

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-30671

(P2015-30671A)

(43) 公開日 平成27年2月16日(2015.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 4 8 7 / 2 2</b> (2006.01)	C O 7 D 4 8 7 / 2 2	C S P 4 C O 5 0
<b>A 6 1 K 5 1 / 0 0</b> (2006.01)	A 6 1 K 4 9 / 0 2	A 4 C O 8 5

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2013-159132 (P2013-159132)	(71) 出願人	504171134 国立大学法人 筑波大学 茨城県つくば市天王台一丁目1番1
(22) 出願日	平成25年7月31日 (2013.7.31)	(71) 出願人	504143441 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学 奈良県生駒市高山町8916-5
		(71) 出願人	504237050 独立行政法人国立高等専門学校機構 東京都八王子市東浅川町701番2
		(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
		(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄

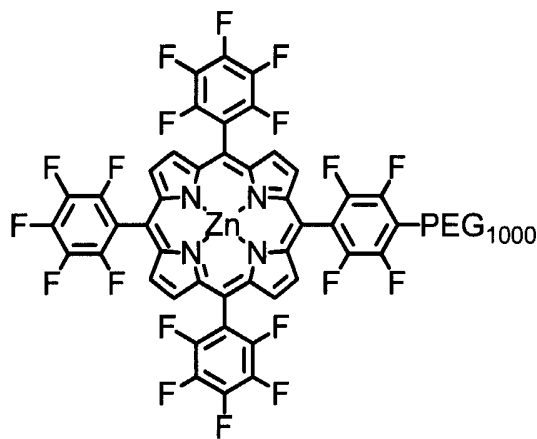
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 悪性腫瘍のPET診断用トレーサー

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】陽電子放出同位体を用いた悪性腫瘍のPET診断用トレーサーの提供。

【解決手段】下記式、



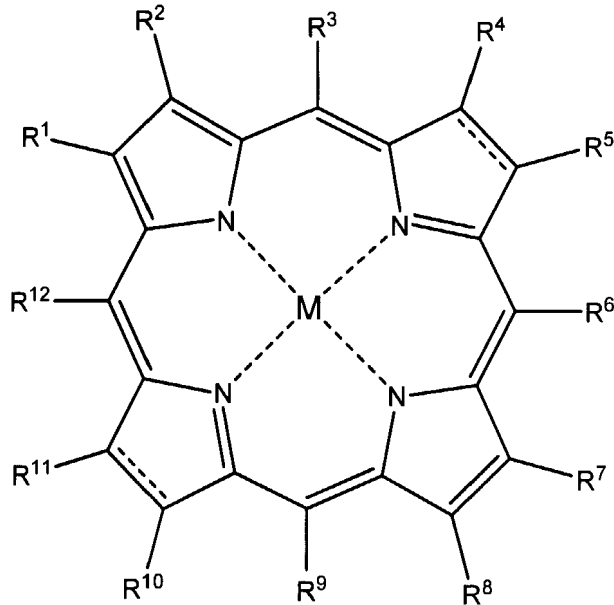
で例示される、ポルフィリン化合物に陽電子垂鉛などの陽電子放出金属同位体を錯体化した物質で、これを用いてPET診断を行うことにより従来よりも効果的に腫瘍を検出し得るポルフィリン化合物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次式 (I) :

## 【化 1】



10

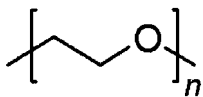
20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アゾメチンイリド、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、又は任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又は $C_{2-6}$ アルキニルを表す。) からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル、任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリール、任意に置換されてもよい $C_{7-20}$ アリールアルキル、又は任意に置換されてもよい5~14員ヘテロアリールを表し、ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-20}$ アリールアルキル、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式 :

30

## 【化 2】



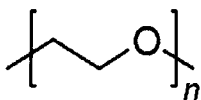
40

(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、アミノ酸、葉酸、抗体、次式 :

## 【化 3】



(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよく、

50

Mは、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種であり、

【化4】



は単結合又は二重結合を表す。) )

で示されるポルフィリン化合物を含む、腫瘍のPET診断用トレーサー。

【請求項2】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は任意に置換されてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $\text{OR}^{20}$ 及び $\text{COOR}^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル又は $\text{C}_{2-6}$ アルキニルを表す。) からなる群から選ばれる少なくとも1つである、請求項1に記載のトレーサー。

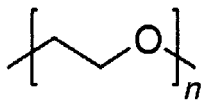
10

【請求項3】

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は任意に置換されてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリールを表し、ここで、置換基は、 $\text{OR}^{20}$ 及び $\text{COOR}^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

20

【化5】

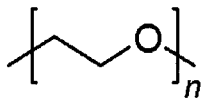


(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、葉酸、次式：

【化6】



30

(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよい、請求項1または2に記載のトレーサー。

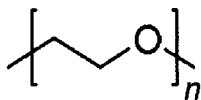
【請求項4】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、水素原子を表し、

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、任意に置換されてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリールを表し、ここで、置換基は、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

40

【化7】



(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

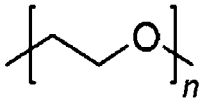
で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つである、請求項1~3のいずれか1項に記載のトレーサー。

【請求項5】

50

アミド結合を有する基が、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{40}$  ( $\text{R}^{40}$ は次式：

【化 8】



(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基を表す。)で示される基である請求項1~3のいずれか1項に記載のトレーサー。

【請求項6】

10

$M$ が $[^{62}\text{Zn}]$ である請求項1~5のいずれか1項に記載のトレーサー。

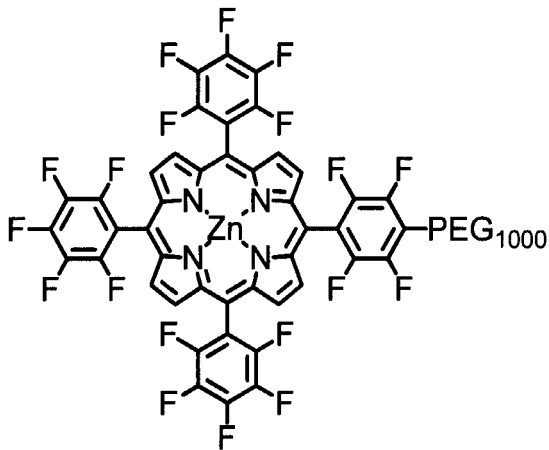
【請求項7】

ハロゲン原子がFである請求項1~6のいずれか1項に記載のトレーサー。

【請求項8】

ポルフィリン化合物が、次式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)及び(VIII)のいずれかで示されるものである請求項1に記載のトレーサー。

【化 9】



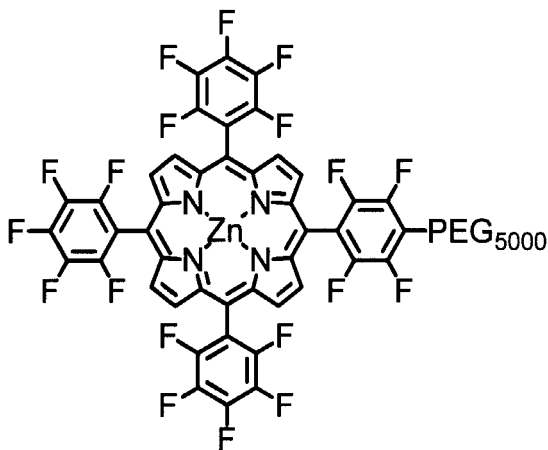
20

(II)

30

(式中、 $\text{PEG}_{1000}$ は分子量1000のポリエチレングリコールを表し、 $\text{Zn}$ は $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

【化 10】

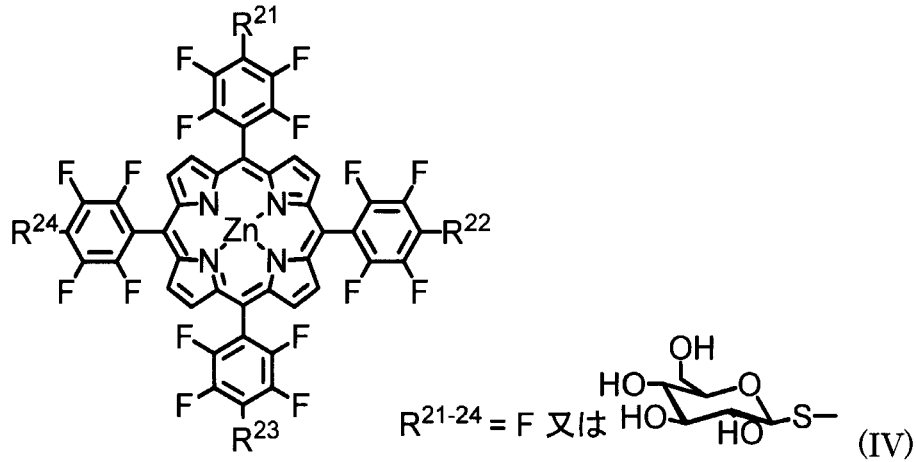


40

(III)

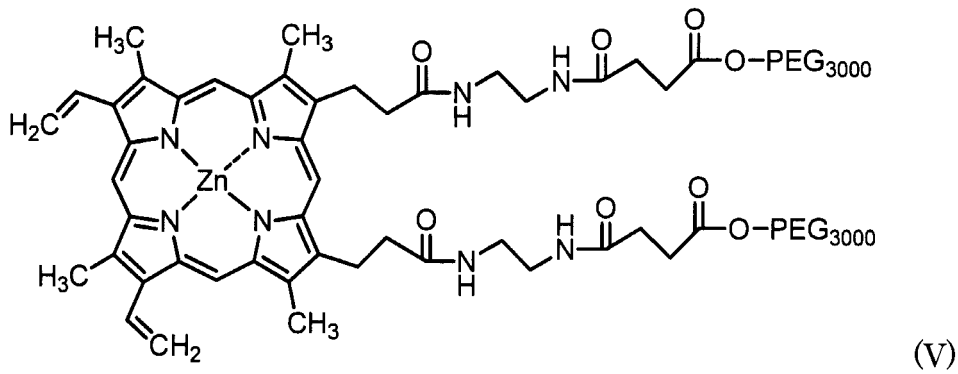
(式中、 $\text{PEG}_{5000}$ は分子量5000のポリエチレングリコールを表し、 $\text{Zn}$ は $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

## 【化 1 1】



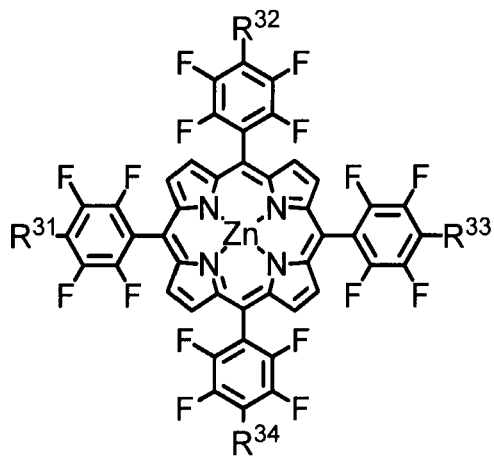
(式中、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

## 【化 1 2】



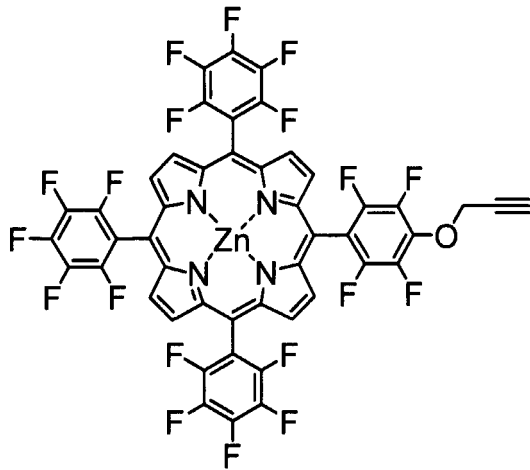
(式中、PEG<sub>3000</sub>は分子量3000のポリエチレングリコールを表し、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

## 【化 1 3】



(式中、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>は、それぞれ独立して、フッ素原子又はエチレングリコールを表し、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

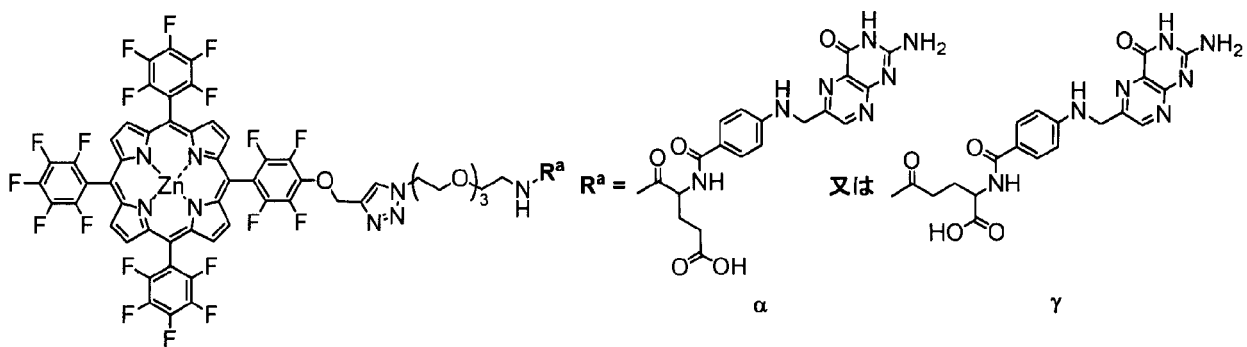
【化14】



(VII)

(式中、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

【化15】



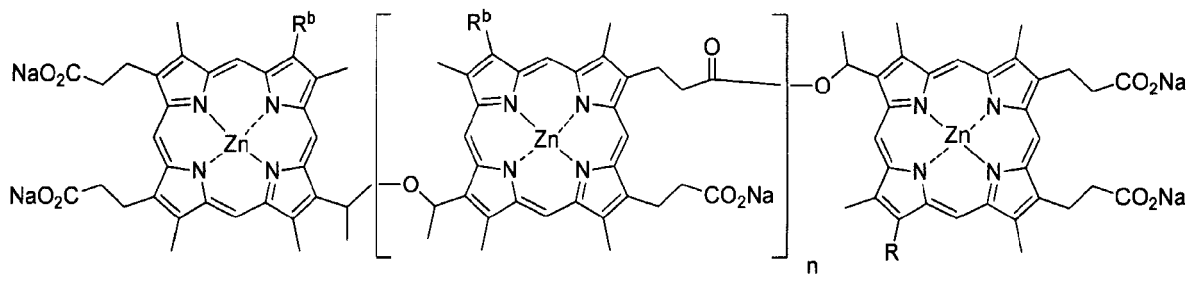
(VIII)

(式中、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

【請求項9】

次式(IX)で示されるポルフィリン化合物を含む、腫瘍のPET診断用トレーサー。

【化16】



(IX)

(式中、R<sup>b</sup>は-CH(OH)CH<sub>3</sub>又は-CH=CH<sub>2</sub>を表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表し、nは1~6の整数を表す。)

【請求項10】

次式(IV)で示されるポルフィリン化合物。

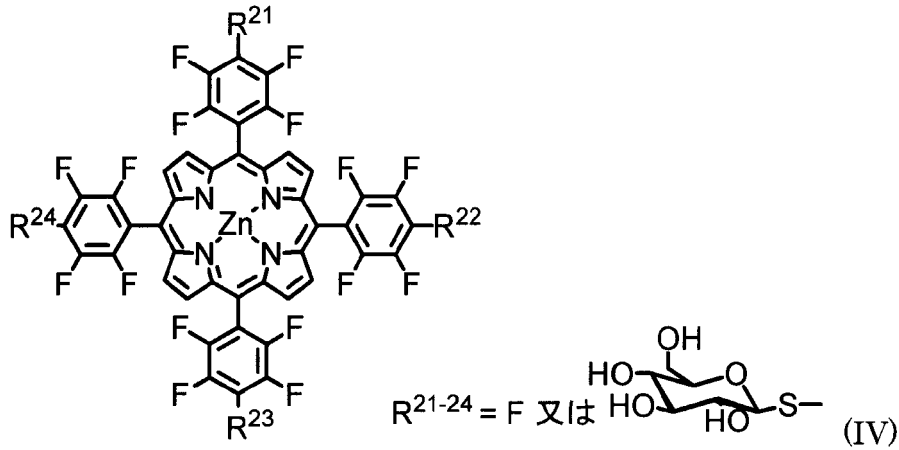
10

20

30

40

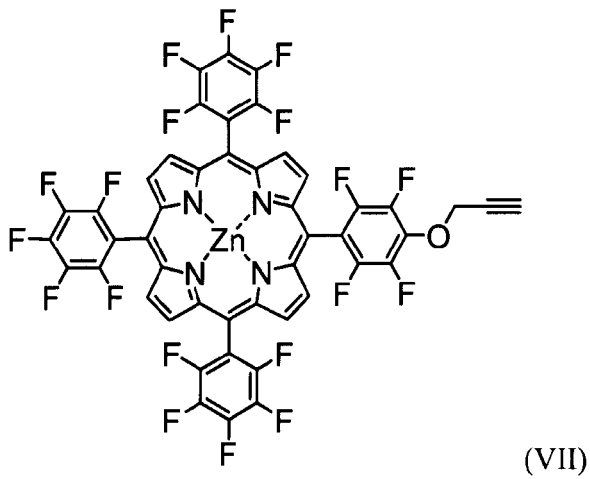
【化 1 7】

(式中、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

【請求項 1 1】

次式(VII)で示されるポルフィリン化合物。

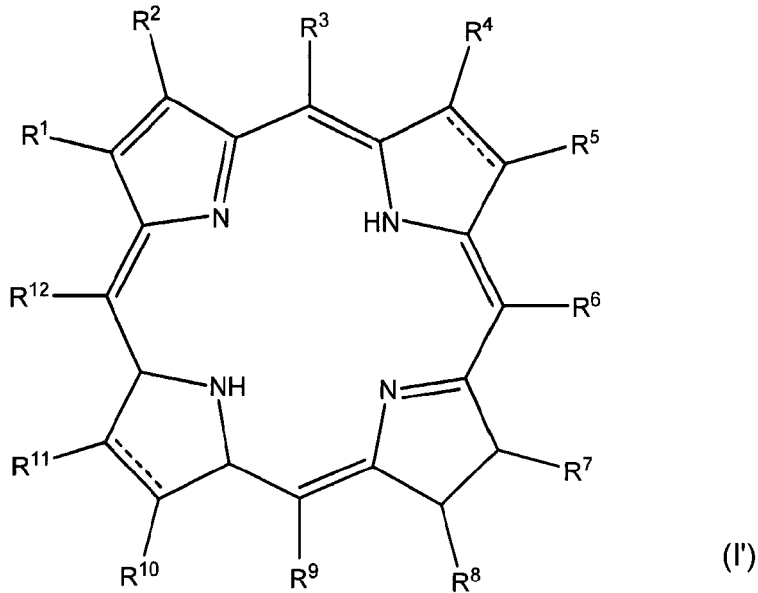
【化 1 8】

(式中、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

【請求項 1 2】

次式(I') :

## 【化19】



10

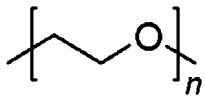
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アゾメチンイリド、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又は $C_{2-6}$ アルキニルを表す。) からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

20

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル、任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリール、任意に置換されてもよい $C_{7-20}$ アリールアルキル、又は任意に置換されてもよい5~14員ヘテロアリールを表し、ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-20}$ アリールアルキル、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

30

## 【化20】

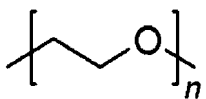


(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、アミノ酸、葉酸、抗体、次式：

## 【化21】



40

(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよく、

## 【化22】



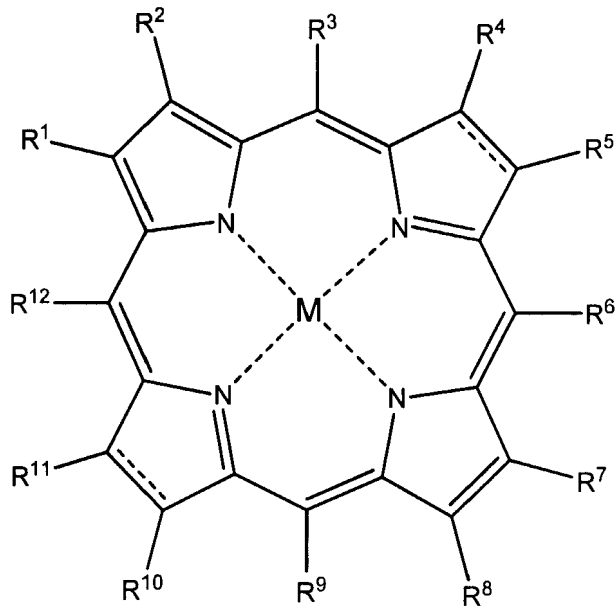
50



は単結合又は二重結合を表す。)

で示されるポルフィリン化合物に、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種を導入することを特徴とする、次式(I)：

【化23】



10

20

(式中、 $R^1 \sim R^{12}$ 及び

【化24】

-----

は前記と同様であり、Mは、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種を表す。)

で示される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、陽電子放出同位体を用いた悪性腫瘍のPET診断用トレーサーに関する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍に対するポルフィリン類の親和性はよく知られており、比較的長い三重項寿命を有するポルフィリン化合物は、光線力学療法(PDT)を用いた悪性腫瘍の治療に使用されている。

他方、ポルフィリン化合物は、腫瘍の治療のみならず、腫瘍を可視化して腫瘍を検出又は診断するツールとして利用することが可能である。ポルフィリンはそれ自身が赤色に蛍光する物質であることから光線力学診断(PDD)として用いられてもいる。しかしこの診断では、多量の薬剤が必要となりこの薬剤によって正常部位に損傷(光細胞毒性)を与えてしまう。一方、陽電子放射断層撮影(Positron Emission Tomography: PET)に用いる薬剤濃度は光細胞毒性の起こらない低濃度で診断することから、ポルフィリンに由来する副作用がほぼないという利点がある。

40

【0003】

$^{18}\text{F}$ -FDG(フルオロデオキシグルコース)は、主にPETに使用されている診断薬である。しかし、 $^{18}\text{F}$ -FDGは、糖を必要としない部位や通常でも糖代謝が高い部位の診断には適用することができないため、脳腫瘍や胃癌の診断をすることが困難である。また、 $^{18}\text{F}$ は半減期( $t_{1/2} = 1.83$ 時間)が短いため、使用しにくいという問題がある。

【0004】

50

また、胃癌や脳腫瘍に特異的に集積するポルフィリン誘導体(Photochlor)に $^{124}\text{I}$ 核( $t_{1/2}=4.13$ 日)を導入したSingle-photon emission computed tomography (SPECT)用薬剤として、 $^{124}\text{I}$ -Photochlor誘導体が開発された。マウス大腸癌(Colon26)腫瘍を移植したBALB/cマウスに対し、この化合物を用いた生体動態が報告されている(文献名:Suresh K. Pandey, J. Med. Chem. 2005, 48, 6286-6296(非特許文献1))。この化合物はPDT薬剤の誘導体であるが、放射核種を導入するための前駆体合成が特別に必要となり、放射核種の導入にも時間がかかる。このため、 $^{123}\text{I}$ 核( $t_{1/2}=13$ 時間)が使えず、半減期の長い $^{124}\text{I}$ 核を用いたSPECT診断しかできない。この $^{124}\text{I}$ -Photochlor誘導体は腫瘍に集積するものの集積までの時間が遅く(48時間かかる)、また遊離したヨウ素が甲状腺に集まるという問題がある。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Suresh K. Pandey, J. Med. Chem. 2005, 48, 6286-6296

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、悪性腫瘍のPET診断用トレーサーを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、ポルフィリン化合物に陽電子垂鉛などの陽電子放出金属同位体を錯体化した物質を作製し、これを用いてPET診断を行うことにより従来よりも効果的に腫瘍を検出し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

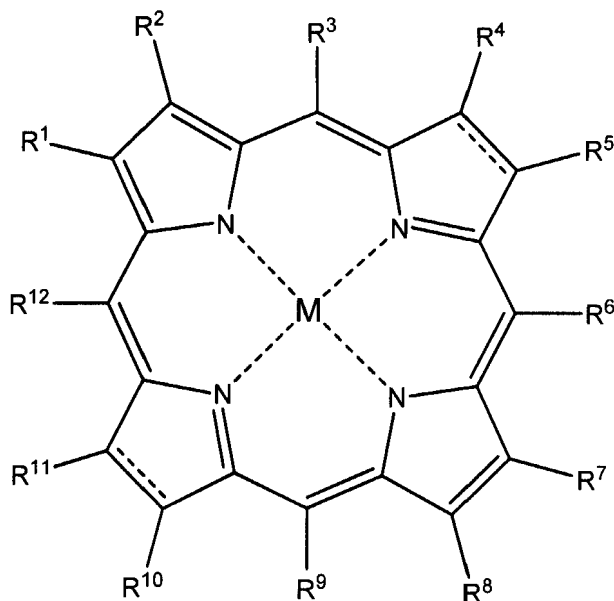
20

【0008】

すなわち、本発明は、次の[1]~[12]に記載の発明を提供するものである。

[1]次式(1)：

【化25】



30

40

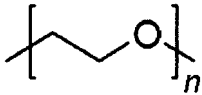
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アゾメチンイリド、任意に置換されてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、又は任意に置換されてもよい $\text{C}_{2-10}$ アルキニルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $\text{OR}^{20}$ 及び $\text{COOR}^{20}$ ( $R^{20}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル又は $\text{C}_{2-6}$ アルキニルを表す。)からなる群から選ばれる少なくとも

50

1つであり、

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル、任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリアル、任意に置換されてもよい $C_{7-20}$ アリアルアルキル、又は任意に置換されてもよい5~14員ヘテロアリアルを表し、ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリアル、 $C_{7-20}$ アリアルアルキル、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

【化26】



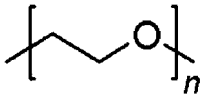
10

(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、アミノ酸、葉酸、抗体、次式：

【化27】



20

(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよく、

$M$ は、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種であり、

【化28】



30

は単結合又は二重結合を表す。)

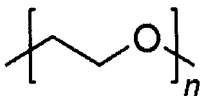
で示されるポリフィリン化合物を含む、腫瘍のPET診断用トレーサー。

[2]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又は $C_{2-6}$ アルキニルを表す。)からなる群から選ばれる少なくとも1つである、[1]に記載のトレーサー。

[3]  $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリアルを表し、ここで、置換基は、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

40

【化29】

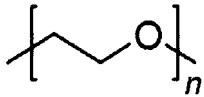


(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、葉酸、次式：

## 【化30】



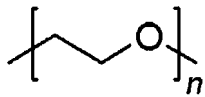
(式中、nは1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよい、  
[1]または[2]に記載のトレーサー。

[4] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、水素原子を表し、

R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>12</sup>は、それぞれ独立して、任意に置換されてもよいC<sub>6-14</sub>アリールを表し、ここで、置換基は、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

## 【化31】

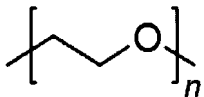


(式中、nは1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つである、[1]~[3]のいずれか1項に記載のトレーサー。

[5] アミド結合を有する基が、-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sup>40</sup> (R<sup>40</sup>は次式：

## 【化32】



(式中、nは1~200の整数を表す。)

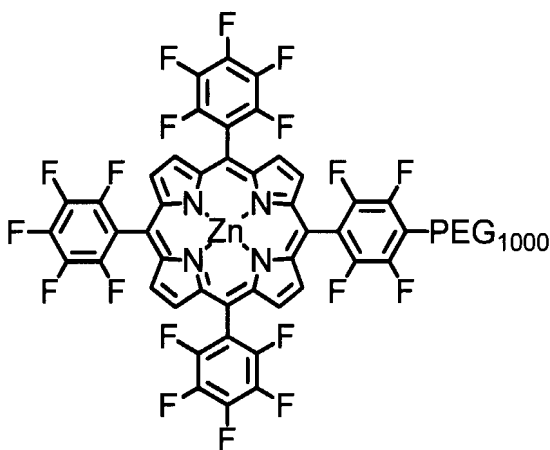
で示される基を表す。)で示される基である、[1]~[3]のいずれか1項に記載のトレーサー。

[6] Mが[<sup>62</sup>Zn]である[1]~[5]のいずれか1項に記載のトレーサー。

[7] ハロゲン原子がFである[1]~[6]のいずれか1項に記載のトレーサー。

[8] ポルフィリン化合物が、次式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)及び(VIII)のいずれかで示されるものである[1]に記載のトレーサー。

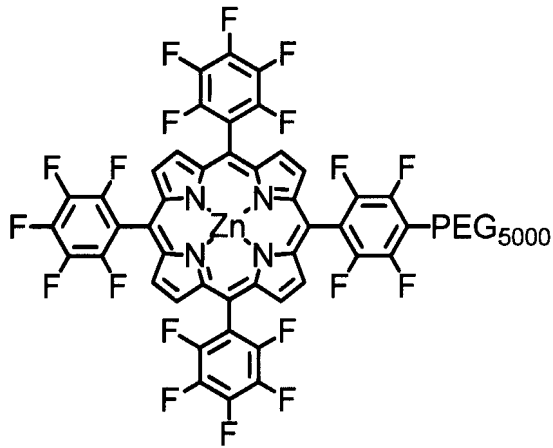
## 【化33】



(II)

(式中、PEG<sub>1000</sub>は分子量1000のポリエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

【化 3 4】

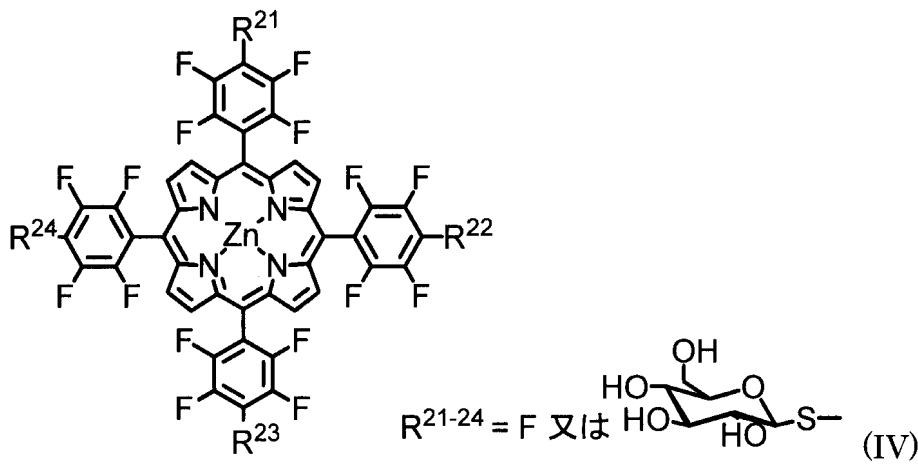


10

(III)

(式中、PEG<sub>5000</sub>は分子量5000のポリエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

【化 3 5】



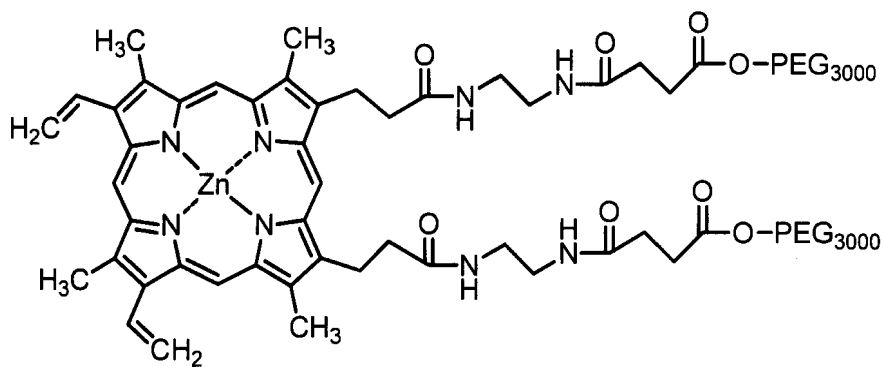
20

(IV)

(式中、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

30

【化 3 6】

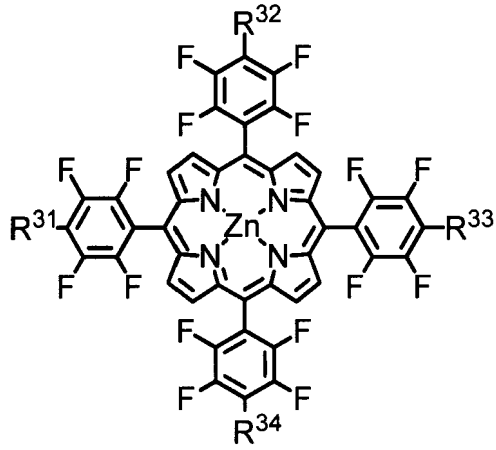


40

(V)

(式中、PEG<sub>3000</sub>は分子量3000のポリエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

【化 3 7】

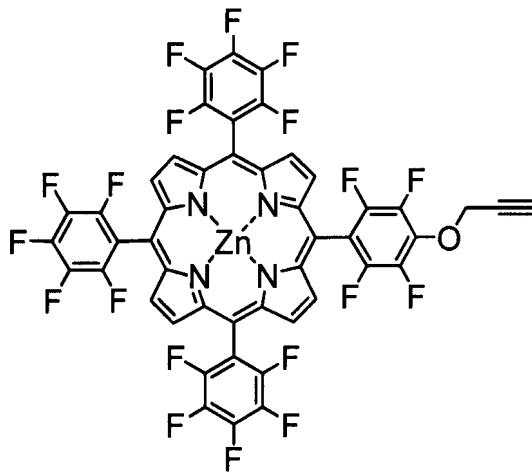


(VI)

10

(式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 及び $R^{34}$ は、それぞれ独立して、フッ素原子又はエチレングリコールを表し、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

【化 3 8】



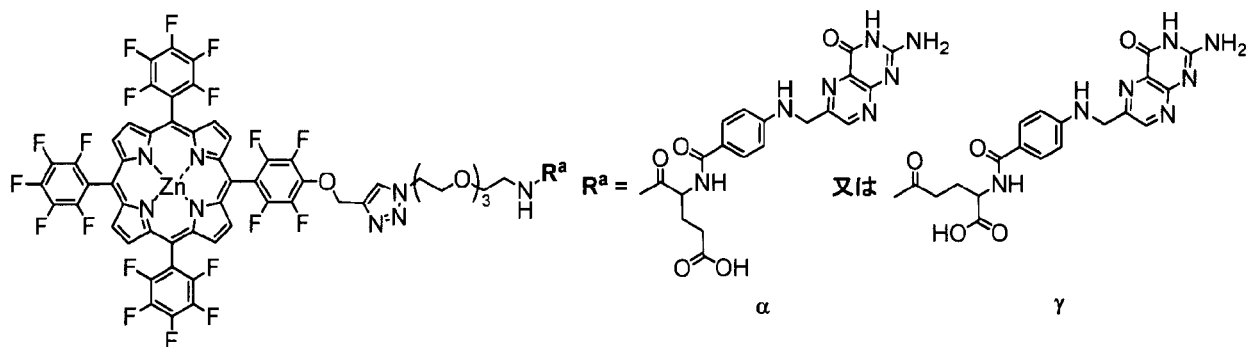
(VII)

20

30

(式中、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

【化 3 9】



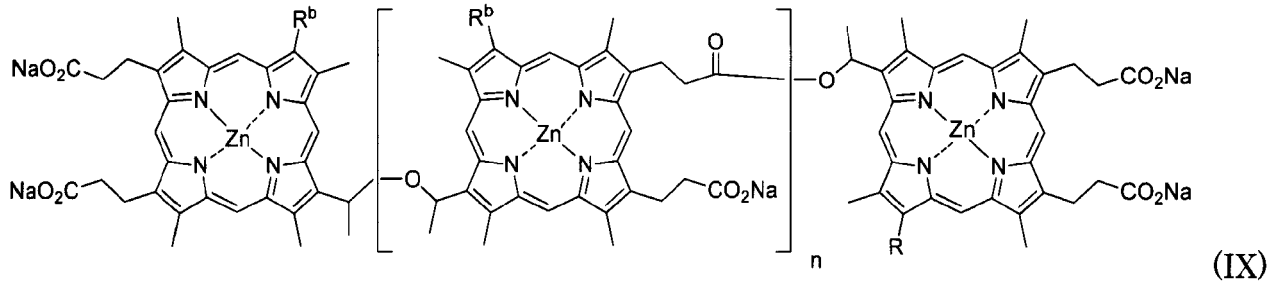
(VIII)

40

(式中、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

[9] 次式(IX)で示されるポルフィリン化合物を含む、腫瘍のPET診断用トレーサー。

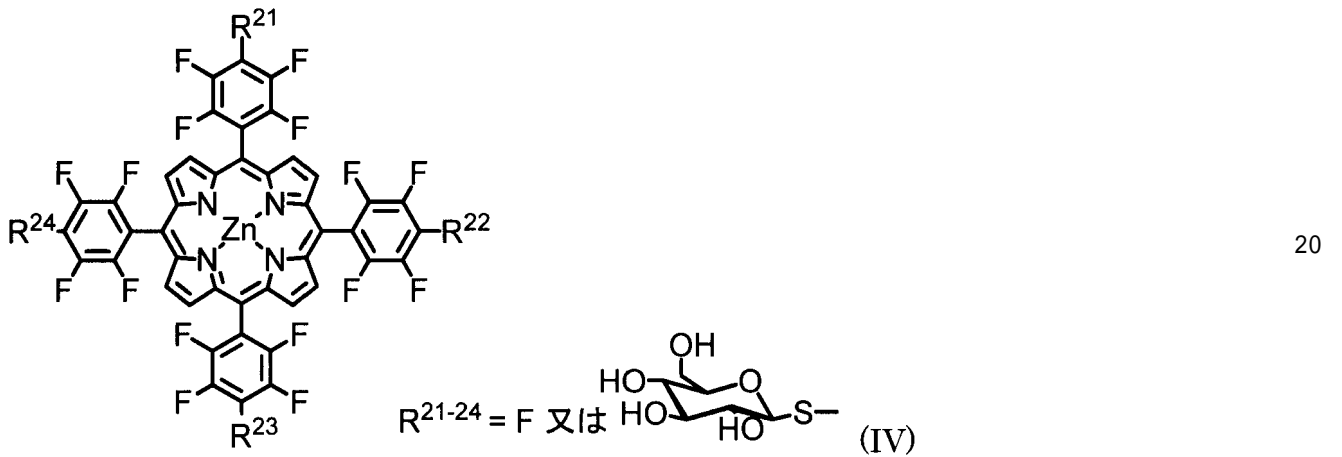
【化 4 0】



(式中、 $R^b$ は $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}_2$ を表し、 $\text{Zn}$ は $[^{62}\text{Zn}]$ を表し、 $n$ は1~6の整数を表す。)

[10] 次式(IV)で示されるポルフィリン化合物。

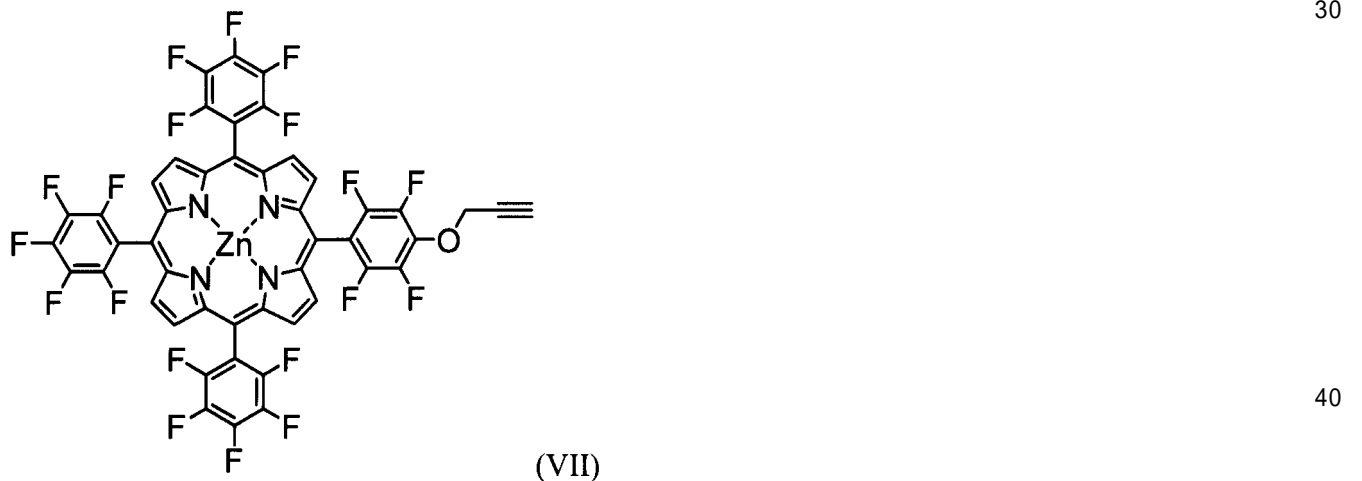
【化 4 1】



(式中、 $\text{Zn}$ は $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

[11] 次式(VII)で示されるポルフィリン化合物。

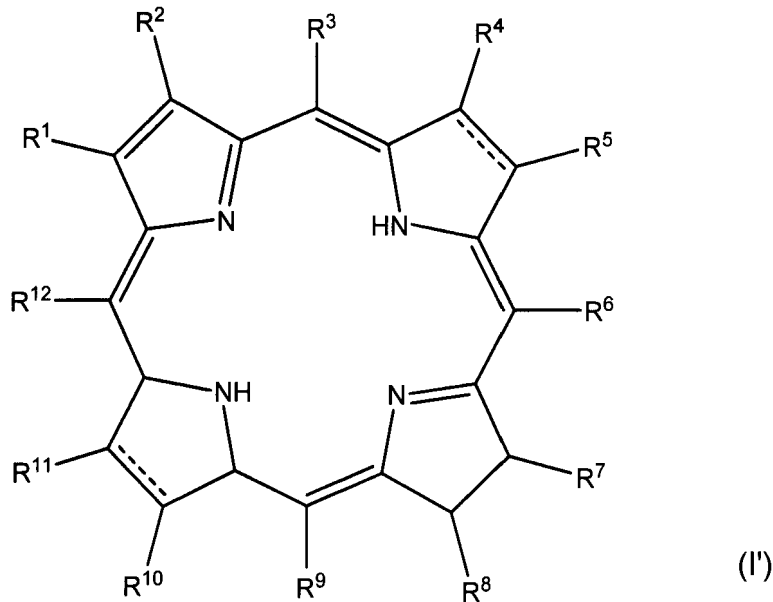
【化 4 2】



(式中、 $\text{Zn}$ は $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

[12] 次式(I'):

## 【化 4 3】



10

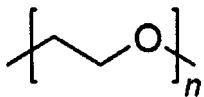
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アゾメチンイリド、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又は $C_{2-6}$ アルキニルを表す。) からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

20

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $C_{2-10}$ アルキニル、任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリアル、任意に置換されてもよい $C_{7-20}$ アリアルアルキル、又は任意に置換されてもよい5~14員ヘテロアリアルを表し、ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリアル、 $C_{7-20}$ アリアルアルキル、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

30

## 【化 4 4】

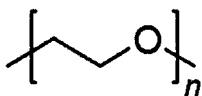


(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、アミノ酸、葉酸、抗体、次式：

## 【化 4 5】



40

(式中、 $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよく、

## 【化 4 6】



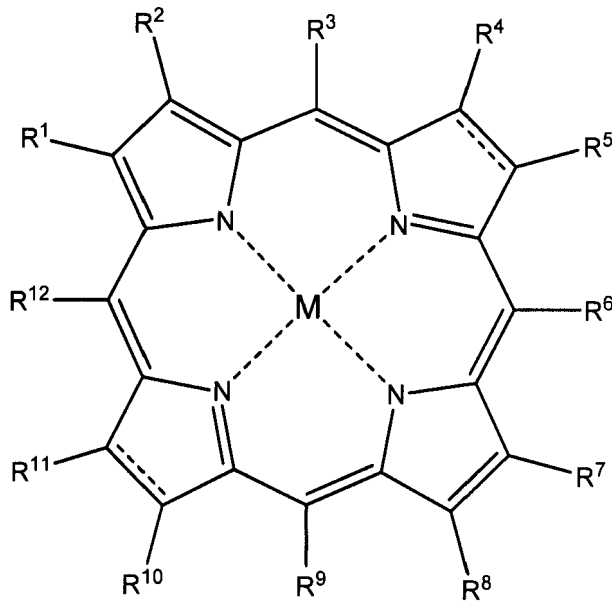
50



は単結合又は二重結合を表す。)

で示されるポルフィリン化合物に、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種を導入することを特徴とする、次式(I)：

【化47】



10

20

(式中、 $R^1 \sim R^{12}$ 及び

【化48】

=====

は前記と同様であり、Mは、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種を表す。)

で示される化合物の製造方法。

【発明の効果】

【0009】

本発明により、ポルフィリン化合物に陽電子放出金属同位体を錯体化した化合物が提供される。本発明の化合物は、悪性腫瘍のPET診断用トレーサーとして利用できる点で極めて有用である。

30

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明のポルフィリン化合物の癌様細胞への取り込み実験を行った結果を示す図である。

【図2】本発明のポルフィリン化合物の癌様細胞への取り込み実験を行った結果を示す図である。

【図3】本発明のポルフィリン化合物を用いてPET評価を行った結果を示す図である。

40

【図4】 $^{65}\text{Zn}$ -TFPP(SGlc)trans-<sub>2</sub>の組織分布を示す図である。

【図5】 $^{65}\text{Zn}$ -TFPP(SGlc)trans-<sub>2</sub>の血中サンプル量測定結果を示す図である。

【図6】 $^{65}\text{Zn}$ -TFPP(SGlc)trans-<sub>2</sub>の全組織合計ID%を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、ポルフィリン化合物に陽電子放出金属同位体を錯体化した化合物であり、悪性腫瘍のPET(Positron Emission Tomography)の診断用トレーサーとして利用することができるものである。

【0012】

50

本発明者は、ポルフィリンの腫瘍特異的集積性に着目し、陽電子放出金属同位体を用いてポルフィリンに錯体形成し、さらに必要に応じて錯体を糖鎖やエチレングリコール等で修飾した。この修飾された錯体は、腫瘍特異的に集積することからPET用造影剤として利用することができる。

【0013】

腫瘍細胞は、ブドウ糖の細胞膜輸送が正常細胞に比較すると亢進しているため、増殖することができる。フルオロデオキシグルコース (FDG) は、ブドウ糖の類似物質であり、ブドウ糖と同様に細胞に取り込まれてFDG6リン酸に変化する。その後、解糖系で代謝されずに細胞内に蓄積される。FDGにおけるF18 (フッ素18) ( $^{18}\text{F}$ -FDGという) は 線を発生するので、PETでは、その 線を検出して画像化させる。従って、PET造影においては、患者に $^{18}\text{F}$ -FDGを投与してその集積を診断する。しかし、脳や胃などの正常でも糖利用の多い臓器では、腫瘍を検出することが困難であった。

10

【0014】

そこで本発明者は、脳などの糖利用の多い臓器でも腫瘍を検出することを可能とするべく鋭意研究を行った結果、 $^{62}\text{Zn}$ 等の陽イオン放出金属同位体を用いて錯体を形成させることにより高感度に腫瘍を検出することを見出した。

本発明は、金属が導入されていないポルフィリン化合物に陽電子放出核種を導入することを特徴とするポルフィリン誘導体の迅速合成法を提供する。また、本発明は、合成されたポルフィリン誘導体がin vitro及びin vivoにおいて特異的に胃癌に集積するという知見に基づき、新規PET診断用トレーサーを提供する。

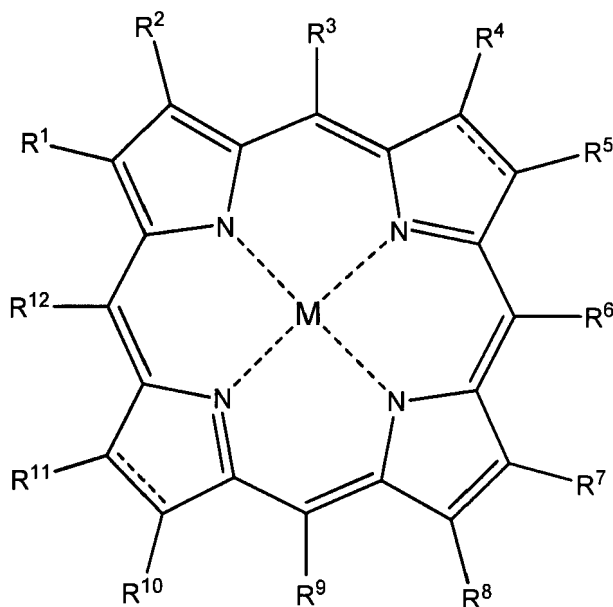
20

【0015】

本発明において使用されるポルフィリン化合物は次式(1)に示されるものである。

式(1)：

【化49】



(I)

30

40

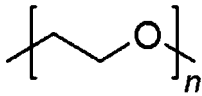
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アゾメチンイリド、任意に置換されてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、又は任意に置換されてもよい $\text{C}_{2-10}$ アルキニルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $\text{OR}^{20}$ 及び $\text{COOR}^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル又は $\text{C}_{2-6}$ アルキニルを表す。) からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、任意に置換されてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキル、任意に置換されてもよい $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、任意に置換されてもよい $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、任意に置換されてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール、任意に置換されてもよい $\text{C}_{7-20}$ アリールア

50

ルキル、又は任意に置換されてもよい5~14員ヘテロアリアルを表し、ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリアル、 $C_{7-20}$ アリアルアルキル、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$  ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

【化50】



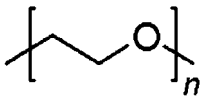
(nは1~200の整数を表す。)

10

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、

各置換基は、アミノ酸、葉酸、抗体、次式：

【化51】



(nは1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよく、

Mは、 $[^{64}Cu]$ 、 $[^{52}Mn]$ 、 $[^{52}Fe]$ 、 $[^{99m}Tc]$ 、 $[^{111}In]$ 、 $[^{68}Ga]$ 及び $[^{62}Zn]$ から選択される陽電子放出核種であり、

20

【化52】



は単結合又は二重結合を表す。

【0016】

本発明において、「 $C_{1-10}$ アルキル」、「 $C_{1-6}$ アルキル」とは、炭素数がそれぞれ1~10個、1~6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味する。このようなアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基 (i-ブチル基)、2-メチル-2-プロピル基 (t-ブチル基)、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、ヘキシル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基などである。

30

【0017】

「 $C_{2-10}$ アルケニル」、「 $C_{2-6}$ アルケニル」とは、炭素数がそれぞれ1~10個、2~6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を意味する。このようなアルケニル基としては、例えばエテニル基 (ビニル基)、1-プロペニル基、2-プロペニル基 (アリル基)、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基などが挙げられる。

「 $C_{2-10}$ アルキニル」、「 $C_{2-6}$ アルキニル」とは、炭素数がそれぞれ2~10個、2~6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を意味する。このようなアルキニル基としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基などが挙げられる。

40

【0018】

「 $C_{6-14}$ アリアル」とは、炭素数が6~14個の芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基などが挙げられ、好ましくはフェニル基である。

「 $C_{7-20}$ アリアルアルキル」は、 $C_7 \sim C_{12}$ アリアルアルキル基であることが好ましい。アリアルアルキル基の例としては、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェ

50

ニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等を挙げることができる。

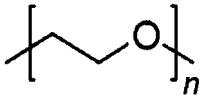
「5～14員ヘテロアリアル」とは、環を構成する原子数が5～14個であり、その原子中に1～5個のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子又は硫黄原子）を含有する芳香族基を意味する。このようなヘテロアリアル基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基などが挙げられる。

【0019】

本発明において、「アミド結合」とは、カルボニル基と窒素との結合を意味し、「アミド結合を有する基」としては、例えば  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{40}$  ( $\text{R}^{40}$ は次式：

10

【化53】



(nは1～200の整数を表す。)

で示される基を表す。)で示される基が挙げられる。

【0020】

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子(F)、塩素原子(Cl)、臭素原子(Br)又はヨウ素原子(I)を意味し、好ましくはFである。

20

本発明において、「糖」としては、グルコース、ガラクトース、アラビノース、キシロース、フコース、グルコサミン、ガラクトサミンなどが挙げられ、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合した糖も含まれる。中でも、硫黄原子(チオール基)が結合したグルコースが好ましい。

【0021】

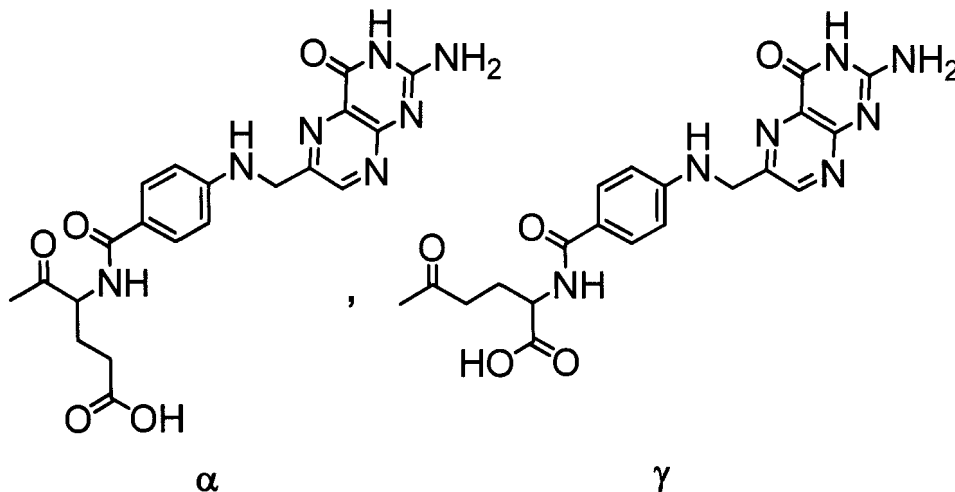
また、本発明において、「アミノ酸」は、同一分子内にカルボキシル基とアミノ基を有する化合物をいうが、プロリン、ヒドロキシプロリン等のイミノ酸もアミノ酸に含まれる。アミノ酸としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、シスチン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリンなどが挙げられる。

30

【0022】

「葉酸」は、プテロイルグルタミン酸であり、下記式：

【化54】



40

50

のいずれかで示される。

「抗体」としては、モノクローナル抗体などが挙げられる。

「アジ化物」は、 $-N_3$ 原子団を持つ化合物であり、アジドともいう。本発明においては、アジ化物には、トリアゾリル基なども含まれる。

【0023】

また、式(1)において、

【化55】



は単結合又は二重結合を示すが(式(1)の7位と8位、17位と18位)、単結合の場合は、7位と8位、及び17位と18位には、それぞれ $R^4$ 及び $R^5$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ 以外に水素原子が結合している。 10

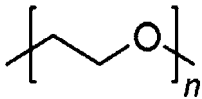
【0024】

本発明の好ましい態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は任意に置換されてもよい $C_{1-10}$ アルキルを表し、ここで、置換基は、アミド結合を有する基、並びに $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$ ( $R^{20}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又は $C_{2-6}$ アルキニルを表す。)からなる群から選ばれる少なくとも1つである。

【0025】

また、本発明の好ましい態様において、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリールを表し、ここで、置換基は、 $OR^{20}$ 及び $COOR^{20}$ ( $R^{20}$ は前記と同様である。)、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式： 20

【化56】

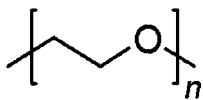


( $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであり、 30

各置換基は、葉酸、次式：

【化57】



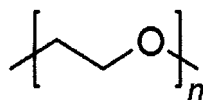
( $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基、アジ化物又はこれらの組み合わせを含む基でさらに置換されてもよい。

これらの中でも、本発明においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、水素原子を表し、 40

$R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、任意に置換されてもよい $C_{6-14}$ アリールを表し、ここで、置換基は、酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子が結合してもよい糖、ハロゲン原子、並びに次式：

【化58】

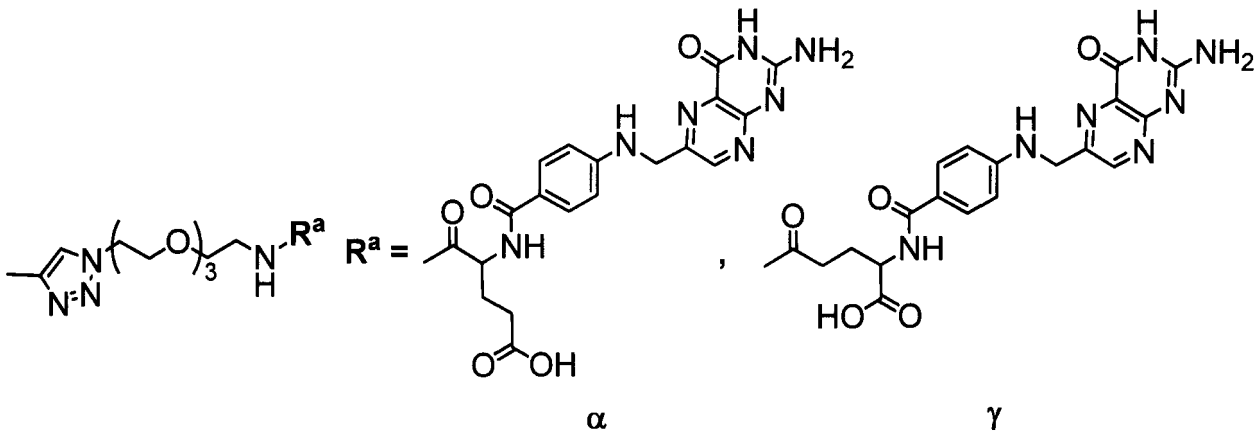


( $n$ は1~200の整数を表す。)

で示される基からなる群から選ばれる少なくとも1つであることが好ましい。 50

本発明において「これらの組み合わせを含む基」としては、例えば、次式で示される基などが挙げられる。

【化59】



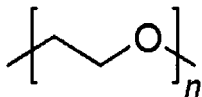
10

【0026】

また、本発明において、「アミド結合を有する基」は、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{40}$  ( $R^{40}$ は前記と同様である。)で示される基であることが好ましい。

次式：

【化60】



20

で示される基においてnは1から200の整数を表すが、本発明においては、nが1のときはエチレングリコールであり、nが2以上のものをポリエチレングリコールという。従って、ポリエチレングリコールには、ジエチレングリコール (n=2)、トリエチレングリコール (n=3) 等も含まれる。

ポリエチレングリコールの場合の分子量は124(n=2)以上であり12,500(n=200)以下である。好ましくは1000~8000であり、さらに好ましくは1000~5000である。

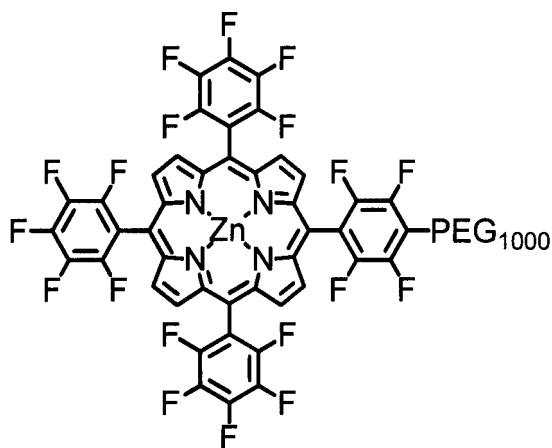
30

【0027】

また本発明において、Mは、 $^{62}\text{Zn}$ であることが好ましい。

このようなポルフィリン化合物のさらに好ましい具体例としては、例えば次式(II)、(I II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)及び(VIII)のいずれかで示されるものを挙げることができる。

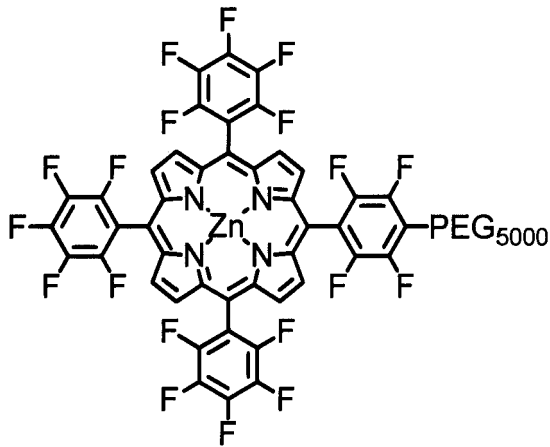
【化61】



40

50

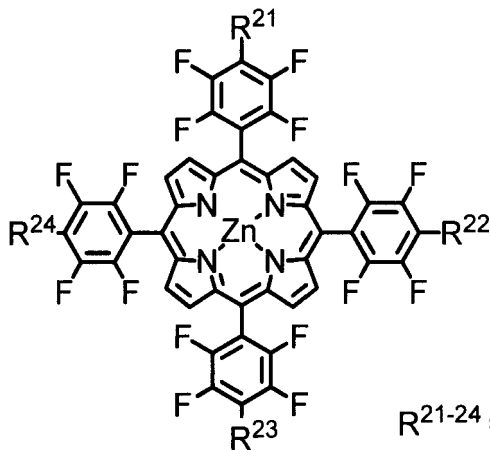
(式中、PEG<sub>1000</sub>は分子量1000のポリエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)  
【化62】



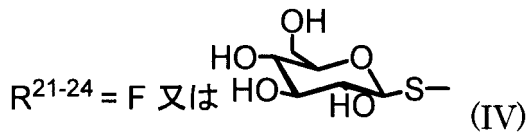
10

(III)

(式中、PEG<sub>5000</sub>は分子量5000のポリエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)  
【化63】



20



30

(式中、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

式(IV)において、R<sup>21</sup>~R<sup>24</sup>の少なくとも一つは、硫黄原子が結合したグルコース(SGlc)であることが好ましい。

【0028】

式(IV)において、R<sup>21</sup>がSGlc、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>及びR<sup>24</sup>がフッ素原子のものを「ZnTFPP(SGlc)1」という。

R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>がSGlc、R<sup>23</sup>及びR<sup>24</sup>がフッ素原子のものを「ZnTFPP(SGlc)cis-2」という。

R<sup>21</sup>及びR<sup>23</sup>がSGlc、R<sup>22</sup>及びR<sup>24</sup>がフッ素原子のものを「ZnTFPP(SGlc)trans-2」という。

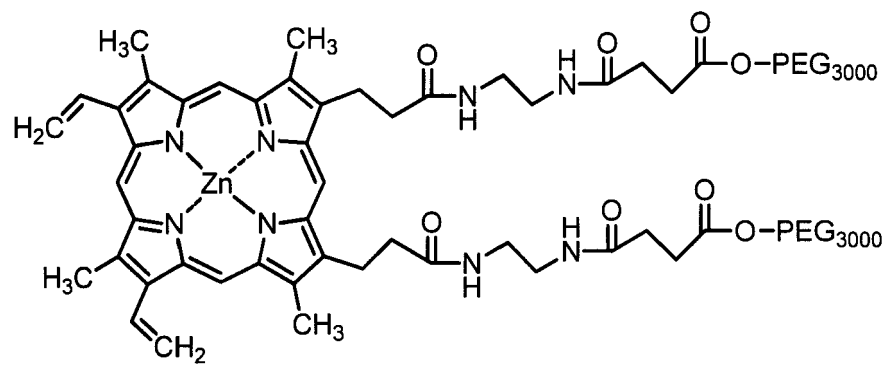
。

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>がSGlc、R<sup>24</sup>がフッ素原子のものを「ZnTFPP(SGlc)3」という。

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>及びR<sup>24</sup>がSGlcのものを「ZnTFPP(SGlc)4」という。

40

## 【化64】

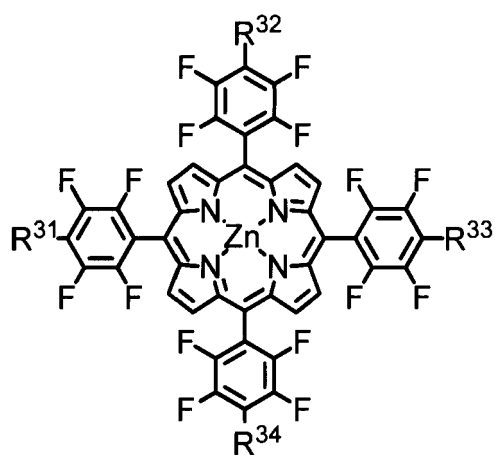


(V)

10

(式中、PEG<sub>3000</sub>は分子量3000のポリエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

## 【化65】



(VI)

20

(式中、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>は、それぞれ独立して、フッ素原子又はエチレングリコールを表し、Znは[<sup>62</sup>Zn]を表す。)

## 【0029】

30

式(VI)において、R<sup>31</sup>~R<sup>34</sup>の少なくとも一つは、エチレングリコール(EG)であることが好ましい。

式(VI)において、R<sup>31</sup>がEG、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>がフッ素原子のものを「Zn1<sub>EG</sub>」という。

R<sup>31</sup>及びR<sup>32</sup>がEG、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>がフッ素原子のものを「Zncis-2<sub>EG</sub>」という。

R<sup>31</sup>及びR<sup>33</sup>がEG、R<sup>32</sup>及びR<sup>34</sup>がフッ素原子のものを「Zntrans-2<sub>EG</sub>」という。

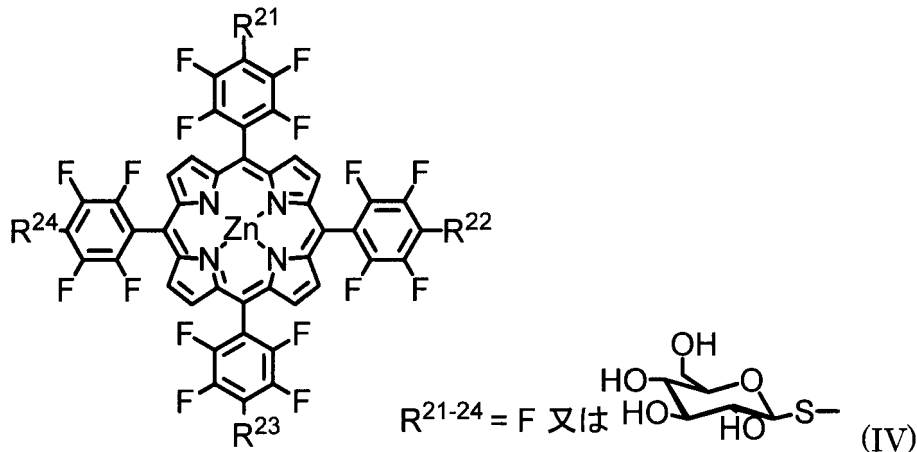
R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>がEG、R<sup>34</sup>がフッ素原子のものを「Zn3<sub>EG</sub>」という。

R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>がEGのものを「Zn4<sub>EG</sub>」という。





【化 6 9】

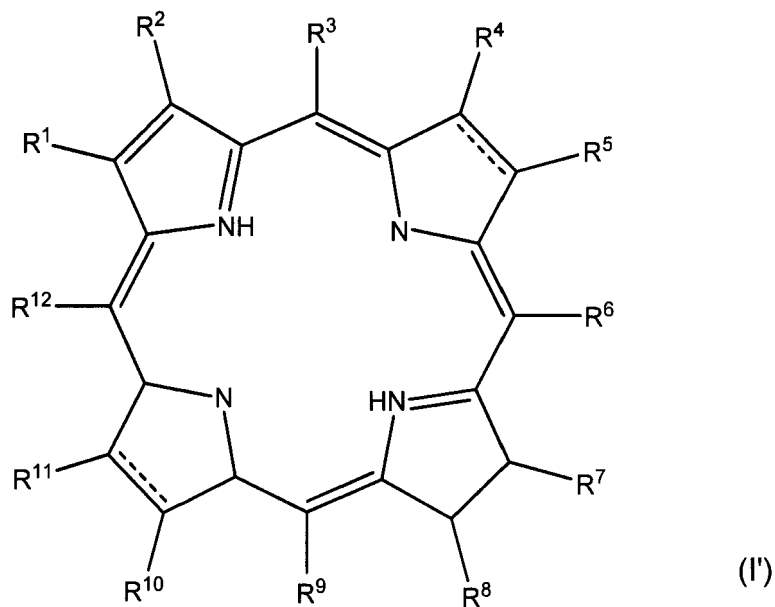
(式中、Znは $[^{62}\text{Zn}]$ を表す。)

【0032】

式(1)で示される化合物は、

次式(1'):

【化 7 0】



で示されるポルフィリン化合物に、 $[^{64}\text{Cu}]$ 、 $[^{52}\text{Mn}]$ 、 $[^{52}\text{Fe}]$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 、 $[^{111}\text{In}]$ 、 $[^{68}\text{Ga}]$ 及び $[^{62}\text{Zn}]$ から選択される陽電子放出核種を導入することで製造することができる。

【0033】

本発明の一態様においては、例えば、金属が導入されていないポルフィリン化合物(式(1'))含有溶液に金属イオン(例えば $^{62}\text{Zn}$ の金属イオン)含有溶液を加えて反応させることにより、陽電子放出核種が導入されたポルフィリン化合物を得ることができる。

陽電子放出核種を導入するためのポルフィリン骨格としては、例えば、フッ素ポルフィリン(TFPP)だけでなく、テトラフェニルポルフィリン(TPP)、プロトポルフィリン、ヘマトポルフィリンなどが挙げられる。

【0034】

TFPPは、式(1)で示される化合物の $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{12}$ が $\text{C}_{6-14}$ アリアル(例えばフェニル)で置換され、さらに $\text{C}_{6-14}$ アリアル(例えばフェニル)がフッ素原子、糖(例えば硫黄原子が結合した糖)又はエチレングリコールで置換されたものである。

式(1')で示される化合物の製造方法は、例えば、Hirohara S. et al., Bioconjugate C

10

20

30

40

50

hem. 2009, 20, 944-952; Hirohara S. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 18 (2010) 1526-1535, F.C. Santos et al., Tetrahedron Letters, 2008, 49, 7268-7270. を参照することができる。また、式(II)、(III)及び(V)などで示されるPEG含有ポルフィリン化合物は、S. K. Sahoo et al., Bioconjugate Chem. 2002, 13, 1031-1038を参照することができる。また、市販品を用いることもできる。

【0035】

ポルフィリン化合物に陽電子放出核種を導入するには、ポルフィリン含有溶液と金属イオン含有溶液（例えば、陽電子放出核種を有する塩化亜鉛や酢酸亜鉛など）とを混合したのち、溶媒を留去すればよい。本発明においては、上記のように簡便でかつ迅速な方法でポルフィリン化合物に陽電子核種を導入することができる。

溶媒としては、ポルフィリン化合物及び金属イオンに不活性なものであればよく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、クロロベンゼン、ベンゾニトリルなどを使用できる。

【0036】

反応は、常温で行うことができるが、必要に応じて加熱還流などを行うことが好ましい。

また、金属の導入に際しては窒素またはアルゴン雰囲気下で行うことが望ましい。

式(IX)で示される化合物も上記と同様にして得ることができる。例えば、ファイザー株式会社より市販されている「Photofrin」（登録商標）に、塩化亜鉛や酢酸亜鉛などの金属イオン含有溶液を加え、必要に応じて加熱することで得ることができる。

ポルフィリン化合物に金属イオンが導入されたことの確認は、例えば核磁気共鳴分光法（NMR）、紫外可視分光光度法(UV-Vis)や質量分析（MS）等により行なうことができる。

【0037】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0038】

ポルフィリン化合物の合成

(1) 精製<sup>62</sup>Zn水の作製

真空中のタングステンボート中ニッケル粉を1800 で加温溶解して蒸発させ、アルミ箔に蒸着した。このニッケル蒸着アルミ箔をターゲットとして、ニッケル蒸着面を後方に設置し、加速した<sup>3</sup>Heを入射させた。このときの最適加速エネルギーは597KeVであった。ニッケルと<sup>3</sup>He間との核反応によって、<sup>62</sup>Znが形成された。この<sup>62</sup>Znは反跳エネルギーによって後方へ放出されるので、ニッケル蒸着アルミ箔後方にKClを置き、<sup>62</sup>Znを捕捉した。この<sup>62</sup>Zn含有KClを水溶液とし、イオン交換樹脂カラムTOYO PEARL CM-650とイオン交換水を用いて精製<sup>62</sup>Zn水を得た。

【0039】

(2) 金属が導入されていない糖鎖結合ポルフィリン化合物（10H, cis-20H, trans-20H, 30H, 40H）の合成

市販品である5,10,15,20-テトラキス（ペンタフルオロフェニル）ポルフィリン（H<sub>2</sub>TFPP）に2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルチオアセテート（AcGlcSAc）を反応させ、その後ナトリウムメトキシドにより糖鎖のアセチル基を脱保護した。この反応は、公知方法（Hirohara S. et al., Bioconjugate Chem. 2009, 20, 944-952; Hirohara S. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 18 (2010) 1526-1535）に従って行なった。

具体的化合物の合成法を以下に示す。

【0040】

5-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,15,20-トリス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(1Ac)  
100 mLナスフラスコにH<sub>2</sub>TFPP (49.3 mg, 50.6 μmol)とAcGlcSAc(20.9mg, 51.5 μmol)をDMF(10 mL)に溶解させた。この溶液にジエチルアミンを(37 μL, 724 μmol)加えて、室温で

24時間攪拌した。反応溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した後、蒸留水(15 mL) 5回で分液した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させた後、溶媒留去した。その後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silicagel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 100 - 60:40$ )で各置換体を分離した後、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)により精製し1置換体(1Ac)を収率41.7%で得た。

## 【 0 0 4 1 】

5,10-ビス[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-15,20-ビス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(cis-2Ac)

$\text{H}_2\text{TFPP}$  (50.0 mg, 51.3  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AcGlcSAC}$ (41.6 mg, 102.5  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体の合成法と同様の合成法により、cis-2置換体(cis-2Ac)を収率18.5%で得た。

10

## 【 0 0 4 2 】

5,15-ビス[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,20-ビス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(trans-2Ac)

$\text{H}_2\text{TFPP}$  (50.0 mg, 51.3  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AcGlcSAC}$ (41.6 mg, 102.5  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体の合成法と同様の合成法により、trans-2置換体(trans-2Ac)を収率13.5%で得た。

## 【 0 0 4 3 】

5,10,15-トリス[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(3Ac)

$\text{H}_2\text{TFPP}$  (49.5 mg, 50.8  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AcGlcSAC}$ (61.9 mg, 152.5  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体の合成法と同様の合成法により、3置換体(3Ac)を収率31.5%で得た。

20

## 【 0 0 4 4 】

5,10,15,20-テトラキス(4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)ポルフィリン(4Ac)

$\text{H}_2\text{TFPP}$  (64.9 mg, 66.6  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AcGlcSAC}$ (113 mg, 278  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体の同様の合成法により、4置換体(4Ac)を収率74.0%で得た。

## 【 0 0 4 5 】

5-[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,15,20-トリス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(10H)

100 mLナスフラスコに、1Ac(23.7 mg, 18.0  $\mu\text{mol}$ )を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL)とMeOH(20 mL)の混合溶液に溶解させた。この溶液にpH9になるようにナトリウムメトキシドを加えた。この溶液を、45~50℃の水浴で約10分間還流した。反応溶液に酢酸を加え中和した後、溶媒留去した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(acetonitrile /  $\text{H}_2\text{O} = 8 / 2$ )により精製し、10Hを60.9%で得た。

30

## 【 0 0 4 6 】

5,10-ビス[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-15,20-ビス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(cis-20H)

cis-2Ac (81.2 mg, 48.8  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体(10H)の同様の合成法により、cis-2置換体(cis-20H)を収率54.9%で得た。

40

## 【 0 0 4 7 】

5,15-ビス[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,20-ビス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(trans-20H)

trans-2Ac (23.2 mg, 13.9  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体(10H)の同様の合成法により、trans-2置換体(trans-20H)を収率50.9%で得た。

## 【 0 0 4 8 】

5,10,15-トリス[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-20-ビス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(30H)

3Ac (47.9 mg, 23.9  $\mu\text{mol}$ )を用いて1置換体(10H)の同様の合成法により、3置換体(30H)

50

)を収率52.4%で得た。

【0049】

5,10,15,20-テトラキス(4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)ポルフィリン(40H)

4Ac(51.1 mg, 21.7  $\mu$ mol)を用いて1置換体(10H)の同様の合成法により、4置換体(40H)を収率68.8%で得た。

【0050】

(3) 金属が導入された糖鎖結合ポルフィリン化合物の合成

上記のとおり作製したサンプルにZn核を下記のように導入した。なお、 $^{65}\text{Zn}$ 含有ポルフィリン誘導体及び $^{62}\text{Zn}$ 含有ポルフィリン誘導体は、(3-3)のように金属が導入されていない各フリーベースポルフィリン誘導体に $^{65}\text{Zn}$ 核または $^{62}\text{Zn}$ 核を導入することにより合成した。

10

【0051】

(3-1)  $^{65}\text{Zn}$ 含有ポルフィリン誘導体の合成

150  $\mu\text{M}$  in MeOHのポルフィリン溶液を30 mLナスフラスコに264  $\mu\text{L}$ 分注し、 $^{65}\text{ZnCl}_2$  in MeOHを26.4  $\mu\text{L}$  (26.5 kBq)を加えた。その後、ナスフラスコをエバポレータで回転させながら10分間ドライヤーで加熱した後、溶媒留去した。その後、ナスフラスコに生化学用DMSOを396  $\mu\text{L}$ 加えたのち、2 mLのエッペンチューブに溶液を移した。その後10分間溶液を静置させ殺菌した。

20

【0052】

(3-2)  $^{62}\text{Zn}$ 含有ポルフィリン誘導体の合成

150  $\mu\text{M}$  in MeOHのポルフィリン溶液を10 mLナスフラスコに317  $\mu\text{L}$ 分注し、 $^{62}\text{ZnCl}_2$  in MeOHを31.7  $\mu\text{L}$  (31.7 kBq)を加えた。その後、ナスフラスコをエバポレータで回転させながら10分間ドライヤーで加熱した後、溶媒留去した。その後、ナスフラスコに生化学用DMSOを317  $\mu\text{L}$ 加えたのち、2 mLのエッペンチューブに溶液を移した。その後10分間溶液を静置させ殺菌した。

【0053】

(3-3)  $^{64}\text{Zn}$ 含有ポルフィリン誘導体の合成

5-[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,15,20-トリス(ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zn10Hまたは $^{64}\text{ZnTFPP}(\text{SGlc})1$ )

30

50 mLナスフラスコに10H(53.0 mg, 46.1  $\mu\text{mol}$ )とメタノール10 mLを加え、化合物を溶解させた。このナスフラスコに安定同位体元素である $^{64}\text{Zn}$ 核を有する塩化亜鉛(31.3 mg, 231  $\mu\text{mol}$ )を加え10分間加熱還流させた。その後、粗生成物をゲル浸透クロマトグラフィ(LH20)で精製し、目的化合物Zn10Hを収率89.3%で得た。

Purity(HPLC): 99%. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{50}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_4\text{F}_{19}\text{SZn} + \text{CH}_3\text{CN}$ : C, 47.84; H, 1.53; N, 4.46. Found: C, 47.97; H, 1.76; N, 4.84.  $^1\text{H}$  NMR (600.17 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.30$  ppm): (ppm) = 9.03 (8H, brs, 2,3,7,8,12,13,17,18-pyrroleH), 5.10 (1H, d,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz, 1-GlcH), 3.93 (1H, m, 6-GlcH), 3.71 (1H, m, 6-GlcH), 3.49-3.38 (4 H, m, 2,3,4,5-GlcH).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.92 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD} = 49.0$  ppm): (ppm) = 151.7 (1,9,11,14,16,19-pyrroleC), 151.6 (4,6-pyrroleC), 149.3, 147.6 (5-(2,6-PhC)), 148.9, 147.2 (10,15,20-(2,6-PhC)), 148.5, 146.9 (5-(3,5-PhC)), 144.3, 142.6 (10,15,20-(4-PhC)), 139.9, 138.2 (10,15,20-(3,5-PhC)), 133.2 (3,7-pyrroleC), 133.0 (2,8,12,13,17,18-pyrroleC), 123.5 (5-(4-PhC)), 118.4 (1-PhC), 113.3 (5-(1-PhC)), 106.0 (5-mesoC), 104.8 (10,15,20-mesoC), 87.0 (1-GlcC), 82.7 (5-GlcC), 79.8 (3-GlcC), 76.0 (2-GlcC), 71.7 (4-GlcC), 63.1 (6-GlcC).  $^{19}\text{F}$  NMR (564.72 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = -76.50$  ppm): (ppm) = -133.6 (2F, m, 5-(3,5-PhF)), -137.9 (6F, m, 10,15,20-(3,5-PhF)), -138.2 (2F, m, 5-(2,6-PhF)), -154.4 (3F, m, 10,15,20-(4-PhF)), -163.6 (6F, m, 10,15,20-(2,6-PhF)). UV-vis ( $c = 1.00$   $\mu\text{M}$ , DMSO, path length = 1 cm, 25  $^\circ\text{C}$ ):  $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\epsilon \times 10^{-4} / \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}) = 423 (50.8), 553 (2.65), 587 (0.38)$ .

40

【0054】

50

5,10-ビス[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-15,20-ビス(ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zncis-20Hまたは $^{64}\text{ZnTFPP}(\text{SGlc})\text{cis-2}$ )

cis-20H (37.5 mg, 28.3  $\mu\text{mol}$ )を用いて10Hと同様の実験を行い、目的化合物Zncis-20Hを86.6%で得た。

Purity(HPLC): 99%. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{56}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{F}_{18}\text{S}_2\text{Zn} + 2\text{CH}_3\text{CN}$ : C, 45.68; H, 2.05; N, 3.80. Found: C, 46.12; H, 2.23; N, 4.94.  $^1\text{H}$  NMR (600.17 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.30$  ppm): (ppm) = 9.03 (8H, m, 2,3,7,8,12,13,17,18-pyrroleH), 5.17 (2H, d,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, 1-GlcH), 3.94 (2H, m, 6-GlcH), 3.70 (2H, m, 6-GlcH), 3.50-3.39 (8H, m, 2,3,4,5-GlcH).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.92 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD} = 49.0$  ppm): (ppm) = 151.7 (1,14,16,19-pyrroleC), 151.6 (4,6,9,11-pyrroleC), 149.4, 147.7 (5,10-(2,6-PhC)), 148.9, 147.3 (15,20-(2,6-PhC)), 148.6, 147.0 (5,10-(3,5-PhC)), 144.3, 142.6 (15,20-(4-PhC)), 139.8, 138.2 (15,20-(3,5-PhC)), 133.2 (3,7,8,12-pyrroleC), 132.9 (2,13,17,18-pyrroleC), 123.6 (5,10-(4-PhC)), 118.4 (15,20-(1-PhC)), 114.2 (5,10-(1-PhC)), 105.9 (5,10-mesoC), 104.7 (15,20-mesoC), 86.9 (1-GlcC), 82.7 (5-GlcC), 79.8 (3-GlcC), 76.0 (2-GlcC), 71.7 (4-GlcC), 63.1 (6-GlcC).  $^{19}\text{F}$  NMR (564.72 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = -76.50$  ppm): (ppm) = -133.3 (4F, m, 5,10-(3,5-PhF)), -137.6 (4F, 15,20-(3,5-PhF)), -137.9 (4F, m, 5,10-(2,6-PhF)), -154.2 (2F, m, 15,20-(4-PhF)), -163.3 (4F, m, 15,20-(2,6-PhF)). UV-vis (c = 1.00  $\mu\text{M}$ , DMSO, path length = 1 cm, 25  $^\circ\text{C}$ ): / nm(  $\times 10^{-4}$  /  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) = 424 (52.0), 553 (2.73), 587 (0.35).

10

20

【 0 0 5 5 】

5,15-ビス[4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,20-ビス(ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zntrans-20Hまたは $^{64}\text{ZnTFPP}(\text{SGlc})\text{trans-2}$ )

trans-20H (30.1 mg, 22.7  $\mu\text{mol}$ )を用いて10Hと同様の実験を行い、目的化合物Zntrans-20Hを91.7%で得た。

Purity(HPLC): 99%. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{56}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{F}_{18}\text{S}_2\text{Zn} + 2\text{CH}_3\text{CN}$ : C, 45.68 H, 2.05; N, 3.80. Found: C, 45.89; H, 2.38; N, 5.44.  $^1\text{H}$  NMR (600.17 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.30$  ppm): (ppm) = 9.01 (8H, brs, 2,3,7,8,12,13,17,18-pyrroleH), 5.11 (2H, d,  $^3\text{J} = 7.6$  Hz, 1-GlcH), 3.94 (2H, m, 6-GlcH), 3.71 (2H, m, 6-GlcH), 3.49-3.38 (8H, m, 2,3,4,5-GlcH).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.92 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD} = 49.0$  ppm): (ppm) = 151.7 (1,9,11,19-pyrroleC), 151.6 (4,6,14,16-pyrroleC), 149.3, 147.6 (5,15-(2,6-PhC)), 148.9, 147.3 (10,20-(2,6-PhC)), 148.6, 146.9 (5,15-(3,5-PhC)), 144.2, 142.6 (10,20-(4-PhC)), 139.9, 138.2 (10,20-(3,5-PhC)), 133.2 (3,7,13,17-pyrroleC), 132.9 (2,8,12,18-pyrroleC), 123.6 (5,15-(4-PhC)), 118.4 (10,20-(1-PhC)), 114.2 (5,15-(1-PhC)), 105.9 (5,15-mesoC), 104.7 (10,20-mesoC), 87.0 (1-GlcC), 82.7 (5-GlcC), 79.8 (3-GlcC), 76.0 (2-GlcC), 71.7 (4-GlcC), 63.0 (6-GlcC).  $^{19}\text{F}$  NMR (564.72 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} = -76.55$  ppm): (ppm) = -133.5 (4F, m, 5,15-(3,5-PhF)), -137.7 (4F, m, 10,20-(3,5-PhF)), -138.1 (4F, m, 5,15-(2,6-PhF)), -154.4 (2F, m, 10,20-(4-PhF)), -163.3 (4F, m, 10,20-(2,6-PhF)). UV-vis (c = 1.00  $\mu\text{M}$ , DMSO, path length = 1 cm, 25  $^\circ\text{C}$ ): / nm(  $\times 10^{-4}$  /  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) = 424 (52.5), 553 (2.82), 588 (0.37).

30

40

【 0 0 5 6 】

5,10,15-トリス [4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-20-ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zn30Hまたは $^{64}\text{ZnTFPP}(\text{SGlc})\text{3}$ )

30H (64.0 mg, 42.6  $\mu\text{mol}$ )を用いてZn10Hと同様の実験を行い、目的化合物Zn30Hを87.4%で得た。

Purity(HPLC): 98%. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{62}\text{H}_{41}\text{O}_{15}\text{N}_4\text{F}_{17}\text{S}_3 + \text{H}_2\text{O} + 2\text{CH}_3\text{CN}$ : C, 44.68; H, 2.60; N, 3.36. Found: C, 44.6; H, 2.84; N, 4.40.  $^1\text{H}$  NMR (600.17 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , C

50

HD<sub>2</sub>OD = 3.30 ppm): (ppm) = 9.00 (8H, m, 2,3,7,8,12,13,17,18-pyrroleH), 5.10 (3H, d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1-GlcH), 3.94 (3H, m, 6-GlcH), 3.71 (3H, m, 6-GlcH), 3.49-3.38 (12H, m, 2,3,4,5-GlcH). <sup>13</sup>C NMR (150.92 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm): (ppm) = 151.7 (1,19-pyrroleC), 151.6 (4,6,9,11,14,16-pyrroleC), 149.3, 147.6 (5,10,15-(2,6-PhC)), 148.9, 147.2 (20-(2,6-PhC)), 148.5, 146.9 (5,10,15-(3,5-PhC)), 144.3, 142.6 (20-(4-PhC)), 139.8, 138.2 (20-(3,5-PhC)), 133.1 (3,7,8,12,13,17-pyrrole C), 132.9 (2,18-pyrroleC), 123.6 (5,10,15-(4-PhC)), 118.4 (20-(1-PhC)), 114.2 (5,10,15-(1-PhC)), 105.8 (5,10,15-mesoC), 104.6 (20-mesoC), 86.9 (1-GlcC), 82.7 (5-GlcC), 79.8 (3-GlcC), 76.0 (2-GlcC), 71.7 (4-GlcC), 63.1 (6-GlcC). <sup>19</sup>F NMR (56.472 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.50 ppm): (ppm) = -133.3 (6F, m, 5,10,15-(3,5-PhF)), -137.6 (2F, m, 20-(3,5-PhF)), -137.9 (6F, m, 5,10,15-(2,6-PhF)), -154.2 (1F, m, 20-(4-PhF)), -163.3 (2F, m, 20-(2,6-PhF)). UV-vis (c = 1.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): / nm ( × 10<sup>-4</sup> / M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) = 424 (51.6), 553 (2.69), 588 (0.35).

#### 【 0 0 5 7 】

5,10,15,20-テトラキス(4-(<sup>-</sup>D-グルコピラノシルチオ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zn4OHまたは<sup>64</sup>ZnTFPP(SGlc)4) 40H (50.5 mg, 30.1 μmol)を用いてZn10Hと同様の実験を行い、目的化合物Zn40Hを79.9%で得た。

Anal. calcd. for C<sub>68</sub>H<sub>52</sub>O<sub>20</sub>N<sub>4</sub>F<sub>16</sub>S<sub>4</sub>Zn + 10H<sub>2</sub>O: C, 42.47; H, 2.73; N, 2.91. Found: C, 42.50; H, 3.34; N, 2.85. <sup>1</sup>H NMR (600.07 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CHD<sub>2</sub>OD = 3.30 ppm): (ppm) = 8.99 (8H, s, <sup>-</sup>pyrroleH), 5.08 (4H, m, 1-GlcH), 3.91 (4H, m, 6-GlcH), 3.69 (4H, m, 6-GlcH), 3.44 - 3.22 (16H, m, 2,3,4,5-GlcH). <sup>13</sup>C NMR (100.40 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm): (ppm) = 151.20 (<sup>-</sup>pyrroleC), 149.11 (2,6-PhC), 146.67 (3,5-PhC), 133.77 - 131.87 (<sup>-</sup>pyrroleC), 132.82 (4-PhC), 123.47 (1-PhC), 114.00 (mesoC), 86.69 (1-GlcC), 82.80 (5-GlcC), 79.25 (3-GlcC), 75.43 (2-GlcC), 71.07 (4-GlcC), 63.13 (6-GlcC). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.05 ppm): (ppm) = -134.06 (8F, dd, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 24 Hz, <sup>5</sup>J<sub>F-F</sub> = 12 Hz, 3,5-PhF), -138.57 (8F, dd, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 26 Hz, <sup>5</sup>J<sub>F-F</sub> = 12 Hz, 2,6-PhF). UV-vis (c = 5.16 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): / nm ( × 10<sup>-3</sup> / M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 425 (50.2), 554 (2.63), 597 (0.16). FL (c = 5.16 μM, DMSO, path length = 1 cm, <sub>ex</sub> = 415 nm, 25 °C): / nm = 599, 650.

#### 【 0 0 5 8 】

(3-4) エチレングリコール結合ポルフィリン化合物(<sup>62</sup>Zn-TFPP-(EG)<sub>3</sub>またはZn3EG)の合成  
テトラフルオロ-プロトポルフィリン(エチレングリコール(EG))<sub>3</sub>メタノール溶液と<sup>62</sup>Zn水を3:1で混和し、70 10分処理することで<sup>62</sup>Zn-TFPP-(EG)<sub>3</sub>を得た。反応後、溶液のメタノールを加温で分溜し、ゲルクロマトグラフィー(LH20)で精製することで目的の<sup>62</sup>Zn-TFPP-(EG)<sub>3</sub>水溶液とした。405nmの吸収を測定し、標品の値と比較して濃度決定した。

#### 【 実施例 2 】

#### 【 0 0 5 9 】

本実施例は、合成されたポルフィリン誘導体(ZnTFPP(SGlc)trans-2)がin vitro, in vivoにおいて特異的に胃癌に集積するという知見に基づきPET診断薬として利用可能なことを示すものである。

in vitro及びin vivoの実験とそのデータを以下に示す。

#### 【 0 0 6 0 】

(1)<sup>62</sup>Zn含有ポルフィリン誘導体の in vitro試験(細胞取り込み試験)

6 wellプレートにRGM-1, RGK-1細胞株を播種(1 × 10<sup>6</sup> cells/well, 1.0 mL)し、37°C, 5% CO<sub>2</sub>インキュベータで終夜培養した。

15 mL遠沈管に10% FCS入り培地3430 μLに実施例1で合成したポルフィリン化合物のDMSO溶液を70 μL加え、添加溶液を調製した。この添加溶液を、1.5 mL/well (n = 3)ずつ6 wellプレートに暗所下で添加し、6 wellプレートを37°C, 5% CO<sub>2</sub>インキュベータで6時間薬

剤 (ZnTFPP(SGlc)cis-2, ZnTFPP(SGlc)trans-2) を接触させた。

薬剤濃度 : 4.5  $\mu$ M in 1% DMSO/10% FCS/培地,  $^{62}\text{Zn}$ 濃度 : 3.0 kBq/well

薬剤接触後、各wellをPBS 1 mL  $\times$  2で洗浄し、0.02% EDTA/0.25% trypsin in PBS (1:1) 溶液を各wellに0.5 mL加え細胞をはがした。その後1% Triton-X 100 in PBSを加えた後、新しい15 mL遠沈管に各wellの溶液をうつし、細胞抽出液をシンチレータで測定した。

時間に対する薬剤の取り込み量を、亜鉛の同位体元素である $^{64}\text{Zn}$ を導入した $^{64}\text{Zn}$ ポルフィリン誘導体(c = 0.5  $\mu$ M)、又は $^{62}\text{Zn}$ を導入した $^{62}\text{Zn}$ ポルフィリン誘導体を用いて行った。その結果を図1、図2に示す。

$^{64}\text{Zn}$ -TFPP(SGlc)trans-2は薬剤接触12, 24時間後にガン細胞株(RGK-1)に特異的に取り込まれた(図1)。

放射核種( $^{62}\text{Zn}$ )の導入したポルフィリン誘導体( $^{62}\text{Zn}$ -TFPP(SGlc)trans-2)の細胞取り込み試験においても、図1と同様の結果が得られた(図2)。

#### 【0061】

(2)  $^{62}\text{Zn}$ 導入の動物試験(PET評価)

ナシ型フラスコに150  $\mu$ Mの薬剤メタノール溶液を200  $\mu$ L分注し、 $^{62}\text{ZnCl}_2$  in NaCl aq. を500  $\mu$ L (16 MBq/mL)を加えた。その後、ナスフラスコをあらかじめ滅菌したエバポレータを用い回転させながら10分間ドライヤーで加熱した後、溶媒留去した。その後、ナスフラスコにあらかじめ滅菌したEtOH:PEG400:water (2:3:5)を300  $\mu$ L加えたのち1.5 mLのエッペンチューブに溶液を移した。

#### 【0062】

PET撮影

RGK-36細胞を左後肢に移植したヌードマウス(BALB/cSLC-nu/nu)に、 $^{62}\text{Zn}$ ポルフィリンの溶液100  $\mu$ Lを尾静脈投与した。

薬剤濃度 : 3  $\mu$ M in EtOH:PEG400:water (2:3:5),  $^{62}\text{Zn}$ 濃度 : 4.0 kBq

薬剤投与1, 3, 8, 24時間後、iPET/MRI装置を用いてマウスの全身のPET画像を撮影した。

その結果、薬剤投与8時間後までは、どちらの薬剤も肝臓や腸管に集積し、腫瘍へはほぼ集積していなかった。しかし24時間後では肝臓や腸管に高い集積(黄色)が見られたが、腫瘍部位にも薬剤が集積(赤色)した。投与3時間後と24時間後のPET画像を図3に示す。

#### 【実施例3】

#### 【0063】

ポルフィリン化合物の合成

5-[4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,15,20-トリス(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン ( $\text{H}_21_{\text{EG}}$ )

5-[4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,15,20-tris(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) ( $\text{Zn}1_{\text{EG}}$ )

100 mLフラスコを三本用意し、一本当たり約200 mgの $\text{H}_2\text{TFPP}$ を加え、DMF 30 mLを加えた後、6当量のエチレングリコールとカリウム-t-ブトキシドを加えて-15  $^{\circ}\text{C}$ で15分間反応させた。使用した $\text{H}_2\text{TFPP}$ 総量613 mg (629  $\mu$ mol)、エチレングリコール総量210  $\mu$ L (3.78 mmol)、カリウム-t-ブトキシド総量は423 mg (3.78 mmol)、DMF 60 mLで反応を行い、反応後は反応溶液を合わせた。この反応溶液に、冷 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 mL加え、冷水100 mLで5回分液した。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥後、溶媒留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : EtOAc : acetone = 5 : 3 : 3)で目的物を分離精製した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : EtOAc = 7 : 3)で精製を行い、 $\text{H}_21_{\text{EG}}$ を収率15.3% (収量97.7 mg, 96.2  $\mu$ mol)、HPLC純度99%以上で得た。

得られた $\text{H}_21_{\text{EG}}$ を100 mLフラスコに、酢酸亜鉛二水和物を5当量加え $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10 mLで溶解し、30  $^{\circ}\text{C}$ で終夜攪拌した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : EtOAc : hexane = 7 : 5 : 8)で精製し、 $\text{Zn}1_{\text{EG}}$ を収率98.6%、HPLC純度99%以上で得た。化合物は、 $^1\text{H}$  NMRのインナーピロールプロトンピークの消失とUV-visスペクトルにより亜鉛導入



を確認した。

【 0 0 6 4 】

H<sub>2</sub>1<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = 0 ppm) (ppm) = 8.95 (2H, m, -pyrroleH), 8.91 (6H, m, -pyrroleH), 4.73 (2H, t, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.18 (2H, q, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>) 2.26 (1H, t, CH<sub>2</sub>OH), -2.92 (2H, s, inner pyrroleH). <sup>19</sup>F NMR (470.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.50 ppm): (ppm) = -137.2 (6F, m, 2,6-PhF), -139.0 (2F, m, 2,6-PhF<sub>EG</sub>), -152.0 (3F, m, 4-PhF), -157.6 (2F, m, 3,5-PhF<sub>EG</sub>), -162.0 (6F, m, 3,5-PhF). <sup>13</sup>C NMR (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): (ppm) = 147.8, 145.3, 143.6, 142.1, 140.9, 139.6, 138.8, 136.3 (PhC), 131.2 (-pyrroleC), 115.6 (1-PhC), 114.1 (1-PhC<sub>EG</sub>), 104.8 (meso-PhC<sub>EG</sub>), 103.5 (meso-PhC), 76.8 (-OCH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>OH). ESI-MS (m/z) = [M+Na<sup>+</sup>] calcd for C<sub>46</sub>H<sub>15</sub>F<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na, 1039.07893; found, 1039.07886. UV-vis (c = 5.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): /nm( × 10<sup>-3</sup>/M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 412 (369), 506 (28.4), 535 (5.51), 582 (9.37), 633 (1.75).

10

【 0 0 6 5 】

Zn1<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (399.65 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = 2.05 ppm): (ppm) = 9.25-9.22 (8H, m, -pyrroleH), 4.69 (2H, t, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.11 (2H, q, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH). UV-vis (c = 5.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): /nm( × 10<sup>-3</sup>/M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 422 (434), 507 (4.42), 553 (18.1).

【 0 0 6 6 】

5,15-トリス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル) ポルフィリン(H<sub>2</sub>trans-2<sub>EG</sub>)

20

5,10-トリス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-15,20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン (H<sub>2</sub>cis-2<sub>EG</sub>)

5,10,15-トリス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(H<sub>2</sub>3<sub>EG</sub>)

5,15-トリス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-10,20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(Zntrans-2<sub>EG</sub>)

5,10-トリス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-15,20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zncis-2<sub>EG</sub>)

5,10,15-トリス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル]-20-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)ポルフィナート亜鉛(II) (Zn3<sub>EG</sub>)

30

H<sub>2</sub>TFPP総量1.252 g (1.29 mmol)、エチレングリコール総量575 μL (10.32 mmol)、カリウム-t-ブトキシド総量は1.158 g (10.32 mmol)、DMF 60 mLを用いてH<sub>2</sub>1<sub>EG</sub>と同様の実験を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ~ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc : acetone = 5 : 3 : 3)で目的物を分離精製した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc = 7 : 3 (H<sub>2</sub>trans-2<sub>EG</sub>, H<sub>2</sub>trans-2<sub>EG</sub>), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc : acetone = 5 : 3 : 3 (H<sub>2</sub>3<sub>EG</sub>))で精製を行い、H<sub>2</sub>trans-2<sub>EG</sub>を収率3.0% (収量40.7 mg, 38.5 μmol)、HPLC純度96%、H<sub>2</sub>cis-2<sub>EG</sub>を収率9.7% (収量132 mg, 125 μmol)、HPLC純度99%、またH<sub>2</sub>3<sub>EG</sub>を収率35.8% (収量506 mg, 460 μmol)、HPLC純度99%で得た。Zn1<sub>EG</sub>と同様の方法を用い、これらのポルフィリンに亜鉛を導入しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc : hexane = 5 : 2 : 3)で精製し、Zntrans-2<sub>EG</sub>を収率63.5% HPLC純度96%、またZncis-2<sub>EG</sub>を収率59.3% HPLC純度99%、Zn3<sub>EG</sub>を収率52.9% HPLC純度97%で得た。

40

【 0 0 6 7 】

H<sub>2</sub>cis-2<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = 0 ppm) (ppm) = 8.94 (4H, m, -pyrroleH), 8.90 (4H, m, -pyrroleH), 4.73 (4H, t, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.17 (4H, q, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>) 2.32 (2H, t, CH<sub>2</sub>OH), -2.92 (2H, s, inner pyrroleH). <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 7.16 ppm): (ppm) = 8.87 (2H, d, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, CH), 8.80 (2H, s, CH), 8.71 (2H, s, CH), 8.66 (2H, d, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, CH), 4.12(4H, t, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.53(4H, q, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 1.41(2H, t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), -3.22 (2H, s, inner pyrroleH). <sup>19</sup>F NMR (470.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.50 ppm): (ppm)

50

= -137.2 (4F, m, 2,6-PhF), -139.0 (4F, m, 2,6-PhF<sub>EG</sub>), -152.1 (2F, m, 4-PhF), -157.7 (4F, m, 3,5-PhF<sub>EG</sub>), -162.1 (4F, m, 3,5-PhF). <sup>13</sup>C NMR (100.53 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.00 ppm): (ppm) = 147.8, 145.3, 143.6, 142.1, 140.9, 139.6, 138.8, 136.3 (PhC), 131.2 (-pyrroleC), 115.6 (1-PhC), 114.1 (1-PhC<sub>EG</sub>), 104.6 (meso-PhC<sub>EG</sub>), 103.2 (meso-PhC), 76.8 (-OCH<sub>2</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>OH). <sup>13</sup>C NMR (100.53 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm): (ppm) = 146.9, 145.1, 143.9, 142.6, 141.3, 140.6, 139.5, 138.0, 135.9 (PhC), 129.6 (-pyrroleC), 116.8 (1-PhC), 114.8 (1-PhC<sub>EG</sub>), 106.1 (meso-PhC<sub>EG</sub>), 104.6 (meso-PhC), 78.0 (-OCH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>OH). ESI-MS (m/z) = [M+Na<sup>+</sup>] calcd for C<sub>48</sub>H<sub>20</sub>F<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na, 1081.10948; found, 1081.10953. UV-vis (c = 5.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): /nm ( × 10<sup>-3</sup>/M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 413 (373), 506 (27.9), 535 (5.27), 581 (9.20), 632 (1.63).

10

## 【 0 0 6 8 】

Zncis-2<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (399.65 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = 2.05 ppm): (ppm) = 9.17-9.14 (8H, m, -pyrroleH), 4.61 (4H, t, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.00 (4H, q, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH). UV-vis (c = 5.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): /nm ( × 10<sup>-3</sup>/M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 422 (434), 507 (4.42), 553 (18.1).

## 【 0 0 6 9 】

H<sub>2</sub>trans-2<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = 0 ppm): (ppm) = 8.96 (4H, m, -pyrroleH), 8.91 (4H, m, -pyrroleH), 4.72 (4H, t, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.17 (4H, q, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.35 (2H, t, CH<sub>2</sub>OH), -2.92 (2H, s, inner pyrroleH). <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 7.16 ppm): (ppm) = 8.86 (4H, d, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, CH), 8.66 (4H, d, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, CH), 4.12 (4H, t, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.53 (4H, q, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 1.38 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), -3.21 (2H, s, inner pyrroleH). <sup>19</sup>F NMR (470.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.50 ppm): (ppm) = -137.2 (4F, m, 2,6-PhF), -139.0 (4F, m, 2,6-PhF<sub>EG</sub>), -152.1 (2F, m, 4-PhF), -157.7 (4F, m, 3,5-PhF<sub>EG</sub>), -162.1 (4F, m, 3,5-PhF). <sup>13</sup>C NMR (100.53 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm): (ppm) = 146.9, 145.1, 143.9, 142.6, 141.3, 140.6, 139.5, 138.0, 135.9 (PhC), 129.6 (-pyrroleC), 116.8 (1-PhC), 114.8 (1-PhC<sub>EG</sub>), 106.0 (meso-PhC<sub>EG</sub>), 104.7 (meso-PhC), 78.0 (-OCH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>OH). ESI-MS (m/z) = [M+Na<sup>+</sup>] calcd for C<sub>48</sub>H<sub>20</sub>F<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na, 1081.10948; found, 1081.10988. UV-vis (c = 5.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): /nm ( × 10<sup>-3</sup>/M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 413 (333), 506 (24.9), 535 (4.85), 581 (8.14), 632 (1.41).

20

30

## 【 0 0 7 0 】

Zntrans-2<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (399.65 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = 2.05 ppm): (ppm) = 9.18-9.14 (8H, m, -pyrroleH), 4.60 ppm (4H, t, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.00 ppm (4H, q, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>OH). UV-vis (c = 5.00 μM, DMSO, path length = 1 cm, 25 °C): /nm ( × 10<sup>-3</sup>/M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>) = 423 (579), 508 (2.88), 553 (25.6).

H<sub>2</sub>3<sub>EG</sub>; <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = 0 ppm): (ppm) = 8.94 (6H, m, -pyrroleH), 8.90 (2H, m, -pyrroleH), 4.72 (6H, t, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.17 (6H, q, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.34 (3H, t, CH<sub>2</sub>OH), -2.92 (2H, s, inner pyrroleH). <sup>1</sup>H NMR (500.16 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = 2.05 ppm): (ppm) = 9.61-9.02 (8H, m, -pyrroleH), 4.70 (6H, t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.10 (6H, q, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH).

40

<sup>19</sup>F NMR (470.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.50 ppm): (ppm) = -137.2 (2F, m, 3,5-PhF), -139.0 (6F, m, 2,6-PhF<sub>EG</sub>), -152.2 (1F, m, 4-PhF), -157.7 (6F, m, 3,5-PhF<sub>EG</sub>), -162.1 (2F, m, 2,6-PhF). <sup>19</sup>F NMR (470.62 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H = -76.50 ppm): (ppm) = -139.4 (2F, m, 2,6-PhF), -141.5 (6F, m, 2,6-PhF<sub>EG</sub>), -155.0 (1F, m, 4-PhF), -158.3 (6F, m, 3,5-PhF<sub>EG</sub>), -164.0 (2F, m, 3,5-PhF).

<sup>13</sup>C NMR (100.53 MHz, CD<sub>3</sub>OD, CD<sub>3</sub>OD = 49.0 ppm): (ppm) = 146.9, 145.1, 143.9, 142.6, 141.3, 140.6, 139.5, 138.0, 135.9 (PhC), 129.6 (-pyrroleC), 114.9 (1-PhC<sub>EG</sub>), 105.8 (meso-PhC<sub>EG</sub>), 104.5 (meso-PhC), 78.0 (-OCH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>OH). ESI-MS (m/z

50

) =  $[M+Na^+]$  calcd for  $C_{50}H_{25}F_{17}N_4O_6Na$ , 1123.14003; found, 1123.13974. UV-vis ( $c = 5.00 \mu M$ , DMSO, path length = 1 cm, 25 ° C):  $\lambda_{max} = 414$  (32.2), 506 (23.9), 535 (4.90), 581 (7.96), 633 (1.48).

【 0 0 7 1 】

$Zn3_{EG}$ ;  $^1H$  NMR (399.65 MHz, acetone- $d_6$ ,  $(CD_3)_2CO = 2.05$  ppm): (ppm) = 9.24 (8H, m, -pyrroleH), 4.62 ppm (4H, t,  $^3J = 5.1$  Hz,  $OCH_2$ ), 4.02 ppm (4H, q,  $^3J = 4.9$  Hz,  $CH_2OH$ ). UV-vis ( $c = 5.00 \mu M$ , DMSO, path length = 1 cm, 25 ° C):  $\lambda_{max} = 423$  (483), 508 (2.42), 553 (2.10).

【 0 0 7 2 】

5,10,15,20-テトラキス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル] ポルフィリン ( $H_24_{EG}$ )

5,10,15,20-テトラキス [4-(3-ヒドロキシエトキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル] ポルフィナート亜鉛(II) ( $Zn4_{EG}$ )

$H_2TFPP$ 総量234 mg (240  $\mu mol$ )、エチレングリコール総量120  $\mu L$  (2.16 mmol)、カリウム-t-ブトキシド総量は242 mg (10.32 mmol)、DMF 60 mLを用いて $H_21_{EG}$ と同様の実験を行い、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2 \sim CH_2Cl_2 : EtOAc : acetone = 5 : 3 : 3$ )で目的物を分離精製した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2 : EtOAc : acetone = 5 : 3 : 3$ )で精製を行い、 $H_24_{EG}$ を収率11.2% (収量26.9 mg, 23.6  $\mu mol$ )、HPLC純度96%で得た。 $Zn1_{EG}$ と同様の方法を用い、これらのポルフィリンに亜鉛を導入しシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2 : EtOAc : acetone = 5 : 3 : 3$ )で精製し、 $Zn4_{EG}$ を収率35.0% HPLC純度95%で得た。

$H_24_{EG}$ ;  $^1H$  NMR (500.16 MHz,  $CDCl_3$ ,  $Si(CH_3)_4 = 0$  ppm) (ppm) = 8.93 (8H, s, -pyrroleH), 4.72 (8H, t,  $^4J = 4.5$  Hz,  $CH_2$ ), 4.17 (8H, q,  $^4J = 4.5$  Hz,  $OCH_2$ ), 2.32 (4H, t,  $CH_2OH$ ), -2.92 (2H, s, inner pyrroleH).  $^{19}F$  NMR (470.62 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ,  $CF_3CO_2H = -76.50$  ppm) (ppm) = -141.5 (8F, m, 2,6- $PhF_{EG}$ ), -158.3 (8F, m, 3,5- $PhF_{EG}$ ).  $^{13}C$  NMR (100.53 MHz,  $CD_3OD$ ,  $CD_3OD = 49.0$  ppm): (ppm) = 146.9, 145.1, 143.9, 142.6, 141.3, 140.6, 139.5, 138.0, 135.9 ( $PhC$ ), 129.6 (-pyrroleC), 114.9 (1- $PhC_{EG}$ ), 105.7 (meso- $PhC_{EG}$ ), 78.0 (- $OCH_2$ ), 62.5 ( $CH_2OH$ ). ESI-MS( $m/z$ ) =  $[M+Na^+]$  calcd for  $C_{50}H_{25}F_{16}N_4O_8Na$ , 1165.17058; found, 1165.18026. UV-vis ( $c = 5.00 \mu M$ , DMSO, path length = 1 cm, 25 ° C):  $\lambda_{max} = 414$  (419), 507 (30.4), 535 (6.20), 581 (9.95), 633 (1.67).

【 0 0 7 3 】

$Zn4_{EG}$ ;  $^1H$  NMR (399.65 MHz, acetone- $d_6$ ,  $(CD_3)_2CO = 2.05$  ppm): (ppm) = 9.12 (8H, brs, -pyrroleH), 4.62 ppm (4H, t,  $^3J = 5.1$  Hz,  $OCH_2$ ), 4.00 ppm (4H, q,  $^3J = 5.0$  Hz,  $CH_2OH$ ). UV-vis ( $c = 5.00 \mu M$ , DMSO, path length = 1 cm, 25 ° C):  $\lambda_{max} = 424$  (764), 508 (5.19), 553 (34.7).

【 0 0 7 4 】

$ZnTFPP-OCH_2CCH$  ( $Zn1_{propa}$ )

100 mL フラスコに $ZnTFPP$  (96.8 mg, 93.1  $\mu mol$ )、propargylalcohol (5.43  $\mu L$ , 93.3  $\mu mol$ )と $K_2CO_3$  (106.3 mg, 745  $\mu mol$ )をDMSO 30 mLを50 ° Cで15時間加熱攪拌した。この反応溶液に、冷 $CH_2Cl_2$  100 mL加え、冷水100 mLで5回分液した。有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥後、溶媒留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2 : hexane = 20 : 80 - 50 : 50$ )で目的物の分離精製を行い、 $Zn1_{propa}$ を収率13%で得た。

$^1H$  NMR (500.16 MHz,  $CDCl_3$ ,  $Si(CH_3)_4 = 0$  ppm): (ppm) = 9.05-9.04 (2H, m, -pyrroleH), 9.01-9.00 (6H, m, -pyrroleH), 5.22 (2H, d,  $^3J = 2.47$  Hz,  $CH_2$ ), 2.81 (1H, t,  $^3J = 2.47$  Hz, CCH).  $^{19}F$  NMR (470.62 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CF_3CO_2H = -76.50$  ppm): (ppm) = -136.65 (2F, m, 3,5- $PhF$ ), -138.46 (2F, t, 2,6- $PhF_{propa}$ ), -151.81 (1F, m, 4- $PhF$ ), -155.63 (2F, m, 3,5- $PhF_{propa}$ ), -161.60 (2F, m, 2,6- $PhF$ ).

【 0 0 7 5 】

10

20

30

40

50

## ZnTFPP-triazole-TEG-FA

50 mLナスフラスコにZn1propa (34.5 mg, 32.2  $\mu$ mol)とテトラエチレングリコールアジドを連結した葉酸誘導体(FA-TEG-N<sub>3</sub>, 45.8 mg, ca. 1eq.)をDMF 20 mLに溶解させ、減圧脱気しアルゴン置換した。この溶液に臭化銅(11.2 mg, 78.1  $\mu$ mol)とN,N,N',N'',N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン(PMDETA, 13.5  $\mu$ L, 64.3  $\mu$ mol)を加えアルゴン雰囲気下、室温で48時間攪拌した。この反応溶液に、冷CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 mL加え、飽和食塩水100 mLで1回、水100 mLで3回分液した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒留去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 1:0 - 4:1)で目的物の分離を行い、葉酸連結ポルフィリン(ZnTFPP-triazole-TEG-FA)を収率2.4%, HPLC純度97%で得た。<sup>1</sup>H NMR (600.17MHz, acetone-d<sub>6</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = 2.05 ppm): (ppm)=9.26-9.19 (9H, m, pyrroleH + pteridineC<sub>7</sub>H), 7.78-7.64 (5H, m, Ph-CONH + CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub> + 2-PhH), 6.99-6.36 (3H, m, pteridineNH + pteridineC<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>NH-Ph +3-PhH), 5.72 (2H, m, propargyl CH<sub>2</sub>), 4.71-3.99 (4H, m, pteridineC<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>NH-Ph + NHCH), 3.65-3.32 (16H, m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.37-0.83 (4H, m, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH). <sup>19</sup>F NMR (470.62 MHz, acetone-d<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H= -76.50 ppm): (ppm)= -140.63 (2F, m, 3,5-PhF), -142.38 (2F, m, 2,6-PhF<sub>triazole-TEG-FA</sub>), -157.16 (1F, m, 4-PhF), -158.68 (2F, m, 3,5-PhF<sub>triazole-TEG-FA</sub>), -165.89 (2F, m, 2,6-PhF).

10

## 【実施例4】

## 【0076】

<sup>65</sup>Znポルフィリンの合成と体内動態評価

20

## (1) PETサンプルの調製

使用サンプル濃度

TFPP(SGlc)trans-2: 2 mg/mL (1.5 mM)

Glu連結ポルフィリン TFPP(SGlc)trans-2を1.5 mMとなるようメタノール中に溶解し、溶解サンプル160  $\mu$ Lに<sup>65</sup>Znを10 MBq 加えた。10分間のドライヤーによる加熱で錯体反応を起こし、その後エバポレータにより溶媒を除去した。得られた回収物に、PET造影剤の溶媒(EtOH:PEG 400:water = 2:3:5 (v:v:v))を2.4 mLを加えて1.0  $\mu$ Mの<sup>65</sup>Zn-TFPP(SGlc)trans-2を得た。

## 【0077】

## (2) 担癌マウスによる体内動態評価

30

担癌マウスは、BALB系ヌードマウスにRGK細胞を1  $\times$  10<sup>6</sup> cells (100  $\mu$ L)皮下移植して、1週間以上飼育することにより作成した。担癌マウスに対して上記要領で作成したPETサンプル血中投与後、1、3、24時間後にマウスを麻酔下で解剖し、臓器を摘出、摘出臓器のカウンターによる放射線量の測定を行った。

摘出臓器: 腫瘍、脳、心、肺、肝、腎、脾臓、血液

<sup>65</sup>Zn濃度: 1  $\times$  10<sup>5</sup> cpm/100  $\mu$ L

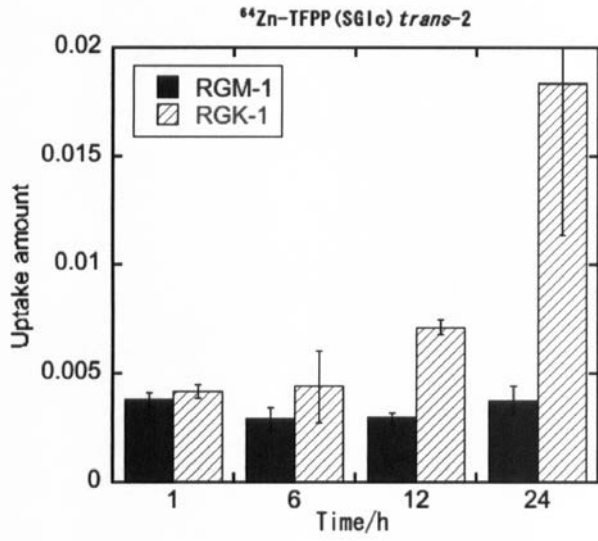
## 【0078】

## (3) 実験結果

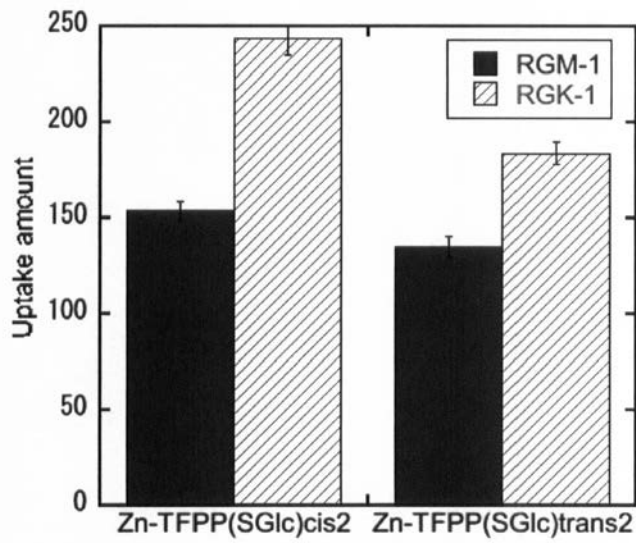
<sup>65</sup>Zn標識TFPP(SGlc)trans-2をマウスに尾静脈より血中投与した結果、TFPP(SGlc)trans-2は高いがん集積性を示した(図4: 図中、左から1時間後、3時間後、24時間後のがん集積性を示す。)。TFPP(SGlc)trans-2は全臓器で高い値を示し、血液含有量が高い肝臓・腎臓・脾臓ではその傾向が顕著であった。血中の濃度をみるとTFPP(SGlc)trans-2は一定の値であり、経時的な変化は認められなかった(図5)。ここでマウスの体重を約20g、循環血液量1.7mLとして今回摘出した全臓器のTotal ID%を算出すると、24時間後にTFPP(SGlc)trans-2はTotal ID% 73%(Blood ID% 41.4)と投与したサンプルのほとんどが体内に残留していた(図6)。

40

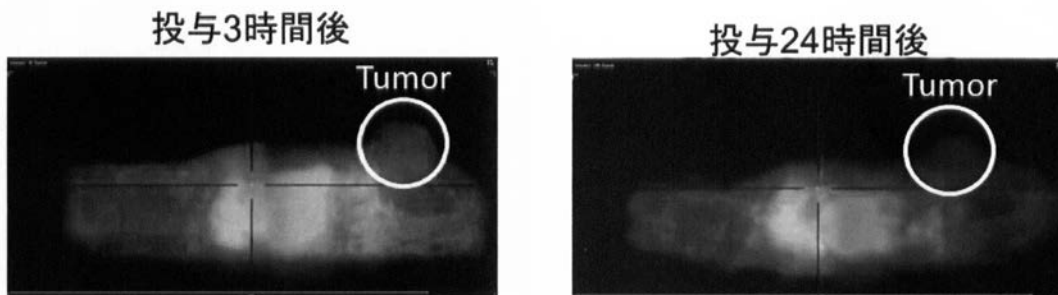
【 図 1 】



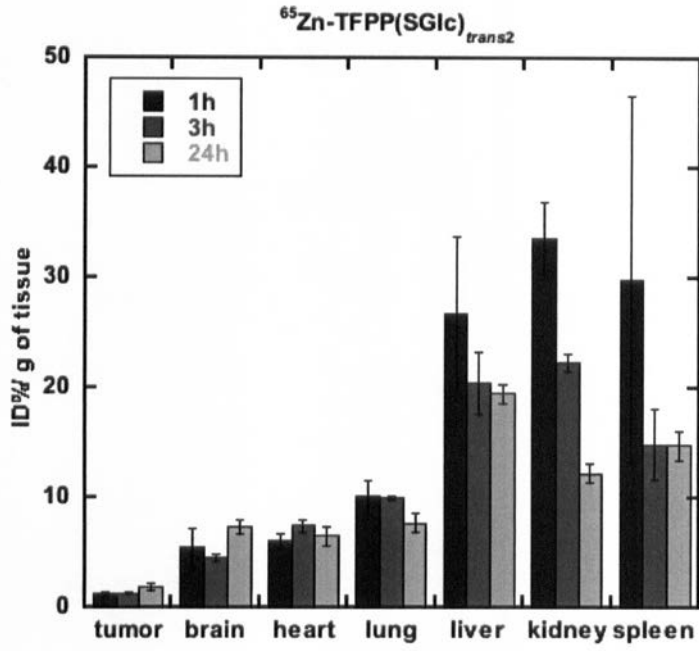
【 図 2 】



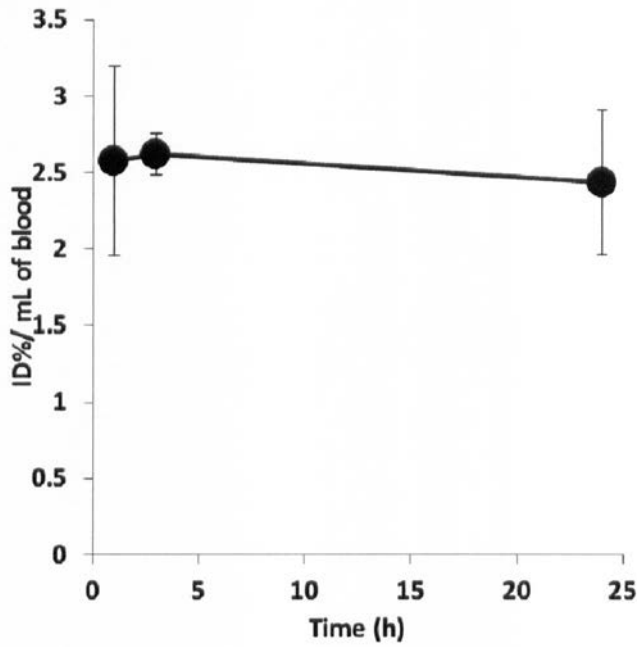
【 図 3 】



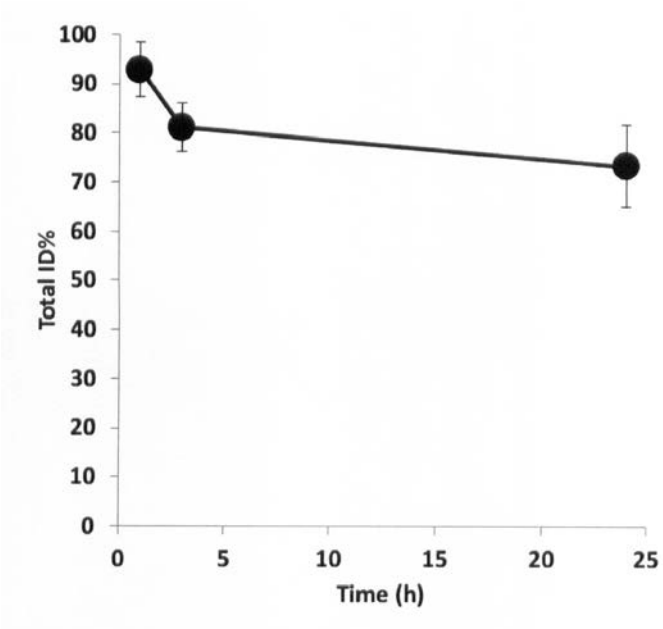
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



## フロントページの続き

(74)代理人 100128761

弁理士 田村 恭子

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 松井 裕史

茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内

(72)発明者 田村 磨聖

茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内

(72)発明者 廣原 志保

山口県宇部市常盤台2丁目14-1 宇部工業高等専門学校内

(72)発明者 谷原 正夫

奈良県生駒市高山町8916番地の5 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学内

(72)発明者 垣内 喜代三

奈良県生駒市高山町8916番地の5 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学内

Fターム(参考) 4C050 PA05

4C085 HH03 KA09 KA29 KB56 LL18

【要約の続き】

【選択図】なし