

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2012年3月8日(08.03.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/029609 A1

- (51) 国際特許分類:
C07F 7/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/069070
- (22) 国際出願日: 2011年8月24日(24.08.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-196568 2010年9月2日(02.09.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人 群馬大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒3718510 群馬県前橋市荒牧町四丁目2番地 Gunma (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 堀内 宏明 (HORIUCHI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒3768515 群馬県桐生市天神町一丁目5番1号 国立大学法人

群馬大学内 Gunma (JP). 穂坂 正博(HOSAKA, Masahiro) [JP/JP]; 〒3718512 群馬県前橋市昭和町三丁目3番15号 国立大学法人群馬大学内 Gunma (JP). 平塚 浩士(HIRATSUKA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3718510 群馬県前橋市荒牧町四丁目2番地 国立大学法人群馬大学内 Gunma (JP). 竹内 利行 (TAKEUCHI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒3718510 群馬県前橋市荒牧町四丁目2番地 国立大学法人群馬大学内 Gunma (JP). 久新 荘一郎(KYUSHIN, Souichiro) [JP/JP]; 〒3768515 群馬県桐生市天神町一丁目5番1号 国立大学法人群馬大学内 Gunma (JP). 石田 真太郎 (ISHIDA, Shintaro) [JP/JP]; 〒3768515 群馬県桐生市天神町一丁目5番1号 国立大学法人 群馬大学内 Gunma (JP).

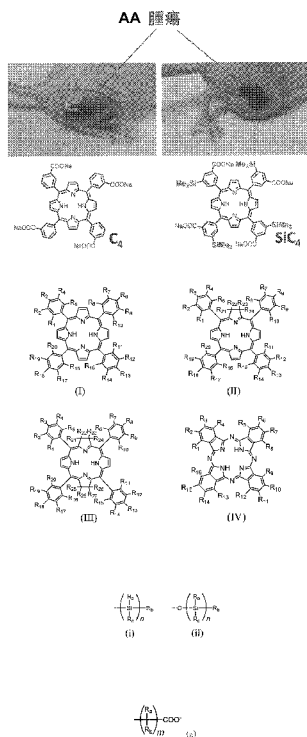
- (74) 代理人: 川口 嘉之, 外(KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロポリス21ビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

[続葉有]

(54) Title: COMPOUND HAVING SILICON-CONTAINING SUBSTITUENT INTRODUCED THERETO, AND SINGLET OXYGEN-GENERATING AGENT AND CANCER THERAPEUTIC COMPRISING SAME

(54) 発明の名称: 含ケイ素置換基を導入した化合物、並びにそれを含む一重項酸素発生剤及び癌治療薬

[図2]



AA TUMOR

(57) Abstract: A compound represented by any of general formulae (I) to (IV) is to be used as the active ingredient of a singlet oxygen-generating agent. In each of R₁ to R₂₀ in general formula (I), R₁ to R₂₄ in general formula (II), R₁ to R₂₈ in general formula (III) and R₁ to R₁₆ in general formula (IV), at least one is a member selected from substituents represented by general formula (i) and (ii) [in general formulae (i) and (ii), R_a, R_b and R_c independently represent a substituent selected from among hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, phenyl, methoxy, ethoxy and trimethylsilyl; and n is 1 or greater], and at least one is a substituent represented by general formula (a) [in general formula (a), R_a and R_b independently represent a substituent selected from among hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, phenyl, methoxy, ethoxy and trimethylsilyl; and m is 0 or greater].

(57) 要約: 下記一般式 (I) ~ (IV) で表される化合物を一重項酸素発生剤の有効成分とする。一般式(I)における R₁~R₂₀、一般式(II)における R₁~R₂₄、一般式(III)における R₁~R₂₈、および一般式(IV)における R₁~R₁₆ のそれぞれにおいて、少なくとも1つは下記(i)あるいは(ii)より選ばれる置換基であり、少なくとも1つは下記(a)の置換基である。一般式(i)あるいは(ii)において R_a、R_b、R_c は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。また n は 1 以上である。一般式(a)において R_a、R_b は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。また m は 0 以上である。

WO 2012/029609 A1



BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

含ケイ素置換基を導入した化合物、並びにそれを含む一重項酸素発生剤及び癌治療薬

技術分野

[0001] 本発明は含ケイ素置換基を導入した新規化合物に関する。本発明はまた、該化合物を含む一重項酸素発生剤および癌治療薬に関する。

背景技術

[0002] 癌は日本人の最大の死亡要因であり、その治療法の発展は世界中で強く望まれている。現在の主な治療法は外科手術による腫瘍組織の切除や、長期にわたる放射線治療あるいは抗癌剤治療などである。組織を切除してしまうと、機能を喪失あるいは機能の低下が問題となり、放射線治療や抗癌剤治療は長期療法であり、患者は長期間副作用などに苦しむ。そのため、患者のQuality of Life (QOL)が著しく低下する問題点がある。

この様な問題を解決するための新たな癌治療法として、光線力学療法(Photodynamic Therapy; PDT)が注目を集めている。この治療では、薬剤である光増感色素を一度注射し、可視光照射を行うのみであり、組織の温存が可能であり、患者への負担が低いメリットがある。この治療法の原理は以下の通りである。1. 光増感色素を注射してから数時間待つと、光増感色素が腫瘍に集積する。2. 腫瘍に選択的に赤色光を照射すると、集積した光増感色素が励起され、活性酸素種である一重項酸素が発生する。3. 一重項酸素が周囲の癌細胞を攻撃し、死滅させる。

[0003] 現在、いくつかの光増感色素が報告され（特許文献1、2、非特許文献1など）、認可され既に臨床応用されているものもあるが、光増感色素の性能は十分でなく、副作用である光線過敏症を防ぐために患者は治療後数週間は暗室での生活を強いられる。また、現段階では進行癌に対しては十分な効果が得られない。そのため、光増感色素のさらなる改良が求められている。

改良が求められている主な項目は、1. 腫瘍への選択的集積性、2. 細胞による光増感色素の取り込み効率、3. 赤色光に対する光吸収効率、4. 一重項酸素の生成効率である。本発明者らは、これまでに代表的な光増感色素であるポルフィリン誘導体にケイ素置換基を導入することにより、一重項酸素の生成効率が向上することを見だし、特許出願を行った（特許文献3）。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特開2002-523509号公報
特許文献2：特開2004-002438号公報
特許文献3：再表2007/023766号公報

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：Coordination Chemistry Reviews, 248 (2004), p321-350

発明の開示

- [0006] 本発明は、現状ではまだ改良が望まれている光線力学療法の性能をさらに向上させることを課題とする。具体的には、一重項酸素の生成効率に加えて、腫瘍への選択的集積性と細胞による光増感色素の取り込み効率などを向上させることを課題とする。
- [0007] 本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討を行った。その結果、ポルフィリン類縁体やフタロシアニン誘導体などの化合物にケイ素を含む置換基とともにCOO-基を導入することで、一重項酸素の発生効率が上昇するだけでなく、細胞への取り込み率および腫瘍組織への蓄積性も向上することを見出し、それにより、これらの化合物は癌治療などに有用な一重項酸素発生剤として好適に使用できることを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0008] すなわち、本発明は以下の通りである。
- (1) 下記一般式 (I) ~ (IV) のいずれかで示される化合物。
 - (2) 下記 (I-1)、(II-1) または (III-1) で示される化合物。

- (3) (1) または (2) の化合物を含む一重項酸素発生剤。
- (4) (3) の一重項酸素発生剤を含む癌治療薬。
- (5) 癌治療のための一般式 (I) ~ (IV) のいずれかで示される化合物。
- (6) 一般式 (I) ~ (IV) のいずれかで示される化合物を患者に投与する工程を含む、癌の治療方法。
- (7) 一重項酸素を発生させるための一般式 (I) ~ (IV) のいずれかで示される化合物の使用。
- (8) 一般式 (I) ~ (IV) のいずれかで示される化合物に光を照射する工程を含む、一重項酸素の発生方法。

[0009] 本発明の化合物は、1. 一重項酸素の生成効率、2. 細胞による取り込み効率、3. 腫瘍への選択的集積性、の三つの性能が同時に向上しており、癌治療効果が著しく向上している。本発明の化合物は600~800nmの可視光でも励起することができるため、人体への浸透距離も長く、深部においても一重項酸素を発生させることができるという利点も有している。

図面の簡単な説明

[0010] [図1] SiC_4 と C_4 の一重項酸素のスペクトル。

[図2] 担癌ヌードマウスに C_4 (左) または SiC_4 (右) を投与した後に光照射を行った結果を示す図 (写真)。

[図3] SiC_4 を投与し、光照射した後の腫瘍サイズの経時変化を示す図。

[図4] 薬剤 (C_4 、 SiC_4 または SiS_4) を含む培地で培養した癌細胞の蛍光像を示す図 (写真)。

[図5] 薬剤 (C_4 、 SiC_4 または SiS_4) を含む培地で培養した癌細胞に光照射を行った際の細胞生存率の変化を示す図。

[図6] 薬剤 (C_4 、 SiC_4 または SiS_4) を静脈注射した担癌ヌードマウスの蛍光像 (写真)。

[図7] 担癌ヌードマウスの癌組織、筋肉、血液における SiC_4 化合物の濃度の経時変化を示す図。

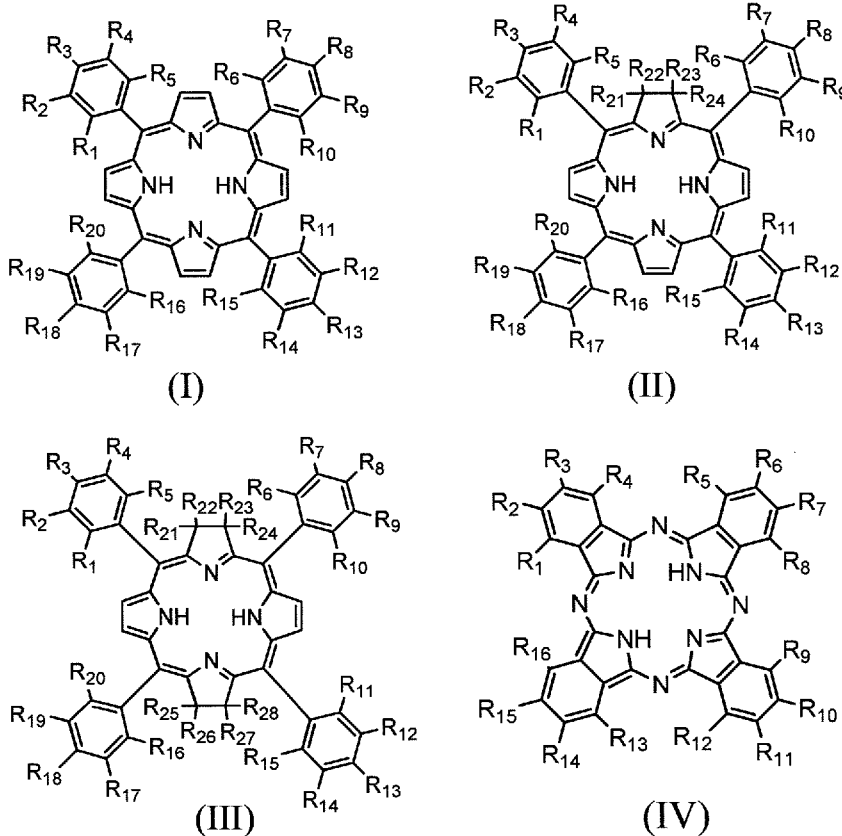
発明を実施するための形態

[0011] 以下に本発明を詳しく説明する。

本発明において、「一重項酸素発生剤」とは、光を照射することによって一重項酸素を発生しうる物質をいう。

本発明の一重項酸素発生剤は下記一般式 (I) ~ (IV) で表される化合物群から選ばれる1種類以上の化合物を含む。

[化1]



[0012] 一般式 (I) において、 $R_1 \sim R_{20}$ の少なくとも1つ（好ましくは3個以上、より好ましくは3~8個、特に好ましくは4~8個）は下記 (i) ~ (ii) より独立して選ばれる置換基であり、 $R_1 \sim R_{20}$ の少なくとも1つ（好ましくは4個以上、より好ましくは4~8個）は下記 (a) の置換基である。

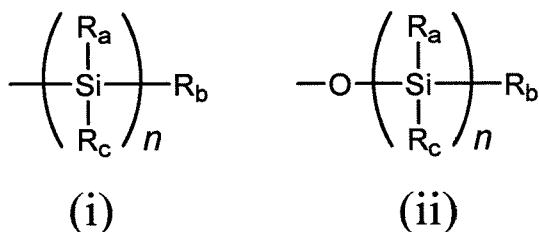
一般式 (II) において、 $R_1 \sim R_{24}$ の少なくとも1つ（好ましくは3個以上、より好ましくは3~8個、特に好ましくは4~8個）は下記 (i) ~ (ii) より独立して選ばれる置換基であり、 $R_1 \sim R_{24}$ の少なくとも1つ（好ましくは4個以上、より好ましくは4~8個）は下記 (a) の置換基である。

一般式 (III) において、 $R_1 \sim R_{28}$ の少なくとも1つ（好ましくは3個以上、より好ましくは3～8個、特に好ましくは4～8個）は下記 (i) ～ (ii) より独立して選ばれる置換基であり、 $R_1 \sim R_{28}$ の少なくとも1つ（好ましくは4個以上、より好ましくは4～8個）は下記 (a) の置換基である。

一般式 (IV) において、 $R_1 \sim R_{16}$ の少なくとも1つ（好ましくは3個以上、より好ましくは3～8個、特に好ましくは4～8個）は下記 (i) ～ (ii) より独立して選ばれる置換基であり、 $R_1 \sim R_{16}$ の少なくとも1つ（好ましくは4個以上、より好ましくは4～8個）は下記 (a) の置換基である。

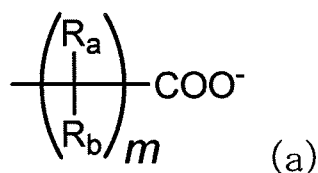
(i) と (ii) では、(i) がより好ましい。

[0013] [化2]



一般式 (i) ～ (ii) において、 R_a 、 R_b 、 R_c は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。また n は1以上の整数であり、好ましくは1～5の整数である。

[0014] [化3]



一般式(a)において R_a 、 R_b は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。また m は0以上の整数であり、好ましくは0～5の整数である。

なお、 COO^- は Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} などのイオンが配位していてもよいし、水

素原子が結合していてもよい。

また、上記一般式 (I) ~ (IV) の化合物においては、 R_n (n はそれぞれ 1 ~ 20、1 ~ 24、1 ~ 28 及び 1 ~ 16 の整数) の少なくとも 1 つが (i) ~ (ii) より選ばれる置換基であり、少なくとも 1 つが (a) の置換基であればよく、それ以外の R_n は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。

[0015] 上記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、後述の合成例 1 のようにして合成することができる。

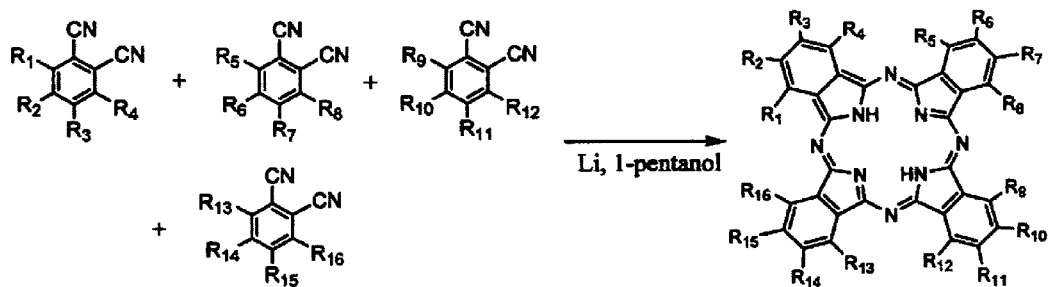
上記一般式 (II) で表される化合物は、例えば、後述の合成例 2 のようにして合成することができる。

上記一般式 (III) で表される化合物は、例えば、後述の合成例 3 のようにして合成することができる。

[0016] なお、一般式 (I) ~ (III) で表される化合物においては、少なくとも 1 つのベンゼン環の 3 位と 5 位に (i) ~ (ii) より独立して選ばれる置換基と (a) の置換基が導入されていることが特に好ましい。

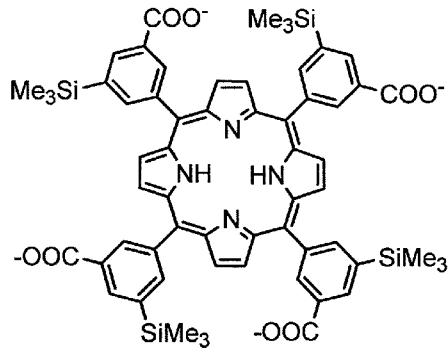
[0017] 上記一般式 (IV) で表される化合物は、例えば、次のようにして合成することができる。

[化4]

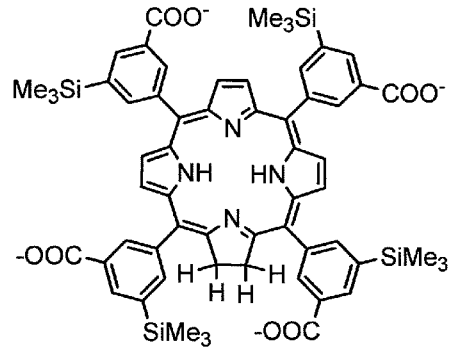


[0018] 本発明の一重項酸素発生剤として特に好ましい形態としては、下記式 (I-1)、(II-1) および (III-1) で表される化合物が挙げられる。

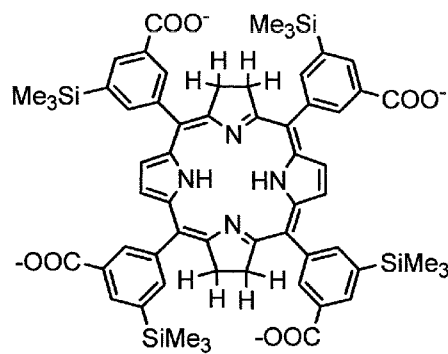
[化5]



(I-1)



(II-1)



(III-1)

[0019] 本発明の一重項酸素発生剤は、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている公知の手段に従って、上記一般式 (I) ~ (IV) から選択される化合物をそのままあるいは薬理的に許容される担体と混合して、例えば、注射剤等の医薬製剤として、経口的または非経口的（例、局所、静脈投与等）に投与することができる。なお、一般式 (I) ~ (IV) の化合物は癌組織に蓄積しやすいため、単独で投与してもよいが、リポソームなどを用いた薬品輸送システム(DDS)の手法により、標的組織に到達しやすいような形で投与してもよい。

なお、一般式 (I) ~ (IV) の化合物は環の中心に Zn^{2+} 、 Cu^{2+} (II)、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} などの金属が結合したものをを用いることもできる。

[0020] 一般式 (I) ~ (IV) の化合物の製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。一般式 (I) ~ (IV) の化合物の投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより異なり特に制限されないが、一般的に、一回の投与あたり、約0.1~1000mg、好ましくは約1.0~100mgである。

[0021] 薬理的に許容される担体としては、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0022] 一重項酸素を発生させて光線力学療法 (photodynamic therapy) に用いるためには、一般式 (I) ~ (IV) を投与した後に、適当な波長の光を照射する。

照射時間は、患者の年齢や性別、疾患の種類や程度、光源と患部との距離などによって適宜選定される。波長は一重項酸素を発生させうる波長であれば特に制限されないが、光線力学療法を行う場合は600~800nmが好ましい。照射は体外から行ってもよいし、光ファイバーなどを標的組織近傍に挿入して行ってもよい。また、白血病患者から骨髄を取り出して、インビトロで一般式 (I) ~ (IV) の化合物による処理をし、処理された骨髄を患者に戻すというような態様も含む。

[0023] 一重項酸素を発生させることにより細胞を破壊することができる。したがって、本発明の一重項酸素発生剤を適用することのできる疾患は、一重項酸素を発生させて細胞を破壊することによって治療されうるものであれば特に制限されないが、癌、移植片対宿主疾患、移植片拒絶、自己免疫疾患およびT細胞仲介性免疫アレルギー、細菌の感染症、ウイルス感染、加齢性黄斑変性、にきびなどが例示される。このなかでは、癌が特に好ましい。癌の種類は特に制限されないが、肺癌、悪性リンパ腫(例えば、細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病等)、消化器癌(例えば、胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、卵巣癌、播種性多発性骨髄腫、膀胱癌、白血病(例えば、慢性骨髄性白血病の急性転化を含む急性白血病等)、腎臓癌、および前立腺癌等が例示される。

実施例

[0024] 以下に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。もっとも、本発

明は下記実施例に限定されるものではない。

[0025] 合成例 1

<5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリン ナトリウム塩の合成>

5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリンナトリウム塩 (以下、 SiC_4 と呼ぶことがある) は以下の手順で合成した。

1, 3, 5-トリブromoベンゼンを乾燥ジエチルエーテル中、 -78°C で等量のn-ブチルリチウムでリチオ化し、次いでクロロトリメチルシランと反応させたところ、95%の収率で3, 5-ジブromotリメチルシリルベンゼンが得られた。

次にこれを乾燥ジエチルエーテル中、 -78°C で等量のn-ブチルリチウムでリチオ化し、次いでDMFと反応させたところ、45%の収率で3-ブromo-5-トリメチルシリルベンズアルデヒドが得られた。

これを乾燥トルエンに溶かし、p-トルエンスルホン酸存在化でエチレングリコールと反応させ、90%の収率で3-ブromo-5-トリメチルシリルベンズアルデヒド エチレンアセタールを得た。

次にこれを乾燥THF中でマグネシウムと反応させた後、 0°C で二酸化炭素と反応させ、40%の収率で3-カルボキシ-5-トリメチルシリルベンズアルデヒド エチレンアセタールを得た。これを塩酸で処理することにより、3-カルボキシ-5-トリメチルシリルベンズアルデヒドを得た。

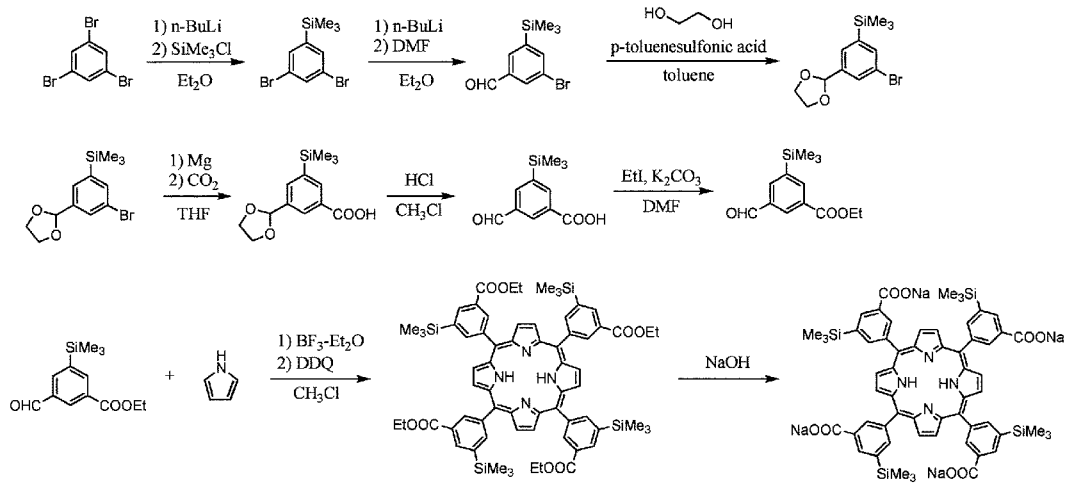
次に、これをDMF中において炭酸カリウム存在下でヨウ化エチルと反応させ、3-カルボキシ-5-トリメチルシリルベンズアルデヒド エチルエステルを得た。

これをクロロホルム中でピロール、フッ化ホウ素エーテル錯体と反応させ、その後DDQで処理することにより、5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリン エチルエステルを得た。

最後にこれを水酸化ナトリウムで処理することにより、5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリンナトリウム

塩を得た。

[化6]



[0026] 5,10,15,20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリンの¹H NMRデータを以下に示す。

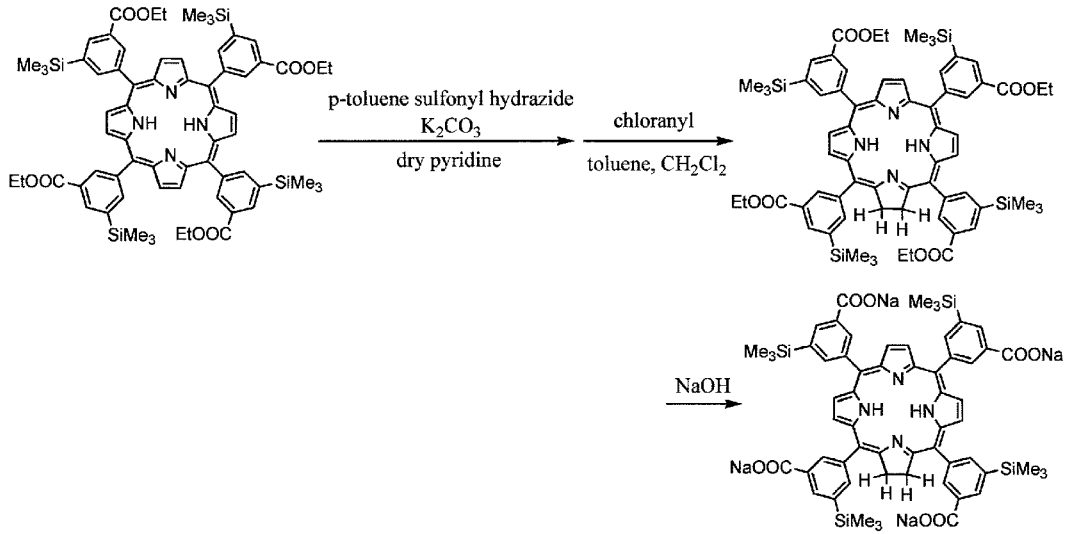
δ H (300 MHz, CD₃CN) 9.40 (8H, s, pyrrole β -H), 9.35 (4H, s, ph-H), 9.19 (4H, s, ph-H), 9.16 (4H, s, ph-H), 0.99 (36H, s, Me) and -2.29 (2H, s, N-H).

[0027] 合成例 2

<5,10,15,20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)クロリン ナトリウム塩の合成>

5,10,15,20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリン エチルエステルを乾燥ピリジン中でp-トルエンスルフォニルヒドライドと炭酸カリウムで処理した後、クロラニルで処理することにより5,10,15,20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)クロリン エチルエステルを得た。これを水酸化ナトリウムで処理することにより、5,10,15,20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)クロリン ナトリウム塩を得た。

[化7]

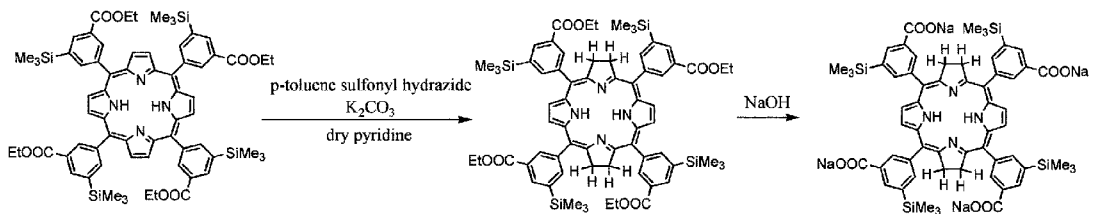


[0028] 合成例 3

<5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)バクテリオクロリン ナトリウム塩の合成>

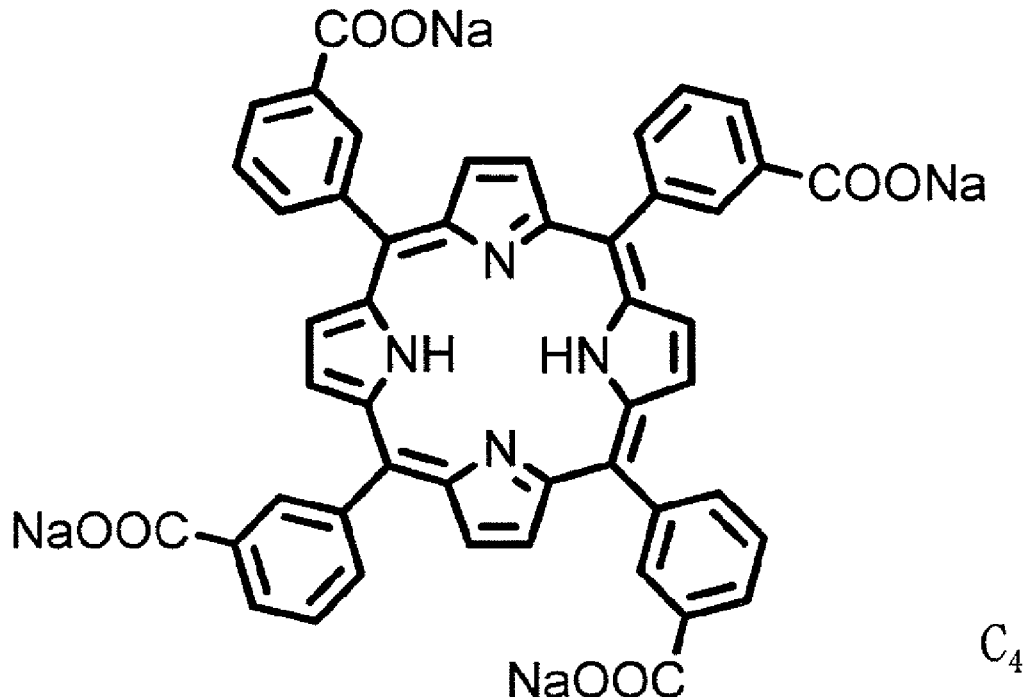
5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)ポルフィリン エチルエステルを乾燥ピリジン中でp-トルエンスルフォニルヒドРАЗИドと炭酸カリウムで処理することにより5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)バクテリオクロリン エチルエステルを得た。これを水酸化ナトリウムで処理することにより、5, 10, 15, 20-テトラキス(3-カルボキシル-5-トリメチルシリルフェニル)バクテリオクロリン ナトリウム塩を得た。

[化8]



[0029] 下記の実施例では下記の化合物C₄を比較対象として用いた。

[化9]



[0030] 実施例 1

<一重項酸素の発生>

C_4 および SiC_4 のそれぞれの化合物をエタノール中に吸光度0.1の濃度で溶解した後、YAG LASER (Lotis TII LS-2137U) を用いて355nmの光を照射した。一重項酸素の測定には、近赤外用光電子増倍管(浜松ホトニクスR5509-42)を用いた自作の赤外発光測定装置を用いた。なお、測定は17回行い、その平均値を図1に示した。

その結果、 $\lambda_{max}=1270nm$ の位置に、化合物によって増感された一重項酸素のりん光スペクトルが測定された。 SiC_4 の一重項酸素生成の量子収率は0.72であり、 C_4 の1.29倍であった。これにより、 C_4 にSiを含む置換基を導入することにより一重項酸素の発生効率が上昇することがわかった。

なお、エタノール溶液中にアルゴンガス(Ar)を注入した場合は、りん光はほとんど発生せず、このことから、観察されたスペクトルは一重項酸素によるものであることが確かめられた。

[0031] 実施例 2

<担癌動物における癌治療効果>

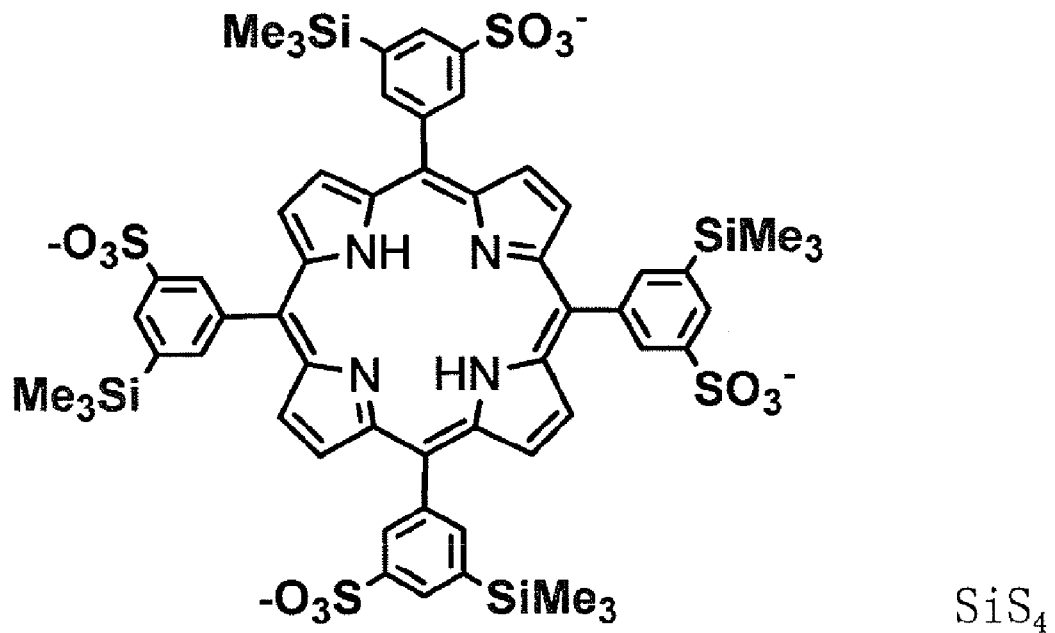
癌細胞(SCC7 : Shaojuan Zhang, Masahiro Hosaka, Toshitada Yoshihara, Kazuya Negishi, Yasuhiko Iida, Seiji Tobita, and Toshiyuki Takeuchi, Cancer Research, 2010, 70, 4490.)を植え付けたヌードマウスを用いて開発したケイ素置換基を有する治療薬 SiC_4 (100nmol) を静脈注射して4時間後に光線力学治療を行った (400-800 nm, 28 mW/cm², 30 min) ところ、6日後には腫瘍部位が消失し、かさぶたとなった (図2)。ケイ素置換基を持たない化合物 C_4 ではこのような変色はほとんど見られなかった。治療後の腫瘍サイズの経時変化を図3に示す。 C_4 では時間経過と共に腫瘍サイズは増大するが、 SiC_4 では腫瘍が消失した。この様に、ケイ素置換基の導入により治療薬としての性能が大きく向上した。

[0032] 実施例3

<癌細胞への取り込み評価>

SiC_4 あるいは C_4 を15 μM 含む培地で12時間培養した癌細胞(U251)の蛍光イメージを図4に示す。 SiC_4 では強い蛍光が観測されたが、 C_4 ではほとんど蛍光は見られなかった。 SiC_4 の蛍光量子収率(0.054)は C_4 のもの(0.046)とほぼ同じであることから、ケイ素置換基を導入することにより細胞による取り込み効率が著しく向上することがわかった。また、再表2007/023766号公報に記述した下記の化合物(SiS_4)と比較しても SiC_4 の方が強い蛍光を示している。 SiS_4 の蛍光量子収率は0.059であり、 SiC_4 と同等の量子収率であるため、 SiS_4 より今回の化合物である SiC_4 の方が癌細胞に取り込まれやすいことがわかった。

[化10]



[0033] 実施例 4

<培養癌細胞に対する効果>

癌細胞(U251: Masanori Aihara, Ken-ichi Sugawara, Seiji Torii, Masahiro Hosaka, Hideyuki Kurihara, Nobuhito Saito and Toshiyuki Takeuchi, Laboratory Investigation (2004) 84, 1581)を用いて培養細胞レベルにおいて薬剤の活性を評価したところ、ケイ素置換基を導入したSiC₄ (15 μM) ではわずかな光照射線量 (8 J/cm²) でも癌細胞をほぼ100%死滅させることができたが、ケイ素置換基を持たないC₄では同程度の光照射を行っても癌細胞を殺すことはほとんどできなかった (図5)。この結果から、ケイ素置換基の導入により、一重項酸素の生成効率と細胞による取り込み効率の両方が向上し、薬剤の効率を高めていることがわかる。また、培養癌細胞に対するSiC₄の活性を、SiS₄と比較すると、SiC₄はSiS₄のおよそ6倍の活性を持つこともわかった。

[0034] 実施例 5

<担癌動物における腫瘍集積性の評価>

さらにケイ素置換基による薬剤の腫瘍集積性を明らかにするために、担癌ヌードマウスを用いて、薬剤の局在評価を行った(図6)。図6では腫瘍の部位を○で囲って示している。SiS₄ (100nmol) をマウスの尾から静脈注射し、2時間後の蛍光イメージを図6下に示す。SiS₄は尾に留まっており、全身に輸送されないことがわかった。さらに投与から6時間後にはマウスが死亡してしまい、毒性があった。そのため、SiS₄は光線力学療法には用いることができないことが明らかになった。これに対しSiC₄やC₄では、静脈注射すると全身に行き渡り、毒性も無く、SiS₄が持つ問題点を解決できた。C₄とSiC₄を静脈注射から24時間後の蛍光イメージをそれぞれ図6上および中に示す。C₄では腫瘍部分からはほとんど薬剤による蛍光は観測されなかったが、SiC₄では腫瘍から強い蛍光が観測された。このことからケイ素置換基の導入により、腫瘍集積性も向上することがわかった。

[0035] また、図7には、担癌マウスにおける各組織へのSiC₄の集積性を定量評価した。その結果、投与後12時間において腫瘍中の濃度を1とすると、筋肉中の濃度は0.25、血液中の濃度は0.46であり、SiC₄は腫瘍に選択的に集まっていることがわかった。

[0036] 以上の結果から、再表2007/023766号公報に記載されたSiS₄が持つ問題はスルホン酸基をカルボキシル基に変更することにより解決できた。さらに薬剤にケイ素置換基を導入することにより、一重項酸素の生成効率、細胞による取り込み効率、腫瘍集積性が向上し、癌の治療効果が向上することがわかった。

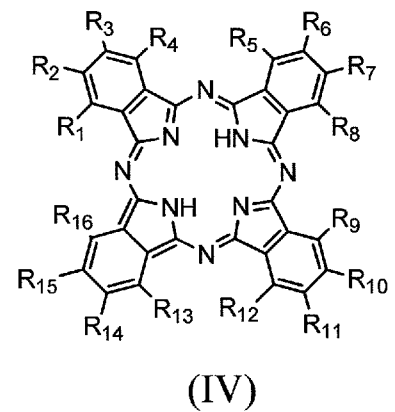
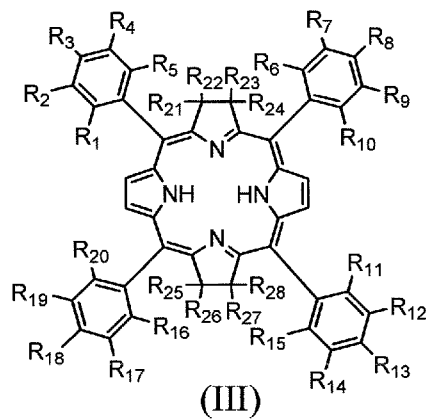
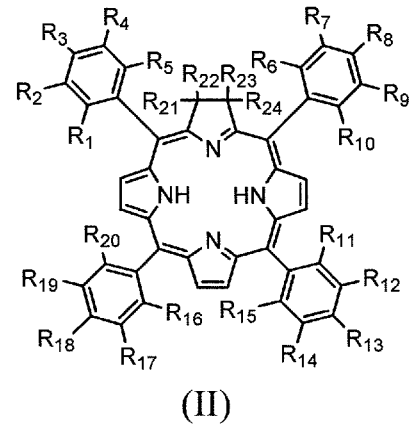
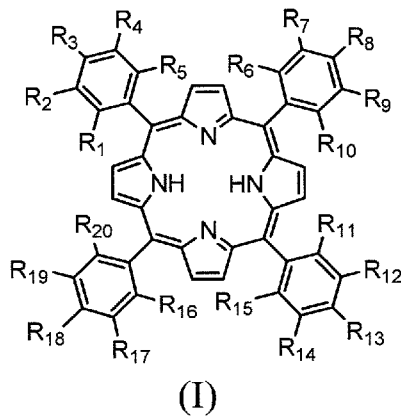
産業上の利用可能性

[0037] 本発明の含ケイ素置換基を導入した化合物は癌の光治療などに用いられる光線力学療法 (photodynamic therapy) に好適に用いることができる。

請求の範囲

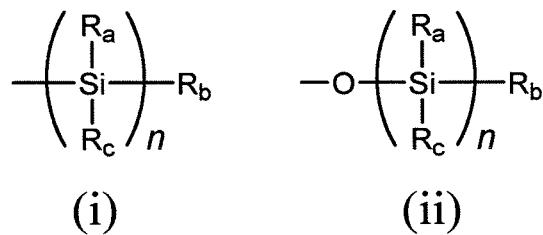
[請求項1] 下記一般式 (I) ~ (IV) のいずれかで表される化合物。

[化1]



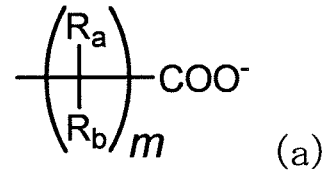
一般式(I)における $R_1 \sim R_{20}$ 、一般式(II)における $R_1 \sim R_{24}$ 、一般式(III)における $R_1 \sim R_{28}$ 、および一般式(IV)における $R_1 \sim R_{16}$ のそれぞれにおいて、少なくとも1つは下記(i)あるいは(ii)より選ばれる置換基であり、少なくとも1つは下記(a)の置換基である。

[化2]



一般式(i)あるいは(ii)においてRa、Rb、Rcは独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。またnは1以上の整数である。

[化3]

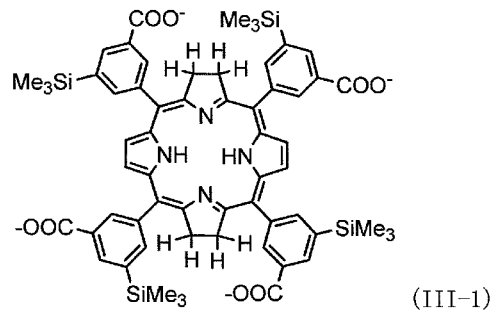
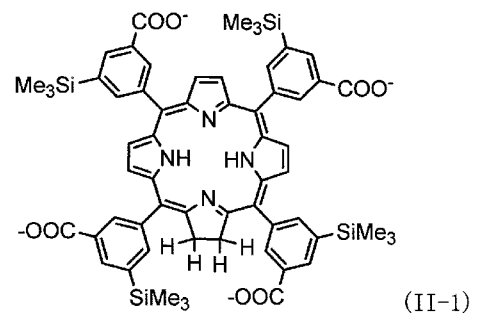
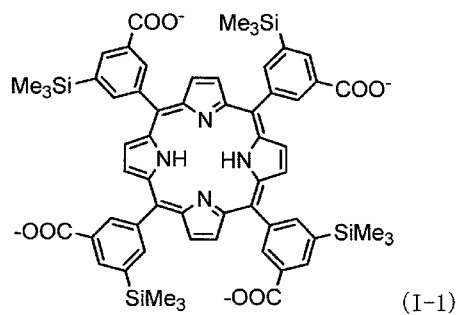


一般式(a)においてRa、Rbは独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、トリメチルシリルより選ばれる置換基である。またmは0以上の整数である。

[請求項2]

下記化合物である、請求項1に記載の化合物。

[化4]



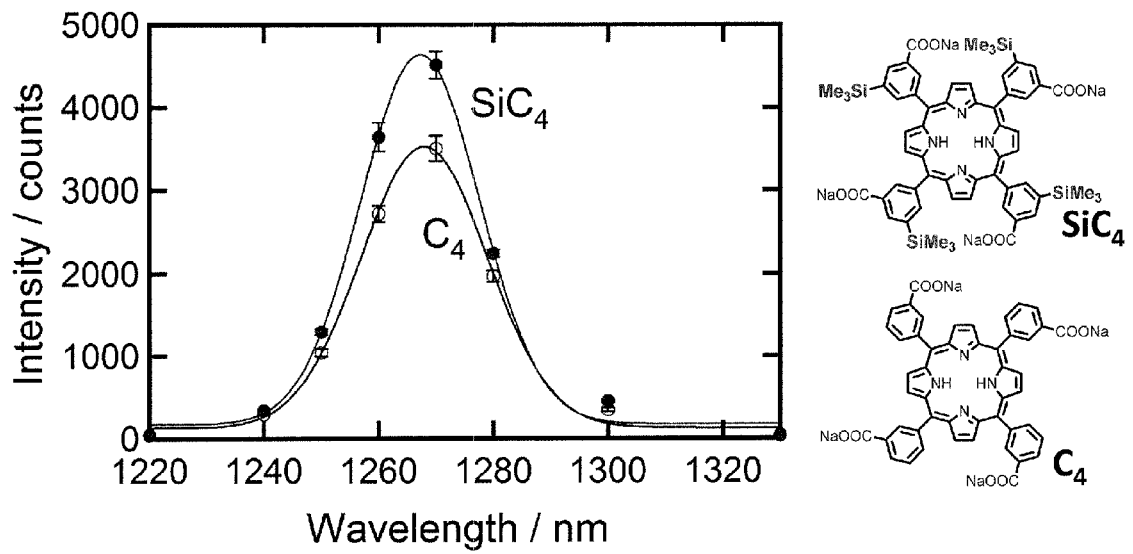
[請求項3]

請求項1または2に記載の化合物を含む、一重項酸素発生剤。

[請求項4]

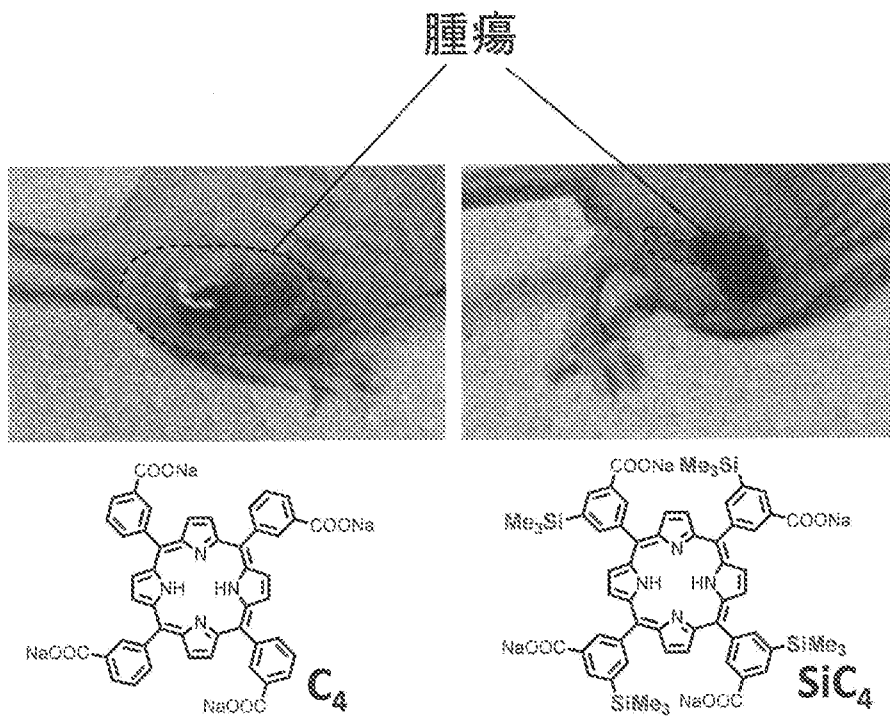
請求項3に記載の一重項酸素発生剤を含む癌治療薬。

[図1]

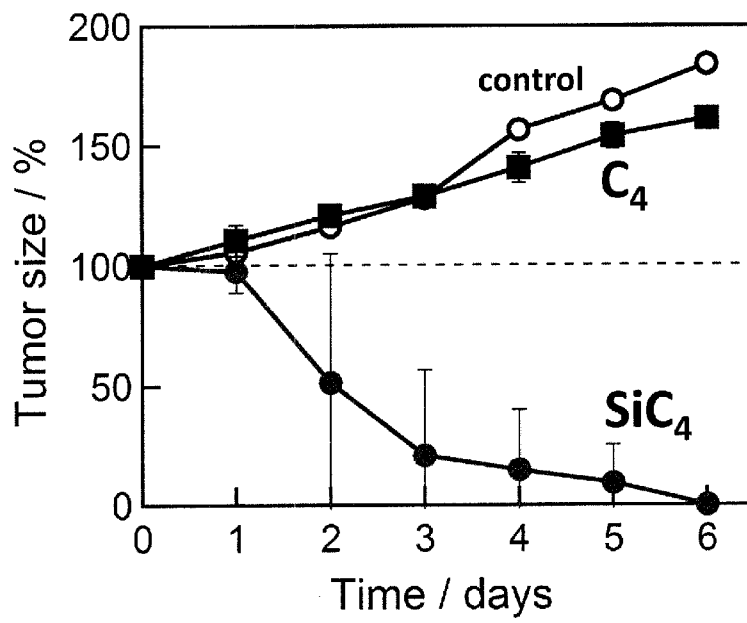


	Φ_{Δ}
SiC ₄	0.72
C ₄	0.56

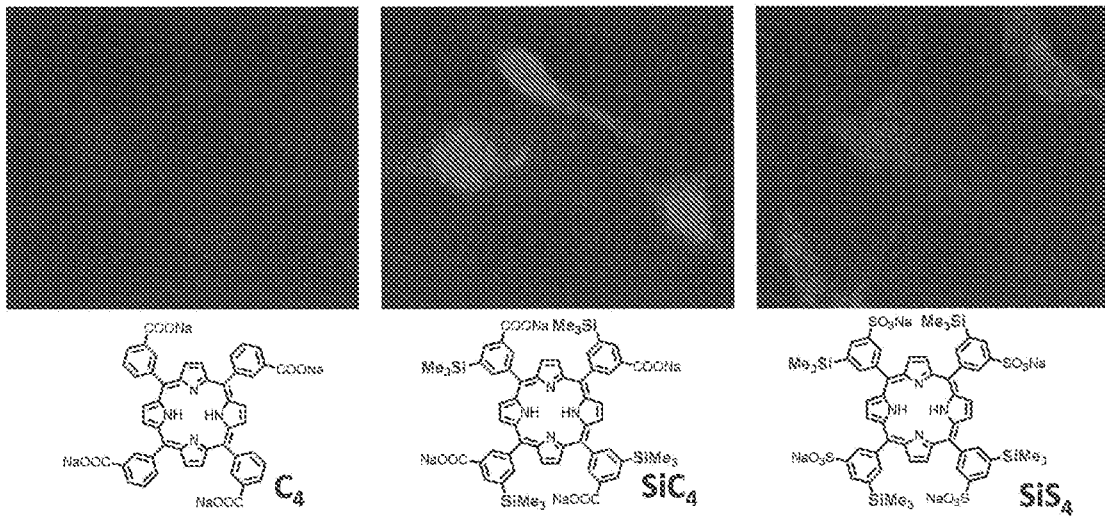
[図2]



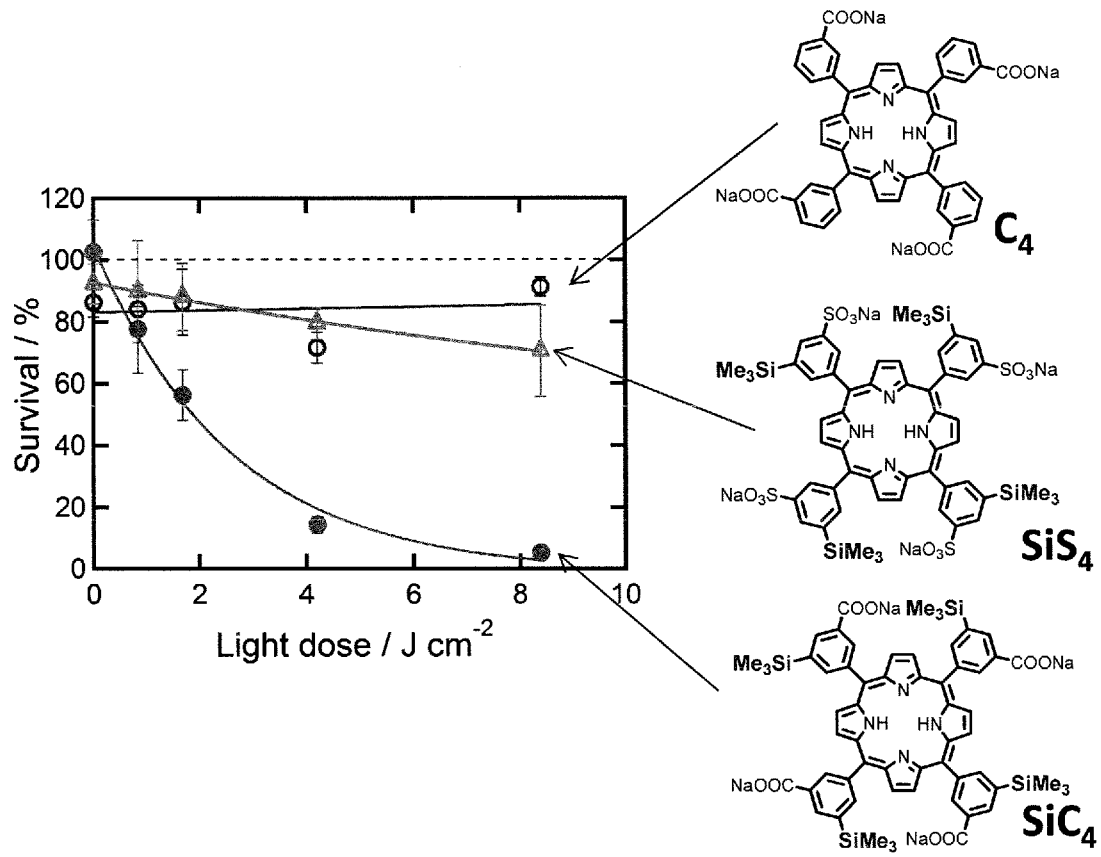
[図3]



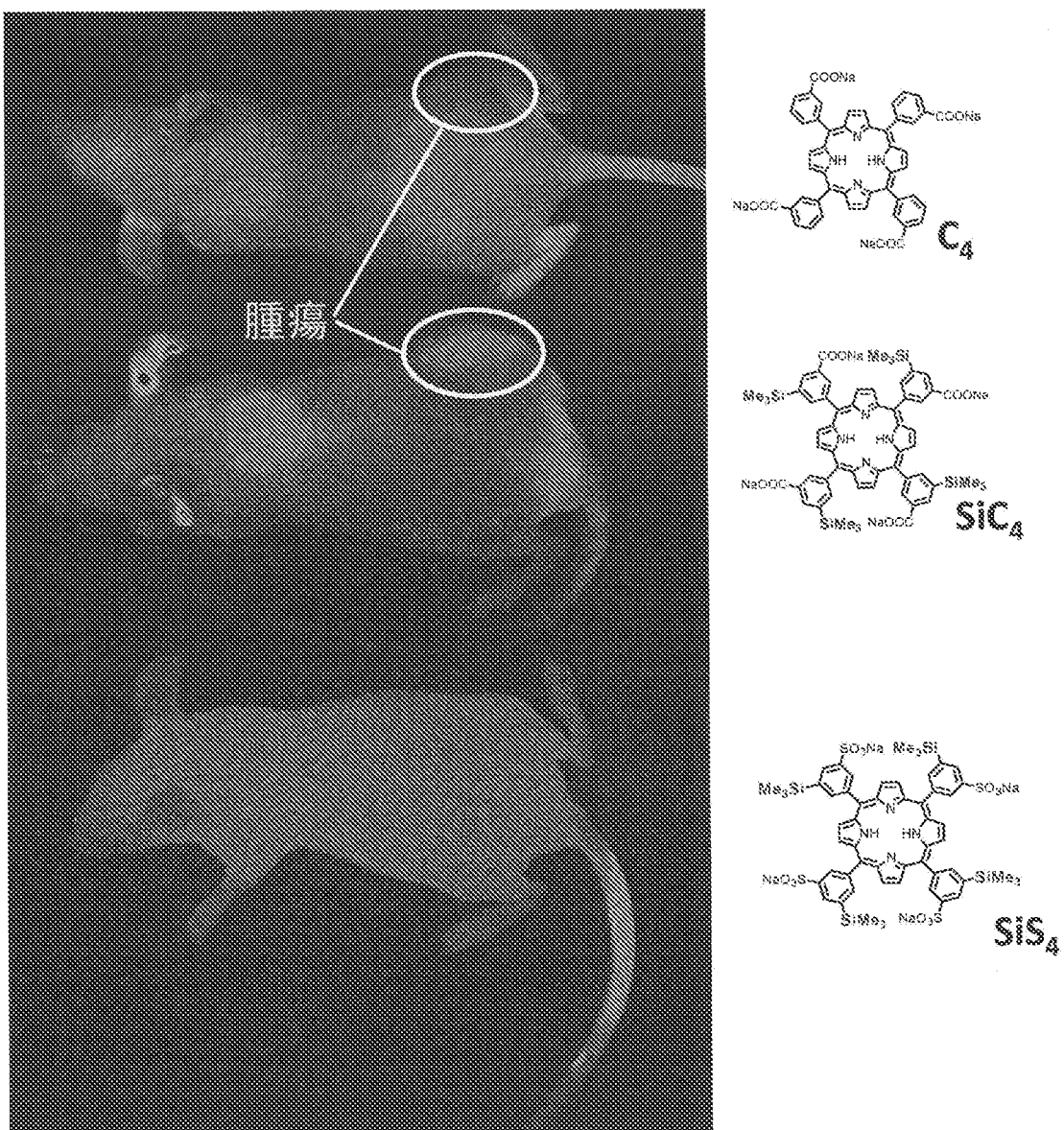
[図4]



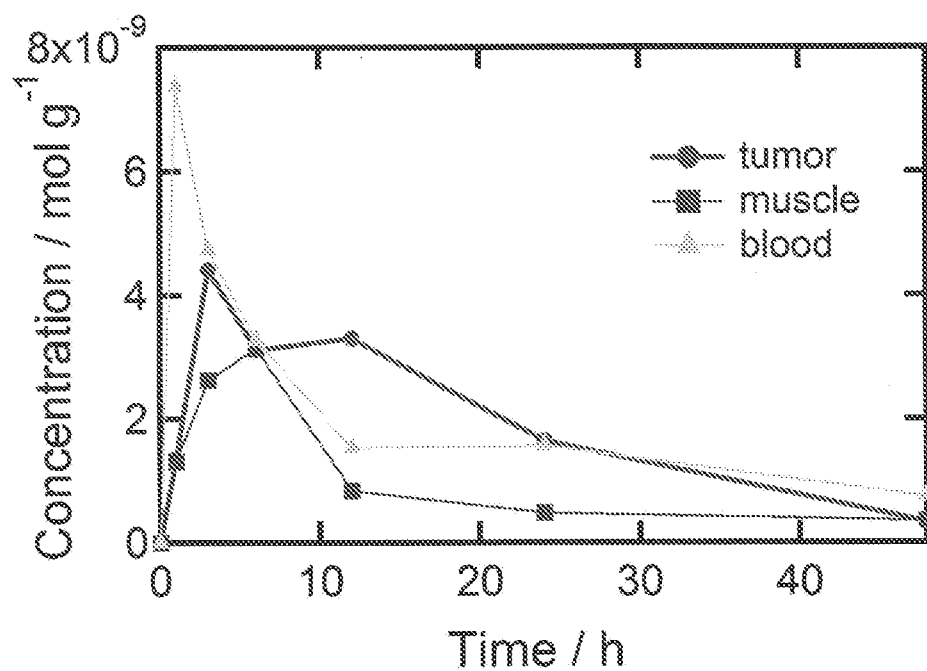
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/069070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F7/10(2006.01) i, A61K31/695(2006.01) i, A61P35/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F7/10, A61K31/695, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2009-280702 A (Chisso Corp.), 03 December 2009 (03.12.2009), claims; examples; paragraph [0052] (Family: none)	1 2-4
X A	JP 2008-274082 A (Chisso Corp.), 13 November 2008 (13.11.2008), claims; examples; paragraph [0061] (Family: none)	1 2-4
X A	JP 2007-55978 A (National University Corporation Gunma University), 08 March 2007 (08.03.2007), claims; examples; paragraph [0050] (Family: none)	1 2-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 November, 2011 (16.11.11)

Date of mailing of the international search report
29 November, 2011 (29.11.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/069070

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-523509 A (Destiny Pharma Ltd.), 30 July 2002 (30.07.2002), claims; examples & US 6630128 B1 & GB 9818789 A & GB 9912971 A & WO 2000/012512 A1	1-4
A	JP 5-40121 A (Hitachi Chemical Co., Ltd.), 19 February 1993 (19.02.1993), claims (Family: none)	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/069070

Although substituents represented by R1-R28 groups are set forth in claim 1, it is only set forth as definitions of respective substituents that at least one substituent is represented by (i), (ii), (a), and other substituents are not set forth.

Consequently, this prior-art search has been carried on the assumption that all groups other than the above-said (i), (ii), (a) are composed of a hydrogen atom, in consideration of the description of the present application.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07F7/10(2006.01)i, A61K31/695(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07F7/10, A61K31/695, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2011年
 日本国実用新案登録公報 1996-2011年
 日本国登録実用新案公報 1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2009-280702 A (チッソ株式会社) 2009. 12. 03, 特許請求の範囲、実施例、【0052】等 (ファミリーなし)	1 2-4
X A	JP 2008-274082 A (チッソ株式会社) 2008. 11. 13, 特許請求の範囲、実施例、【0061】等 (ファミリーなし)	1 2-4
X A	JP 2007-55978 A (国立大学法人群馬大学) 2007. 03. 08, 特許請求の範囲、実施例、【0050】等 (ファミリーなし)	1 2-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 16. 11. 2011	国際調査報告の発送日 29. 11. 2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 神野 将志 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2002-523509 A (デスティニー ファーマ リミテッド) 2002.07.30, 特許請求の範囲、実施例 & US 6630128 B1 & GB 9818789 A & GB 9912971 A & WO 2000/012512 A1	1 - 4
A	JP 5-40121 A (日立化成工業株式会社) 1993.02.19, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1 - 4

請求の範囲1には、基R1～R28で示される置換基が記載されているが、それぞれの置換基の定義として少なくとも1つは(i)、(ii)、(a)で表される基であることが記載されているのみで、それ以外の基については定義されていない。

そこで、本願明細書を参酌して、上記(i)、(ii)、(a)以外の基は全て水素原子として先行技術調査を行った。