

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/170562

発行日 平成29年4月20日 (2017. 4. 20)

(43) 国際公開日 平成27年11月12日 (2015. 11. 12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07F 9/6584 (2006.01)</b>	C07F 9/6584 CSP	4C086
<b>A61K 31/675 (2006.01)</b>	A61K 31/675	4H050
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁)

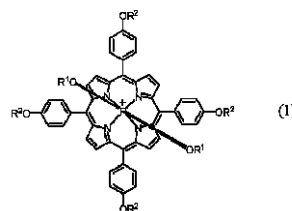
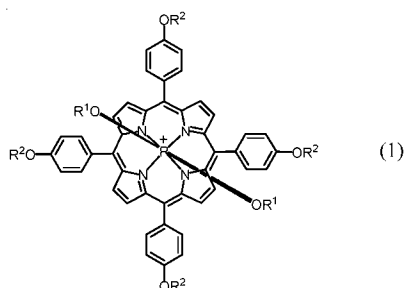
出願番号 特願2016-517852 (P2016-517852)	(71) 出願人 304023318 国立大学法人静岡大学 静岡県静岡市駿河区大谷836
(21) 国際出願番号 PCT/JP2015/061717	
(22) 国際出願日 平成27年4月16日 (2015. 4. 16)	
(31) 優先権主張番号 特願2014-97016 (P2014-97016)	(74) 代理人 100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(32) 優先日 平成26年5月8日 (2014. 5. 8)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 100124800 弁理士 諏澤 勇司
	(74) 代理人 100140578 弁理士 沖田 英樹
	(72) 発明者 平川 和貴 静岡県浜松市中区城北3丁目5-1 国立 大学法人静岡大学大学院工学研究科内
	(72) 発明者 欧陽 東彦 静岡県浜松市中区城北3丁目5-1 国立 大学法人静岡大学大学院工学研究科内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リンポルフィリン化合物及びその製造方法、並びに生体分子損傷剤

(57) 【要約】

下記一般式(1)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物が開示される。

【化1】



R<sup>1</sup>は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、R<sup>2</sup>は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。

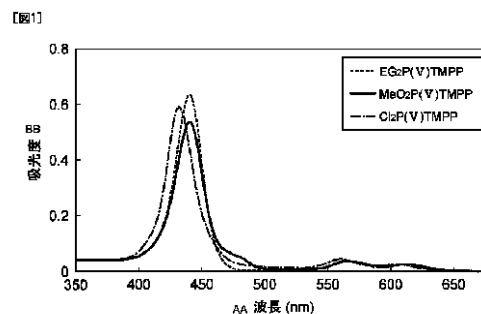


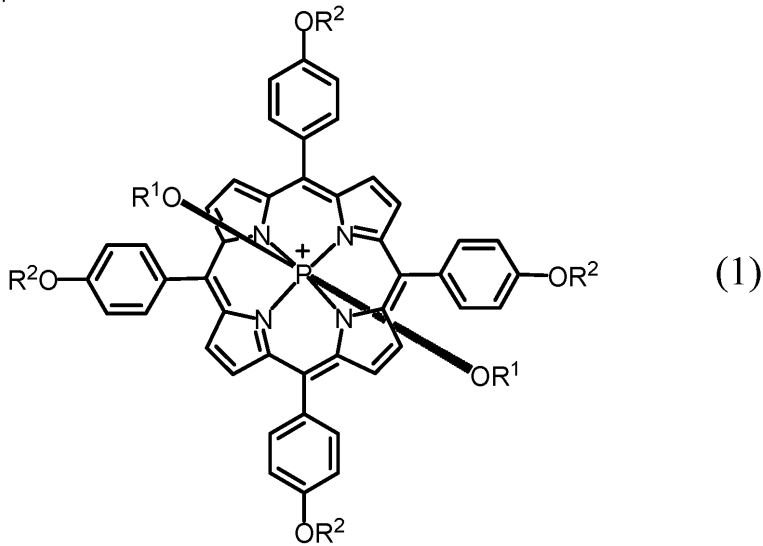
Fig. 1  
AA Wavelength  
BS Absorbance

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記一般式(1)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物。

## 【化 1】



10

[式(1)中、 $R^1$ は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されているもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数の $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ同一でも異なってもよい。]

20

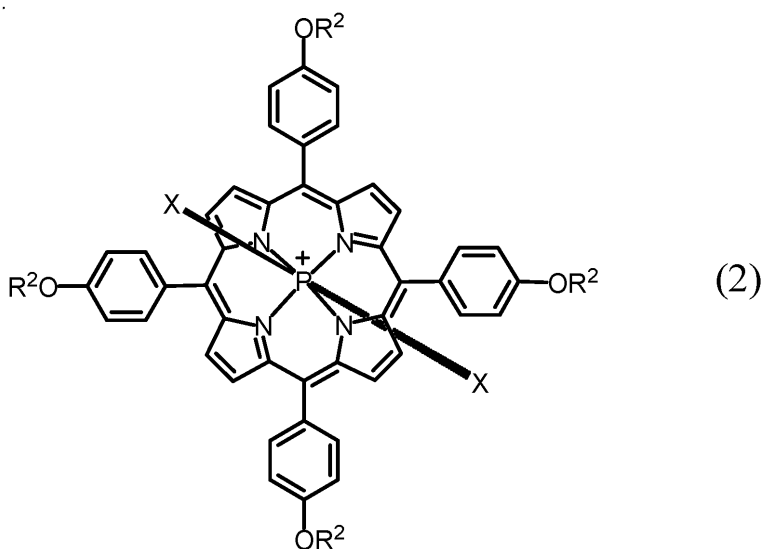
## 【請求項 2】

請求項1に記載のリンポルフィリン化合物を製造する方法であって、

下記一般式(2)で表されるカチオンを有する化合物と、 $R^1OH$ で表される化合物( $R^1$ は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されているもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。)とを反応させて、前記一般式(1)で表されるリンポルフィリン化合物を生成させる工程を備える、方法。

30

## 【化 2】



40

[式(2)中、 $X$ はプロモ基又はクロロ基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数の $R^2$ は、同一でも異なってもよい。]

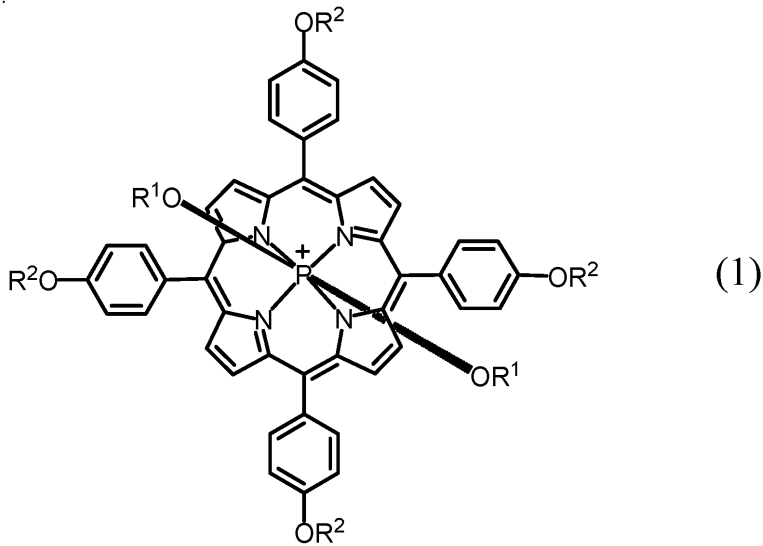
]

## 【請求項 3】

50

下記一般式(1)又は(2)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物を含む、生体分子損傷剤。

【化3】

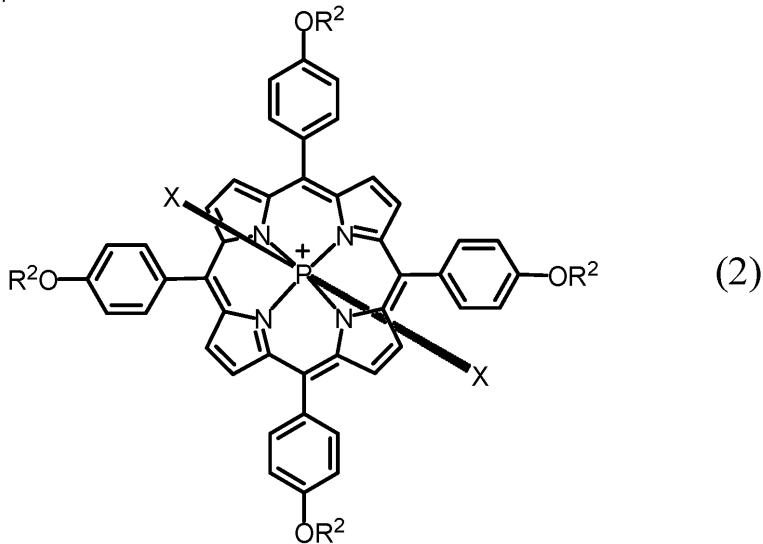


10

[式(1)中、R<sup>1</sup>は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、R<sup>2</sup>は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数のR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ同一でも異なってもよい。]

20

【化4】



30

[式(2)中、Xはプロモ基又はクロロ基を示し、R<sup>2</sup>は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数のR<sup>2</sup>は、同一でも異なってもよい。]

40

【請求項4】

550~670nmの光を照射することを含む方法によって生体分子を損傷させるために用いられる、請求項3に記載の生体分子損傷剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リンポルフィリン化合物及びその製造方法、並びに生体分子損傷剤に関する。

【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

近年、がんを低侵襲的に治療できる療法として光線力学的療法が注目されている。非特許文献1には、光線力学的療法において用いられることを想定した光増感剤として、ジメトキシリン(V)テトラフェニルポルフィリンクロライド( $\text{MeO}_2\text{P(V)TPP}$ )及びテトラキス(1-メチル-4-ピリジニオ)ポルフィリン( $\text{H}_2\text{TMPyP}$ )といったポルフィリン化合物が開示されている。

## 【 先行技術文献 】

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 0 3 】

【 非特許文献1 】 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23, 2704-2707

10

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 4 】

医療分野での適用を考慮すると、人体に影響の少ない550~670nm程度の長波長の光を用いることが望まれる。また、例えばがん細胞内の生体分子の場合、低酸素の環境下で生体分子を損傷させることが必要なこともある。しかし、従来、550~670nm程度の長波長の光を用いながら、低酸素下で生体分子を十分効率的に損傷させることは困難であった。

## 【 0 0 0 5 】

20

そこで、本発明の主な目的は、長波長の光を用いた場合であっても、低酸素下で高い効率で生体分子を損傷させることができる生体分子損傷剤を提供することにある。

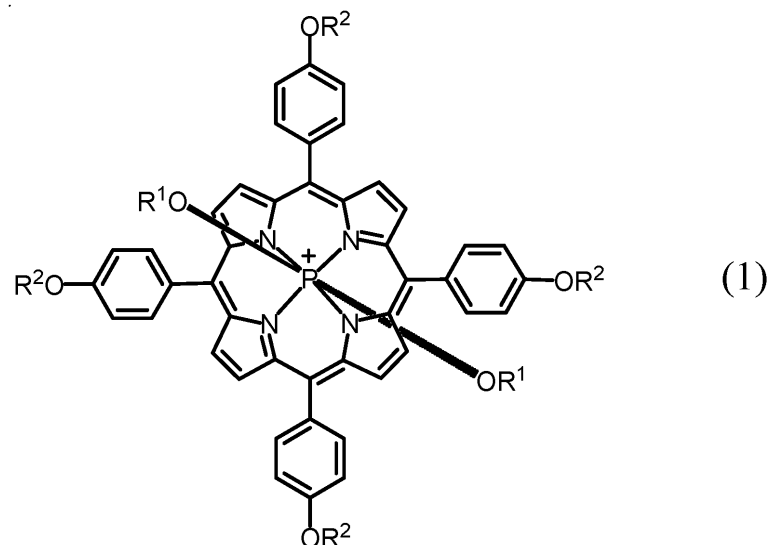
## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 6 】

一つの側面において、本発明は、下記一般式(1)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物に関する。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 化 1 】



30

40

## 【 0 0 0 8 】

式(1)中、 $\text{R}^1$ は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 $\text{R}^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。同一分子中の複数の $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、それぞれ同一でも異なってもよい。

## 【 0 0 0 9 】

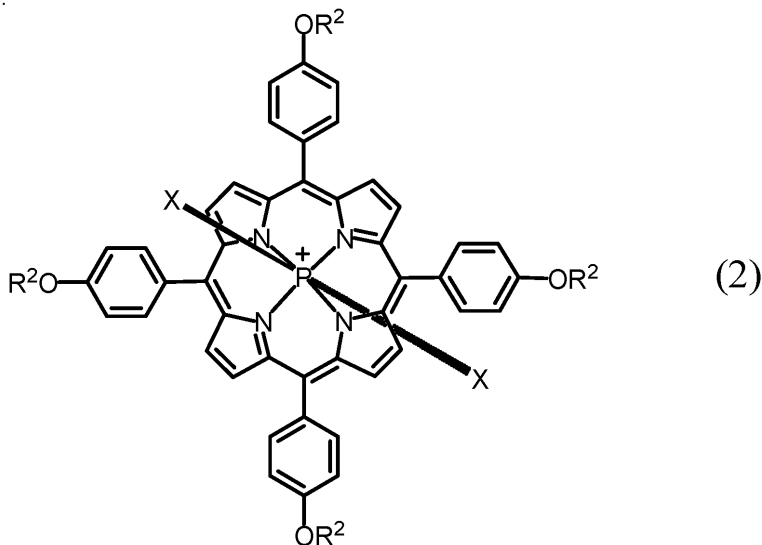
別の側面において、本発明は、上記リンポルフィリン化合物を製造する方法に関する。

50

一形態に係る方法は、下記一般式(2)で表されるカチオンを有する化合物と、 $R^1OH$ で表される化合物( $R^1$ は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。)とを反応させて、式(1)で表されるリンポルフィリン化合物を生成させる工程を備える。

【0010】

【化2】



10

20

【0011】

式(2)中、Xはプロモ基又はクロロ基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。同一分子中の複数の $R^2$ は、同一でも異なってもよい。

【0012】

別の側面において、本発明は、上記一般式(1)又は(2)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物を含む、生体分子損傷剤に関する。この生体分子損傷剤によれば、長波長の光を用いた場合であっても、生体分子からの電子移動機構によって、生体分子を損傷させるための光増感剤として機能することができる。したがって、主として一重項酸素(活性酸素)の生成に基づく反応によって生体分子を損傷させる光増感剤と比較して、低酸素下においてより高い効率で生体分子を損傷させることができる。

30

【0013】

上記生体分子損傷剤は、550~670nmの光によって生体分子を損傷させるために用いることができる。したがって、本発明の生体分子損傷剤は、550~670nmの光を照射することを含む方法によって生体分子を損傷させるために用いることができる。生体分子の損傷のためにこのような長波長の光を用いることは、人体への影響を抑えるとともに、生体内組織の深部に到達する点で有利である。

【発明の効果】

【0014】

本発明の生体分子損傷剤によれば、長波長の光を用いた場合であっても、低酸素下で高い効率で生体分子を損傷させることができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】リンポルフィリン化合物の吸収スペクトルである。

【図2】リンポルフィリン化合物に対する光照射時間とヒト血清アルブミン(HSA)の損傷量との関係を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施

50

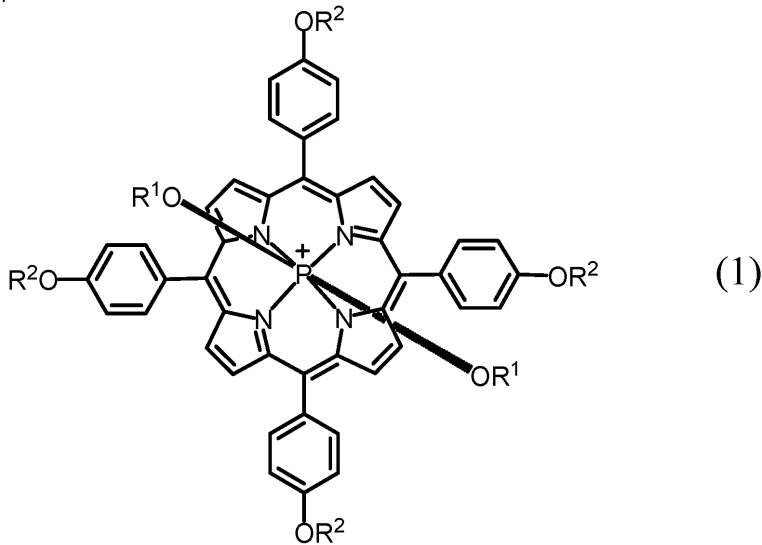
形態に限定されるものではない。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態に係る生体分子損傷剤は、下記一般式(1)で表されるカチオンと、任意のアニオンとから構成されるリンポルフィリン化合物を含む。

【 0 0 1 8 】

【 化 3 】



10

20

【 0 0 1 9 】

式(1)中、R¹は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよい炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。同一分子中の複数のR¹及びR²は、それぞれ同一でも異なってもよい。リンポルフィリン化合物がリン原子に結合するアルコキシ基(-OR¹)等を有していることにより、光増感剤としての高い感度を維持しながら、水に対する溶解性を高めることができる。生体内で生体分子を損傷させるためには、光増感剤が高い水溶性を有していることが望ましい。

【 0 0 2 0 】

R¹は、炭素数1~4のアルキル基であってもよく、直鎖、分岐又は環状のアルキル基であってもよい。これらは上記置換基によって置換されていてもよい。R¹は、例えば、メチル基、エチル基、2-ヒドロキシエチル基(-CH₂CH₂OH)、n-プロピル基、イソプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基(-CH₂CH₂CH₂OH)、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基及びこれらの基の1個以上の水素原子をフッ素原子に置換して形成される基であってもよい。フッ素原子を有するR¹の例としては、ジフルオロエチル基(-CH₂CHF₂)、トリフルオロエチル基(-CH₂CF₃)、トリフルオロプロピル基(-CH₂CH₂CF₃等の異性体を含む)、ヘキサフルオロプロピル基(-CH₂(CF₃)₂等の異性体を含む)、トリフルオロブチル基(-CH₂CH₂CH₂CF₃等の異性体を含む)、ヘキサフルオロブチル基(-CH₂CF₂CHF₂CF₃等の異性体を含む)、及びノナフルオロブチル基(-C(CF₃)₃等の異性体を含む)が挙げられる。リンポルフィリン化合物の水溶性の観点からは、R¹は、メチル基、炭素数1~4のヒドロキシアルキル基(2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等)、アミノメチル基、2-アミノエチル基、3-アミノ-1-プロピル基、及び4-アミノ-1-ブチル基から選ぶことができる。

30

40

【 0 0 2 1 】

式(1)中のR²は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基である。ポルフィリン環がこのような特定の置換フェニル基で置換されているリンポルフィリン化合物は、吸収極大波長が、より長波長にシフトし得るため、長波長の光の作用により、低酸素下

50

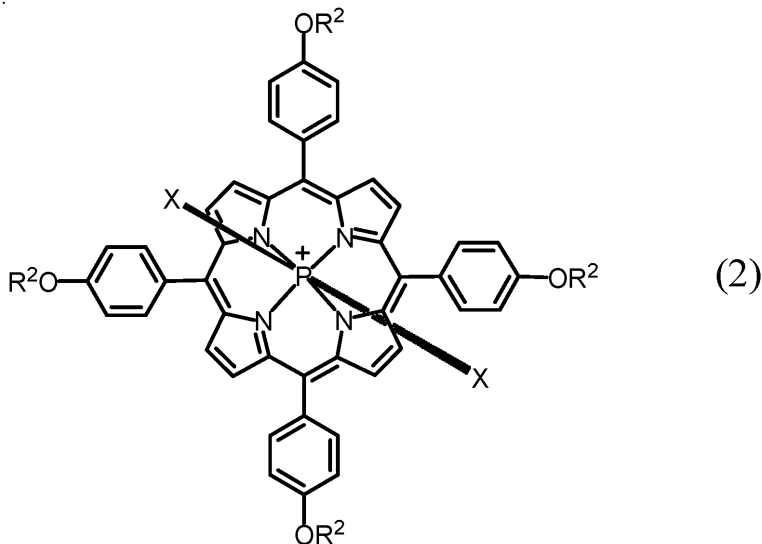
でも電子移動反応によって生体分子を効率的に損傷させることができる。生体分子の特に効率的な損傷のために、 $R^2$  は、メチル基、エチル基、及びトリフルオロエチル基から選ばれる基であってもよい。

## 【0022】

他の実施形態に係る生体分子損傷剤は、下記一般式(2)で表されるカチオンと、任意のアニオンとから構成されるリンポルフィリン化合物を含む。

## 【0023】

## 【化4】



10

20

## 【0024】

式(2)中の $R^2$ は、式(1)中の $R^2$ と、その好適な態様も含めて同義である。Xはプロモ基又はクロロ基を示す。式(2)のカチオンを有するリンポルフィリン化合物も、ポルフィリン環が特定の置換フェニル基で置換されていることから、長波長の光の作用により、低酸素下でも電子移動反応によって生体分子を効率的に損傷させることができる。

## 【0025】

リンポルフィリン化合物を構成するアニオンは、式(1)又は(2)のカチオンの対アニオンとして機能し得るものであれば制限はないが、生体分子損傷剤が生体に投与される場合、薬学的に許容される塩を形成するアニオンが選択される。アニオンの具体例としては、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 等のハロゲン化物イオンがある。

30

## 【0026】

生体分子損傷剤は、上記リンポルフィリン化合物のみを有効成分として含んでもよい。当業者には理解されるように、生体分子損傷剤は、水等の溶媒を含んでもよいし、他の任意の成分を更に含んでもよい。生体分子損傷剤におけるリンポルフィリン化合物の濃度は、生体分子損傷剤の質量を基準として、例えば0.01質量%以上又は90質量%以上であってもよいし、100質量%以下であってもよい。

## 【0027】

生体分子損傷剤は、光の照射により標的とする細胞の生体分子を損傷させるための光増感剤として用いることができる。例えば、生体分子損傷剤を患者に投与すること、及び生体内の標的細胞が有する生体分子を光の照射により選択的に損傷させることの両方を含む、光線力学的療法のための光増感剤として生体分子損傷剤を用いることができる。あるいは、生体分子損傷剤を、細菌感染した歯又は歯肉の光殺菌治療等のための光殺菌剤として用いることもできる。

40

## 【0028】

本実施形態に係る生体分子損傷剤によれば、低酸素下であっても、電子移動機構によって効率的に標的細胞のタンパク質分子等の生体分子を攻撃し、標的細胞を死滅させることができる。電子移動機構は、光の照射により励起された分子が、生体分子から直接電子を

50

引き抜くことにより、生体分子を酸化損傷させる機構である。電子移動機構は、酸素を必要とする一重項酸素機構と比較して、低酸素下でも生体分子に対してより有効に作用することができる。腫瘍細胞（がん細胞）を含む腫瘍組織は一般に低酸素下にあるが、電子移動機構によれば、腫瘍細胞のような低酸素下の標的細胞を効率的に攻撃することができる。

【0029】

加えて、本実施形態に係る生体分子損傷剤は、人体への影響が少なく、生体内組織の深部に到達する550～670nm程度の長波長の光の照射によって、生体分子を効率的に損傷させることができる。言い換えると、生体分子損傷剤を、550～670nmの波長の光を照射することを含む方法により、生体分子を損傷させるための光増感剤として用いることができる。用いられる光の波長は、600～670nmであってもよい。

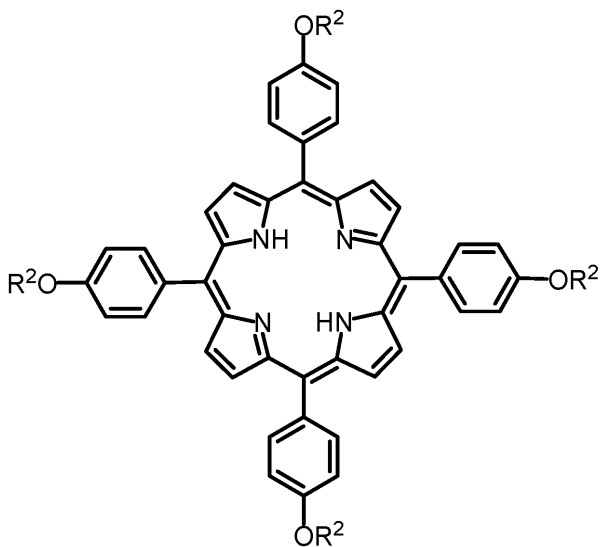
10

【0030】

式(2)で表されるリンポルフィリン化合物は、例えば、下記一般式(10)で表される置換テトラフェニルポルフィリンと塩化ホスホリル又は臭化ホスホリルとの反応により得ることができる。式(10)の置換テトラフェニルポルフィリンは、当業者であれば、置換ベンズアルデヒド及びピロール、又は、ポルフィリン等を出発物質とする公知の合成経路により容易に製造することができる。

【0031】

【化5】



(10)

20

30

【0032】

式(1)で表されるリンポルフィリン化合物は、例えば、式(2)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物とR<sup>1</sup>OHで表される化合物(R<sup>1</sup>は水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよい炭素数1～4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。)とを反応させて、リンポルフィリン化合物を生成させる工程を備える方法により、製造することができる。この反応は、メタノール等の溶媒中で行ってもよく、そこに塩基を加えてもよい。用いられる塩基としては、特に限定されないが、例えば、ピリジンが挙げられる。塩基は、乾燥処理されたものであってもよい。R<sup>1</sup>OHとの反応性の観点からは、式(2)中のXはクロロ基であってもよい。

40

【0033】

上記工程は、必要により加熱しながら行うことができる。加熱温度は出発原料、塩基、R<sup>1</sup>OHで表される化合物、その他反応に用いる試薬によって異なるが、加熱還流しながら反応を行うことができる。反応時間は、通常、数時間～数日程度である。また、本工程は、乾燥条件下で行うことができる。

【実施例】

50



## 【 0 0 3 4 】

以下、実施例を挙げて本発明について更に具体的に説明する。ただし、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

## 【 0 0 3 5 】

実施例 1 ~ 3 において得られた化合物の構造は、 $^1\text{H-NMR}$  (JEOL, JNM-AL-300)、質量分析 (FAB-MS, JEOL, The MStation JMS-700) で確認した。

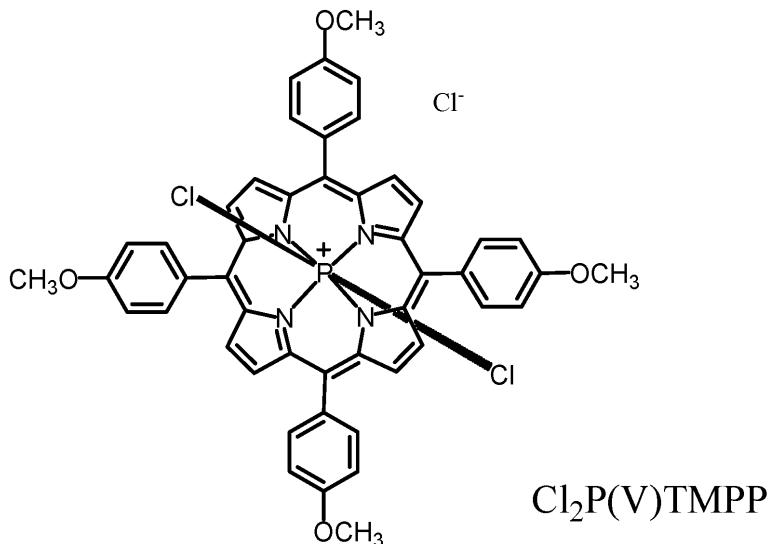
## 【 0 0 3 6 】

実施例 1 : ジクロロリン (V) テトラキス (4 - メトキシフェニル) ポルフィリンクロライド ( $\text{Cl}_2\text{P(V)TMPP}$ ) の合成

10

## 【 0 0 3 7 】

## 【 化 6 】



20

## 【 0 0 3 8 】

5, 10, 15, 20 - テトラキス (4 - メトキシフェニル) ポルフィリン (東京化成工業株式会社製) 200 mg を 12 mL の乾燥ピリジンに溶かした。そこに、4.2 g の塩化ホスホリルを加え、72 時間加熱還流した。このとき、塩化カルシウム管を還流管上部に取り付け、空気中の水分の混入を避けた。その後、反応液の溶媒をロータリーエバポレーターを用いて留去した。展開溶媒をクロロホルム : メタノール = 4 : 1 としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて反応物を精製し、ジクロロリン (V) テトラキス (4 - メトキシフェニル) ポルフィリンクロライド ( $\text{Cl}_2\text{P(V)TMPP}$ ) を 230 mg 得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS): 4.03 (s, 12H, meso-phenyl-OCH<sub>3</sub>), 7.30 (d, 8H,  $J_{\text{H-H}}=7.5\text{Hz}$ , meso-m-phenyl-H), 7.90 (d, 8H,  $J_{\text{H-H}}=7.5\text{Hz}$ , meso-o-phenyl-H), 9.12 (d, 8H,  $J_{\text{H-H}}=3.0\text{Hz}$ , H).

FAB-MS: m/z 833.2 ( $\text{M}^+$ ).

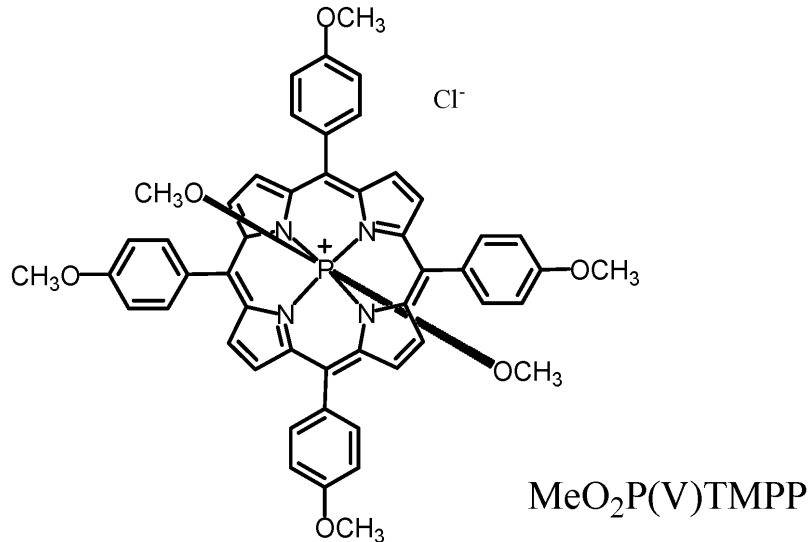
## 【 0 0 3 9 】

実施例 2 : ジメトキシリン (V) テトラキス (4 - メトキシフェニル) ポルフィリンクロライド ( $\text{MeO}_2\text{P(V)TMPP}$ ) の合成

40

## 【 0 0 4 0 】

## 【化7】



10

## 【0041】

実施例1で得られたCl<sub>2</sub>P(V)TMPP(55mg)を、0.5mLの乾燥ピリジンを含む5mLの乾燥メタノールの混合液に溶かし、78で10時間加熱還流した。その後、反応液の溶媒をロータリーエバポレーターを用いて留去した。展開溶媒をクロロホルム：メタノール=5：1としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、反応物を精製し、ジメトキシリン(V)テトラキス(4-メトキシフェニル)ポルフィリンクロライド(MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP)を52mg得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, TMS): -1.86(d, 6H, J<sub>P-H</sub>=27Hz, P-OCH<sub>3</sub>), 4.04(s, 12H, meso-phenyl-OCH<sub>3</sub>), 7.30(d, 8H, J<sub>H-H</sub>=9.0Hz, meso-m-phenyl-H), 7.86(d, 8H, J<sub>H-H</sub>=9.0Hz, meso-o-phenyl-H), 9.06(d, 8H, J<sub>H-H</sub>=3.0Hz, H).

FAB-MS: m/z 825.3(M<sup>+</sup>).

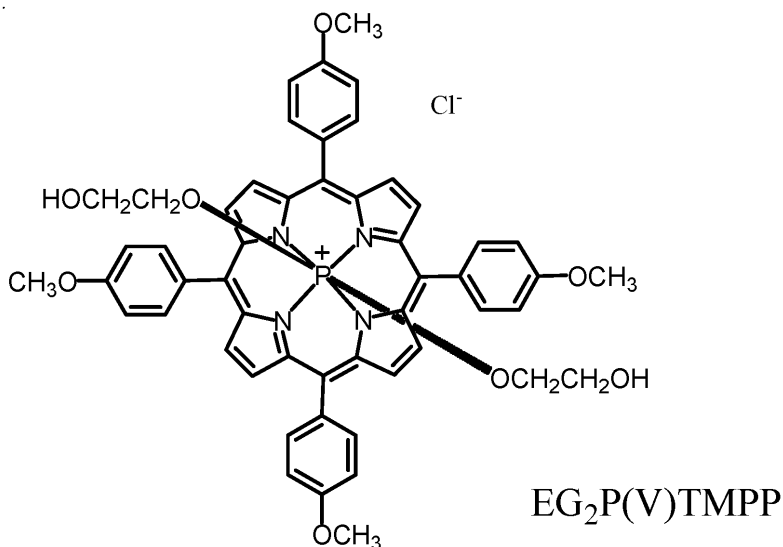
## 【0042】

実施例3：ジエチレングリコキシリン(V)テトラキス(4-メトキシフェニル)ポルフィリンクロライド(EG<sub>2</sub>P(V)TMPP)の合成

30

## 【0043】

## 【化8】



40

## 【0044】

実施例1で得られたCl<sub>2</sub>P(V)TMPP(70mg)を2mLの乾燥ジエチレングリコールと1mLの乾燥ピリジンとの混合液に溶かし、145で3時間加熱還流した。そ

50

の後、反応液の溶媒をロータリーエバポレーターを用いて留去した。次いで、分液ロートを用いた水とクロロホルムの液-液抽出により、残渣から反応物を分離した。展開溶媒をクロロホルム：メタノール = 5 : 1 としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、反応物を精製し、ジエチレングリコキシリン(V)テトラキス(4-メトキシフェニル)ポリフィリンクロライド(EG<sub>2</sub>P(V)TMPP)を73mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, TMS): -2.30 ~ -2.22(m, 4H, P-OCH<sub>2</sub>CO), 0.71(brs, 4H, P-OCCH<sub>2</sub>O), 1.25(s, 2H, P-OCCOH), 3.99(s, 12H, meso-phenyl-OCH<sub>3</sub>), 7.25(d, 8H, J<sub>H-H</sub>=9.0Hz, meso-m-phenyl-H), 7.91(d, 8H, J<sub>H-H</sub>=9.0Hz, meso-o-phenyl-H), 9.00(brs, 8H, H).

FAB-MS:m/z885.3(M<sup>+</sup>).

【0045】

<Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの物性値評価>

(吸収スペクトル)

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの吸収スペクトルを、分光光度計(島津製作所, UV-1650PC)を用いて測定した。測定には、10mMリン酸緩衝液(pH7.6)を使用した。

【0046】

(蛍光分析)

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPについて、蛍光極大波長、蛍光量子収率を測定した。測定は、分光蛍光光度計(株式会社日立ハイテクフィールドイニング製, F-4500)を用い、10mMリン酸緩衝液(pH7.6)中で行った。

【0047】

(蛍光寿命測定)

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPについて、蛍光寿命τ<sub>f</sub>を測定した。測定は、蛍光寿命測定装置(株式会社堀場製作所製, TempPro)を用い、10mMリン酸緩衝液(pH7.6)中で行った。

【0048】

(一重項酸素生成量子収率)

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの一重項酸素生成量子収率を、以下の方法により算出した。すなわち、近赤外発光分光測定装置(浜松ホトニクス株式会社製, NIR-PIIシステム)により、蒸留水中における一重項酸素の発光強度を測定した。測定された発光強度の、メチレンブルーによる一重項酸素の発光強度(蒸留水中での一重項酸素生成量子収率0.52)に対する相対的な比率を一重項酸素生成量子収率とした。なお、発光強度の測定には、10mMリン酸緩衝液(pH7.6)を使用した。

【0049】

(水への溶解性)

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの25の蒸留水に対する溶解度を測定した。

【0050】

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの水に対する溶解度C、吸収極大波長<sup>A</sup><sub>max</sub>、蛍光極大波長<sup>f</sup><sub>max</sub>、蛍光量子収率<sub>f</sub>、蛍光寿命<sub>f</sub>、一重項酸素生成量子収率を表1に示す。また、測定した吸収スペクトルを図1に示す。

【0051】

10

20

30

40

【表 1】

	Cl <sub>2</sub> P(V)TMPP	MeO <sub>2</sub> P(V)TMPP	EG <sub>2</sub> P(V)TMPP
水に対する溶解度 C (mM)	0.13	18.3	24.5
吸収極大波長 λ <sup>A</sup> <sub>max</sub> (nm)	432, 559, 604	441, 566, 612	440, 564, 611
蛍光極大波長 λ <sup>f</sup> <sub>max</sub> (nm)	616	627, 690 <sup>a)</sup>	628
蛍光量子収率 Φ <sub>f</sub>	0.029	0.024	0.031
蛍光寿命 τ <sub>f</sub> (ns)	2.8	2.0	2.1
一重項酸素生成量子収率 Φ <sub>Δ</sub>	0.97	0.86	0.83

a) = 肩の値を示す

## 【0052】

表 1 及び図 1 に示すように、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP 及び EG<sub>2</sub>P(V)TMPP は、550 ~ 670 nm 付近に吸収極大波長を有していることが確認された。また、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP 及び EG<sub>2</sub>P(V)TMPP の吸収波長は、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP よりも更に長波長側にシフトしていることが確認された。さらに、表 1 に示すように、いずれの化合物も高い蛍光量子収率を有し、蛍光寿命も十分長いことが確認された。また、一重項酸素生成量子収率の値から、いずれの化合物も、赤色光を照射することにより一重項酸素を発生できることが確認された。MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP 及び EG<sub>2</sub>P(V)TMPP は、水に対する高い溶解度を有することも確認された。

## 【0053】

< タンパク質に対する光損傷作用の評価 >

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP 及び EG<sub>2</sub>P(V)TMPP の光損傷作用を以下の方法により評価した。

## 【0054】

(電子移動寄与率)

5 μM の Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP と 10 μM のヒト血清アルブミン (水溶性タンパク質、HSA) をそれぞれ含む 1.2 mL の 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.6) を、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP の評価用溶液 1 として調製した。同様に、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP 及び EG<sub>2</sub>P(V)TMPP それぞれについて、評価用溶液 1 を調製した。

## 【0055】

光損傷作用の作用機構を確認するため、上記評価用溶液 1 (1.2 mL) それぞれに一重項酸素の消去剤であるアジ化ナトリウム (0.78 mg) を添加し、評価用溶液 2 を作製した。

## 【0056】

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP 及び EG<sub>2</sub>P(V)TMPP の評価用溶液 1 及び 2 に対し、赤色発光ダイオード光源 (CCS 株式会社製、ISL-150 X 150-RR、極大波長: 659 nm、2 mW · cm<sup>-2</sup>) を用いて赤色光を照射し、そのときの HSA 中のトリプトファン残基の自家蛍光を分光蛍光光度計 (株式会社日立ハイテクフィールドインテグレーション製、650-60) を用いて測定した。この自家蛍光強度は、評価用溶液に含まれる損傷されていない HSA 量に比例する。赤色光の照射前の自家蛍光強度と比較した自家蛍光強度の減少量から、HSA の損傷量を求めた。図 2 は、評価用溶液 1 に対する赤色光の照射時間と HSA の損傷量との関係を示すグラフである。赤色光の照射時間と自家蛍光強度との関係から、HSA の単位時間当たりの損傷量 (損傷速度、図 2 のグラフの傾き) を算出した。評価用液 2 における HSA 損傷が全て電子移動機構によるものとみなし、評価用液 1 における HSA 損傷速度に対する、評価用液 2 における HSA 損傷速度の比率を、電子移動寄与率として算出した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 7 】

(タンパク質損傷の量子収率)

下記式により、タンパク質損傷の量子収率  $\Phi_D$  を算出した。
$$\Phi_D = (\text{HSAの損傷速度}) / (\text{リンポルフィリン化合物が単位時間当たりに吸収する光子数})$$

HSAの損傷速度は、図2のグラフの近似直線の傾きから計算した。Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPが単位時間当たりに吸収する光子数は、各化合物の吸収スペクトルと赤色発光ダイオード光源の発光スペクトルの重なりから計算した。

## 【 0 0 5 8 】

表2に評価結果を示す。表2には、非特許文献1に記載されている光増感剤(MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びH<sub>2</sub>TMPyP)のタンパク質損傷の量子収率  $\Phi_D$  をあわせて示す。

## 【 0 0 5 9 】

## 【表2】

	Cl <sub>2</sub> P(V)TMPP	MeO <sub>2</sub> P(V)TMPP	EG <sub>2</sub> P(V)TMPP	MeO <sub>2</sub> P(V)TPP	H <sub>2</sub> TMPyP
損傷速度 (nmol/min)	0.012	0.023	0.039	-	-
アジ化ナトリウム添加時の 損傷速度 (nmol/min)	0.015	0.029	0.020	-	-
タンパク質損傷の量子収率 $\Phi_D$	$5.5 \times 10^{-3}$	$4.8 \times 10^{-3}$	$6.6 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-5}$	$1.2 \times 10^{-5}$
電子移動寄与率(%)	~100	~100	52	-	-

## 【 0 0 6 0 】

表2に示すように、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPは高いタンパク質損傷の量子収率を有していることが確認された。Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPのタンパク質損傷の量子収率は、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びH<sub>2</sub>TMPyPのタンパク質損傷の量子収率(文献値)よりも遥かに高い。また、一重項酸素の消去剤を用いた測定結果から、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP及びMeO<sub>2</sub>P(V)TMPPのタンパク質に対する光損傷作用は、主に電子移動機構によるものであり、EG<sub>2</sub>P(V)TMPPのタンパク質に対する光損傷作用は、一重項酸素機構及び電子移動機構の両方によるものであることが支持された。

## 【 0 0 6 1 】

(ヒト血清アルブミン含有時の蛍光寿命測定)

評価用液1を用いて、ヒト血清アルブミン(10  $\mu$ M)含有時のCl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの蛍光寿命  $\tau_f^*$  (短寿命成分  $\tau_{f1}^*$ 、長寿命成分  $\tau_{f2}^*$ ) を測定した。その結果と、それぞれの化合物単独の蛍光寿命  $\tau_f$  に基づいて、下記式を用いて電子移動速度定数  $k_{et}$  を算出した。

## 【 0 0 6 2 】

【数1】

$$k_{et} = \frac{1}{\tau_{f1}^*} - \frac{1}{\tau_f}$$

## 【 0 0 6 3 】

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの蛍光寿命  $\tau_f$ 、ヒト血清アルブミン(10  $\mu$ M)含有時のCl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの蛍光寿命  $\tau_f^*$  (短寿命成分  $\tau_{f1}^*$ 、長寿命成分  $\tau_{f2}^*$ ) 及び電子移動速度定数  $k_{et}$  を表3に示す。

## 【 0 0 6 4 】

【表 3】

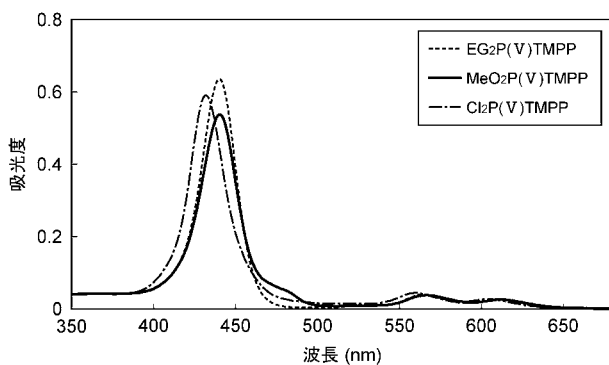
		Cl <sub>2</sub> P(V)TMPP	MeO <sub>2</sub> P(V)TMPP	EG <sub>2</sub> P(V)TMPP
蛍光寿命 $\tau_f$ (ns)		2.8	2.0	2.1
HSA(10 $\mu$ M) 含有時の 蛍光寿命 $\tau_f^*$ [割合] (ns)	短寿命成分 $\tau_{f1}^*$	2.2[52%]	1.4[38%]	1.6[42%]
	長寿命成分 $\tau_{f2}^*$	4.2[48%]	3.3[62%]	3.4[58%]
電子移動速度定数 $k_{et}$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )		1.0	2.1	1.5

10

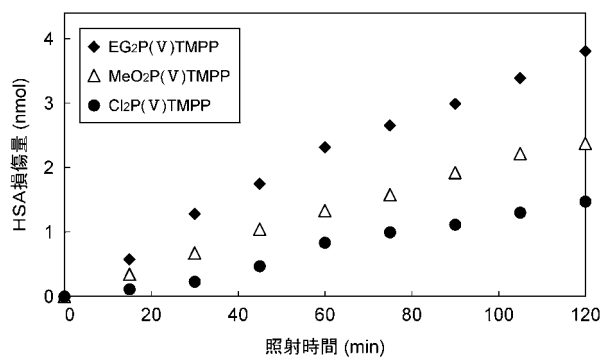
## 【 0 0 6 5 】

リンポルフィリン化合物単独の試料に関しては、単一の蛍光寿命の成分が確認された。一方、ヒト血清アルブミン(HSA)を含む試料の場合、蛍光寿命  $\tau_f$  よりも長い寿命の成分、及び蛍光寿命  $\tau_f$  よりも短い寿命の成分が観測された。長い寿命の成分は、リンポルフィリン化合物とタンパク質分子との相互作用により、励起状態の振動緩和が抑制されて寿命が長くなった成分であると考えられる。短い寿命の成分は、ポルフィリンの励起一重項状態の蛍光寿命が、タンパク質のトリプトファン残基から電子を引き抜くことにより短縮された成分であると考えられる。すなわち、これらの結果は、リンポルフィリン化合物が、電子移動機構によるタンパク質の損傷を生じさせていることを支持している。

【図 1】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】平成27年10月21日(2015.10.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

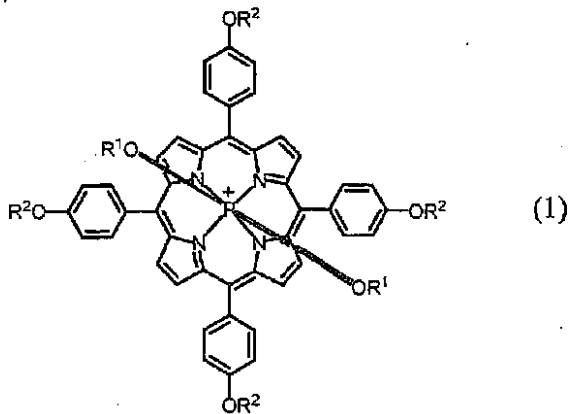
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で表されるカチオンを有するリンポルフィリン化合物。

【化1】



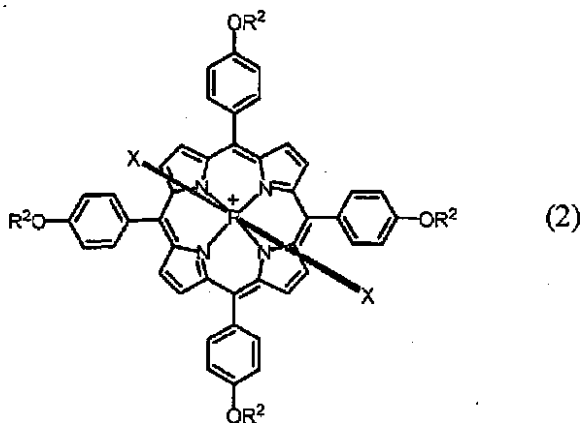
[式(1)中、 $R^1$ はメチル基、又は、水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロオ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されている炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数の $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ同一でも異なってもよい。]

【請求項2】

請求項1に記載のリンポルフィリン化合物を製造する方法であって、

下記一般式(2)で表されるカチオンを有する化合物と、 $R^1OH$ で表される化合物( $R^1$ はメチル基、又は、水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロオ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されている炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。)とを反応させて、前記一般式(1)で表されるリンポルフィリン化合物を生成させる工程を備える、方法。

【化2】



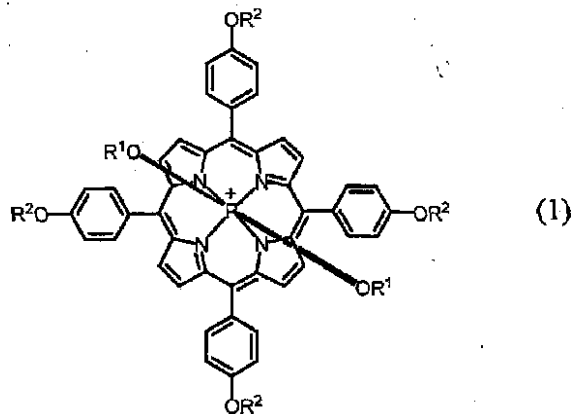
[式(2)中、 $X$ はプロモ基又はクロロ基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数の $R^2$ は、同一でも異なってもよい。]

]

## 【請求項 3】

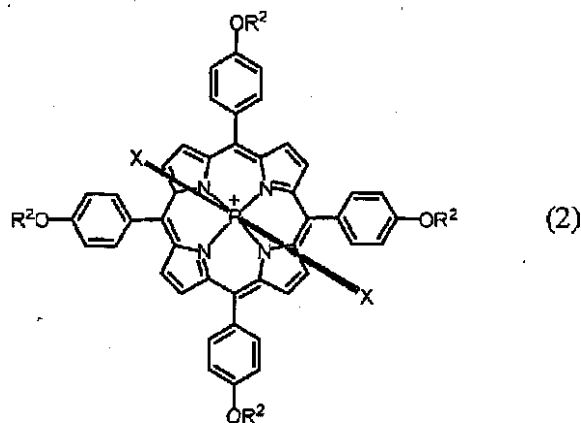
下記一般式(1)又は(2)で表されるカチオンを有するリンボルフィリン化合物を含む、生体分子損傷剤。

## 【化 3】



[式(1)中、 $R^1$ はメチル基、又は、水酸基、アミノ基、アンモニウム基及びフルオロ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されている炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数の $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ同一でも異なってもよい。]

## 【化 4】



[式(2)中、 $X$ はプロモ基又はクロロ基を示し、 $R^2$ は炭素数1~4の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、同一分子中の複数の $R^2$ は、同一でも異なってもよい。]

]

## 【請求項 4】

550~670nmの光を照射することを含む方法によって生体分子を損傷させるために用いられる、請求項3に記載の生体分子損傷剤。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

【0055】

光損傷作用の作用機構を確認するため、上記評価用溶液1(1.2mL)それぞれに一重項酸素の消去剤であるアジ化ナトリウム(0.78mg)を添加し、評価用溶液2を作



製した。

[ 0 0 5 6 ]

Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPの評価用溶液1及び2に対し、赤色発光ダイオード光源(CCS株式会社製、ISL-150X150-RR、極大波長：659nm、2mW・cm<sup>-2</sup>)を用いて赤色光を照射し、そのときのHSA中のトリプトファン残基の自家蛍光を分光蛍光光度計(株式会社日立ハイテクフィールドディング製、650-60)を用いて測定した。この自家蛍光強度は、評価用溶液に含まれる損傷されていないHSA量に比例する。赤色光の照射前の自家蛍光強度と比較した自家蛍光強度の減少量から、HSAの損傷量を求めた。図2は、評価用溶液1に対する赤色光の照射時間とHSAの損傷量との関係を示すグラフである。赤色光の照射時間と自家蛍光強度との関係から、HSAの単位時間当たりの損傷量(損傷速度、図2のグラフの傾き)を算出した。評価用液2におけるHSA損傷が全て電子移動機構によるものとみなし、評価用液1におけるHSA損傷速度に対する、評価用液2におけるHSA損傷速度の比率を、電子移動寄与率として算出した。

[ 0 0 5 7 ]

(タンパク質損傷の量子収率)

下記式により、タンパク質損傷の量子収率 $\Phi_D$ を算出した。

$\Phi_D = (\text{HSAの損傷速度}) / (\text{リンポルフィリン化合物が単位時間当たりに吸収する光子数})$

HSAの損傷速度は、図2のグラフの近似直線の傾きから計算した。Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPが単位時間当たりに吸収する光子数は、各化合物の吸収スペクトルと赤色発光ダイオード光源の発光スペクトルの重なりから計算した。

[ 0 0 5 8 ]

表2に評価結果を示す。表2には、非特許文献1に記載されている光増感剤(MeO<sub>2</sub>P(V)TPP及びH<sub>2</sub>TMPyP)のタンパク質損傷の量子収率 $\Phi_D$ をあわせて示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

[ 0 0 1 5 ]

[ 0 0 5 9 ]

[ 表 2 ]

	Cl <sub>2</sub> P(V)TMPP	MeO <sub>2</sub> P(V)TMPP	EG <sub>2</sub> P(V)TMPP	MeO <sub>2</sub> P(V)TPP	H <sub>2</sub> TMPyP
損傷速度 (nmol/min)	0.012	0.023	0.039	-	-
アジ化ナトリウム添加時の 損傷速度 (nmol/min)	0.015	0.029	0.020	-	-
タンパク質損傷の量子収率 $\Phi_D$	$5.5 \times 10^{-3}$	$4.8 \times 10^{-3}$	$6.6 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-5}$	$1.2 \times 10^{-5}$
電子移動寄与率(%)	~100	~100	52	-	-

[ 0 0 6 0 ]

表2に示すように、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPは高いタンパク質損傷の量子収率を有していることが確認された。Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP、MeO<sub>2</sub>P(V)TMPP及びEG<sub>2</sub>P(V)TMPPのタンパク質損傷の量子収率は、MeO<sub>2</sub>P(V)TPP及びH<sub>2</sub>TMPyPのタンパク質損傷の量子収率(文献値)よりも遥かに高い。また、一重項酸素の消去剤を用いた測定結果から、Cl<sub>2</sub>P(V)TMPP及びMeO<sub>2</sub>P(V)TMPPのタンパク質に対する光損傷作用は、主に電子移動機構によるものであり、EG<sub>2</sub>P(V)TMPPのタンパク質に対する光損傷作用は、一重項酸素機構及び電子移動機構の両方によるものであることが支持された。

。

[ 0 0 6 1 ]

( ヒト血清アルブミン含有時の蛍光寿命測定 )

評価用液 1 を用いて、ヒト血清アルブミン ( 1 0 μ M ) 含有時の C 1 2 P ( V ) T M P P、M e O 2 P ( V ) T M P P 及び E G 2 P ( V ) T M P P の蛍光寿命  $\tau_f^*$  ( 短寿命成分  $\tau_{f1}^*$ 、長寿命成分  $\tau_{f2}^*$  ) を測定した。その結果と、それぞれの化合物単独の蛍光寿命  $\tau_f$  に基づいて、下記式を用いて電子移動速度定数  $k_{et}$  を算出した。

[ 0 0 6 2 ]

[ 数 1 ]

$$k_{et} = \frac{1}{\tau_{f1}^*} - \frac{1}{\tau_f}$$

[ 0 0 6 3 ]

C 1 2 P ( V ) T M P P、M e O 2 P ( V ) T M P P 及び E G 2 P ( V ) T M P P の蛍光寿命  $\tau_f$ 、ヒト血清アルブミン ( 1 0 μ M ) 含有時の C 1 2 P ( V ) T M P P、M e O 2 P ( V ) T M P P 及び E G 2 P ( V ) T M P P の蛍光寿命

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/JP2015/061717
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07F9/6584(2006.01)i, A61K31/66(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F9/00, A61K31/00  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 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HIRAKAWA, Kazutaka et al., Photosensitized protein damage by dimethoxyphosphorus(V) tetraphenylporphyrin, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, 23(9), p.2704-2707, Abstract, fig. 1	1, 3-4
X	ANDOU, Yoshito et al., O-Alkylation of dihydroxo(tetraarylporphyrinato)phosphorus(V) and antimony(V) complexes with alkyl halides, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2002, 75(8), p.1757-1760, scheme 1, pages 1758 to 1759, compounds 1a to 1e	1-2
A	SHIMIDZU, Takeo et al., Porphyrin arrays connected with molecular wire, Thin Solid Films, 1996, 273(1-2), p.14-19	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 10 July 2015 (10.07.15)		Date of mailing of the international search report 21 July 2015 (21.07.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/061717

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/043369 A1 (University of Miyazaki), 14 April 2011 (14.04.2011), claims 1 to 6 & JP 5652791 B                      & US 2012/0202987 A1	1-4
A	JP 4-120085 A (Takeo SHIMIZU), 21 April 1992 (21.04.1992), claims (Family: none)	1-4

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 6 1 7 1 7	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07F9/6584(2006.01)i, A61K31/66(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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. C07F9/00, A61K31/00			
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 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015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) CAplus/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	HIRAKAWA, Kazutaka et al., Photosensitized protein damage by dimethoxyphosphorus(V) tetraphenylporphyrin, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, 23(9), p.2704-2707, Abstract、図1	1,3-4	
X	ANDOU, Yoshito et al., O-Alkylation of dihydroxo(tetraarylporphyrinato)phosphorus(V) and antimony(V) complexes with alkyl halides, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2002, 75(8), p.1757-1760, スキーム1、第1758-	1-2	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 10.07.2015		国際調査報告の発送日 21.07.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 前田 憲彦	4H 8318
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2015/061717
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
	1759頁の化合物1a-1e	
A	SHIMIDZU, Takeo et al., Porphyrin arrays connected with molecular wire, Thin Solid Films, 1996, 273(1-2), p.14-19	1-4
A	WO 2011/043369 A1 (国立大学法人 宮崎大学) 2011.04.14, 請求項1-6 & JP 5652791 B & US 2012/0202987 A1	1-4
A	JP 4-120085 A (清水剛夫) 1992.04.21, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA38 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC41 ZC71  
4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 WA15 WA23

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。