

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/409

A61P 19/02

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94104956.6

[45]授权公告日 2001 年 11 月 14 日

[11]授权公告号 CN 1074665C

[22]申请日 1994. 4. 21
[21]申请号 94104956.6
[30]优先权
[32]1993. 4. 22 [33]JP [31]120977/1993
[73]专利权人 日本石油化学株式会社
地址 日本东京都
[72]发明人 会泽胜夫 黑岩友佳力
[56]参考文献
US5028594 1991. 7. 2 G01N33/53
审查员 姜 晖

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 黄革生

权利要求书 3 页 说明书 48 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 诊断和/或治疗关节炎的药剂

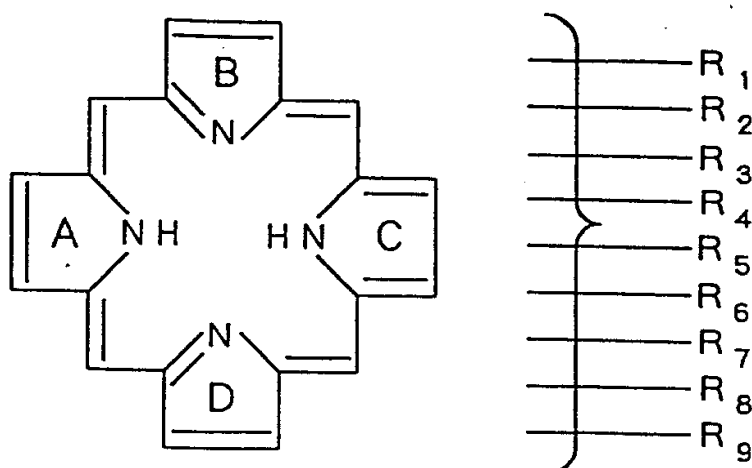
[57]摘要

对哺乳动物的类风湿性关节炎进行光动力学诊断或光动力学治疗的方法和药剂,所说的药剂包括选自下列一组中的至少一种荧光化合物:至少有一个羧基基团的四吡咯羧酸,相应的二或四氢四吡咯羧酸,四吡咯羧酸与氨基——或二羧酸的一、二或多酰胺,以及它们的盐。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 用于诊断和/或治疗哺乳动物关节炎的药剂, 该药剂包括至少一种选自下列一组中的荧光化合物: 由下列通式代表的至少有一个羧基基团的四吡咯羧酸, 相应的二氢四吡咯或四氢四吡咯羧酸、所说四吡咯羧酸与氨基-一羧酸或氨基-二羧酸的一酰胺、二酰胺或多酰胺, 以及它们的医药上可接受的盐;



其中 R_1 是甲基, $\begin{bmatrix} -H \\ -CH_3 \end{bmatrix}$ 或 $\begin{bmatrix} -OH \\ -CH_3 \end{bmatrix}$;

R_2 是 H, 乙烯基, 乙基, $-CH(OH)CH_3$, 乙酰基,

$\begin{bmatrix} -H \\ -乙基 \end{bmatrix}$, $-COOH$, $-CH_2CH_2COOH$ 或 $=CHCHO$;

R_3 是甲基, $\begin{bmatrix} -H \\ -CH_3 \end{bmatrix}$ 或 $\begin{bmatrix} -CH_3 \\ -OH \end{bmatrix}$;

R_4 是 H, 乙烯基, 乙基, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$,

$=\text{CHCHO}$ 或 $\begin{cases} -\text{H} \\ -\text{乙基} \end{cases}$;

R_5 是甲基;

R_6 是 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ 或 $-\text{COOH}$;

R_7 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ 或 $\begin{cases} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; \\ -\text{H} \end{cases}$

R_8 是甲基或 $\begin{cases} -\text{CH}_3; \\ -\text{H} \end{cases}$

R_9 是 H, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或甲基;

条件是当 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 和 R_8 代表两个取代基或者是二价的并且连接到同一个碳上时, 其所连接的各个吡咯环为二氢吡咯;

R 是低级烷基或苄基;

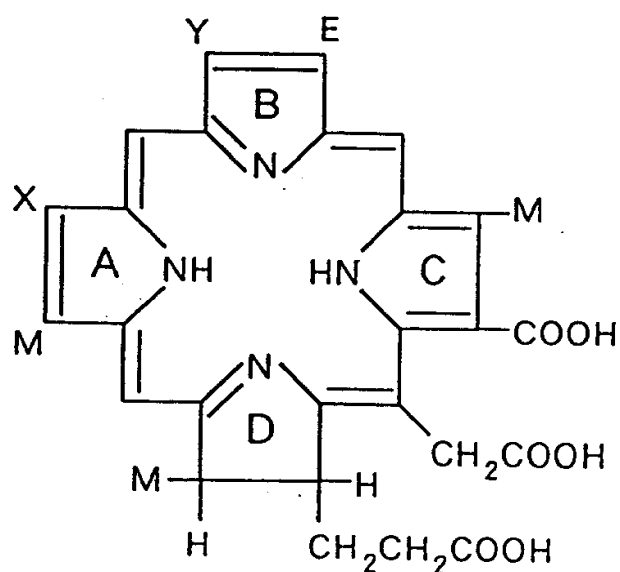
R_9 和 R_9 一起是 $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{O} \\ | \\ -\text{CH}_2 \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{O} \\ | \\ -\text{CHCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$

条件是 R_1 至 R_9 中至少一个是游离羧基基团。

2. 根据权利要求 1 的药剂, 其中所说氨基-一羧酸或二羧酸是天然 α -氨基-一羧酸或 α -氨基-二羧酸。

3. 根据权利要求 1 的药剂, 其中所说的四吡咯羧酸至少有 3 个羧基基团。

4. 根据权利要求 3 的药剂, 其中所说的四吡咯羧酸是由下列通代表的:



其中 X 是 H、乙烯基、乙基、乙酰基或甲酰基；Y 是甲基或甲酰基；M 是甲基；且 E 是乙基。

5. 根据权利要求 2 的药剂，其中所说的天然 α -氨基- γ -羧酸或 α -氨基- α -二羧酸至少是选自丝氨酸、丙氨酸、甘氨酸、天冬氨酸和谷酸的一个成员。

6. 根据权利要求 1 的药剂，其中所说的酰胺是-L-天冬氨酰二氢卟吩 e₆ 或-L-丝氨酰二氢卟吩 e₆。

诊断和/或治疗关节炎的药剂

本发明涉及光动力学诊断和光动力学治疗关节炎特别是哺乳动物关节炎的方法与药剂。具体地说，用于本发明的药剂属于有四吡咯骨架结构的特异性荧光化合物。当给动物患者使用有效量的药剂时，该药剂即聚积在身体的受影响部位。

当将一定波长的光线施加于待诊断或治疗的受影响关节时，该制剂即在受影响部分产生荧光，从而能够检查关节炎。这叫作光动力学诊断。在治疗方面，当将适当波长和强度的光线施加于损伤部位时，该制剂被激发而产生细胞毒性作用并使关节损伤处的受影响细胞坏死。这叫作光动力学治疗。本发明涉及这种类型的适用于关节炎特别是类风湿性关节炎的诊断和治疗。

类风湿性关节炎是一种主要引起多关节炎的慢性全身性疾病。这种疾病最初表现为手和脚的小关节，或者肘关节及膝关节的疼痛和肿胀，然后长及全身其他关节。在疾病的初期，由于某些未知抗原的刺激，受影响关节中的滑液开始过度增生，并且因级联系统的作用而使滑液增生持续并延长为肿瘤样状态。关节的构成成分如软骨、韧带或骨被这些滑液产生的酶破坏，继之出现关节结构破坏。

这种病理状况可在所有人种中观察到，并分布于世界各地。

在类风湿性关节炎的诊断中，必须借助血液试验鉴定类风湿因子的暴发和炎性反应的存在，了解关节肿胀和疼痛出现情况，并借助X射

线检查是否存在骨的变形。综合这些检查结果，即可完成类风湿关节炎的诊断。

因为还没有建立任何令人满意的类风湿关节炎病因治疗方法，所以只能按照个别病例的实际情况采用对症治疗，以保护受损关节。然而，这类治疗的效力目前尚不明瞭。这就是说，首先采用的医疗手段是给病人使用非类固醇消炎止痛药以促进病性缓解，同时采用物理疗法。尽管这样，但如果肿胀加重并且滑膜增生明显时，则需经关节切开术或借助关节窥镜法进行滑膜切除。采用全关节成形术，以用人工矫型假肢替代已破坏关节来恢复关节功能。

为了防止关节结构的破坏，必须在整个病程中，特别是病变早期降低滑液中的细胞免疫反应。

迄今已知一种给佐剂诱发关节炎的大鼠服用血卟啉衍生物，并进行光照来诊断和治疗类风湿性关节炎的方法，例如参见“Rheumatoid Arthritis and Laser (Effect of laser irradiation to adjuvant induced arthritis)”，The RYUMACHI (Official Journal of the Japan Rheumatism Association)，Vol. 23，pp. 574-575，1983。

然而，通过本发明人进行的实验可以清楚看出，当使用典型的血卟啉即 Photofrin II 时，它并不能有选择性地被摄入风湿性关节炎受损部位，并对风湿性关节炎产生明显的治疗效果。

顺便提到的是，用于本发明的化合物本身是已知用于诊断和治疗肿瘤的药物。但本发明人从不知道有将相关化合物用于诊断和治疗关节炎的例子。本发明的技术领域当然不同于诊断和治疗肿瘤的技术领

域。

再者，本发明人熟悉下列文献，但其研究的课题不同于本发明。

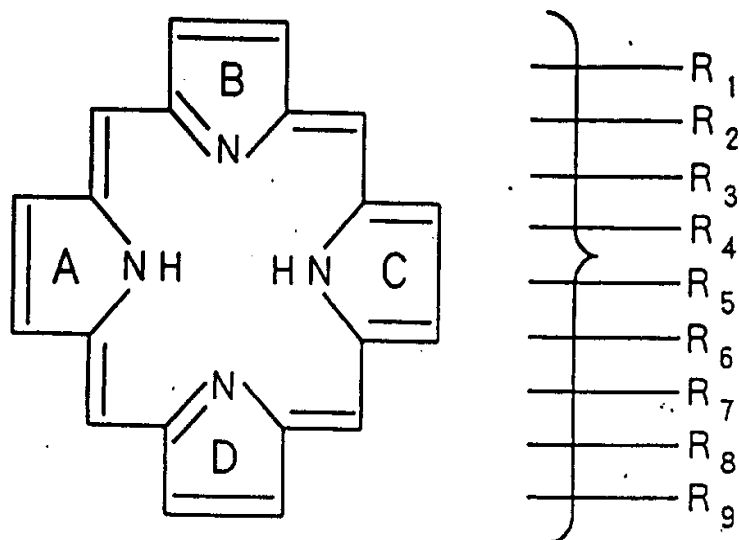
(a) " Systemic Immunosuppression Induced by Photodynamic Therapy (PDT) is Adoptively Transterred by Macrophages ", PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY, Vol. 49, pp 453-458, 1989.

(b) " Immunological Suppression in Mice Treated With Hematoporphyrin Derivative Photoradiation ", CANCER RESEARCH, Vol. 46, pp. 1608-1611, 1986.

因此，本发明的目的是提供一种用于诊断和治疗上述风湿性关节炎的药剂。本发明进一步提出一种光动力学诊断和光动力学治疗关节炎特别是类风湿性关节炎的药剂，其中有时也利用于关节窥镜和滑膜切除的常规诊断方法。

鉴于上述目的，本发明人进行了广泛地研究，结果发现了药剂的新的实用性，该药剂对于光动力学诊断和光动力学治疗类风湿性关节炎是有效的。

因此，本发明提供了用于诊断和治疗哺乳动物类风湿性关节炎的药剂。该药剂包括至少一种选自下列一组中的荧光化合物：由下列通式代表的至少有一个羧基基团的四吡咯羧酸、相应的二或四氢四吡咯羧酸、和带有氨基-一羧酸或氨基-二羧酸的所说四吡咯羧酸的一、二或多酰胺，及它们的盐。



式中, R_1 是甲基, $\begin{bmatrix} -H \\ -CH_3 \end{bmatrix}$ 或 $\begin{bmatrix} -OH \\ -CH_3 \end{bmatrix}$

R_2 是H, 乙烯基、乙基、 $-CH(OH)CH_3$, 乙酰基, $\begin{bmatrix} -H \\ -乙基 \end{bmatrix}$,
 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-H \end{matrix}$, $-CH_2CH_2COOH$ 或 $=CHCHO$;

R_3 是甲基、 $\begin{bmatrix} -H \\ -CH_3 \end{bmatrix}$ 或 $\begin{bmatrix} -CH_3 \\ -OH \end{bmatrix}$;

R_4 是H, 乙烯基, 乙基, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2COOH$,
 $=CHCHO$ 或 $\begin{bmatrix} -H \\ 乙基 \end{bmatrix}$;

R_5 是甲基;

R_6 是H, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOR$ 或 $-COOH$;

R_7 是 $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOR$ 或 $\begin{bmatrix} -CH_2CH_2COOH \\ -H \end{bmatrix}$;

R_8 是甲基或 $\begin{bmatrix} -CH_3 \\ -H \end{bmatrix}$;

条件是当 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 和 R_8 代表两个取代基或者是二价的并且连接到同一个碳上时，其所连接的各个吡咯环是二氢吡咯；

$$R_6 \text{ 和 } R_7 \text{ 一起是 } \begin{array}{c} -C=O \\ | \\ -CH_2 \end{array} \text{ 或 } \begin{array}{c} -C=O \\ | \\ -CHCO_2CH_3 \end{array}$$

用于本发明的所有药剂都是由上列通式代表的荧光化合物。四吡咯羧酸至少有一个且较好有三个羰基基团，并希望羰基基团是不对称连接的。例如，羧酸基团存在于分子的环上A和B侧，或存在于分子的环上C和D侧。

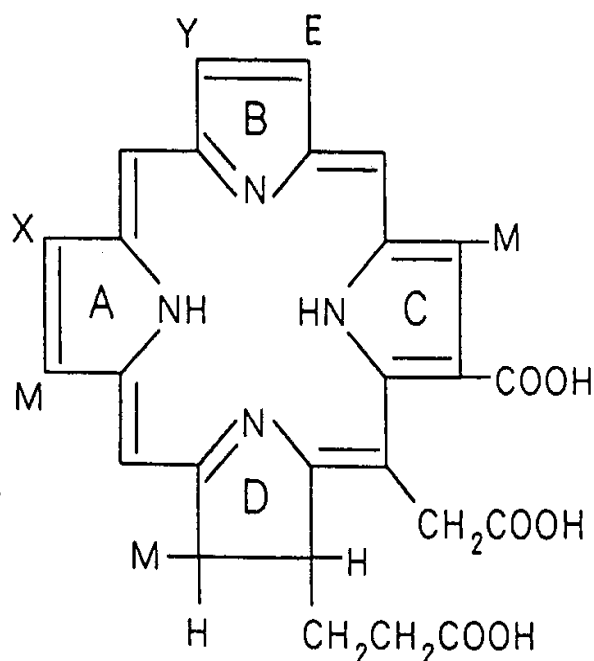
再者，用于本发明的化合物是氨基-羧酸与上述四吡咯羧酸的一、二或多酰胺。化合物的另一个可用基团是氨基羧酸与如上述同样四吡咯羧酸的一、二和多酰胺。另外还包括这些一、二或多酰胺羧基基团的医药上可接受的盐，如碱金属盐、碱土金属盐、铵和胺。

- 5 -

氨基酸容易得到并可提供最好的结果。

氨基二羧酸的例子有 α -氨基琥珀酸(天冬氨酸)、 α -氨基戊二酸(谷氨酸)、 β -氨基戊二酸、 β -氨基癸二酸、2,6-哌啶二羧酸、2,5-吡咯二羧酸、2-羧基吡咯-5-乙酸、2-羧基哌啶-6-丙酸、2-氨基己二酸及 α -氨基壬二酸。优选的氨基二羧酸是天然存在的 α -氨基二羧酸如天冬氨酸和谷氨酸。这些化合物容易得到并可产生最佳结果。

本发明特别优选的是由下列通式代表的四吡咯化合物：



其中X是H，乙烯基、乙基、乙酰或甲酰基；Y是甲基或甲酰基；M是甲基；E是乙基。

表1和2中示出了四吡咯类的典型化合物，其中四吡咯环结构的编号位置用于指定所指出之取代基的位置。在带有各组编号(环位置)的“二氢”下方指定环系统没有双键，表明指定的位置没有双键。

表 1

环位置

	环位置																二氢
	A	B	C	D	1	2	6	7	11	12	14	16	17	16	17	17	
卟啉																	
粪卟啉 III	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Pr	Pr	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	---	---
次卟啉 IX	Me	H	Me	H	Me	Me	H	H	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	---	---
血卟啉 IX	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	---	---
原卟啉 IX	Me	V	Me	V	Me	Me	Me	V	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	---	---
光原卟啉 IX	Me	V	Me	V	Me	Me	Me	=CHCHO	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	6,7	6,7
(示出两个异构体之一)																	
中卟啉 IX	Me	Et	Me	Et	Me	Me	Me	Et	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	---	---
反式中二氢卟吩 IX	Me	Et	Me	Et	Me	Me	Me	Et	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	1,2	1,2
二氢卟吩 e4	Me	Et	Me	Et	Me	Me	Me	H	Me	Pr	H	Pr	Me	Pr	Me	6,7	6,7
中二氢卟吩 e4	Me	V	Me	V	Me	Me	Me	Et	Me	CO ₂ H	Me	H	Me	H	Me	16,17	16,17
异二氢卟吩 e4	Me	V	Me	V	Me	Me	Me	Et	Me	CO ₂ H	Me	H	Me	H	Me	16,17	16,17

表 2

环位置

叶啉											
A			B		C			D			
1	2		6	7	11	12	14	16	17	二氢	
中异二氢叶吩	e ₄	Me	Et	Me	Et	Me	H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	16, 17
中二氢叶吩	e ₆	Me	Et	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	16, 17
细菌二氢叶吩	e ₆	Me	ACL	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Et \end{Bmatrix}$	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	6, 7 16, 17
	e ₄	Me	ACL	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Et \end{Bmatrix}$	Me	CO ₂ H	Me	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	6, 7 16, 17
细菌异二氢叶吩	e ₄	Me	ACL	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Et \end{Bmatrix}$	Me	H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	6, 7 16, 17
脱乙酰基二氢叶吩	e ₆	Me	H	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	16, 17
(或次二氢叶吩)	e ₆	Me	ACL	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	16, 17
2-乙酰二氢叶吩	e ₆	Me	CHO	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{Bmatrix} H \\ Pr \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} H \\ Me \end{Bmatrix}$	16, 17

注:

Me: -CH₃ (甲基基团)Pr: -CH₂CH₂COOH (内酰基团)V: -CH=CH₂ (乙烯基基团)Et: -CH₂CH₃ (乙基基团)AC: -CH₂COOH (乙酰基团)ACL: CH₃-CO- (乙酰基团)

下面列举了用作本发明诊断和治疗剂的酰胺。首先给出氨基-羧酸之酰胺的例子。

二氢卟吩衍生物:

(D, L)-丝氨酸-反式中二氢卟吩IX

甘氨酸-反式中二氢卟吩IX

α -(D, L)-丙氨酸-反式中二氢卟吩IX

β -丙氨酸-反式中二氢卟吩IX

ϵ -氨基-正己酰基-中二氢卟吩IX

(D, L)-丝氨酸二氢卟吩 Θ_0

(D, L)-丝氨酸-中二氢卟吩 Θ_0

甘氨酸二氢卟吩 Θ_0

甘氨酸中二氢卟吩 Θ_0

α -(D, L)-丙氨酸二氢卟吩 Θ_0

α -(D, L)-丙氨酸中二氢卟吩 Θ_0

β -丙氨酸二氢卟吩 Θ_0

β -丙氨酸中二氢卟吩 Θ_0

ϵ -氨基-正己酰基二氢卟吩 Θ_0

ϵ -氨基-正己酰基中二氢卟吩 Θ_0

(D, L)-丝氨酸二氢卟吩 Θ_4

(D, L)-丝氨酸中二氢卟吩 Θ_4

(D, L)-丝氨酸异二氢卟吩 Θ_4

(D, L)-丝氨酸中异二氢卟吩 Θ_4

甘氨酸二氢卟吩 Θ_4

甘氨酸中二氢卟吩 Θ_4

甘氨酸异二氢吡吩 Θ_4
 甘氨酸中异二氢吡吩 Θ_4
 α - (D, L) - 丙氨酸二氢吡吩 Θ_4
 α - (D, L) - 丙氨酸中二氢吡吩 Θ_4
 α - (D, L) - 丙氨酸异二氢吡吩 Θ_4
 α - (D, L) - 丙氨酸中异二氢吡吩 Θ_4
 β - 丙氨酸二氢吡吩 Θ_4
 β - 丙氨酸中二氢吡吩 Θ_4
 β - 丙氨酸异二氢吡吩 Θ_4
 β - 丙氨酸中异二氢吡吩 Θ_4
 ϵ - 氨基 - 正己酰基二氢吡吩 Θ_4
 ϵ - 氨基 - 正己酰基中二氢吡吩 Θ_4
 ϵ - 氨基 - 正己酰基异二氢吡吩 Θ_4
 ϵ - 氨基 - 正己酰基中异二氢吡吩 Θ_4
 (D, L) - 丝氨酸焦脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 甘氨酸焦脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 α - (D, L) - 丙氨酸焦脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 β - 丙氨酸焦脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 ϵ - 氨基 - 正己酰基焦脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 (D, L) - 丝氨酸脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 甘氨酸脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 α - (D, L) - 丙氨酸脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 β - 丙氨酸脱镁叶绿甲酯 - 酸 a
 ϵ - 氨基 - 正己酰基脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

(D, L) - 丝氨酸光原卟啉 IX

甘氨酸光原卟啉 IX

α - (D, L) - 丙氨酸 - 光原卟啉 IX

β - 丙氨酸光原卟啉 IX

ϵ - 氨基 - 正己酰基光原卟啉 IX

苏氨酸二氢卟吩 Θ 。

酪氨酸二氢卟吩 Θ 。

缬氨酸二氢卟吩 Θ 。

亮氨酸二氢卟吩 Θ 。

异亮氨酸二氢卟吩 Θ 。

脯氨酸二氢卟吩 Θ 。

蛋氨酸二氢卟吩 Θ 。

组氨酸二氢卟吩 Θ 。

精氨酸二氢卟吩 Θ 。

赖氨酸二氢卟吩 Θ 。

谷氨酰胺二氢卟吩 Θ 。

4 - 羟脯氨酸二氢卟吩 Θ 。

5 - 羟赖氨酸二氢卟吩 Θ 。

ϵ - 氨基 - 正己酰基二氢卟吩 Θ 。

γ - 甲基组氨酸二氢卟吩 Θ 。

3 - 甲基组氨酸二氢卟吩 Θ 。

丙氨酸 - 2 - 乙酰二氢卟吩 Θ 。

缬氨酸 - 2 - 乙酰二氢卟吩 Θ 。

亮氨酸 - 2 - 乙酰二氢卟吩 Θ 。

异亮氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
脯氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
蛋氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
甘氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
丝氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
苏氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
半胱氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
酪氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
天冬氨酸酰胺-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
赖氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
精氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
组氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
谷氨酸酰胺-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
4-羟脯氨酸-2-乙酰-二氢吡吩 $\ominus$ 。
5-羟赖氨酸-2-乙酰-二氢吡吩 $\ominus$ 。
 ϵ -氨基-正己酰-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
 γ -氨基丁酰-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
3-甲基组氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
 β -丙氨酸-2-乙酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
丙氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
缬氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
亮氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
异亮氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
组氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。

蛋氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
甘氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
丝氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
苏氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
半胱氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
酪氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
天冬酰胺-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
赖氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
精氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
组氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
谷氨酰胺-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
4-羟脯氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
5-羟赖氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
 ϵ -氨基-正己酰-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
 γ -氨基丁酰-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
3-甲基组氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
 β -丙氨酸-2-甲酰二氢吡吩 $\ominus$ 。
丙氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
缬氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
亮氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
异亮氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
脯氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
蛋氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
甘氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。

丝氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 苏氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 半胱氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 酪氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 天冬酰胺次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 赖氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 精氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 组氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 谷氨酰胺次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 4-羟脯氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 5-羟赖氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 ϵ -氨基-正己酰次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 γ -氨基丁酰次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 3-甲基组氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 β -丙氨酸次二氢吡吩 $\ominus$ 。
 缬氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 亮氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 异亮氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 脯氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 蛋氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 丝氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 苏氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 半胱氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。
 酪氨酸中二氢吡吩 $\ominus$ 。

天冬酰胺酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

赖氨酸酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

精氨酸酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

组氨酸酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

谷氨酰胺酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

4-羟脯氨酸酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

5-羟赖氨酸酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

γ -氨基丁酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

3-甲基组氨酸酰中二氢卟吩 $\ominus$ 。

卟啉衍生物:

(D, L)-丝氨酸酰中卟啉IX

甘氨酸酰中卟啉IX

α -(D, L)-丙氨酸酰中卟啉IX

β -丙氨酸酰中卟啉IX

ϵ -氨基-正己酰中卟啉IX

(D, L)-丝氨酸酰原卟啉IX

甘氨酸酰原卟啉IX

α -(D, L)-丙氨酸酰原卟啉IX

β -丙氨酸酰原卟啉IX

ϵ -氨基-正己酰原卟啉IX

(D, L)-丝氨酸酰次原卟啉IX

甘氨酸酰次原卟啉IX

α -(D, L)-丙氨酸酰原卟啉IX

β -丙氨酸酰次原卟啉

ϵ -氨基-正己酰次原卟啉 IX

(D, L)-丝氨酸粪卟啉 III

甘氨酸粪卟啉 III

α -(D, L)-丙氨酸粪卟啉 III

β -丙氨酸粪卟啉 III

ϵ -氨基-正己酰粪卟啉 III

(D, L)-丝氨酸血卟啉 IX

甘氨酸血卟啉 IX

α -(D, L)-丙氨酸血卟啉 IX

β -丙氨酸血卟啉 IX

ϵ -氨基-正己酰血卟啉 IX

细菌二氢卟吩衍生物:

(D, L)-丝氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4

甘氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4

α -(D, L)-丙氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4

β -丙氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4

ϵ -氨基-正己酰细菌二氢卟吩 Θ_4

(D, L)-丝氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4

甘氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4

α -(D, L)-丙氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4

β -丙氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4

ϵ -氨基-正己酰细菌异二氢卟吩 Θ_4

(D, L)-丝氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4

甘氨酸细菌二氢卟吩 Θ_8

α - (D, L) - 丙氨酰细菌二氢卟吩 Θ 。

β - 丙氨酰细菌二氢卟吩 Θ 。

ϵ - 氨基 - 正己酰细菌二氢卟吩 Θ 。

(D, L) - 丝氨酰焦细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

甘氨酰焦细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

α - (D, L) - 丙氨酰焦细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

β - 丙氨酰焦脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

ϵ - 氨基 - 正己酰焦细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

(D, L) - 丝氨酰细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

甘氨酰细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

α - (D, L) - 丙氨酰细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

β - 丙氨酰细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

ϵ - 氨基 - 正己酰细菌脱镁叶绿甲酯 - 酸 a

下面进一步举出氨基 - 羧酸之二或多酰胺的例子。

二氢卟吩衍生物:

二 - (D, L) - 丝氨酰 - 反式中二氢卟吩 IX

二 - 甘氨酰 - 反式中二氢卟吩 IX

二 - α - (D, L) - 丙氨酰 - 反式中二氢卟吩 IX

二 - β - 丙氨酰 - 反式中二氢卟吩 IX

二 - ϵ - 氨基 - 正己酰 - 中二氢卟吩 IX

二, 三 - (D, L) - 丝氨酰二氢卟吩 Θ 。

二, 三 - (D, L) - 丝氨酰中二氢卟吩 Θ 。

二, 三 - 甘氨酰二氢卟吩 Θ 。

二, 三 - 甘氨酰中二氢卟吩 Θ 。

二, 三- α -(D, L)-丙氨酰二氢吡吩 Θ_0
 二, 三- α -(D, L)-丙氨酰中二氢吡吩 Θ_0
 二, 三- β -丙氨酰二氢吡吩 Θ_0
 二, 三- β -丙氨酰中二氢吡吩 Θ_0
 二, 三- ϵ -氨基-正己酰二氢吡吩 Θ_0
 二, 三- ϵ -氨基-正己酰中二氢吡吩 Θ_0
 二-(D, L)-丝氨酰二氢吡吩 Θ_4
 二-(D, L)-丝氨酰中二氢吡吩 Θ_4
 二-(D, L)-丝氨酰异二氢吡吩 Θ_4
 二-(D, L)-丝氨酰中异二氢吡吩 Θ_4
 二-甘氨酰二氢吡吩 Θ_4
 二-甘氨酰中二氢吡吩 Θ_4
 二-甘氨酰异二氢吡吩 Θ_4
 二-甘氨酰中异二氢吡吩 Θ_4
 二- α -(D, L)-丙氨酰二氢吡吩 Θ_4
 二- α -(D, L)-丙氨酰中二氢吡吩 Θ_4
 二- α -(D, L)-丙氨酰异二氢吡吩 Θ_4
 二- α -(D, L)-丙氨酰中异二氢吡吩 Θ_4
 二- β -丙氨酰二氢吡吩 Θ_4
 二- β -丙氨酰中二氢吡吩 Θ_4
 二- β -丙氨酰异二氢吡吩 Θ_4
 二- β -丙氨酰中异二氢吡吩 Θ_4
 二- ϵ -氨基-正己酰二氢吡吩 Θ_4
 二- ϵ -氨基-正己酰中二氢吡吩 Θ_4

二- ϵ -氨基-正己酰异二氢卟吩 Θ_4
二- ϵ -氨基-正己酰中异二氢卟吩 Θ_4
二-(D, L)-丝氨酸光原卟啉IX
二-甘氨酸光原卟啉IX
二- α -(D, L)-丙氨酸-光原卟啉IX
二- β -丙氨酸光原卟啉IX
二- ϵ -氨基-正己酰光原卟啉IX

卟啉衍生物:

二-(D, L)-丝氨酸中卟啉IX
二-甘氨酸中卟啉IX
二- α -(D, L)-丙氨酸中卟啉IX
二- β -丙氨酸中卟啉IX
二- ϵ -氨基-正己酰中卟啉IX
二-(D, L)-丝氨酸原卟啉IX
二-甘氨酸-原卟啉IX
二- α -(D, L)-丙氨酸原卟啉IX
二- β -丙氨酸原卟啉IX
二- ϵ -氨基-正己酰原卟啉IX
二-(D, L)-丝氨酸次卟啉IX
二-甘氨酸次卟啉IX
二- α -(D, L)-丙氨酸次卟啉IX
二- β -丙氨酸次卟啉IX
二- ϵ -氨基-正己酰次卟啉IX
二, 三, 四-(D, L)-丝氨酸粪卟啉III

二, 三, 四-甘氨酸粪卟啉Ⅲ
 二, 三, 四- α -(D, L)-丙氨酸粪卟啉Ⅲ
 二, 三, 四- β -丙氨酸粪卟啉Ⅲ
 二, 三, 四- ϵ -氨基-正己酰粪卟啉Ⅲ
 二-(D, L)-丝氨酸血卟啉Ⅸ
 二-甘氨酸血卟啉Ⅸ
 二- α -(D, L)-丙氨酸血卟啉Ⅸ
 二- β -丙氨酸血卟啉Ⅸ
 二- ϵ -氨基-正己酰血卟啉Ⅸ

细菌二氢卟吩衍生物:

二-(D, L)-丝氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4
 二-甘氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- α -(D, L)-丙氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- β -丙氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- ϵ -氨基-正己酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二-(D, L)-丝氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二-甘氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二- α -(D, L)-丙氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二- β -丙氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二- ϵ -氨基-正己酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三-(D, L)-丝氨酸细菌二氢卟吩 Θ_6
 二, 三-甘氨酸细菌二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- α -(D, L)-丙氨酸细菌二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- β -丙氨酸细菌二氢卟吩 Θ_6

二, 三- ϵ -氨基-正己酰细菌二氢吡吩 Θ 。

同样可使用其他氨基酸的下列酰胺, 但它们并不是限制本发明。

二-苏氨酸反式中二氢吡吩IX

二, 三-苏氨酸二氢吡吩 Θ 。

二, 三-苏氨酸中二氢吡吩 Θ 。

二-苏氨酸二氢吡吩 Θ_4 。

二-苏氨酸中二氢吡吩 Θ_4 。

二-苏氨酸异二氢吡吩 Θ_4 。

二-苏氨酸中异二氢吡吩 Θ_4 。

二-苏氨酸光原吡啉IX

二-苏氨酸中吡啉IX

二-苏氨酸原吡啉IX

二-苏氨酸次吡啉IX

二, 三, 四-苏氨酸粪吡啉III

二-苏氨酸血吡啉IX

二-苏氨酸细菌二氢吡吩 Θ_4 。

二-苏氨酸细菌异二氢吡吩 Θ_4 。

二, 三-苏氨酸细菌二氢吡吩 Θ 。

二-半胱氨酸反式中二氢吡吩IX

二, 三-半胱氨酸二氢吡吩 Θ 。

二, 三-半胱氨酸中二氢吡吩 Θ 。

二-半胱氨酸二氢吡吩 Θ_4 。

二-半胱氨酸中二氢吡吩 Θ_4 。

二-半胱氨酸异二氢吡吩 Θ_4 。

二-半胱氨酰中异二氢卟吩 Θ_4
二-半胱氨酰光原卟啉IX
二-半胱氨酰中卟啉IX
二-半胱氨酰原卟啉IX
二-半胱氨酰次卟啉IX
二,三,四-半胱氨酰粪卟啉III
二-半胱氨酰血卟啉IX
二-半胱氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
二-半胱氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
二,三-半胱氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
二-酪氨酰反式中二氢卟吩IX
二,三-酪氨酰二氢卟吩 Θ_6
二,三-酪氨酰中二氢卟吩 Θ_6
二-酪氨酰二氢卟吩 Θ_4
二-酪氨酰中二氢卟吩 Θ_4
二-酪氨酰异二氢卟吩 Θ_4
二-酪氨酰中异二氢卟吩 Θ_4
二-酪氨酰光原卟啉IX
二-酪氨酰中卟啉IX
二-酪氨酰原卟啉IX
二-酪氨酰次卟啉IX
二,三,四-酪氨酰粪卟啉III
二-酪氨酰血卟啉IX
二-酪氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4

二-酪氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三-酪氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二-缬氨酰反式中二氢卟吩IX
 二, 三-缬氨酰二氢卟吩 Θ_6
 二, 三-缬氨酰中二氢卟吩 Θ_6
 二-缬氨酰二氢卟吩 Θ_4
 二-缬氨酰中二氢卟吩 Θ_4
 二-缬氨酰异二氢卟吩 Θ_4
 二-缬氨酰中异二氢卟吩 Θ_4
 二-缬氨酰光原卟啉IX
 二-缬氨酰中卟啉IX
 二-缬氨酰原卟啉IX
 二-缬氨酰次卟啉IX
 二, 三, 四-缬氨酰粪卟啉III
 二-缬氨酰血卟啉IX
 二-缬氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二-缬氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三-缬氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二-亮氨酰反式中二氢卟吩IX
 二, 三-亮氨酰二氢卟吩 Θ_6
 二, 三-亮氨酰中二氢卟吩 Θ_6
 二-亮氨酰二氢卟吩 Θ_4
 二-亮氨酰中二氢卟吩 Θ_4
 二-亮氨酰异二氢卟吩 Θ_4

二-亮氨酸中异二氢卟吩 Θ_4
 二-亮氨酸光原卟啉IX
 二-亮氨酸中卟啉IX
 二-亮氨酸原卟啉IX
 二-亮氨酸次卟啉IX
 二, 三, 四-亮氨酸粪卟啉III
 二-亮氨酸血卟啉IX
 二-亮氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4
 二-亮氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三-亮氨酸细菌二氢卟吩 Θ_6
 二-异亮氨酸反式中二氢卟吩IX
 二, 三-异亮氨酸二氢卟吩 Θ_6
 二, 三-异亮氨酸中二氢卟吩 Θ_6
 二-异亮氨酸二氢卟吩 Θ_4
 二-异亮氨酸异二氢卟吩 Θ_4
 二-异亮氨酸中二氢卟吩 Θ_4
 二-异亮氨酸中异二氢卟吩 Θ_4
 二-异亮氨酸光原卟啉IX
 二-异亮氨酸中卟啉IX
 二-异亮氨酸原卟啉IX
 二-异亮氨酸次卟啉IX
 二, 三, 四-异亮氨酸粪卟啉III
 二-异亮氨酸血卟啉IX
 二-异亮氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4

二- 异亮氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 异亮氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二- 脯氨酰反式中二氢卟吩 IX
 二, 三- 脯氨酰二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- 脯氨酰中二氢卟吩 Θ_6
 二- 脯氨酰二氢卟吩 Θ_4
 二- 脯氨酰中二氢卟吩 Θ_4
 二- 脯氨酰中异二氢卟吩 Θ_4
 二- 脯氨酰光原卟啉 IX
 二- 脯氨酰中卟啉 IX
 二- 脯氨酰原卟啉 IX
 二- 脯氨酰次卟啉 IX
 二, 三, 四- 脯氨酰粪卟啉 III
 二- 脯氨酰血卟啉 IX
 二- 脯氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- 脯氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 脯氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二- 苯丙氨酰反式中二氢卟吩 IX
 二, 三- 苯丙氨酰二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- 苯丙氨酰中二氢卟吩 Θ_6
 二- 苯丙氨酰二氢卟吩 Θ_4
 二- 苯丙氨酰中二氢卟吩 Θ_4
 二- 苯丙氨酰异二氢卟吩 Θ_4
 二- 苯丙氨酰中异二氢卟吩 Θ_4

二-苯丙氨酰光原卟啉Ⅸ
 二-苯丙氨酰中卟啉Ⅸ
 二-苯丙氨酰原卟啉Ⅸ
 二-苯丙氨酰次卟啉Ⅸ
 二,三,四-苯丙氨酰粪卟啉Ⅲ
 二-苯丙氨酰血卟啉Ⅸ
 二-苯丙氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二-苯丙氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二,三-苯丙氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二-色氨酰反式中二氢卟吩Ⅸ
 二,三-色氨酰二氢卟吩 Θ_6
 二,三-色氨酰中二氢卟吩 Θ_6
 二-色氨酰二氢卟吩 Θ_4
 二-色氨酰中二氢卟吩 Θ_4
 二-色氨酰异二氢卟吩 Θ_4
 二-色氨酰中异二氢卟吩 Θ_4
 二-色氨酰光原卟啉Ⅸ
 二-色氨酰中卟啉Ⅸ
 二-色氨酰次卟啉Ⅸ
 二-色氨酰原卟啉Ⅸ
 二,三,四-色氨酰粪卟啉Ⅲ
 二-色氨酰血卟啉Ⅸ
 二-色氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二-色氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4

二, 三-色氨酸细菌二氢吡吩 Θ 。
 二-蛋氨酸反式中二氢吡吩 IX
 二, 三-蛋氨酸二氢吡吩 Θ 。
 二, 三-蛋氨酸中二氢吡吩 Θ 。
 二-蛋氨酸二氢吡吩 Θ_4 。
 二-蛋氨酸中二氢吡吩 Θ_4 。
 二-蛋氨酸异二氢吡吩 Θ_4 。
 二-蛋氨酸中异二氢吡吩 Θ_4 。
 二-蛋氨酸光原吡啉 IX
 二-蛋氨酸中吡啉 IX
 二-蛋氨酸原吡啉 IX
 二-蛋氨酸次吡啉 IX
 二, 三, 四-蛋氨酸粪吡啉 III
 二-蛋氨酸血吡啉 IX
 二-蛋氨酸细菌二氢吡吩 Θ_4 。
 二-蛋氨酸细菌异二氢吡吩 Θ_4 。
 二, 三-蛋氨酸细菌二氢吡吩 Θ 。
 二-组氨酸反式中二氢吡吩 IX
 二, 三-组氨酸二氢吡吩 Θ 。
 二, 三-组氨酸中二氢吡吩 Θ 。
 二-组氨酸二氢吡吩 Θ_4 。
 二-组氨酸中二氢吡吩 Θ_4 。
 二-组氨酸异二氢吡吩 Θ_4 。
 二-组氨酸中异二氢吡吩 Θ_4 。

二- 组氨酰光原卟啉Ⅸ
 二- 组氨酰中卟啉Ⅸ
 二- 组氨酰原卟啉Ⅸ
 二- 组氨酰次卟啉Ⅸ
 二, 三, 四- 组氨酰粪卟啉Ⅲ
 二- 组氨酰血卟啉Ⅸ
 二- 组氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- 组氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 组氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二- 精氨酰反式中二氢卟吩Ⅸ
 二, 三- 精氨酰二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- 精氨酰中二氢卟吩 Θ_6
 二- 精氨酰二氢卟吩 Θ_4
 二- 精氨酰异二氢卟吩 Θ_4
 二- 精氨酰中异二氢卟吩 Θ_4
 二- 精氨酰光原卟啉Ⅸ
 二- 精氨酰中卟啉Ⅸ
 二- 精氨酰原卟啉Ⅸ
 二- 精氨酰次卟啉Ⅸ
 二, 三, 四- 精氨酰粪卟啉Ⅲ
 二- 精氨酰血卟啉Ⅸ
 二- 精氨酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- 精氨酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 精氨酰细菌二氢卟吩 Θ_6

二- 谷氨酰胺酰中卟啉Ⅸ
 二- 谷氨酰胺酰原卟啉Ⅸ
 二- 谷氨酰胺酰次卟啉Ⅸ
 二, 三, 四- 谷氨酰胺酰粪卟啉Ⅲ
 二- 谷氨酰胺酰血卟啉Ⅸ
 二- 谷氨酰胺酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- 谷氨酰胺酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 谷氨酰胺酰细菌二氢卟吩 Θ_6
 二- 天冬酰胺酰反式中二氢卟吩Ⅸ
 二, 三- 天冬酰胺酰二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- 天冬酰胺酰中二氢卟吩 Θ_6
 二- 天冬酰胺酰二氢卟吩 Θ_4
 二- 天冬酰胺酰中二氢卟吩 Θ_4
 二- 天冬酰胺酰异二氢卟吩 Θ_4
 二- 天冬酰胺酰中异二氢卟吩 Θ_4
 二- 天冬酰胺酰光原卟啉Ⅸ
 二- 天冬酰胺酰中卟啉Ⅸ
 二- 天冬酰胺酰原卟啉Ⅸ
 二- 天冬酰胺酰次卟啉Ⅸ
 二, 三, 四- 天冬酰胺酰粪卟啉Ⅲ
 二- 天冬酰胺酰血卟啉Ⅸ
 二- 天冬酰胺酰细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- 天冬酰胺酰细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 天冬酰胺酰细菌异二氢卟吩 Θ_6

二- 赖氨酸反式中二氢卟吩Ⅸ
 二, 三- 赖氨酸二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 赖氨酸中二氢卟吩 Θ_6
 二- 赖氨酸二氢卟吩 Θ_4
 二- 赖氨酸中二氢卟吩 Θ_4
 二- 赖氨酸异二氢卟吩 Θ_4
 二- 赖氨酸中异二氢卟吩 Θ_4
 二- 赖氨酸光原卟啉Ⅸ
 二- 赖氨酸中卟啉Ⅸ
 二- 赖氨酸原卟啉Ⅸ
 二- 赖氨酸次卟啉Ⅸ
 二, 三, 四- 赖氨酸粪卟啉Ⅲ
 二- 赖氨酸血卟啉Ⅸ
 二- 赖氨酸细菌二氢卟吩 Θ_4
 二- 赖氨酸细菌异二氢卟吩 Θ_4
 二, 三- 赖氨酸细菌二氢卟吩 Θ_6
 二- 谷氨酰胺反式中二氢卟吩Ⅸ
 二, 三- 谷氨酰胺二氢卟吩 Θ_6
 二, 三- 谷氨酰胺中二氢卟吩 Θ_6
 二- 谷氨酰胺二氢卟吩 Θ_4
 二- 谷氨酰胺中二氢卟吩 Θ_4
 二- 谷氨酰胺异二氢卟吩 Θ_4
 二- 谷氨酰胺中异二氢卟吩 Θ_4
 二- 谷氨酰胺光原卟啉Ⅸ

下面列举氨基二羧酸之一、二或多酰胺的例子。

二氢卟吩衍生物：

一和二天冬氨酰反式中二氢卟吩Ⅸ

一和二谷氨酰反式中二氢卟吩Ⅸ

一，二和三天冬氨酰二氢卟吩 Θ 。

一，二和三天冬氨酰中二氢卟吩 Θ 。

一，二和三谷氨酰二氢卟吩 Θ 。

一，二和三谷氨酰中二氢卟吩 Θ 。

一和二天冬氨酰二氢卟吩 Θ 。

一和二天冬氨酰中二氢卟吩 Θ 。

一和二天冬氨酰异二氢卟吩 Θ 。

一和二天冬氨酰中异二氢卟吩 Θ 。

一和二谷氨酰二氢卟吩 Θ 。

一和二谷氨酰中二氢卟吩 Θ 。

一和二谷氨酰异二氢卟吩 Θ 。

一和二谷氨酰中异二氢卟吩 Θ 。

一天冬氨酰焦脱镁叶绿甲酯-酸 a

一谷氨酰焦脱镁叶绿甲酯-酸 a

一天冬氨酰脱镁叶绿甲酯-酸 a

一谷氨酰脱镁叶绿甲酯-酸 a

一和二天冬氨酰光原卟啉Ⅸ

一和二谷氨酰光原卟啉Ⅸ

一和二-L- α -氨基己二酰反式中二氢卟吩Ⅸ

卟啉衍生物：

一和二天冬氨酰中卟啉Ⅸ
 一和二谷氨酰中卟啉Ⅸ
 一和二天冬氨酰原卟啉Ⅸ
 一和二谷氨酰原卟啉Ⅸ
 一和二天冬氨酰次卟啉Ⅸ
 一和二谷氨酰次卟啉Ⅸ
 一，二，三和四天冬氨酰粪卟啉Ⅲ（异构体混合物）
 一，二，三和四谷氨酰粪卟啉Ⅲ
 一和二天冬氨酰血卟啉Ⅸ
 一和二谷氨酰血卟啉Ⅸ

细菌二氢卟吩衍生物：

一和二天冬氨酰细菌二氢卟吩 e_4
 一和二谷氨酰细菌二氢卟吩 e_4
 一和二天冬氨酰细菌异二氢卟吩 e_4
 一和二谷氨酰细菌异二氢卟吩 e_4
 一，二和三天冬氨酰细菌二氢卟吩 e_6
 一，二和三谷氨酰细菌二氢卟吩 e_6
 一天冬氨酰焦细菌脱镁叶绿甲酯-酸 a
 一谷氨酰焦细菌脱镁叶绿甲酯-酸 a
 一天冬氨酰细菌脱镁叶绿甲酯-酸 a
 一谷氨酰细菌脱镁叶绿甲酯-酸 a

可使用文献中记载的各种合成方法制备用于本发明的四吡咯化合物。例如，就二氢卟吩 e_6 来说可列举出下列文献。

(1) Willstätter, R. and Stoll, A.;

"Investigations on Chlorophyll", (Trans.: Schertz, F. M., Merz, A. R.), P. 176, Science Printing Press, Lancaster, Pennsylvania, USA, 1928.

(2) Willstatter, R. and Isler, M.; Ann. Chem.; 390, 269 (1912).

本发明中所利用的化合物可用来光动力学诊断和光动力学治疗类风湿性关节炎。当用上述化合物处理患有类风湿性关节炎的病人时，化合物选择性地积聚在关节受损部位，并且当将适当波长和强度的光射线施加于损伤处时，化合物可发出荧光并产生活氧。从而可经检查所产生的荧光诊断关节损伤并利用活氧的细胞毒性作用治疗所受到的损伤。

用药的活体宿主是其体内有类风湿性关节炎的哺乳动物。

用于光动力学诊断和光动力学治疗的化合物应具有下列性质：

- (a) 在被光线激活之前正常诊断或治疗剂量没有毒性；
- (b) 应选择性地积聚在关节损伤部位；
- (c) 在特定波长应有选择性地光活性；
- (d) 当用光线或电磁波照射时，它们产生可检测的特异性荧光；
- (e) 当用光线或电磁波照射时，它们在关节损伤处被激活至细胞毒性水平；并且
- (f) 在诊断和治疗处理后容易被代谢或排出。

作为用于本发明的诊断或治疗剂，前述化合物必须具有活性性质，并且还有在生理 pH 下在水中有合理溶解度的特征。

与使用前述 Photofrin II 的血卟啉衍生物这类常规四吡咯相

比，以同样剂量本发明的上述化合物可在关节炎损伤处产生更大的荧光。因此，使用上述化合物时，与关节炎损伤部位周围的正常组织相比，关节炎损伤可呈现更强的对照。

此外，由某些常规使用的四吡咯产生的荧光强度有所变异，或者每天之间在宿主体内产生的荧光有所不同，但由上述化合物产生的荧光强度则是很稳定的。

用于本发明的化合物吸收在300至800nm波长范围内的进行光动力学诊断和光动力学治疗的活化能，其中优选的化合物在360至760nm范围有吸收，即较长波长的光更容易使能量穿透到关节炎损伤处，以有利于达到光动力学诊断和光动力学治疗的目的。

应顺便提到的是，与溶在磷酸盐缓冲盐水溶液中的同样化合物相比，由积聚在关节炎损伤处的用于本发明的化合物发射之荧光的特定波长约移动10nm。根据这一事实，认为用于本发明的化合物并不是从物理上被简单地接收在关节炎损伤部位内，而是通过某些互连机制与损伤相接通。当波长移动时，也常常会引起荧光强度的改变。然而，对于前述化合物来说，荧光的强度不是被减弱，而是增强。因此，上面提到的化合物最适用于光动力学诊断和光动力学治疗。

根据已有经验，因为上述化合物可均匀地分布于所有关节炎损伤的周围，所以所用剂量可大为降低。因为可降低使用剂量，故有可能在既使服用的化合物未被排出时亦可出现光动力学致敏作用。

前述化合物的给药量依据用药学目的而定。用于诊断目的时，仅1mg/Kg（活体体重）的剂量即产生检测效果。但这个量通常高达约5mg/Kg。同于治疗目的的给药剂量一般在大约0.1至20mg/Kg范围内。鉴于上述用于本发明之化合物的可从活体内排泄这一优点，用

于诊断和治疗的给药量可有很宽范围的变化。在上述诊断和治疗剂量下，本发明的化合物显然是无毒无害的。例如，在以高达 20 mg/Kg 的剂量用本发明化合物进行实验，没有引起试验动物的死亡。

用适当方法给待诊断或治疗的活体宿主使用溶解于适当含水溶液如磷酸盐缓冲盐水溶液中的用于本发明的化合物。除含水溶液外，还可以是含有适当分散剂的含水分散液。较好用直接方法如静脉内注射法投用此药物化合物。同时，也可以口服、肌肉内或皮下给药。还可以直接向关节腔内给药。在任何情况下，上述化合物的溶液都可含有下列已知物质：粘结剂如黄蓍胶；赋形剂如磷酸二钙；崩解剂如玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁；甜味剂如蔗糖；防腐剂如Paraben；香料如樱桃香味剂；溶剂或分散介质如水、乙醇或乙二醇；抗菌剂和等渗剂如糖和氯化钠。

这些化合物较好作为碱性盐来制备，例如冰干的无色素无菌化合物形式的钠盐。优选的药制制型是适于注射的等渗压溶液。

虽然尚不明确其原因，但用于本发明的化合物可以特异性地和选择性地积聚在活体的关节炎损伤处（增生的滑膜）。因此，在静脉内给药适当时间如几分钟至几小时后，即对关节炎损伤施加光线照射。

照射量必须能足以使化合物产生诊断所需的荧光并发挥治疗所需的细胞毒性效应。对光动力学诊断和光动力学治疗中照射用的光源没有限制，但一般是使用激光束，因为这样可选择性地施加在所需波长范围内的强度光线。

可用的激光束照射源是通过滤光器、发射染料激光或其他激光之装置及透射束系统的强连续光源。如上所述，激光束的波长范围为 360 至 760 nm 。一般照射的强度是从 10 至 1000 mW/cm^2 ，较

好 20 至 500 mw/cm² 范围内适当选择的。激光装置的能力至少是 500 mw。一些商品激光装置适合这些要求。

在光动力学诊断实践中，将上述化合物用于人或动物体内，并在一定时间之后将光线施加于待检查的损伤处。如可使关节窥镜检查时或膝关节损伤，则可使用关节窥镜进行照射。风湿性关节炎的损伤选择性地产生荧光，可用裸眼或借助 CRT 屏幕上的影象来观察损伤。

在光动力学治疗和实践中，在给用化合物后从石英纤维束的尖端进行激光束照射。这可通过将石英纤维束的尖端插入关节炎损伤处以及照射关节炎损伤的表面来进行。直接用裸眼或借助 CRT 屏幕上的影象观察被照射的状况。

使用上述药剂进行诊断和治疗，可适用于引起关节腔内滑膜生长或炎症的疾病，如引起关节炎的疾病、与类风湿性关节炎相似的疾病或类风湿性关节炎的并发症。例如，青少年类风湿性关节炎、系统性红瘢狼疮、莱特尔氏综合症、关节病性牛皮癣和色素沉着性绒毛小节滑膜炎等类似疾病。

下面用涉及上述医药化合物之医药效果试验的实施例更详细地描述本发明。

给受佐剂诱发之关节炎影响的大鼠（下文称为“A. A. 大鼠”）服用上述化合物以进行光动力学诊断和光动力学治疗。A. A. 大鼠患有在形态学和生物化学特征上与人类风湿性关节炎十分相似的关节炎损伤。

使用——L-天冬氨酸二氢卟吩₉₀（下文称之为“NP₉₀”）作为试验化合物。

用 Photofrin II（商品名，Photofrin Medica Inc.

生产)作为与之比较的化合物。这些化合物被溶解在磷酸盐缓冲盐水 ($PH\ 7.4$) 中使用。

制备实施例 1

—— L - 天冬氨酰二氢卟吩 e_0 的制备

按照 Fischer 和 Stern (*Di Chemie Des Pyrroles*, Vol. II, Second half, Leipzig 1940, Akademische Verlagsgesellschaft, pp. 91-93) 所述的方法制备二氢卟吩 e_0 。

将 150mg 二氢卟吩 e_0 (游离酸形式) 和 250mg 盐酸 L - 天冬氨酰二叔丁基酯溶解在 20ml 二甲基甲酰胺中。于 1 小时间隔总共加入 $3 - 100\text{mg}$ N, N' - 二环己基碳二亚胺。4 小时后, 用 300ml 乙醚稀释反应混合物, 用 200ml H_2O 洗两次, 然后用 40ml 1M KOH 提取。使 KOH 溶液水解过夜, 然后于 70°C 加热 10 分钟。

将溶液的 PH 调到 7, 然后经闪蒸法除去残留的醚。将溶液加于反相 (C-18 硅胶) 柱 ($1.5\text{cm}\ \varnothing \times 30\text{cm}$) 上层析。用甲醇 / 0.01M KPO_4 缓冲液 ($PH\ 6.85$) 分步洗脱以纯化产物。用 5% 甲醇洗脱直到除去不要的极性色素。用 6 - 8% 甲醇洗脱掉一天冬氨酰二氢卟吩 e_0 , 并用 25% 甲醇除去未反应的二氢卟吩 e_0 。

闪蒸除去甲醇后于 $PH\ 3$ 沉淀产物, 然后用稀乙酸经反复离心洗 3 次。

真空干燥产物。—— L - 天冬氨酰二氢卟吩 e_0 的产率为 50mg 。

制备实施例 2

—— L - 丝氨酰二氢卟吩 e_0 的制备

按照实施例 1 所用的相似方法制备二氢卟吩 e_0 。 100mg 二氢卟

吩 ϵ_0 和35mg 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸化物溶解在2 ml N, N'-二甲基甲酰胺中。5分钟后,加入125 mg 盐酸 L-丝氨酸苄酯,强烈搅拌直到溶液完全形成,然后于室温放置2小时。此时,加入0.5 ml 冰乙酸,再加入30 ml 甲醇和12 ml H_2O 。

将溶液加于C-18反相柱上。先用100 ml H_2O ,然后4 ml 1M NH_4OH ,再用50 ml H_2O 洗柱。用MeOH/ H_2O 洗脱产物。在C-18反相板上用70% MeOH/30%缓冲液(0.1 M 磷酸钠, pH 6.85)(V/V)的溶剂进行TLC检测,可见用30%至80% MeOH洗脱的部分含有产物及碳二亚胺活化的二氢叶吩。

合并这些洗脱部分并加入足量3 N NaOH使之成为0.1 N的NaOH溶液。1小时后,用上述系统进行TLC检测到水解完成。旋转蒸发除去甲醇,并用HCl将溶液的pH调到7.5。然后再将二氢叶吩溶液上同样的反相柱,用水洗,并使用10至50%甲醇的渐增梯度,用MeOH/水洗脱。合并经TLC检测含有纯——L-丝氨酸二氢叶吩 ϵ_0 部分(R_f 稍大于未被取代的二氢叶吩 ϵ_0)。旋转蒸发除去甲醇,经冷冻干燥得到作为三钠盐的产物。

动物试验

使用人工造成类风湿性关节炎的正常Lewis系统LEW/Crj大鼠(由Japan Charles River提供)作实验用的A. A. 大鼠。因为这些大鼠的疾病模型与人类疾病十分相符,所以很适于进行这种类型的试验。

将由Difco制造的Mycobacterium tuberculosis H37 RA佐剂注入8周令雄性Lewis系统LEW/Crj大鼠右后肢

的足部 ($0.6 \text{ mg}/\text{动物}$)。接种的24小时内发生腿部红肿。2-3周后,在表现慢性关节炎的关节周围发生慢性增殖性骨膜炎。

实验中,分别用各治疗剂对每组5只大鼠进行诊断试验或治疗试验。

试验装置

用于这些实验的装置包括直径 2.1 mm 的导管 (Sumitomo Electric Industries, Ltd. 制造)、激发光敏物质的氩染料激光器 (Spectrum Physics 制造) 和荧光光谱分析系统。可将激发光敏物质之氩染料激光器的波长调到相当于各个物质之吸收带的 405 nm 、 630 nm 或 664 nm , 并以 $100 \text{ mw}/\text{cm}^2$ 的照射剂量使用之。将此激光束引入芯直径 $300 \mu \text{m}$ 的石英纤维束中, 然后使之通过导管。

诊断实施例 1

接种佐剂 1, 2, 3 和 4 周后, 以每 Kg 体重 1 mg 的剂量通过尾静脉给 A. A. 大鼠注射试验化合物。给药后 6 小时, 在 Nembutal 麻醉下切开已接种佐剂的右后肢膝关节, 并使用能通过激光束的内窥镜导管将 405 nm 的激光束施加可损伤处。用荧光分析器观察由受损部位 (增生性滑膜) 摄入之物质产生的特定荧光光谱。根据 $600 - 700 \text{ nm}$ 范围内荧光光谱的积分面积计算荧光强度, 并采用所得数值作为被积聚之化合物的判断标准。

光动力学诊断之后, 麻醉下杀死动物, 切掉膝关节作为标本。用苏木精-伊红染色法对标本进行组织学检查并比较荧光强度和炎症程度。

用同周龄的正常大鼠作基本对照。作为比较实施例, 给带有相似

疾病状态的 A. A. 大鼠使用 Photofrin II 并对其进行相似试验。

治疗处理实施例 1

按照表 3 中指出的治疗条件，在接种佐剂后 3 周，通过尾静脉以每公斤体重 0.5 mg 的量给 A. A. 大鼠注射试验化合物。给药后 6 小时，在 Nembutal 麻醉下切开接种了佐剂的右后肢膝关节并激光束直接施加于关节腔内。用荧光分析器观察受损处（增生的滑膜）摄入之物质产生的特定荧光光谱。然后对待观察的摄入了足够量化合物的受损伤部位施加 $50 \text{ J}/\text{cm}^2$ 的 405-664 nm 激光束以进行治疗处理。处理后，缝合切口并向伤口和关节腔内注射抗生素，然后将大鼠喂养 1 周。处理后 1 周，给动物注射 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 的同一试验化合物并进行光动力学诊断。诊断后，在麻醉下杀死动物，切除膝关节用作标本。用苏木精-伊红染色法对标本进行组织学检查，以比较荧光的强度和炎症的程度。

将施加 $50 \text{ J}/\text{cm}^2$ 激光照射但没有给予试验化合物的处于相似疾病状态的 A. A. 大鼠作为对照。作为比较实施例，给处于相似疾病状态的 A. A. 大鼠使用 Photofrin II 并对它们进行相似的试验。

表3, 治疗处理的方法

化合物	剂量	时间(*)	激光波长	激光强度	照射
	mg/Kg	小时	nm	mw/Cm ²	J/Cm ²
Photofrin II	0.5	6	405	100	50
Photofrin II	0.5	6	630	100	50
NP ₆₀	0.5	6	405	100	50
NP ₆₀	0.5	6	664	100	50
对照	-	-	664	100	50

(*)：从给药到照射的时间长度

试验结果 1

以下说明诊断实施例 1 的结果。

在接种佐剂后 3 周给患有佐剂关节炎的大鼠使用各化合物。对膝关节施加激光束照射并用光动力学诊断法检测膝关节中化合物的荧光强度。结果如表 4 所示。

结果可见, Photofrin 组动物的关节炎损伤(增生的滑膜)中荧光强度为 3.5, 而其他正常软骨组织中这一值为 1.2。正常组织的跟腱和肌肉中该值为 0.5。另一方面, NP₆₀ 组动物的关节炎损伤(增生的滑膜)中荧光强度为 16.0, 而正常组织的其他软骨中该值为 1.0。正常组织的跟腱和肌肉中该值为 0.2。

在同样周龄的正常大鼠中, 使用 Photofrin II 组的正常滑膜中荧光强度为 0.2, 其他正常软骨、跟腱和肌肉组织中则测不到荧光。另外, 使用 NP₆₀ 组的正常滑膜中荧光强度为 0.2, 且其他正常软骨、跟腱和肌肉组织中未检测到荧光。

表 4

光动力学诊断中包括受损部位（增生的滑膜）在内的各组织中的荧光强度

组织	Photofrin II	NP ϕ .
佐剂关节炎大鼠		
受损组织 (增生的滑膜)	3.5	16.0
软骨	1.2	1.0
跟腱	0.5	0.2
肌肉	0.5	0.2
正常大鼠		
受损部位	0.2	0.2
软骨	0.0	0.0
跟腱	0.0	0.0
肌肉	0.0	0.0

接种佐剂后 1 至 4 周给患不同程度炎症的 A. A. 大鼠投服 NP ϕ . 以进行相似诊断。通过检测荧光强度来研究所测得的强度与组织学诊断的炎症程度之间的相互关系。结果示于表 5 中。

接种佐剂后 1 周滑膜细胞的荧光强度为 2.0。其他正常软骨、跟腱和肌肉组织中几乎观察不到荧光。根据对同样损伤的组织学诊断，滑膜细胞的生长不太大并且软骨是正常的 (+1)。接种佐剂的左腿肿胀轻微。

佐剂接种后 2 周，滑膜细胞的荧光强度为 10.5。其他正常软骨、

跟腱和肌肉组织中几乎观察不到荧光。根据对同一损伤的组织学诊断,观察到滑膜细胞生长(+4),且肿胀程度为正常值的2倍以上。

佐剂接种后3和4周滑膜细胞的荧光强度都是16.0。在其他正常组织中,软骨为1.0,足腱和肌肉为0.2。根据对同一损伤的组织学诊断,观察到滑膜生长剧烈,并由于颗粒形成而构成绒毛和形成血管翳(+5)。肿胀为正常值的2倍以上。上述观察表明发生了佐剂引起的关节炎损伤。

如上所述, NP₆₀的荧光强度与佐剂关节炎的强度有一定关系。因此,比较NP₆₀的摄入可确定炎症的程度。

表 5

NP₆₀的荧光强度对类风湿性关节炎的程度和诊断结果

试验项目	接种佐剂后A. A. 大鼠周令				
	0周(正常)	1周	2周	3周	4周
荧光强度					
软骨	0.0	0.0	0.2	1.0	1.0
跟腱	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
肌肉	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
滑膜	0.0	2.0	10.5	16.0	16.0
诊断结果					
组织学诊断(1) ± 0		± 1	± 4	+ 5	+ 5
肿胀程度(2)	5.5	7.5	12.5	13.0	13.0

注:

(1) 组织学诊断: 受损伤组织滑膜细胞的生长程度和血管翳形

成。

评价：±0：指示滑膜细胞量和形态正常，软骨亦正常

↓

+5：指示过度增生的滑膜细胞状态及血管翳形成

(2) 肿胀程度：接种佐剂之右后腿的直径 (mm)。

试验结果 2

下面描述治疗处理 1 的结果。

接种佐剂后 3 周给患有类风湿性关节炎的 A. A. 大鼠注射各化合物。对膝关节腔施予激光束照射进行光动力学诊断，以便进一步证实有足够的药制摄入。用 $50 \text{ J}/\text{cm}^2$ 激光束照射受影响的损伤部位（过度增生的滑膜）以进行治疗处理。处理后 1 周，给予同一药剂进行光动力学诊断，从而将所得数值与治疗处理前的数值相比较。结果示于下列表 6 中。

结果可见，使用 Photofrin II 的实验组动物，受损部位的荧光强度在治疗处理前为 3.5 至 3.6，处理后为 1.8 至 2.0。同时，使用 $\text{NP}\phi_6$ 的动物组，受损部位的荧光强度处理前为 16.0 - 16.2，处理后为 1.9 - 2.4。

有同样疾病状态且没有使用药剂的 A. A. 大鼠中，于治疗处理前和后均未观察到荧光。

在 Photofrin II 组中，治疗处理后相对于处理前受损部位中荧光强度的平均比率为 54%。而在 $\text{NP}\phi_6$ 组中，此平均比率低至 13%。因此可以肯定，与 Photofrin II 组相比， $\text{NP}\phi_6$ 组经治疗处理可更为有效地缓解炎症的进展。

表 6

光动力学治疗前后受损部位(增生的滑膜)中药剂的荧光强度

项目 药剂	波长(1) (nm)	荧光强度(2)	
		处理前	处理后
Photofrin II	405	3.5	2.0
Photofrin II	630	3.6	1.8
NP ₆₀	405	16.0	2.4
NP ₆₀	663	16.2	1.9
不给药	663	0.0	0.0

注: (1) 波长: 用于治疗处理的激光束的波长。

(2) 荧光强度: 处理前和处理后 1 周在损伤处经光动力学诊断所观察到的荧光强度。

表 7 中显示的是对被治疗的损伤处组织标本进行组织学诊断和直观诊断的比较结果。在 Photofrin II 治疗组中, 只见有轻度的滑膜细胞改变, 未观察到任何明显差异及显著治疗效果 (+3)。

另一方面, 在 NP₆₀ 治疗组中, 滑膜细胞有空泡形成或萎缩, 并且观察到滑膜细胞的脱落。由于上述效果, 观察到肿胀减轻并且损伤有所改善 (±0 至 +1)。

在施加 405 和 664 nm 两种波长激光束照射的 NP₆₀ 治疗组中, 得到同样好的治疗效果。

对于没有给用药剂的一组有相似疾病状态的 A. A. 大鼠, 用 50 J/Cm² 激光束照射, 观察到所受损伤没有改变 (+5)。

如上所述, NP₆₀ 组的治疗效果高于 Photofrin II 组, 而且

显然地观察到类风湿性关节炎病情的缓解和改善。

表 7 光动力学治疗的结果

药剂	(1) 波长 (nm)	(2) 荧光强度	(3) 组织学诊断	(4) 直观诊断
Photofrin II	405	2.0	+3	+3
Photofrin II	630	1.8	+3	+3
NPe ₆	405	2.4	+1	+1
NPe ₆	664	1.9	±0	±0
不给药	664	0.0	+5	+5

注：(1)：波长：用于治疗照射的激光束波长。

(2)：荧光强度：治疗处理后1周经光动力学诊断所观察到的被治疗损伤处的荧光强度。

(3)：组织学诊断：受损部位滑膜细胞过度增生的程度和血管翳形成。

评价：

±0：表示滑膜细胞处于正常形态和正常量，且软骨正常。

↓

+5：表示增生的滑膜细胞状态和血管翳形成。

(4)直观诊断(肿胀程度)：

表示肉眼观察到的肿胀和改变的程度。

评价：

±0：表示右腿的直径为正常值。

↓

+ 5: 表示右腿肿胀并伴有功能障碍。

针对上述化合物的毒理学性质进行了急性毒性试验。

给大鼠(品系: Sprague-Dawley)静脉内注射 NP_{e} , 以确定 50% 致死量 (LD_{50})。雄性大鼠的 LD_{50} 值为 176 mg/Kg , 雌性大鼠的 LD_{50} 值为 184 mg/Kg 。对小鼠(品系: C3H/HEJ)静脉内给药, 测得雄性小鼠的 LD_{50} 值为 214 mg/Kg , 雌性为 187 mg/Kg 。

试验结果的总结

(1) 发现使用 NP_{e} 进行光动力学治疗对于类风湿性关节炎的消退和治愈损伤是有效的。在与使用已知的 Photofrin II 进行比较中, 对有同样疾病程度的关节炎损伤使用同样量的治疗效可望获得更好的治疗效果(关节炎损伤消退)。

(2) 在用 NP_{e} 进行的光动力学诊断中, 证实与使用 Photofrin II 相比, 可更好地选择性摄入关节炎损伤部位。即使使用小剂量化合物, 它也能鉴定关节炎损伤, 从而能够特异性地对关节炎损伤集中发挥治疗效果。

(3) NP_{e} 的荧光强度与类风湿性关节的严重程度有相互关联。因此, 可通过比较 NP_{e} 的摄入量来确定疾病的程度。

(4) 在使 NP_{e} 中, 用相当于其吸收带的波长为 405 或 664 nm 的激光束处理, 可以提供良好治疗效果。

本发明的效果

给患有关节炎的哺乳动物使用上述化合物并进行光动力学诊断和光动力学治疗。结果确定有下列效果:

(1) 因药物化合物能选择性地积聚在关节炎损伤处, 故可直接准确地诊断和治疗疾病。

(2) 治疗后1周, 关节中异常生长的滑膜所表现的细胞空泡形成和萎缩, 以及肿胀均得到缓解。

(3) 与常规使用的 Photofrin II 等药剂相比, 当给有同样严重程度的关节炎损伤施用同样量的药剂时, 可望产生更为明显的治疗效果。