_2 で抽出された。有機質層は、水及びNaCl飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 で乾燥された。溶剤の蒸発後に、未精製の生成物は、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル 2/1)でクロマトグラフィーによって精製され;タイトルの純粋な生成物が400mg得られた(収率80%)。 30

【0085】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d^6$): 9.85 (1H, s)、7.84 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、7.12 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、4.87 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$)、4.10 (2H, dt, $J=5.1\text{Hz}$, 4.8Hz)、3.73 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, $\text{DMSO}-d^6$): 191.7、164.2、132.2、130.0、115.4、70.5、59.8。

【0086】

ステップb) 5,10,15-トリス-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

乾燥 CH_2Cl_2 中の4-デジロキシベンズアルデヒド(190mg、0.72mmol)、4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド(360mg、2.17mmol)及びピロール(241mg、3.6mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(228mg、2mmol)が添加され、そして混合物は4時間、室温、窒素雰囲気下で磁石攪拌下に維持された。その後、p-クロロニル(492mg、2mmol)が添加され、そして最終混合物は更に15時間攪拌され、次に有機相は、 Na_2CO_3 飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル(THF /石油エーテル 1/1+1%TEA、 THF +1%TEA)でク 50

ロマトグラフィーによって精製され、タイトル生成物を 75 mg 与える (収率 10%)。

【0087】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.87 (8H, m)、8.10 (8H, m)、7.27 (8H, m)、4.37 (6H, t, $J = 4.2$ Hz)、4.21 (3H, m)、4.15 (8H, m); 1.96 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz)、1.57 - 1.25 (14H, m)、0.90 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); -2.76 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 選択されたデータ): 159.0、158.4、135.6、135.1、134.3、131.0、120.0、119.6、112.7、77.2、69.4、68.3、61.6、31.9、29.6、29.6、29.5、29.4、29.3、26.2、22.6、14.1。

ESI-MS: m/z 951.2 Th [$\text{C}_{60}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_7$] $^+$ 。

【0088】

ステップ c) 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - メチルスルホニルエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

無水 CH_2Cl_2 中の 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン (70 mg, 0.073 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0 でトリエチルアミン (73 mg, 0.73 mmol) 及びメタンサルホニル塩化物 (42 mg, 0.37 mmol) が添加された。混合物は、3 時間室温で磁石攪拌下に維持され、次に NaHCO_3 飽和溶液及び水で洗浄された。有機相は、 Na_2SO_4 で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル (CH_2Cl_2 / MeOH 50 / 1) でクロマトグラフィーによって精製され、タイトル生成物を 65 mg 得た (収率 65%)。

【0089】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.87 (8H, m)、8.12 (8H, m)、7.29 (8H, m)、4.77 (6H, t, $J = 4.5$ Hz)、4.54 (6H, t, $J = 4.5$ Hz)、4.25 (2H, t, $J = 6$ Hz)、3.24 (9H, s)、1.96 (2H, tt, $J = 8$ Hz)、1.61 - 1.25 (14H, m)、0.91 (3H, t, $J = 7$ Hz); -2.77 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 選択されたデータ): 159.0、157.8、140.3、135.6、135.6、134.2、130.9、120.2、119.4、114.5、112.8、77.2、68.3、66.2、66.1、37.9、31.9、29.6、29.6、29.5、29.3、26.2、22.6、14.1。

ESI-MS: m/z 1185.1 Th [$\text{C}_{63}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_3$] $^+$ 。

【0090】

ステップ d) 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - N, N - ジメチルアミノエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

無水 DMF (5 ml) 中の 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - メチルスルホニルエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン (65 mg, 0.055 mmol) の溶液に、窒素雰囲気、 K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol) が、そして 10 分後にジメチルアミン塩酸塩 (27 mg, 0.055 mmol) が添加された。混合物は 80 で 20 時間加熱され、次に、水が添加され、そして生成物は CH_2Cl_2 で抽出された。有機質層は、水及び NaCl 飽和溶液で洗浄され、その後 Na_2SO_4 で乾燥された。蒸発後に、未精製の生成物は、シリカゲル (THF ~ THF / DMF 4 / 1) でクロマトグラフィーによって精製された。クロマトグラフィー後に、生成物は CHCl_3 / 石油エーテル 1 / 1 から再結晶し、タイトル生成物を 26 mg 得た (収率 50%)。

【0091】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.85 (8H, m)、8.11 (8H

10

20

30

40

50

、m)、7.29(8H、m)、4.40(6H、t、J=5.6Hz)、4.25(2H、t、J=6.3Hz)、2.99(6H、t、J=5.6Hz)、2.53(18H、s)、1.97(2H、tt、J=7.2Hz)、1.65-1.32(14H、m)、0.91(3H、t、J=6.6Hz); -2.77(2H、s)。

^{13}C NMR(75MHz、 CDCl_3 、選択されたデータ): 163.4、163.0、161.8、135.6、131.1、118.0、112.7、77.2、68.3、66.8、58.1、49.1、44.4、37.7、31.9、29.6、29.4、29.3、26.2、22.6、14.0。

UV-VIS(DMF): m_{ax} 651、555、518、430、408、264、245、235。

ESI-MS: m/z 1032.5 Th[$\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_4$] $^+$ 。

【0092】

ステップe) 5, 10, 15-トリス-[4-(2-N,N,N-トリメチルアンモニウム)エトキシフェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物の合成

乾燥NMP(5ml)中の5, 10, 15-トリス-[4-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-20-[(4-デジロキシ)フェニル]ポルフィリン(15mg、0.015mmol)の溶液に、ヨードメタン(100mg、0.6mmol)が添加された。反応混合物は、20時間、室温で磁石攪拌下に維持され、その後沈殿が現われるまでジエチルエーテルがゆっくり添加された。その懸濁液はろ過され、そして固形物はMeOH/ジエチルエーテルから結晶化し、タイトルの純粋な生成物を20mg与える(収率94%)。

【0093】

^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 8.16(6H、m)、8.08(2H、m)、7.45(6H、m)、7.35(2H、m)、4.76(6H、m)、4.25(2H、t、J=6Hz)、3.97(6H、m)、3.32(27H、s)、1.88(2H、m)、1.56-1.28(14H、m) 0.86(3H、t、J=6.3Hz); -2.91(2H、s)。

^{13}C NMR(75MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ 、選択されたデータ): 158.0、136.1、134.9、131.9、120.1、113.9、113.7、68.3、65.0、62.55、53.9、31.9、29.6、29.5、29.4、29.3、26.2、22.7、14.5。

UV-VIS(DMF): m_{ax} 650、554、517、431、400、254、245、234。

ESI-MS: m/z 358.8 Th[$\text{C}_{69}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4$] $^{3+}$ 。

【0094】

ステップb1) 2-[4-(ジ-1H-ピロール-2-ルメチル)フェノキシ]エタノールの合成

ピロール(12.5ml、180mmol)中の4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド(664mg、4mmol)の溶液に、TFA(114mg、1mmol)が添加された。反応混合物は、1時間、室温で磁石攪拌下に維持され、その後酢酸エチル(200ml)が添加され、そして溶液は NaHCO_3 飽和溶液で洗浄され、次に有機相は Na_2SO_4 で乾燥された。蒸発後に、未精製の生成物は、クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル 1/1)によって精製された。タイトル生成物を811mg得た(収率72%)。

【0095】

^1H NMR(300MHz、 CDCl_3): 7.94(2H、bs)、7.13(2H、m)、6.87(2H、m)、6.69(2H、m)、6.15(2H、m)、5.91(2H、m)、5.91(1H、s)、4.07(2H、dt、J=9、4.5Hz)、3.95(2H、dt、J=9、7.5Hz)。

10

20

30

40

50

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 選択されたデータ): 157.6、134.7、132.7、129.5、117.1、114.6、108.4、107.0、69.1、61.4、43.1.

【0096】

ステップc1) 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

乾燥した CH_2Cl_2 中の2 - [4 - (ジ - 1H - ピロール - 2 - ルメチル)フェノキシエタノール (620 mg, 2.2 mmol)、4 - デジロキシベンズアルデヒド (262 mg, 1 mmol) 及び4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド (166 mg, 1.4 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (114 mg, 1 mmol) が添加され、そして混合物は、4時間、室温、窒素雰囲気下で磁石攪拌下に維持された。その後、p - クロロニル (492 mg, 2 mmol) が添加され、最終混合物は更に15時間攪拌され、次に有機相は、 Na_2CO_3 飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された；未精製の生成物は、シリカゲル (THF / 石油エーテル 1 / 1 + 1% TEA, THFへ + 1% TEA) でクロマトグラフィーによって精製され、タイトル生成物を35 mg与える (収率3.7%)。

10

【0097】

実施例1又は2に記述された方法によれば、次のポルフィリンが調製される。

【0098】

(実施例3)

5, 10, 15 - トリス - {[4 - (N - エチルピペリジン - 4 - ル)オキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン

ESI - MS: m/z 1110.5 Th [$\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_4$] $^+$

20

【0099】

(実施例4)

5, 10, 15 - トリス - {[4 - (N, N - ジエチルピペリジン - 4 - イウム)オキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS: m/z 385.2 Th [$\text{C}_{75}\text{H}_{92}\text{N}_7\text{O}_4$] $^{3+}$

【0100】

(実施例5)

5, 10, 15 - トリス - [3 - (2 - モルホリン - 4 - ルエトキシ)フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン

ESI - MS: m/z 1158.8 Th [$\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_7$] $^+$

30

【0101】

(実施例6)

5, 10, 15 - トリス - {[3 - (2 - メチルモルホリン - 4 - イウム)エトキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS: m/z 400.9 Th [$\text{C}_{75}\text{H}_{92}\text{N}_7\text{O}_7$] $^{3+}$

【0102】

(実施例7)

5, 10, 15 - トリス - {4 - [4 - (N, N - ジメチルアミノ)フェノキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン

ESI - MS: m/z 1176.6 Th [$\text{C}_{78}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_4$] $^+$

40

【0103】

(実施例8)

5, 10, 15 - トリス - {4 - [4 - (N, N, N - トリメチルアンモニウム)フェノキシ]フェニル} - 20 - [(4 - デジロキシ)フェニル]ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS: m/z 406.8 Th [$\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4$] $^{3+}$

【0104】

(実施例9)

50

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [3 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] チオフェニル } - 20 - [(3 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン

ESI - MS : m / z 1239 . 7 Th [C ₇₉ H ₈₀ N ₇ O S ₃] ⁺

【 0105 】

(実施例 10)

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [3 - (N , N , N - トリメチルアンモニウム) フェニル] チオフェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS : m / z 427 . 7 Th [C ₈₂ H ₈₈ N ₇ O S ₃] ³⁺

【 0106 】

10

(実施例 11)

5, 10, 15 - トリス - { 3 - [3 - (N , N - ジメチルアミノプロポキシ) フェニル] - 20 - [(3 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン

ESI - MS : m / z 1088 . 6 Th [C ₇₀ H ₈₆ N ₇ O ₄] ⁺

【 0107 】

(実施例 12)

5, 10, 15 - トリス - { 3 - [3 - (N , N , N - トリメチルアンモニウムプロポキシ) フェニル] - 20 - [(3 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS : m / z 377 . 7 Th [C ₇₃ H ₉₄ N ₇ O ₄] ³⁺

【 0108 】

20

(実施例 13)

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N , N - ジメチルアミノ) プロキシ] フェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン

ESI - MS : m / z 1131 . 6 Th [C ₇₃ H ₉₂ N ₇ O ₄] ⁺

【 0109 】

(実施例 14)

5, 10, 15 - トリス - { 4 - [4 - (N , N , N - トリメチルアンモニウム) プロキシ] フェニル } - 20 - [(4 - アンデジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS : m / z 379 . 7 Th [C ₇₆ H ₁₀₀ N ₇ O ₄] ³⁺

【 0110 】

30

(実施例 15)

5 - { 4 - { 2 , 4 , 6 - トリス - [(ジメチルアミノ) メチル] フェノキシ } フェニル } - 10 , 15 , 20 - トリス - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン

ESI - MS : m / z 1346 . 9 Th [C ₈₉ H ₁₁₆ N ₇ O ₄] ⁺

【 0111 】

(実施例 16)

5 - { 4 - { 2 , 4 , 6 - トリス - [(トリメチルアンモニウム) メチル] フェノキシ } フェニル } - 10 , 15 , 20 - トリス - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物

ESI - MS : m / z 463 . 6 Th [C ₉₂ H ₁₂₄ N ₇ O ₄] ³⁺

【 0112 】

40

(実施例 17)

5 - { 3 - { 2 - [(ジメチルアミノ)] - 1 - { [(ジメチルアミノ) メチル] エトキシ } フェニル } - 10 , 15 , 20 - トリス - [(3 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン

ESI - MS : m / z 1227 . 8 Th [C ₈₁ H ₁₀₇ N ₆ O ₄] ⁺

【 0113 】

(実施例 18)

5 - { 3 - { 2 - [(トリメチルアンモニウム)] - 1 - { [(トリメチルアンモニウム) メチル] エトキシ } フェニル } - 10 , 15 , 20 - トリス - [(3 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン二ヨウ化物

50

- ESI-MS: m/z 628.4 Th [C₈₃H₁₁₂N₆O₄]²⁺
 【0114】
 (実施例19)
 5, 10, 15 - トリス - { 4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル } - 20
 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン
 ESI-MS: m/z 1172.7 Th [C₇₆H₉₈N₇O₄]⁺
 【0115】
 (実施例20)
 5, 10, 15 - トリス - { 4 - [3 - [(トリメチルアンモニウム)]プロポキシ]フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物 10
 ESI-MS: m/z 419.6 Th [C₈₂H₁₁₂N₇O₄]³⁺
 【0116】
 (実施例21)
 5, 10, 15 - トリス - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン
 ESI-MS: m/z 962.5 Th [C₆₁H₆₈N₇O₄]⁺
 【0117】
 (実施例22)
 5, 10, 15 - トリス - { [4 - (2 - トリメチルアンモニウム) エトキシ] フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物 20
 ESI-MS: m/z 363.5 Th [C₇₀H₈₈N₇O₄]³⁺
 【0118】
 (実施例23)
 5, 10, 15 - トリス - { { [4 - (2 - N, N, N - トリメチルアンモニウム) フェノキシ] カルボニル } フェニル } - 20 - [(4 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン三ヨウ化物
 ESI-MS: m/z 434.6 Th [C₈₄H₈₆N₇O₇]³⁺
 【0119】
 (実施例24)
 5 - { 4 - { { 2 - (トリメチルアンモニウム) - 1 - [(トリメチルアンモニウム) メチル] エトキシ } カルボニル } フェニル } - 10, 15, 20 - トリス - [(3 - デジロキシ) フェニル] ポルフィリン二ヨウ化物 30
 ESI-MS: m/z 1270.8 Th [C₈₃H₁₁₀N₆O₅]⁺
 【0120】
 (実施例25)
 5, 15 - ビス - [3 - (3 - N, N, N - トリメチルアンモニウムプロポキシ) フェニル] ポルフィリン二ヨウ化物の合成
 ステップ a) 2 - (1 H - ピロール - 2 - ルメチル) - 1 H - ピロール (ジピロメタン) の合成
 ピロール (50 ml, 720 mmol) 中の p - ホルムアルデヒド (1100 mg, 35 mmol) の溶液に、50 で、TFA (416 mg, 3.5 mmol) が添加された。反応混合物は、30分間、室温で、磁石攪拌下に維持され、その後酢酸エチルが添加され、そして溶液はNaHCO₃飽和溶液で洗浄され、次に有機相はNa₂SO₄で乾燥された。蒸発後に、未精製の生成物は、シリカゲル (石油エーテル / 酢酸エチル 4 / 1 + 1% のTEA) でクロマトグラフィーによって精製された。1950 mgの生成物が得られた (収率38%) 。 40
 【0121】
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d⁶) : 6.55 (2 H, m), 5.85 (2 H, m), 5.71 (2 H, m), 3.78 (2 H, s) .
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 129.0, 117.3, 108.3, 50

106.4、26.2.

【0122】

ステップb) 3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンズアルデヒドの合成

無水DMF (7 ml) 中の3 - ヒドロキシベンズアルデヒド (366 mg、3 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、 K_2CO_3 (829 mg、6 mmol) が、そして10分後に3 - プロモ - 1 - プロパノール (500 mg、3.6 mmol) が添加された。混合物は、2時間熱還流され、次に水が添加され、そして生成物は CH_2Cl_2 で抽出された。有機質層は、水及びNaCl飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 で乾燥された。溶剤の蒸発後に、未精製の生成物は、シリカゲル (石油エーテル / 酢酸エチル 2 / 1) でクロマトグラフィーによって精製された; タイトル生成物を520 mg得た (収率95%)。

10

【0123】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.95 (1H, s)、7.43 (2H, m)、7.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)、7.17 (1H, m)、4.17 (2H, t, $J = 6$ Hz)、3.86 (2H, t, $J = 6$ Hz)、2.06 (2H, tt, $J = 6$ Hz、6 Hz)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 192.1、159.3、137.7、130.1、123.6、121.8、112.8、65.7、60.0、31.8。

【0124】

ステップc) 5, 15 - ビス - [3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ポルフィリンの合成

20

乾燥 CH_2Cl_2 (160 ml) 中の2 - (1H - ピロール - 2 - ルメチル) - 1H - ピロール (236 mg、1.6 mmol) 及び3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ベンズアルデヒド (305 mg、1.6 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (114 mg、1 mmol) が添加され、そして混合物は4時間、室温、窒素雰囲気下で磁石攪拌下に維持された。その後p - クロラニル (492 mg、2 mmol) が添加され、そして最終混合物は更に5時間攪拌され、次に有機相は、 Na_2CO_3 飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 下で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル ($CHCl_3$ / MeOH 97 / 3) でクロマトグラフィーによって精製され、タイトル生成物を100 mg与える (収率20%)。

【0125】

30

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 10.32 (2H, s)、9.39 (4H, d, $J = 4.2$ Hz)、9.12 (4H, d, $J = 4.2$ Hz)、7.85 (4H, m)、7.69 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz、7.5 Hz)、7.36 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz、2.0 Hz)、4.36 (4H, t, $J = 6.0$ Hz)、3.96 (4H, t, $J = 6.0$ Hz)、2.16 (4H, tt, $J = 6.0$ Hz、6.0 Hz)、-3.15 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 157.3、146.9、145.2、142.7、131.6、131.0、128.0、127.8、121.2、118.7、114.0、105.2、65.9、60.5、32.0。

【0126】

40

ステップd) 5, 15 - ビス - [3 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] ポルフィリンの合成

無水 CH_2Cl_2 中の5, 15 - ビス - [3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ポルフィリン (30 mg、0.049 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0 で、トリエチルアミン (29 mg、0.29 mmol) 及びメタンサルホニルクロライド (17 mg、0.15 mmol) が添加された。混合物は、3時間、0 で磁石攪拌下に維持され、次に、 $NaHCO_3$ 飽和溶液及び水で洗浄され。有機相は、 Na_2SO_4 下で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル ($CHCl_3$) でクロマトグラフィーによって精製され、純粋なタイトル生成物を17 mg得る (収率45%)。

50

【0127】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 10.33 (2H, s)、9.40 (4H, d, $J = 4.8$ Hz)、9.12 (4H, d, $J = 4.8$ Hz)、7.90 (2H, d, $J = 7.5$ Hz)、7.82 (2H, s)、7.70 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz、7.5 Hz)、7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)、4.54 (4H, t, $J = 6.3$ Hz)、4.32 (4H, t, $J = 5.7$ Hz)、3.02 (6H, s)、2.34 (4H, tt, $J = 6.3$ Hz、5.7 Hz)、-3.14 (2H, bs)。

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 157.8、147.0、145.5、142.5、133.3、131.5、128.9、128.4、121.7、119.0、115.0、106.4、98.8、68.1、64.6、37.2、29.3

10

ESI-MS: m/z 767.5 Th ($\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$)⁺

【0128】

ステップ e) 5, 15-ビス-[3-(3-N, N-ジメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

無水DMF (2 ml) 中の5, 15-ビス-[3-(3-メチルスルホニルプロポキシ)フェニル]ポルフィリン (15 mg, 0.019 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、 K_2CO_3 (14 mg, 0.11 mmol) が、そして10分後にジメチルアミン塩酸塩 (8 mg, 0.11 mmol) が添加された。混合物は、15時間、80 で加熱され、その後水が添加され、そして生成物は CH_2Cl_2 で抽出された。有機質層は、水及びNaCl飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 で乾燥された。蒸発後に、未精製の生成物は、フラッシュ・クロマトグラフィー (THF ~ THF / DMF 9 / 1) によって精製された。クロマトグラフィーの後に、生成物は CHCl_3 / 石油エーテル 1 / 1で洗浄され、そして純粋なタイトル生成物を10 mg 得た (収率80%)。

20

【0129】

^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$): 10.83 (2H, s)、9.40 (4H, m)、8.95 (4H, m)、7.83 (4H, m)、7.74 (2H, m)、3.38 (4H, m)、3.30 (4H, m)、2.78 (12H, s)、2.19 (4H, m)。

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$, 選択されたデータ): 157.7、145.1、142.4、139.8、131.8、130.6、130.3、129.7、124.4、112.1、116.5、106.9、65.7、55.6、43.0、24.3。

30

ESI-MS: m/z 665.6 Th ($\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2$)⁺

【0130】

ステップ f) 5, 15-ビス-[3-(3-N, N, N-トリメチルアンモニウム)プロポキシフェニル]ポルフィリンニヨウ化物の合成

乾燥NMP (5 ml) 中の5, 15-ビス-[3-(3-N, N-ジメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]ポルフィリン (26 mg, 0.039 mmol) の溶液に、ヨードメタン (110 mg, 0.78 mmol) が添加された。反応混合物は、24時間、室温で磁石攪拌下に維持された。次に、沈殿が現われるまでジエチルエーテルがゆっくり添加された。その懸濁液はろ過され、そして固形物は MeOH / ジエチルエーテルから結晶化し、純粋なタイトル生成物を26 mg 与える (収率70%)。

40

【0131】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.64 (2H, s)、9.66 (4H, d, $J = 4.6$ Hz)、9.07 (4H, d, $J = 4.6$ Hz)、7.86 (4H, m)、7.80 (2H, dd, $J = 8.1$ Hz、7.0 Hz)、7.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)、4.32 (4H, t, $J = 5.7$ Hz)、3.58 (4H, m)、3.10 (18H, s)、2.29 (4H, m)、-3.29 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 選択されたデータ): 157.5、1

50

46.8、145.3、142.3、133.0、131.2、128.8、121.6、118.7、114.8、108.6、106.2、65.6、63.6、52.8、23.1.

UV-VIS(DMF): m/z 670、629、575、535、500、381、256、244.

E SI-MS: m/z 347.4 Th(C₄₄H₅₀N₆O₂)²⁺

【0132】

実施例25に記述された方法によれば、次のポルフィリンが調製される。

【0133】

(実施例26)

5,15-ビス-[4-(2-ピペリジン-1-ルエトキシ)フェニル]ポルフィリン

E SI-MS: m/z 717.4 Th(C₄₆H₄₉N₆O₂)⁺

【0134】

(実施例27)

5,15-ビス-[4-(2-N-メチルピペリジン-1-イウムトキシ)フェニル]ポルフィリンニヨウ化物

E SI-MS: m/z 373.2 Th(C₄₈H₅₄N₆O₂)²⁺

【0135】

(実施例28)

5,15-ビス-[4-[3-(N,N-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-10,20-ビス-[(3-デジロキシ)フェニル]ポルフィリン

E SI-MS: m/z 1129.7 Th(C₇₄H₉₃N₆O₄)⁺

【0136】

(実施例29)

5,15-ビス-[4-[3-(N,N,N-トリメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]-10,20-ビス-[(3-デジロキシ)フェニル]ポルフィリンニヨウ化物

E SI-MS: m/z 579.3 Th(C₇₆H₉₈N₆O₄)²⁺

【0137】

(実施例30)

5,15-ビス-{4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]フェニル}ポルフィリン

E SI-MS: m/z 669.39 Th(C₄₀H₄₁N₆S₂)⁺

【0138】

(実施例31)

5,15-ビス-{4-[2-(N,N,N-トリメチルアンモニウム)エチルチオ]フェニル}ポルフィリンニヨウ化物

E SI-MS: m/z 349.4 Th(C₄₂H₄₆N₈S₂)²⁺

【0139】

(実施例32)

5,15-ビス-{4-{2-[3-(トリメチルアンモニウム)フェノキシ]エトキシ}フェニル}ポルフィリンニヨウ化物

E SI-MS: m/z 425.2 Th(C₅₄H₅₄N₆O₄)²⁺

【0140】

(実施例33)

5,15-ビス-{4-{2-[3-(N,N,N-トリメチルアンモニウム)フェニル]-2-オキシエチル}-10,20-ビス-[(3-デジロキシ)フェニル]ポルフィリンニヨウ化物

E SI-MS: m/z 639.4 Th(C₈₆H₉₈N₆O₄)²⁺

【0141】

10

20

30

40

50

(実施例34)

5, 15 - ビス - [3 - (3 - N , N , N - トリメチルアンモニウムプロポキシ) フェニル] ポルフィリン酸二ヨウ化亜鉛 (I I) の合成

ステップ a) 5, 15 - ビス - [3 - (3 - ヒドロプロポキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (I I) の合成

CH₃Cl / THF 1 / 1 (10 ml) 中の 5, 15 - ビス - [3 - (3 - ヒドロプロポキシ) フェニル] ポルフィリン (100 mg, 0.16 mmol) の溶液に、酢酸亜鉛 (183 mg, 1 mmol) が加えられ、そして混合物は、4 時間、40 °C、窒素雰囲気下で磁石攪拌下に維持された。その後、固形物はセライトによつてろ過され、そして液相は、Na₂SO₄ で乾燥され、その後溶剤は蒸発により除去され、更なる精製がされていない次ステップ中で使用されたタイトル生成物を 110 mg 得た (収率 98%)。

10

【 0142 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 10.24 (2H, s), 9.35 (4H, d, J = 4.5 Hz), 9.08 (4H, d, J = 4.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (2H, s), 7.58 (2H, dd, J = 8.1 Hz, 7.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.96 (4H, m), 3.25 (4H, m), 1.66 (4H, m) .

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 選択されたデータ) : 156.9, 149.9, 149.7, 144.0, 132.4, 131.7, 127.9, 127.3, 121.0, 119.5, 113.7, 106.1, 65.9, 60.3, 31.7 .

20

【 0143 】

ステップ b) 5, 15 - ビス - [3 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (I I) の合成

無水CH₂Cl₂中の5, 15 - ビス - [3 - (3 - ヒドロプロポキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (100 mg, 0.14 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0 °Cで、トリエチルアミン (43 mg, 0.42 mmol) 及びメタンサルホニルクロライド (36 mg, 0.31 mmol) が添加された。混合物は、2 時間、0 °Cで磁石攪拌下に維持され、その後NaHCO₃飽和溶液及び水で洗浄された。有機相は、Na₂SO₄で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル (CHCl₃ / MeOH 99 / 1) でフラッシュ・クロマトグラフィーによつて精製され、純粋なタイトル生成物を 70 mg 得る (収率 60%)。

30

【 0144 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 10.33 (2H, s), 9.44 (4H, d, J = 4.5 Hz), 9.17 (4H, d, J = 4.5 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (2H, s), 7.69 (2H, dd, J = 8.1 Hz, 7.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.53 (4H, t, J = 6.0 Hz), 4.31 (4H, t, J = 6 Hz), 3.02 (6H, s), 2.33 (4H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz) .

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 156.9, 149.9, 149.5, 144.0, 132.5, 131.8, 128.0, 127.6, 121.0, 119.6, 113.8, 106.3, 66.8, 63.4, 37.2, 29.2 .

40

APCI - MS : m / z 829.1 Th (C₄₀H₃₉N₄O₈S₂Zn)⁺

【 0145 】

ステップ c) 5, 15 - ビス - [3 - (3 - N , N - ジメチルアミノプロポキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (I I) の合成

無水DMF (2 ml) 中の5, 15 - ビス - [3 - (3 - メチルスルホニルプロポキシ) フェニル] ポルフィリン酸亜鉛 (15 mg, 0.019 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、K₂CO₃ (14 mg, 0.11 mmol) が、そして10分後にジメチルアミン塩酸塩 (8 mg, 0.11 mmol) が添加された。その混合物は、15 時間、80 °Cで加熱され、その後水を添加し、そして生成物はCH₂Cl₂で抽出された。有機質層は、

50

水及びNaCl飽和溶液で洗浄され、次にNa₂SO₄で乾燥された。蒸発後に、未精製の生成物は、クロマトグラフィー（THF～THF/DMF 9/1）によって精製された。クロマトグラフィーの後に、生成物はCHCl₃/石油エーテルで洗浄され、そしてタイトルの純粋な生成物を10mg得た（収率80%）。

【0146】

¹H NMR (300 MHz, D₂O + HCl) : 11.16 (2H, s)、9.67 (4H, d, J = 4.5 Hz)、9.17 (4H, m)、8.05 (2H, d, J = 9.0 Hz)、7.82 (2H, dd, J = 9.0 Hz、8.4 Hz)、7.51 (2H, d、J = 8.4 Hz)、4.32 (4H, m)、3.35 (4H, t、J = 8.2 Hz) 2.82 (12H, s)、2.23 (4H, m) .

¹³C NMR (75 MHz, D₂O + HCl、選択されたデータ) : 157.8、145.5、142.8、140.1、131.9、131.0、129.6、124.8、121.5、116.5、107.1、65.8、55.7、43.0、24.3 .

UV-VIS (DMF) : m a x 544、406、310、255、244 .

APCI-MS : m/z 727.0 Th (C₄₂H₄₅N₆O₂Zn)⁺

【0147】

ステップd) 5, 15-ビス-[3-(3-N,N,N-トリメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]ポルフィリン酸二ヨウ化亜鉛(II)の合成

乾燥NMP(5ml)中の5, 15-ビス-[3-(3-N,N-ジメチルアンモニウムプロポキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛(64mg、0.088mmol)の溶液に、ヨードメタン(374mg、2.63mmol)が添加された。反応混合物は、24時間、室温で磁石攪拌下に維持され、次に、沈殿が現われるまでジエチルエーテルがゆっくり添加された。その懸濁液はろ過され、そして固形物はMeOH/ジエチルエーテルから結晶化し、純粋なタイトル生成物を70mg与える（収率80%）。

【0148】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) : 10.35 (2H, s)、9.48 (4H, d, J = 4.2 Hz)、8.98 (4H, d, J = 4.2 Hz)、7.79 (4H, m)、7.73 (2H, dd, J = 9.3 Hz、7.0 Hz)、7.42 (2H, d、J = 9.3 Hz)、4.31 (4H, t、J = 6.0 Hz)、3.57 (4H, m)、3.10 (18H, s)、2.48 (4H, m) .

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d⁶、選択されたデータ) : 157.3、149.7、149.6、132.8、132.3、128.3、121.7、119.2、114.3、106.8、65.7、63.7、52.9、23.4 .

UV-VIS (DMF) : m a x 544、408、392、312、264 .

ESI-MS : m/z 347.4 Th (C₄₄H₅₀N₆O₂Zn)²⁺

【0149】

(実施例35)

5, 15-ビス-[4-(4-N,N,N-トリメチルアンモニウムフェノキシ)フェニル]ポルフィリン二ヨウ化物の合成

ステップa) 4-(4-ニトロフェノキシ)ベンズアルデヒドの合成

無水DMF(7ml)中の4-ヒドロキシベンズアルデヒド(366mg、3mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、K₂CO₃(829mg、6mmol)が、そして10分後に4-ブロモニトロベンゼン(726mg、3.6mmol)が添加された。混合物は、3時間熱還流され、次に水が添加され、そして生成物はCH₂Cl₂で抽出された。有機質層は、水及びNaCl飽和溶液で洗浄され、そしてNa₂SO₄で乾燥された。溶剤の蒸発後に、未精製の生成物は、シリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル 5/1)でクロマトグラフィーによって精製された；純粋なタイトル生成物を605mg得た（収率82%）。

【0150】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 9.99 (1H, s)、8.27 (2H

10

20

30

40

50

、m)、7.94(2H、m)、7.20(2H、m)、7.14(2H、m)。

^{13}C NMR(75MHz、 CDCl_3): 190.7、161.5、160.6、133.2、132.3、126.3、119.9、119.0。

【0151】

ステップc) 5, 15-ビス-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

乾燥 CH_2Cl_2 (130ml)中の2-(1H-ピロール-2-ルメチル)-1H-ピロール(200mg、1.37mmol)及び4-(4-ニトロフェノキシ)ベンズアルデヒド(305mg、1.6mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(114mg、1mmol)が添加され、そして混合物は、3時間、室温、窒素雰囲気下で磁石攪拌下に維持され、その後p-クロロニル(492mg、2mmol)が添加され、そして最終混合物が更に15時間攪拌され、次に有機相は、 Na_2CO_3 飽和溶液で洗浄され、 Na_2SO_4 で乾燥され、そして溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル(CHCl_3 /石油エーテル 3/1)でクロマトグラフィーによって精製され、タイトル生成物を45mg与える(収率10%)。

10

【0152】

^1H NMR(300MHz、 CDCl_3): 10.37(2H、s)、9.45(4H、d、 $J=4.5\text{Hz}$)、9.12(4H、d、 $J=4.5\text{Hz}$)、8.41(4H、m)、8.34(4H、m)、7.54(4H、m)、7.41(4H、m)、-3.11(2H、bs)。

20

^{13}C NMR(75MHz、 CDCl_3 、選択されたデータ): 154.9、147.1、145.3、140.1、138.4、136.4、132.0、130.8、128.6、126.3、126.2、118.9、117.7、105.6。

UV-VIS(DMF): m_{ax} 629、574、535、409、395、382、305、249、233。

ESI-MS: m/z 737.3 Th($\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$)⁺

【0153】

ステップd) 5, 15-ビス-[4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]ポルフィリンの合成

CHCl_3 (10ml)中の5, 15-ビス-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]ポルフィリン(70mg、0.095mmol)の溶液に、濃縮HClを有する $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 飽和液(105mg、0.475mmol)が添加され、そして混合物は、24時間、室温で磁石攪拌下に維持され、その後冷水が添加され、その混合物は15%アンモニア溶液で中和され、そして有機相は抽出され、 Na_2SO_4 で乾燥され、その後溶剤は蒸発により除去された。未精製の生成物は、シリカゲル($\text{THF} \sim \text{THF}/\text{DMF}$ 9/1)でクロマトグラフィーによって精製され、タイトル生成物を43mg与える(収率67%)。

30

【0154】

^1H NMR(300MHz、 CDCl_3): 10.31(2H、s)、9.40(4H、d、 $J=4.8\text{Hz}$)、9.12(4H、d、 $J=4.8\text{Hz}$)、8.16(4H、m)、7.35(4H、m)、7.21(4H、m)、6.86(4H、m)、-3.10(2H、s)。

40

^{13}C NMR(75MHz、 CDCl_3 、選択されたデータ): 159.1、148.5、147.4、145.1、136.5、135.9、131.6、131.0、126.2、121.7、118.9、117.7、116.4、115.5、105.2。

UV-VIS(DMF): m_{ax} 630、576、536、501、382、265、253。

ESI-MS: m/z 677.3 Th($\text{C}_{44}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$)⁺

【0155】

50

ステップ f) 5, 15 - ビス - [4 - (4 - N, N, N - トリメチルアンモニウムフェノキシ)フェニル] ポルフィリンニヨウ化物の合成

乾燥 NMP (5 ml) 中の 5, 15 - ビス - [4 - (4 - アミノフェノキシ)フェニル] ポルフィリン (30 mg、0.042 mmol) の溶液に、ヨードメタン (150 mg、1.1 mmol) が添加された。反応混合物は、24 時間、室温で磁石攪拌下に維持され、次に、沈殿が現われるまでジエチルエーテルがゆっくり添加された。その懸濁液はろ過され、その固形物は MeOH / ジエチルエーテルから結晶化し、純粋なタイトル生成物を 35 mg 与える (収率 80%)。

【 0156 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d^6) : 10.66 (2H, s), 9.71 (4H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 9.12 (4H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 8.35 (4H, m), 8.14 (4H, m), 7.58 (8H, m), 3.68 (18H, m), -3.27 (2H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO - d^6 , 選択されたデータ) : 156.3, 147.1, 142.9, 136.8, 133.2, 131.4, 123.3, 120.0, 118.5, 115.3, 111.2, 106.4, 98.6, 57.2.

UV - VIS (DMF) : m_{ax} 577, 539, 502, 392, 265, 254, 244, 235.

E SI - MS : m/z 381.3 Th ($\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_2$) $^{2+}$

【 0157 】

実施例 35 に記述された方法によれば、次のポルフィリンが調製される。

【 0158 】

(実施例 36)

5, 15 - ビス - [3 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ)フェニル] ポルフィリン

E SI - MS : m/z 733.3 Th ($\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2$) $^{+}$

【 0159 】

(実施例 37)

5, 15 - ビス - [3 - (4 - (N, N, N - トリメチルアンモニウムフェノキシ)フェニル)ポルフィリンニヨウ化物

E SI - MS : m/z 381.2 Th ($\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_2$) $^{2+}$

【 0160 】

(実施例 38)

5, 15 - ビス - [3 - (4 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ)チオフェニル] ポルフィリン

E SI - MS : m/z 765.3 Th ($\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{S}_2$) $^{+}$

【 0161 】

(実施例 39)

5, 15 - ビス - [3 - (4 - N, N, N - トリメチルアンモニウムチオフェノキシ)フェニル] ポルフィリンニヨウ化物

E SI - MS : m/z 795.3 Th ($\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2$) $^{2+}$

【 0162 】

(実施例 40)

5, 15 - ビス - 4 - [(3 - N, N - ジメチルアミノフェノキシ)フェニル] - 10, 20 - ビス - [(4 - デジロキシ)フェニル] ポルフィリン

E SI - MS : m/z 1197.6 Tb ($\text{C}_{80}\text{H}_{89}\text{N}_6\text{O}_4$) $^{2+}$

【 0163 】

(実施例 41)

5, 15 - ビス - 4 - [(3 - (N, N, N - トリメチルアンモニウムフェノキシ)フェニル) - 10, 20 - ビス - [(4 - デジロキシ)フェニル] ポルフィリンニヨウ化

10

20

30

40

50

物

E S I - M S : m / z 795.3 Th (C₈₂ H₉₄ N₆ O₄)²⁺

【0164】

実施例1及び34において報告した方法と一致する、又は金属フリーのポルフィリンのメタレーションによって、次のZn(II)-ポルフィリン酸が調製される。

【0165】

(実施例42)

5,10,15-トリス-{4-[4-(N,N,-ジメチルアミノ)ブトキシ]フェニル}-20-[(4-アンデジロキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛(II)

E S I - M S : m / z 1194.9 Th [C₇₃ H₉₀ N₇ O₄ Zn]⁺

10

【0166】

(実施例43)

5,10,15-トリス-{4-[4-(N,N,N-トリメチルアンモニウム)ブトキシ]フェニル}-20-[(4-アンデジロキシ)フェニル]ポルフィリン酸三ヨウ化亜鉛(II)

E S I - M S : m / z 418.3 Th [C₇₇ H₁₀₂ N₇ O₄ Zn]³⁺

【0167】

(実施例44)

5,15-ビス-[4-(2-ピペリジン-1-ルメトキシ)フェニル]ポルフィリン酸亜鉛(II)

20

E S I - M S : m / z 780.3 Th (C₄₆ H₄₇ N₆ O₂ Zn)⁺

【0168】

(実施例45)

5,15-ビス-[4-(2-N-メチルピペリジン-1-イウムメトキシ)フェニル]ポルフィリン酸二ヨウ化亜鉛(II)

E S I - M S : m / z 405.2 Th (C₄₈ H₅₂ N₆ O² Zn)²⁺

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/473	(2006.01)	A 6 1 K	31/473	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 K	41/00	(2006.01)	A 6 1 K	41/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 5
A 6 1 N	5/06	(2006.01)	A 6 1 N	5/06	Z
A 6 1 K	49/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	A

- (72)発明者 デイ・ドナタ
イタリア国、5 3 0 3 7 サン ジミグナノ、ロカリタ サンタ マリア、6 0
- (72)発明者 ギウンチニ・フランセスカ
イタリア国、5 0 0 2 4 メルカタール ヴァル ディ ペサ、ピアッツァ デル ポポロ、3
- (72)発明者 チティ・ジアコモ
イタリア国、5 9 0 1 3 モンテムルロ、ヴィア ピー・マロンセッリ、1 6
- (72)発明者 ニストリ・ダニエレ
イタリア国、5 9 1 0 0 パラト、ヴィア メダグリエ ド'オロ 4 3
- (72)発明者 ファンテッティ・リア
イタリア国、5 0 1 3 4 フィレンツェ、ヴィア エフ・コッリドニ、7 6
- (72)発明者 パスチェッタ・ヴァレンティナ
イタリア国、5 0 0 2 7 グレヴェ イン チアンティ、フェルローネ、ヴィア ボネタ 4 0
- (72)発明者 コッチ・アンナリサ
イタリア国、5 9 0 1 6 ポッジオ ア カイアノ、ヴィア ポントルノ 3 9

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表平03-504725(JP,A)
特表2002-523509(JP,A)
特開平01-275528(JP,A)
特表平11-509180(JP,A)
Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1993年, 22, 2667-2669
Tetrahedron Letters, 1994年, 35,24, 4201-4204
J.Org.Chem., 1994年, 59, 7473-7478
J.Am.Chem.Soc., 1992年, 114, 2664-2669

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/22
A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)