



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1988848 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 200580025174.2

A61K 31/555(2006.01)

(22) 申请日 2005.06.22

A61K 31/40(2006.01)

(30) 优先权数据

10/878,138 2004.06.28 US

(56) 对比文件

US 5877165 A, 1999.03.02, 说明书第 4、7 栏.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007.01.25

US 5149801 A, 1992.09.22, 说明书第 5-8 栏.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2005/022061 2005.06.22

US 20030083494 A1, 2003.05.01, 说明书第 3-5 页.

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/012140 EN 2006.02.02

HARTH ET AL. The Effect of
Macromolecular Architecture in
Nanomaterials: A comparison of Site
Isolation in Porphyrin Core Dendrimers and
Their Isomeric Linear Analogues. J. AM.
CHEM. SOC. 124. 2002, 1243934-3936.

(73) 专利权人 布鲁克哈文科学协会

地址 美国纽约州

(72) 发明人 吴海涛 米希科·缪拉

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司
11240

审查员 康蕾

代理人 章社杲

(51) Int. Cl.

A61B 5/055(2006.01)

A61B 10/00(2006.01)

C07B 47/00(2006.01)

C07F 5/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 22 页

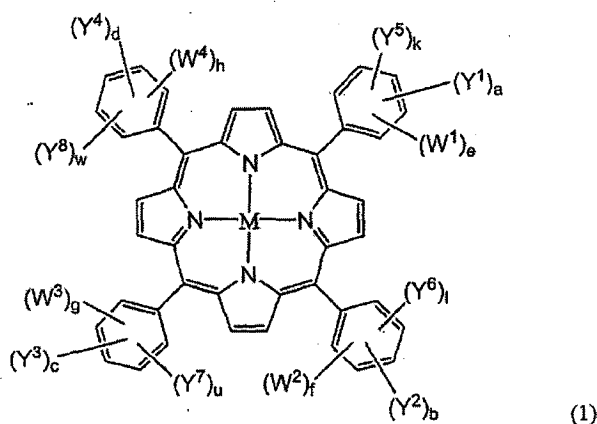
(54) 发明名称

碳硼烷基卟啉及其应用

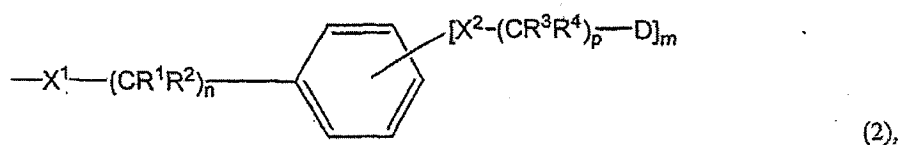
(57) 摘要

本发明涉及低毒性的硼化合物及其用于肿瘤的治疗、显影和诊断中的方法。更具体地说,本发明涉及低毒性含碳硼烷 5,10,15,20-四苯基卟啉化合物,以及其特别是在硼中子俘获治疗(BNCT)和光动力学疗法(PDT)用于治疗脑瘤、头瘤、颈瘤及其周围组织中的肿瘤时的应用方法。本发明还涉及将这些含碳硼烷四苯基卟啉化合物用于肿瘤成像和/或诊断如 MRI、SPECT 或 PET 的方法。

1. 一种以下化学式的化合物：



其中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地在苯环的间位, 并且独立地为由下式表示的取代基：



其中 D 独立地为 Z; X^1 、 X^2 独立地为氧；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 独立地选自氢；

所述 $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在每个苯环的 3 和 5 位；

Z 是 $-C_2HB_{10}H_{10}$, 其中 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 为闭式邻、间、或对位碳硼烷；

n、p 独立地为 1；

m 独立地为 2；

a、b、c 和 d 独立地为 1；

k、l、u 和 w 独立地为 0；

e、f、g、h 独立地为 0；

以及

M 是 Cu。

2. 一种包含根据权利要求 1 所述的化合物的组合物在制备用于对受治疗者的肿瘤和周围组织成像的药物中的应用。

3. 根据权利要求 2 所述的应用, 其中, 所述成像是通过选自磁共振成像 (MRI)、单光子发射计算机断层显像 (SPECT) 或者正电子发射断层显像 (PET)。

4. 一种包含根据权利要求 1 所述的化合物的组合物在制备用于治疗受治疗者中双模癌症的药物中的应用。

5. 根据权利要求 4 所述的应用, 其中, 所述双模癌症治疗包括硼中子俘获疗法 (BNCT)。

6. 根据权利要求 4 所述的应用, 其中, 所述双模癌症治疗包括光动力学疗法 (PDT)。

7. 根据权利要求 4 所述的应用, 其中, 所述双模癌症治疗使用单光子发射计算机断层显像 (SPECT) 或正电子发射断层显像 (PET)。

8. 根据权利要求 4 所述的应用, 其中, 所述双模癌症治疗使用磁共振成像 (MRI)。

碳硼烷基卟啉及其应用

技术领域

[0001] 本发明是在政府支持下完成的,由美国能源部资助,批准号为 DE-AC02-98CH10886。美国政府对本发明享有一些权利。

背景技术

[0002] 在癌症治疗中的放射和化学方法已经受到治疗剂对肿瘤细胞缺乏选择性定靶的限制。因此,为了努力保留正常细胞,目前的肿瘤治疗方法将放射和 / 或化学治疗剂量限制在显著低于最佳的或者临床上足够的水平。因此,设计能够单独或者作为部分治疗方法而选择地定靶和摧毁肿瘤细胞的化合物是热点研究领域。

[0003] 由于卟啉对瘤组织的已知的亲和力,在使用卟啉作为在脑瘤、头颈瘤的肿瘤治疗中的递送剂方面有密切的关注。卟啉通常属于有色的芳香性四吡咯化合物,其中一些例如叶绿素和血红素分别在植物和动物中发现。

[0004] 卟啉和其他的具有相对较长单态寿命的四吡咯已经被用于利用光动力学疗法 (PDT) 治疗恶性肿瘤。在 PDT 中,患者首先被注射光敏药物,通常是卟啉。当暴露于强的红激光束时,已经被光敏化的肿瘤细胞容易破坏。在 PDT 中细胞损害的生化机制认为很大程度是受单态氧的作用,该单态氧是通过将能量从光激发的卟啉分子转移至氧分子而产生的。然而, PDT 主要受到光敏化合物的限制,光敏化合物对肿瘤细胞没有足够的选择性,并且对正常细胞的毒性高于理想值。

[0005] 一种有前景的新型癌治疗方法是硼中子捕获疗法 (BNCT)。BNCT 是一种双模 (bimodal) 癌疗法,它是基于称为硼 -10 或 ^{10}B 的硼的稳定核素在肿瘤中的选择性积累,然后用热能化中子辐射。该热能化中子撞击硼 -10,引起核裂变 (衰变反应)。核裂变反应造成大量的能量以高线性能量转移 (LET) 辐射的形式高度定位地释放,这可以比低 LET 辐射如 x- 射线更有效地 (较高的相对生物效应) 杀死细胞。

[0006] 在 BNCT 中,含硼化合物必须是以有效治疗量给予时无毒或低毒的,又能够选择性地积累在癌细胞中。例如,在 Brookhaven National Laboratory Medical Department, 利用 p- 硼苯基丙胺酸 (BPA) 作为硼载体进行用于恶性脑瘤的临床 BNCT (Chanana et al., Neurosurgery, 44, 1182-1192, 1999)。尽管 BPA 具有低化学毒性的优势,其在关键的正常组织中的积累低于期望的水平。尤其是,肿瘤 - 正常脑和肿瘤 - 血液的硼浓度在约 3:1 的比率。这样的低专一性限制了 BPA 对肿瘤的最大剂量,因为对正常组织可允许的剂量将是限制因素。

[0007] 一种特别类型的合成卟啉,称为四苯基卟啉,在用于 BNCT 的新型硼载体化合物的设计中得到强烈的关注。四苯基卟啉 (TPP) 含有四个苯基,通常在卟啉环的 5、10、15 和 20 位上。TPP 的优点是其易于合成。

[0008] TPP 的溶解性可以由通常在苯基位置的取代基来控制。那些含磺酸盐 (基) 或者羧酸盐 (基) 的 TPP 是水溶性的。然而,一些含碳硼烷的 TPP 具有高的亲脂性,其在给予动物之前可以需要大量的非水赋形剂。高量的赋形剂可能降低卟啉的生物效应,例如通过改

变肿瘤细胞内的微定位,使得其可以粘到膜上,而不是均匀地分布于整个细胞。此外,使用更亲水的键,如酰胺、酯或脲键,尽管比碳-碳连接明显更亲水,但是已知其在很多种环境下进行水解。当这些亲水键用来将碳硼烷基(carboranyl)连接至卟啉分子时,这种水解是特别成问题的,因为水解导致在到达靶之前羰基的损失。

[0009] 因此,还需继续努力来降低 TPP 的亲脂性同时又不损害其化学稳定性。例如, Vicente 等人的国际专利申请 WO 01/85736 描述了含亲水基团的四苯基卟啉化合物的合成和应用。Vicente 化合物的突出特点是碳硼烷基专门地通过碳-碳键而连接至苯基上。虽然这种碳-碳连接不易于水解或受其他化学作用,该连接是显著疏水的。

[0010] 卟啉还有能够在其内部螯合金属离子的优点。这种螯合的卟啉可以另外作为可视化手段,用于实时监控卟啉浓度和/或诊断剂。例如,当螯合顺磁性金属离子时,卟啉可用作磁共振成像(MRI)的造影剂,而当螯合放射性金属离子时,卟啉可作为显影剂,用于单光子发射计算机断层显像(SPECT)或者正电子发射断层显像(PET)。

[0011] 此外,通过在 BNCT 中利用螯合的含硼卟啉,在放射治疗体积内的肿瘤和所有组织中以及周围的硼浓度和分布可以在照射前和照射期间非侵入地准确而快速地测定。该诊断信息使得通过降低超热中子在已知含有高水平硼的组织区域的暴露,可以更快、更准确和安全地进行 BNCT 治疗。短照射将消除长期和经常将头很不方便地定位于反应器端口的患者的不便和不舒适。然而,加速器产生的中子的预期使用将有可能产生显著低的流量,因此导致更长的照射时间,以致具有更长的肿瘤保留时间的化合物成为关键。

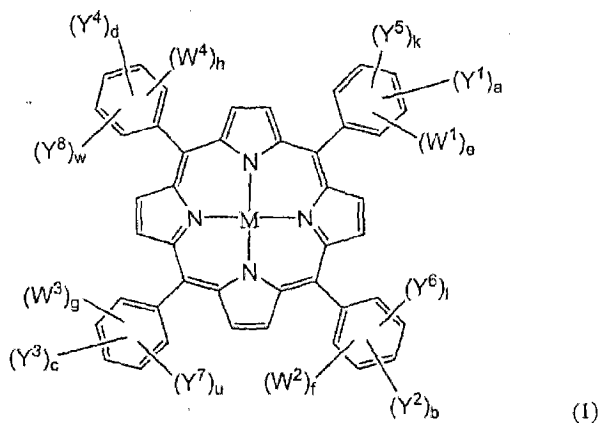
[0012] 因此,还需要在肿瘤中有长的保留时间,并且最少破坏正常组织而有选择地定靶和摧毁肿瘤细胞的新的化合物,特别是含硼卟啉。此外,还需要更有效治疗脑瘤、头颈瘤和相关瘤的方法,更具体地说,需要更有效的 BNCT 治疗方法和用于该方法中的硼递送化合物。

发明内容

[0013] 本发明涉及低毒性硼化合物以及将这些化合物用于肿瘤治疗、显影和诊断中的方法。更具体地说,本发明涉及低毒性硼化的 5,10,15,20-四苯基卟啉化合物以及将它们特别用于硼中子捕获疗法(BNCT)或光动力学疗法(PDT)、用来治疗脑瘤、头颈瘤和周围组织的方法。

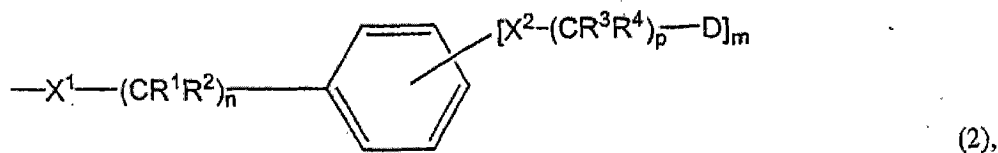
[0014] 尤其是,本发明涉及下式的含硼 5,10,15,20-四苯基卟啉:

[0015]



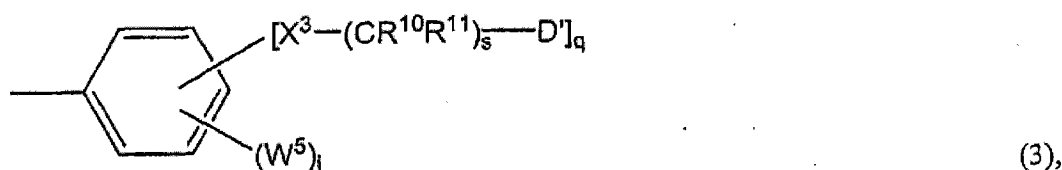
[0016] 其中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地在苯环的邻、间、或对位, 并且独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂芳基, 或用 1 至 4 个选自羟基、烷氧基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、硝基、酰氨基、脲基、氨基甲酰氧基 (carbamato)、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、或聚环氧烷的亲水基团取代的烷基、环烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基或杂芳基; 或者是由下式表示的取代基:

[0017]



[0018] 其中 D 独立地为 Z、氢、或由下式表示的取代基:

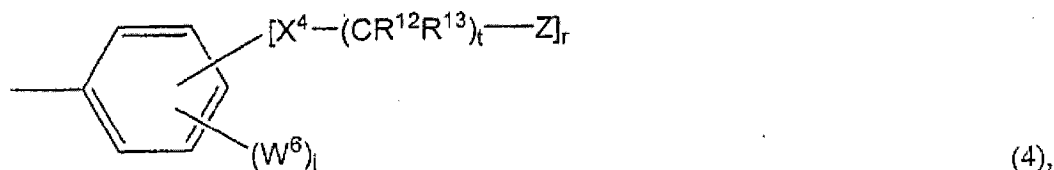
[0019]



[0020] 条件是至少一个 D 为 Z 或者由式 (3) 表示;

[0021] 其中 D' 独立地为 Z、氢、或由下式表示的取代基:

[0022]



[0023] 条件是当 q 为 0、或当 q 不为 0 且 D' 仅为氢时, 则至少一个 D 用 Z 表示, 或者当 q 不为 0 并且 D' 由式 (4) 表示且 r 为 0 时, 则至少一个 D 用 Z 表示;

[0024] Y^5 、 Y^6 、 Y^7 和 Y^8 独立地在苯环的邻、间、或对位, 并由下式表示:

[0025] $-X^a-(CR^aR^b)_v-Z \quad (5);$

[0026] W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 和 W^6 是独立地在苯环的邻、间、或对位的亲水基团, 并且独立地选自羟基、烷氧基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、硝基、酰氨基、脲基、氨基甲酰氧基、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、或聚环氧烷;

[0027] X^a 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 独立地为氧或硫;

[0028] R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢和 C_1 至 C_4 烷基;

[0029] Z 是在笼式结构中包括至少两个碳原子和至少三个硼原子、或者至少一个碳原子和至少五个硼原子的碳硼烷簇合物;

[0030] n、p、s、t 和 v 独立地为 0 或 1 到 20 的整数;

[0031] m 独立地为 1、2 或 3;

[0032] q 和 r 独立地为 0、1、2、或 3;

[0033] a、b、c 和 d 独立地为 1 或 2;

[0034] k、l、u 和 w 独立地为 0、1 或 2;

[0035] e、f、g、h、i 和 j 独立地为 0、或 1 至 5 的整数；

[0036] 条件是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中至少一个为式 (2)；加和 $a+e+k$ 、 $b+f+l$ 、 $c+g+u$ 、 $h+d+w$ 、 $q+i$ 、 $r+j$ 中的每一个独立地为 1 至 5 的整数；当 k 、 l 、 u 或 w 不为 0 时，则 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中至少一个为式 (2)；以及

[0037] M 是两个氢离子；单个的单价金属离子；两个单价金属离子；二价金属离子；三价金属离子；四价金属离子；五价金属离子；六价金属离子；用于放射性同位素介导的放射疗法或通过单光子发射计算机断层显像 (SPECT) 或正电子发射断层显像 (PET) 可成像的放射性金属离子；通过磁共振成像 (MRI) 可探测的顺磁性金属离子；适于硼中子捕获疗法 (BNCT) 或光动力学疗法 (PDT) 的金属离子；或者其结合；其中衍生自单个单价金属离子的卟啉金属络合物由抗衡阳离子 (counter cation) 来平衡电荷，而衍生自三价、四价、五价、六价金属离子的卟啉金属络合物由适当数目的抗衡阴离子 (counter anion)、抗衡二价阴离子、或抗衡三价阴离子来平衡电荷。

[0038] Z 优选选自碳硼烷 $-C_2HB_9H_{10}$ 或 $-C_2HB_{10}H_{10}$ ，其中 $-C_2HB_9H_{10}$ 为巢式邻碳硼烷、间碳硼烷、或对碳硼烷，而 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 为闭式邻碳硼烷、间碳硼烷、或对碳硼烷。

[0039] M 优选为钒 (V)、锰 (Mn)、铁 (Fe)、钌 (Ru)、铼 (Tc)、铬 (Cr)、铂 (Pt)、钴 (Co)、镍 (Ni)、铜 (Cu)、锌 (Zn)、锗 (Ge)、铟 (In)、锡 (Sn)、钇 (Y)、金 (Au)、钡 (Ba)、钨 (W)、或钆 (Gd)。在更优选的具体实施方式中，M 为铜 (Cu) 或镍 (Ni)。

[0040] 在一个具体实施方式中， a 、 b 、 c 和 d 为 1，而 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由式 (2) 表示； D 为 Z； X^1 和 X^2 为 0； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H； n 和 p 为 1； m 为 2； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 在苯环的间位； $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在苯环的 3 和 5 位、或 3 和 4 位，以及 e 、 f 、 g 、 h 、 k 、 l 、 u 和 w 为 0。

[0041] 在另一个具体实施方式中， a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 和 h 为 1； k 、 l 、 u 、和 w 为 0； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 在苯环的对位； W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 在苯环的间位， W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地为羟基或烷氧基，并且 $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在苯环的 3 和 5 位、或 3 和 4 位，以及 D 为 Z。优选地，烷氧基为甲氧基。

[0042] 在另一个具体实施方式中， k 、 l 、 u 、和 w 为 1； a 、 b 、 c 和 d 为 1； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由式 (2) 表示； X^1 和 X^2 为 0； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H； n 和 p 为 1； m 为 2； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 在苯环的间位； Y^5 、 Y^6 、 Y^7 和 Y^8 在苯环的对位，并且 $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在苯环的 3 和 5 位、或 3 和 4 位； D 为 Z； X^a 为 0； R^a 和 R^b 为 H； v 为 1，以及 e 、 f 、 g 和 h 为 0。

[0043] 在又一个具体实施方式中， a 、 b 、 c 和 d 为 2，而 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由式 (2) 表示； X^1 和 X^2 为 0； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H； n 和 p 为 1； m 为 2； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 在每个苯环的间位； $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在苯环的 3 和 5 位、或 3 和 4 位； D 为 Z； k 、 l 、 u 和 w 为 0；以及 e 、 f 、 g 和 h 为 0。

[0044] 在又一个具体实施方式中， a 、 b 、 c 和 d 为 1； e 、 f 、 g 、 h 、 k 、 l 、 u 和 w 为 0； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由式 (2) 表示； X^1 和 X^2 为 0； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H； n 和 p 为 1； m 为 2； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 在每个苯环的间位； $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在苯环的 3 和 5 位、或 3 和 4 位； D 对应式 (3)，其中， X^3 为 0， R^{10} 和 R^{11} 为 H； s 为 1， D' 为 Z； q 为 2，以及 i 为 0。因为 i 为 0，所以 W^5 不存在。

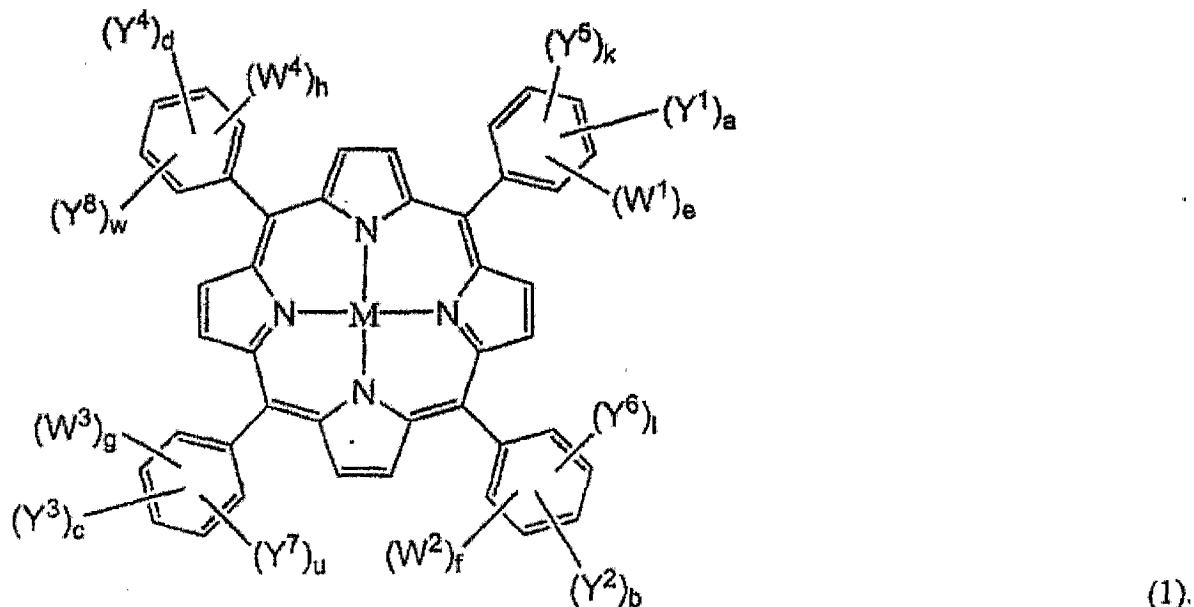
[0045] 在又一种具体实施方式中，当卟啉化合物需要抗衡二价阴离子时，该抗衡二价阴离子为带二价负电荷的卟啉化合物。包含二价负电荷的卟啉化合物可以为本发明的含碳硼烷的卟啉化合物，条件是没有 M。

[0046] 本发明还包括使用 SPECT、PET 或 MRI 的肿瘤成像方法以及双模癌症治疗方法,如 BNCT 和 PDT 法,其需要给予受治疗者包含上述一种或多种卟啉化合物的组合物。在优选的具体实施方式中,组合物主要为上述的一种或多种卟啉化合物。

具体实施方式

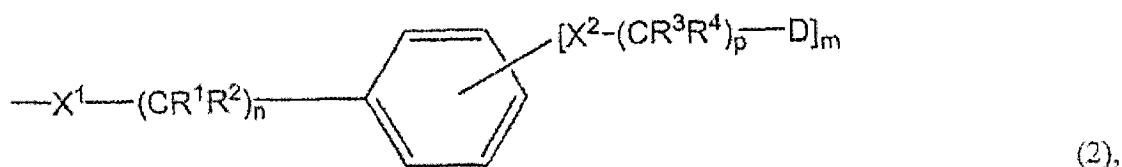
[0047] 本发明涉及如下化学式的含硼 5, 10, 15, 20- 四苯基卟啉:

[0048]



[0049] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地在苯环的邻位、间位或对位上,而 a 、 b 、 c 和 d 独立地为 1 或 2; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基、杂芳基、或用 1 至 4 个选自羟基、烷氧基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、硝基、氨基、脒基、氨基甲酰氧基、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、或聚环氧烷的亲水基团取代的烷基、环烷基、芳基、烷芳基、芳基烷基或杂芳基;或者是由下式表示的取代基:

[0050]

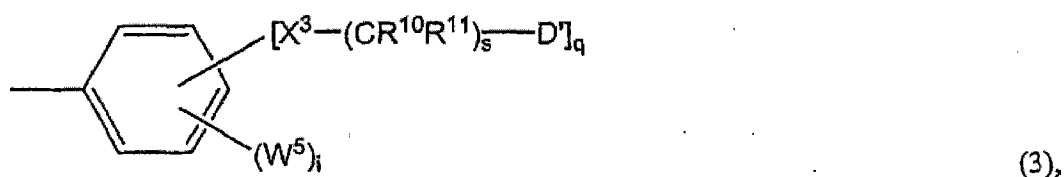


[0051] 条件是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中至少一个为式 (2)。

[0052] 在式 (2) 中, X^1 和 X^2 独立地为氧或硫,而 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为独立地选自氢和如下定义的烷基(烷基),除了用于 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的烷基包含 1 至 4 个碳原子。下标 n 和 p 独立地为 0 或 1 至 20 的整数,以及 m 独立地为 1、2 或 3。

[0053] D 独立地为 Z、氢、或由下式表示的取代基:

[0054]

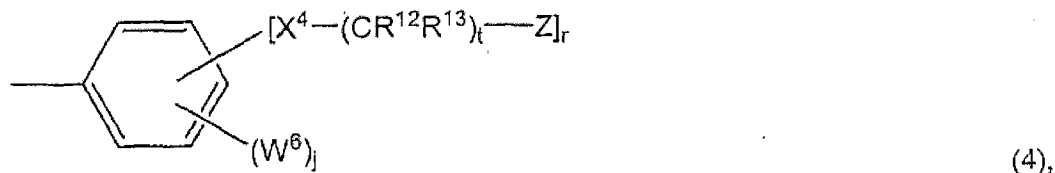


[0055] 条件是至少一个 D 为 Z 或者由式 (3) 表示；

[0056] 在式 (3) 中, X^3 独立地为氧或硫, R^{10} 和 R^{11} 独立选自氢和下面限定的烷基 (烃基), 除了用于 R^{10} 和 R^{11} 的烷基包含 1 至 4 个碳原子; s 独立地为 0 或 1 至 20 的整数; 以及 q 独立地为 0、1、2 或 3, 条件是当 q 为 0、或当 q 不为 0 且 D' 仅为氢时, 则至少一个 D 为 Z, 或者当 q 不为 0 并且 D' 为式 (4) 且 r 为 0 时, 则至少一个 D 由 Z 表示。

[0057] D' 独立地为 Z、氢、或由下式表示的取代基：

[0058]



[0059] 在式 (4) 中, X^4 独立地为氧或硫; R^{12} 和 R^{13} 独立选自氢和下面限定的烷基, 除了用于 R^{12} 和 R^{13} 的烷基包含 1 至 4 个碳原子; t 独立地为 0、或 1 至 20 的整数; 以及 r 独立地为 0、1、2、或 3。

[0060] Z 是在笼形结构中包括至少两个碳原子和至少三个硼原子、或至少一个碳原子和至少五个硼原子的碳硼烷簇合物。碳硼烷簇合物的一些实例包括正多面体碳硼烷簇合物 (也称为闭式结构), 以及多面体簇合物的离子化片段 (ionized fragment) (也称为巢式结构)。本发明的优选的碳硼烷的一些实例包括 $-C_2HB_9H_{10}$ 或 $-C_2HB_{10}H_{10}$, 其中 $-C_2HB_9H_{10}$ 为巢式邻碳硼烷、间碳硼烷或对碳硼烷, 而 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 为闭式邻碳硼烷、间碳硼烷或对碳硼烷。

[0061] W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 和 W^6 为独立地在苯环的邻、间或对位的亲水性基团。 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 和 W^6 独立地选自羟基、烷氧基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、硝基、酰氨基、脲基、氨基甲酰氧基、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或聚环氧烷。 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢和如下限定的烷基, 除了用于 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 的烷基包含 1 至 4 个碳原子。下标 e 、 f 、 g 、 h 、 i 和 j 独立地为 0、或 1 至 5 的整数。

[0062] Y^5 、 Y^6 、 Y^7 和 Y^8 独立地在苯环的邻、间或对位, 并且由式 $-X^a-(CR^aR^b)_v-Z$ (5) 表示。在式 (5) 中, X^a 独立地为氧或硫, 而 R^a 和 R^b 为独立地选自氢和如下定义的烷基, 除了用于 R^a 和 R^b 的烷基包含 1 至 4 个碳原子; v 独立地为 0、或 1 至 20 的整数; k 、 l 、 u 和 w 独立地为 0、1 或 2; 条件是加和 $a+e+k$ 、 $b+f+l$ 、 $c+g+u$ 、 $h+d+w$ 、 $q+i$ 、 $r+j$ 中的每一个独立地为 1 至 5 的整数; 当 k 、 l 、 u 或 w 中的任一个不为 0 时, 则 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中至少一个为式 (2)。

[0063] 当 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 或 Y^4 中的任何一个为烃基时, 该烃基为包含 1 至 20 个碳原子可选地包括达三个双键或三键的直链或支链烃基。烃基 (烷基) 的一些实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-丁炔基、2-甲基-2-丁烯基、正戊基、十二烷基、十六烷基、十八烷基和二十烷基。

[0064] 烃基基团可以是未取代的或用 1 至 4 个亲水基团取代的。适合的亲水基团的一些实例包括羟基、烷氧基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、硝基、酰氨基、脲基、氨基甲酰氧基、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 、以及聚环氧烷。 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢和如上定义的烷基, 除了用于 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 的烷基包含 1 至 4 个碳原子。

[0065] 烃基基团的碳原子还可以用 1 至 4 个杂原子取代。在此说明书中, 杂原子为 O、N 或 S。杂原子不相邻, 由至少一个碳原子隔开。

[0066] 当 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 或 Y^4 中的任何一个为环烷基时,环烷基环为 4、5、6 或 7 元环烷基环。环可以是饱和的,或可以包含 1 至 4 个不饱和键(即,双键或三键)。饱和环烷基环的一些实例包括环丁烷环、环己烷环和环戊烷环。不饱和环烷基环的一些实例包括环丁烯环、环戊烯环、环己烯环和 1,3-环庚二烯环。

[0067] 环烷基环可以可选地用 1 至 4 个 O、N 或 S 的杂原子取代。用杂原子取代的环烷基环的一些实例包括吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢呋喃、呋喃、噻吩、1,3-氧氮杂环戊烷、咪唑和吡咯环。环烷基环可以可选地被如上文定义的烃基、或者同样如上文定义的 1 至 4 个亲水基所取代。

[0068] 环烷基环可以耦合到 1 至 3 个另外的 4、5、6、7 元环烷基环或苯环上。耦合的环烷基环的一些实例是二环 [3.3.0] 辛烷、二环 [4.3.0] 壬-3-烯、苯并 [9,10] 菲、以及 1,2,3,4-四氢化萘环。

[0069] 当 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 或 Y^4 中的任何一个为芳基时,该芳基为 5、6 或 7 元芳香环,优选为苯环。芳环可以可选地被如以上定义的烃基取代,以得到烷芳基或芳基烃基。芳基、烷芳基和芳基烃基可以被如上文定义的 1 至 4 个亲水基团取代。

[0070] 芳基环可以可选地被 1 至 4 个 O、N 或 S 的杂原子取代,得到杂芳基环。杂芳基环的一些实例包括噻吩、吡啶、噁唑、噻唑、噁嗪和吡嗪环。杂芳基环可以被如上文定义的 1 至 4 个亲水基取代。

[0071] 芳基环或杂芳基环还可以耦合到 1 至 3 个另外的 5、6、或 7 元芳基环或杂芳基环上。耦合的芳基环和杂芳基环的一些实例包括萘、蒽、菲、苯并 [9,10] 菲、1,2-苯并菲、二氢吡啶、喹啉和四氮杂萘(蝶啶)环。

[0072] 在此说明书中,烷氧基包含如上定义的烃基部分。烷氧基的一些实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基和十二烷氧基。

[0073] 聚环氧烷根据化学式 $-(CH_2)_d-O-[(CH_2)_e-O-]_x-[(CH_2)_f-O-]_y-(CH_2)_g-OR'$ 加以定义,其中,独立地,d 为 0、或 1 至 10 的整数;e 为 0、或 1 至 10 的整数;f 为 1 至 10;g 为 1 至 10;x 和 y 各自独立地为 1 或 0;以及 R' 为 H 或如先前定义的烷基(烃基),条件是当 e 为 0 时,则 x 为 0;当 f 为 0 时,则 y 为 0;当 e 不是 0 时,则 x 为 1;以及当 f 不是 0 时,则 y 为 1。

[0074] 本发明优选的聚环氧烷为聚环氧乙烷。聚环氧乙烷是根据化学式 $-(CH_2)_d-O-[(CH_2)_e-O-]_x-[(CH_2)_f-O-]_y-(CH_2)_g-OR'$ 加以定义,其中,独立地,d 为 0 或 2;e 为 0 或 2;f 为 0 或 2;g 为 2;x 和 y 各自独立地为 1 或 0;以及 R' 为 H 或乙基,条件是当 e 为 0 时,则 x 为 0;当 f 为 0 时,则 y 为 0;当 e 不是 0 时,则 x 为 1;以及当 f 不是 0 时,则 y 为 1。

[0075] 在化学式 (1) 中,M 可以为两个氢离子、一个单价金属离子或两个单价金属离子。合适的单价金属离子的一些实例包括 Li^{+1} 、 Na^{+1} 、 K^{+1} 、 Cu^{+1} 、 Ag^{+1} 、 Au^{+1} 和 Tl^{+1} 。当 M 为一个单价金属离子时,得到的卟啉金属络合物阴离子是通过抗衡阳离子来平衡电荷。抗衡阳离子的一些实例包括任何前述的单价金属离子、以及铵和磷阳离子,如四甲基铵、四丁基铵和四苯基铵。抗衡阳离子可以以某种形式与卟啉金属络合物键合或缔合。

[0076] M 还可以为二价金属离子。适合的二价金属离子的一些实例包括 V^{+2} 、 Mn^{+2} 、 Fe^{+2} 、 Ru^{+2} 、 Co^{+2} 、 Ni^{+2} 、 Cu^{+2} 、 Pd^{+2} 、 Pt^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Sr^{+2} 和 Ba^{+2} 。

[0077] 可替换地,M 可以为三价、四价、五价或六价金属离子。适合三价金属离子的一

些实例包括 Gd^{+3} 、 Y^{+3} 、 In^{+3} 、 Cr^{+3} 、 Ga^{+3} 、 Al^{+3} 、 Eu^{+3} 和 Dy^{+3} 。适合的四价金属离子的一些实例包括 Tc^{+4} 、 Ge^{+4} 、 Sn^{+4} 和 Pt^{+4} 。适合的五价金属离子的实例是 Tc^{+5} 。适合的六价金属离子的一些实例包括 W^{+6} 、 Tc^{+6} 和 Mo^{+6} 。所得的卟啉金属络合物阳离子是由适当数目的抗衡阴离子、抗衡二价阴离子或抗衡三价阴离子来平衡电荷。例如,衍生自三价金属离子的卟啉金属络合物阳离子可以由一个抗衡阴离子来平衡电荷,而这些衍生自四价金属离子的络合物可以例如由一个抗衡二价阴离子或两个抗衡阴离子来平衡电荷,等等。

[0078] 适合的抗衡阴离子的一些实例包括氯化物、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、以及四氟硼酸盐。适合的抗衡二价阴离子的一些实例包括氧化物、硫化物、或具有二价负电荷的卟啉化合物。具有二价负电荷的卟啉化合物可以为本发明的卟啉化合物,条件是不存在 M。适合的抗衡三价阴离子的实例包括磷酸盐。

[0079] 抗衡阴离子、二价阴离子、或三价阴离子可以以某种形式与本发明的含碳硼烷的卟啉化合物键合或缔合。含碳硼烷的卟啉化合物也可以与中性带电分子,如溶剂化分子,诸如水、乙腈和甲醇等键合或缔合。

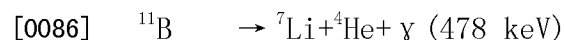
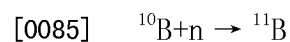
[0080] 此外, M 可以通过使用单光子发射计算机断层显像 (SPECT) 或正电子发射断层显像 (PET) 可成像的放射性金属离子。适合于 SPECT 的放射性金属的一些实例是 ^{67}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In , 而适合于 PET 的放射性金属的一些实例包括 ^{64}Cu 、 ^{55}Co 。M 也可以是作为用于治疗的放射性药物的放射性金属。适合于此类治疗的放射性金属的一些实例包括 ^{90}Y 、 ^{188}Re 、 ^{67}Cu 。

[0081] M 也可以是能被磁共振成像 (MRI) 检测到的顺磁性金属离子。这种金属的一些实例包括 Mn、Fe、Co 和 Gd。

[0082] 此外, M 还可以为适合于硼中子俘获疗法 (BNCT) 或光动力学疗法 (PDT) 的金属离子, 或者其组合。适合于 BNCT 的金属离子包括那些到此为止所描述的金属离子, 但那些光敏的金属离子如 Zn 和 Sn 除外。这类光敏金属, 尤其是那些具有长寿命三线态的光敏金属优选用于 PDT。由于 BNCT 的剂量比 PDT 的剂量要大 100 至 1000 倍, 如果在 BNCT 中使用这类光敏金属, 则会导致光敏金属在皮肤中显著富集。这类光敏金属的富集可能会导致生物损害。

[0083] 本发明还涉及治疗肿瘤的方法。在优选的具体实施方式中, 治疗恶性肿瘤, 特别是脑瘤的方法是通过 BNCT 进行。BNCT 是一种双模癌症治疗方法, 其基于硼的稳定核素 (称为硼 -10 或 ^{10}B) 在肿瘤中的选择性富集, 然后使用热能化中子照射肿瘤。热能化中子撞击硼 -10, 引起核裂变反应。核裂变会引起以高线性能量转移 (LET) 辐射的方式高度局部的释放出大量能量, 其可以比低 LET 辐射如 X- 射线更有效地杀死细胞。

[0084] 硼 -10 在俘获热中子时经受下列核反应:



[0087] 在该核反应中, 硼 -10 核俘获了中子而形成亚稳核素 ^{11}B , 其可以自发并几乎立即裂变为 ^4He 和 ^7Li 粒子, 其共同具有 2.34 MeV 的平均总动能。这两种离子化粒子在软组织中以相反方向分别行程约 $9 \mu\text{m}$ 和 $5 \mu\text{m}$ ($7 \pm 2 \mu\text{m}$)。

[0088] ^4He 粒子和 ^7Li 粒子的行程与许多肿瘤细胞和肿瘤相关细胞的直径相当。因此, BNCT 的功效依赖于在肿瘤内部生成高度局部、高 LET 离子化辐射。因此, 靶肿瘤可以接收大剂量的辐射, 而不损害周边的正常组织。

[0089] 在脑瘤的情况下,在给予硼化合物后,使用入射束或超热 (0.5eV-10KeV) 中子的场,对患者头部的脑瘤大致区域进行照射。随着中子穿透更深入头部,中子会逐渐地变得热能化 (平均能量约 0.04eV)。因为俘获截面与中子速度成反比,随着中子变得热能化,其可以更容易地被富集在肿瘤细胞和 / 或肿瘤支撑组织中的硼-10 俘获。

[0090] 在遵循本发明的方法的恶性脑瘤的 BNCT 中,患者首先被注入化学式 (1) 所示的含碳硼烷卟啉,其高度富集硼-10。含碳硼烷卟啉随后优先富集在脑瘤中并在有效照射体积以内,其对于脑瘤来说可以是脑部的主要部分 (substantial part)。例如,位于大脑的一个半球的大部分或全部以及对侧半球的部分或全部的肿瘤均可以富集硼化卟啉。

[0091] 随后使用热能化中子照射 (初次照射) 肿瘤区域,其部分被富集在肿瘤中的硼-10 俘获。只要肿瘤组织中硼-10 的浓度大于 $30 \mu\text{g/g}$,与被哺乳动物组织内正常存在的所有其他核素俘获的概率相比,慢速移动的热中子被硼-10 核素俘获的相对概率要高。

[0092] 由于在肿瘤内和附近的硼-10 核只有极小部分在俘获中子后会立即进行核反应,所以 BNCT 需要在靶组织内富集高浓度的硼-10 以取得临床疗效。因此,为了最大化靶组织中的硼-10 浓度,碳硼烷簇合物高度富集硼-10。具体地,碳硼烷簇合物中的硼要富集到至少 95% 原子百分比的硼-10。

[0093] 本发明优于现有癌症治疗技术的一个优点是,和其它已知含硼化合物相比,本发明的含硼卟啉以更优选的比率选择性地富集在肿瘤中。

[0094] 此外,本发明的卟啉化合物已在活体内经过测试,其在理论有效治疗剂量下无毒性。本发明的含碳硼烷卟啉的高选择性和低毒性使得可以在照射时以在对正常组织和组织功能最小损害的情况下选择性地摧毁肿瘤组织。

[0095] 本发明的含碳硼烷卟啉的另一个优点是通过 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 和 W^6 的亲水性基团和 / 或该醚键连接增强了极性。此类基团的极性越大,则四苯基卟啉化合物的亲脂性越低,这实现了在给药时减少乳化共溶剂的用量。因此,可以改善在肿瘤细胞内的微定位,从而得到更好的相对生物效果。

[0096] 此外,本发明的含碳硼烷卟啉中的醚键比例如远易于水解的酯键或酰氨键具有更大的化学稳定性,从而引起硼的功能性的丧失。事实上,醚键具有与碳-碳键几乎相同的对水解和其他形式的化学进攻的抗性。

[0097] 重要的是,本发明的一些优选的含碳硼烷的卟啉可以包含超过 8 个碳硼烷簇合物 (80 个硼原子)。事实上,本发明提供含超过 16、32、甚至 64 个碳硼烷簇合物的含碳硼烷的卟啉分子,其高于目前已知的任何含碳硼烷的卟啉。

[0098] 由于这种高含碳硼烷的卟啉分子可以向靶传递更多的硼,即更有效,与现有技术中卟啉化合物的用量相比,它们使得所要求的摩尔剂量更低。较低摩尔剂量的含碳硼烷卟啉使得可以显著增加靶中的硼含量,同时保持血液中卟啉浓度远低于毒性阈值。

[0099] 为了在肿瘤中富集必需量的本发明的化合物,通常给予患者系统地注射或注入在药学区接受载体中的、每千克体重约 10 至 50 毫克的硼-10 的剂量。载体可以包括商业上可获得的溶剂如聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL)、丙二醇、吐温 80、聚乙二醇、或脂质体。可一次或多次剂量给予该化合物,最后一个剂量是在进行超热中子照射前约 1 小时和一周之间给予。

[0100] 中子照射的时间取决于血液中卟啉的浓度,其随时间减少的速度快于在肿瘤中卟

啉浓度减少的速度。中子照射的时间还取决于临床 BNCT 领域的技术人员所熟知的其他因素。这些其它因素包括化合物的药物代谢动力学性质（例如，化合物吸收进肿瘤和进入肿瘤脉管系统的速度）以及在肿瘤和各种其他吸收该化合物的组织中化合物的排泄和 / 或代谢速度。

[0101] 在另一个优选的具体实施方式中，本发明治疗恶性肿瘤的方法是通过 PDT 进行。PDT 是一种双模癌症治疗方法，其基于卟啉在肿瘤中的选择性富集，然后使用红光激光器照射肿瘤。使用光激活后，卟啉的电子从单线态（单重态）基态激发到单线态激发态。随后电子可以返回到单线态基态，同时发出产生荧光的光线，或通过系统间窜越改变其自旋成为三线态（三重态）。在三线态衰变回基态单线态时，它可以将能量传递给基态三线态的双氧，其形成高活性的单线态氧。最容易与单线态氧发生反应的生物分子包括不饱和脂类和 α 氨基酸残基，两者均为生物膜的主要成分。超过特定的可逆或可修复阈值后，对膜的损伤，特别是对内皮细胞膜的损伤，可以导致形成局部血管血栓并抑制血液循环。

[0102] 本发明中使用 PDT 时，首先给患者注射或注入分子式 (1) 的光敏含碳硼烷的卟啉。然后使用光纤探头来照亮肿瘤组织。对于恶性肿瘤，优选 PDG 光敏剂对于最大进入肿瘤的深度，在足够长的波长处具有光学吸收峰。

[0103] 在优选的具体实施方式中，恶性肿瘤的治疗学治疗是通过使用 SPECT 或 PET 来加强。在 SPECT 中，首先为患者注入或注射分子式 (1) 的化合物，其中 M 为发射 γ 射线的放射性金属离子。然后无创扫描患者的头部，并对放射性核素浓度、从而间接地对平均硼浓度加以成像，其中每个像素或体素表示大脑或大脑肿瘤组织。从而可以在大脑的每个图像上描绘表示硼 -10 相同浓度区域的等高线。

[0104] 大脑的 SPECT 比常规的放射造影术或计算机断层显像对同位素示踪剂的灵敏度至少要高一个数量级。此外，与来自常规放射造影术的结果相反，SPECT 得到的结果可加以分析，以提供大脑图像的限定容量或体素的定量信息，以及与 BNCT 治疗方案和实施有关的硼浓度的定量信息。SPECT 扫描可以指示患者体内肿瘤的存在、及其在大脑或身体别处的位置。SPECT 扫描是无创、快速和方便的。

[0105] 然而，正电子发射 PET 可成像的放射性同位素 Cu-64 比 SPECT 中使用的 Cu-67 更容易获得。由于 Cu-64 具有大得多的可获性，所以发明人在临床前 PET 研究中使用了 Cu-64 标记的卟啉。

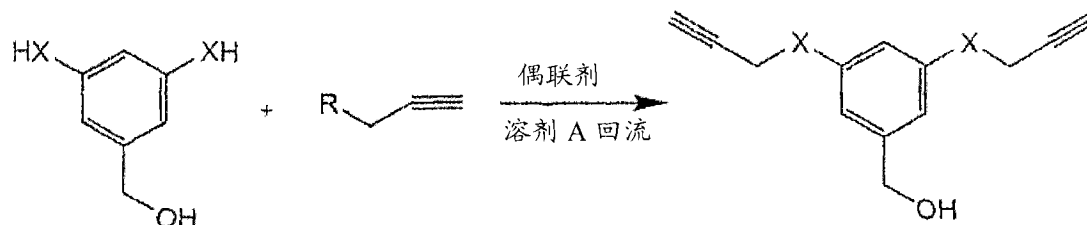
[0106] 在另一个优选的具体实施方式中，恶性肿瘤的治疗是通过使用 MRI 来加强。在 MRI 中，首先为患者注入或注射包含与合适的顺磁性金属离子螯合的化学式为 (1) 的含碳硼烷卟啉的溶液。对于大脑肿瘤，随后扫描患者的头部，并对大脑中的顺磁性金属离子浓度、由此对硼浓度进行成像和定量。使用本发明化合物的 MRI，使得在注入之前、期间和之后，当硼化合物重新分布在血液、肿瘤和健康组织中时，可以在 BNCT 中迅速加快用于中子辐照的定靶和治疗计划。

[0107] 本发明的含碳硼烷的卟啉是通过一系列独立的步骤来合成。下面首先提供的是用于制备本发明的优选的含碳硼烷卟啉所需要的合成步骤的概要。该合成概要提供了用于合成本发明化合物的一般方法，因此包括用于合成每一化合物的多种方法。例如，可使用不同的起始原料来合成相同的产物，并且每种起始原料可能需要不同的反应条件如温度、反应时间、溶剂和萃取及纯化步骤。

[0108] 这些特定实施例描述了用于合成本发明化合物的优选方法。本发明的范围并不以任何方式受本文所叙述的实施例的限制。例如，不对称的含碳硼烷四苯基卟啉化合物可以通过使用不同的苯甲醛或二苯甲醛起始原料的混合物，并使用如反应方案 8 所示的类似合成反应来合成。

[0109] 反应方案 1

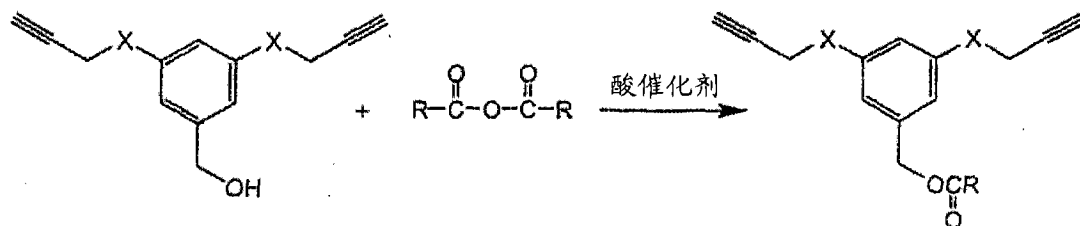
[0110]



[0111] 其中 X 为 O 或 S, 溶剂 A 优选为极性非质子溶剂如丙酮; 以及 R 为氢, 优选为 Cl。偶联剂为能够将酚或苯硫酚与烷基卤偶联以产生醚的任何化合物、混合物或化合物序列。一些偶联剂可以不需要回流条件或者极性非质子溶剂。优选地, 该偶联剂为碳酸钾和碘化钾的混合物 (K_2CO_3/KI)。

[0112] 反应方案 2

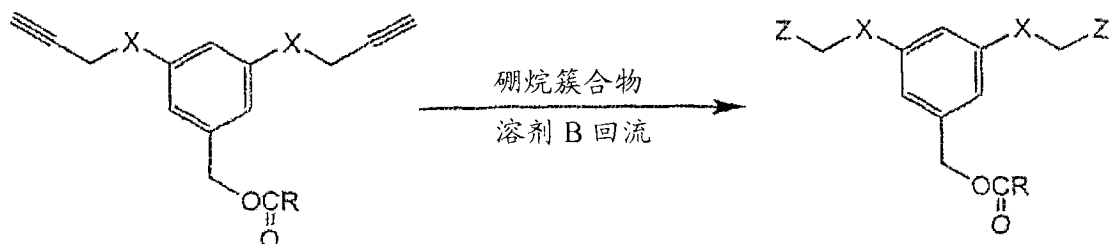
[0113]



[0114] 其中 X 为 O 或 S, 酸酐中的 R 基团可以相同或不同, 并选自烷基、环烷基或芳基。优选的酸酐为乙酸酐, 其中 R 为甲基。酸催化剂可以是任何 Bronsted-Lowry (供质子) 酸, 其并不干扰醇向酯产物的转化。优选地, 该酸催化剂是硫酸、 H_2SO_4 。

[0115] 反应方案 3

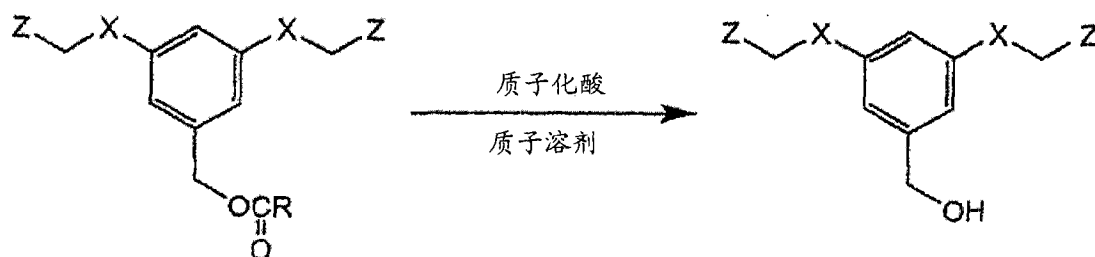
[0116]



[0117] 其中 X 为 O 或 S, 溶剂 B 优选为极性非质子溶剂, 优选乙腈, 以及 R 如反应方案 2 所限定。硼烷簇合物是在笼状结构内包含至少三个硼原子的任何簇合物。例如, 硼烷簇合物可以是癸硼烷、 $B_{10}H_{14}$ 。该硼烷簇合物与起始原料炔丙基的三键反应以形成碳硼烷基产物。因此, 在癸硼烷的情况下, Z 表示碳硼烷 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 。Z 表示在笼状结构中包括至少两个碳原子和至少三个硼原子、或至少一个碳原子和至少五个硼原子的碳硼烷簇合物。例如, 该碳硼烷簇合物可以是 $-C_2HB_9H_{10}$ 和 $-C_2HB_{10}H_{10}$, 其中 $-C_2HB_9H_{10}$ 为巢式邻碳硼烷、间碳硼烷、或对碳硼烷, 而 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 为闭式邻碳硼烷、间碳硼烷、或对碳硼烷。

[0118] 反应方案 4

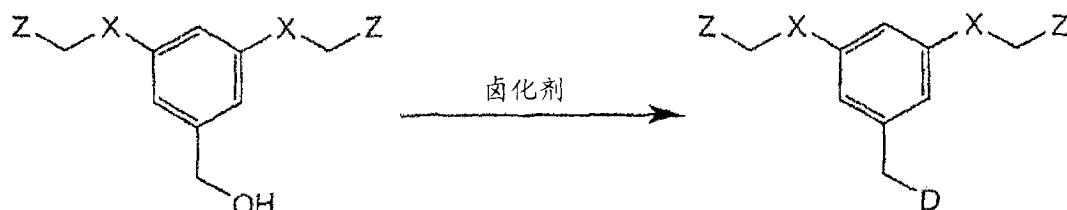
[0119]



[0120] 其中 X、R 和 Z 如上述限定。质子化酸可以是任何酸、酸混合物或能将酯转化成醇产物的系列酸加合物。优选地，质子化酸为浓 HCl。质子溶剂可以为例如醇类，如甲醇。

[0121] 反应方案 5

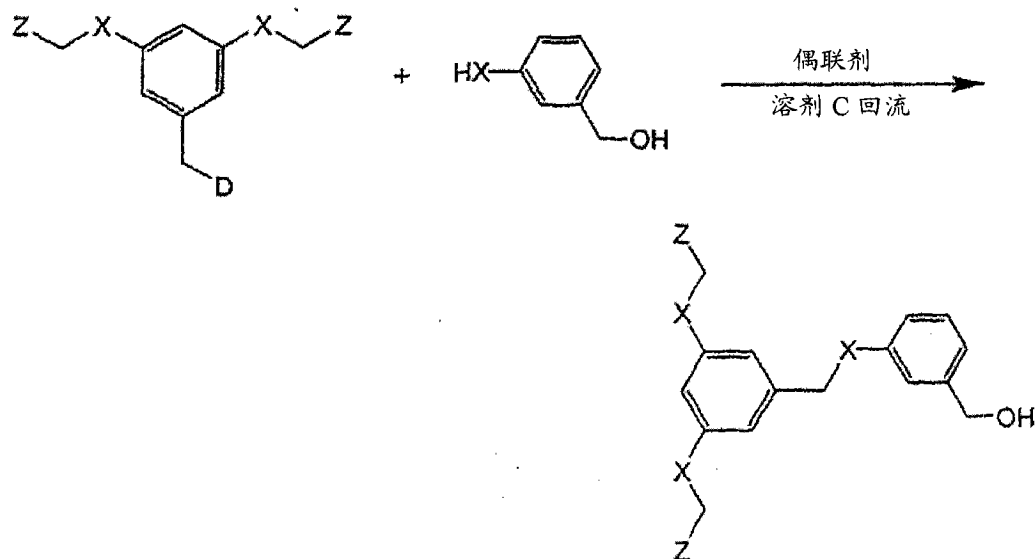
[0122]



[0123] 其中，X 和 Z 如上述限定，以及 D 为卤素。卤化剂是能够将起始原料的羟取代基转化成卤素的任何试剂。优选地，该卤化剂是四溴化碳与三苯膦的 1:1 的混合物，其中 D 变成溴化物。该反应优选在醚溶剂例如四氢呋喃中进行。

[0124] 反应方案 6

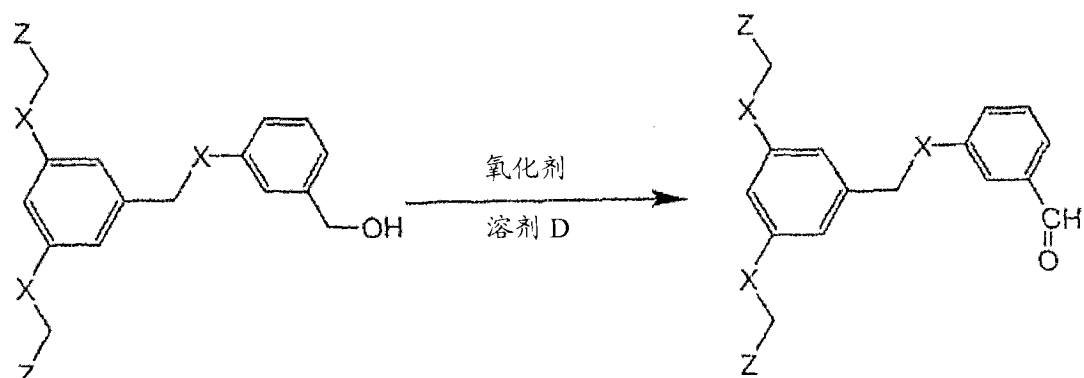
[0125]



[0126] 其中，X、Z 和 D 如上述限定。溶剂 C 优选为极性非质子溶剂，例如丙酮。偶联剂是能够将酚或苯硫酚与烷基卤偶联以产生醚的任何化合物、混合物或化合物序列。一些偶联剂可以不需要回流条件或极性、非质子溶剂。优选地，该偶联剂为碳酸钾和碘化钾的混合物 ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KI}$)。

[0127] 反应方案 7

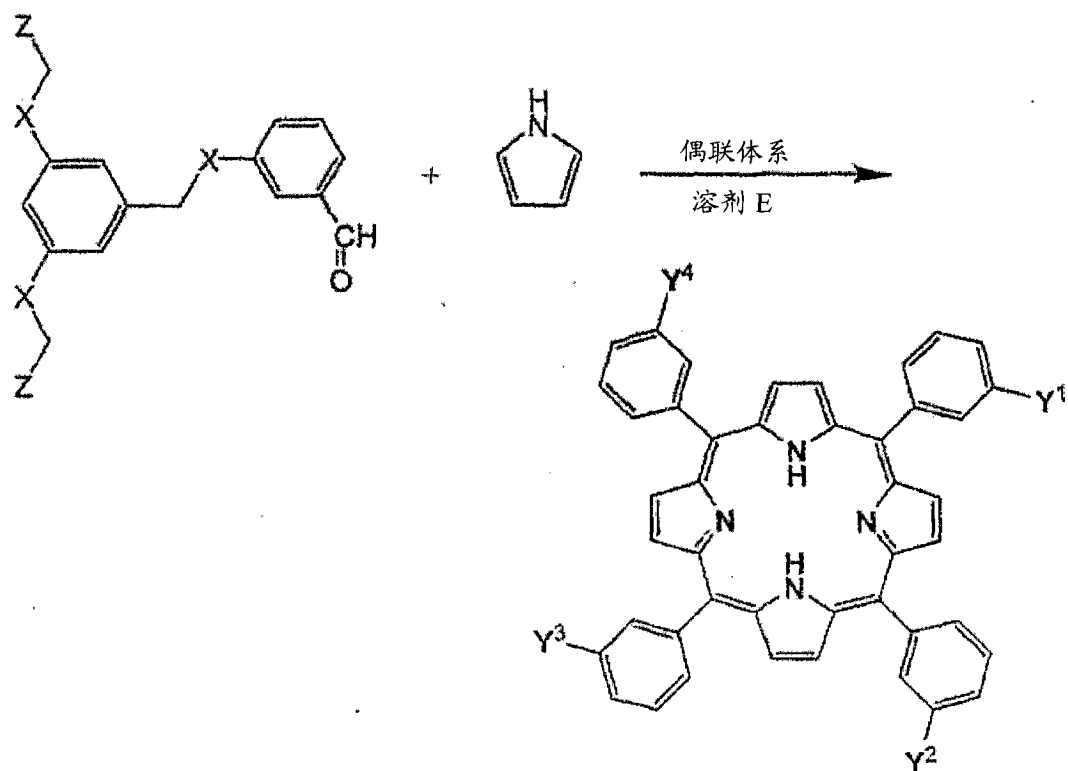
[0128]



[0129] 其中, X 和 Z 如上述限定。氧化剂为能选择性地将伯醇转化为醛的任何氧化物, 优选为 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) 或吡啶氯铬酸盐 (PCC)。溶剂 D 为非极性非质子溶剂, 优选为二氯甲烷。

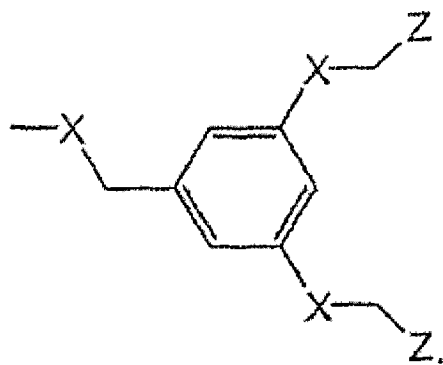
[0130] 反应方案 8

[0131]



[0132] 其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由下式表示

[0133]



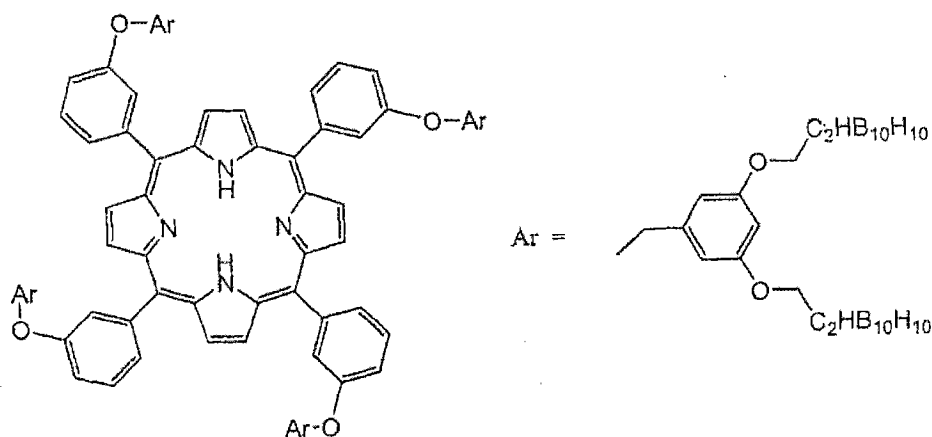
[0134] X 和 Z 如前文所定义。该偶联系统优选包含路易斯酸（电子受体）如三氟化硼（ BF_3 ）或三氟乙酸（TFA），以从吡咯和苯甲醛形成中间物卟啉原，以及将卟啉原氧化成卟啉的氧化剂如 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌（DDQ）。溶剂 E 为非极性非质子溶剂，优选为二氯甲烷。

[0135] 反应方案 9

[0136] 其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 如上述限定。在优选的具体实施方式中，M 选自自由钒（V）、锰（Mn）、铁（Fe）、钌（Ru）、锝（Tc）、铬（Cr）、铂（Pt）、钴（Co）、镍（Ni）、铜（Cu）、锌（Zn）、锆（Ge）、铟（In）、锡（Sn）、钇（Y）、金（Au）、钡（Ba）、钨（W）、以及钆（Gd）组成的组。在更优选的具体实施方式中，M 为铜（Cu）或镍（Ni）。所使用的金属盐包含与卟啉螯合的金属离子 M。例如，对于需要铜作为 M 的化合物，醋酸铜即 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 可用作金属盐。溶剂 F 为任何能至少部分溶解卟啉和金属盐的溶剂或溶剂混合物，并且其不能干扰金属结合入卟啉。

[0137] 例如，利用方案 1～8，并且将如实施例 1～8 所示，制备 8-含碳硼烷的卟啉，即卟啉（VIII）。卟啉 VIII 具有下面的结构：

[0138]

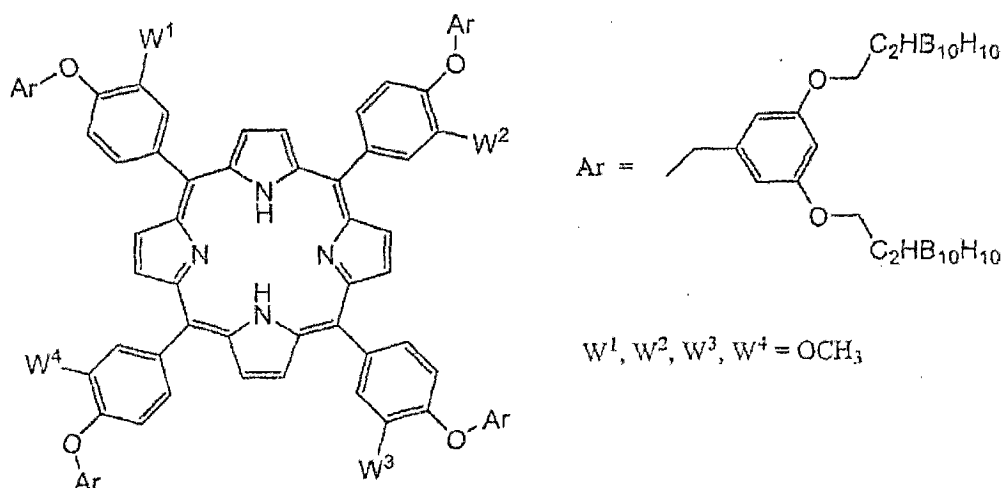


[0139] 卟啉 VIII 如上所示。在这种情况下，a、b、c 和 d 为 1， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、和 Y^4 由式 (2) 表示；D 为 Z，其中 Z 为 $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ 碳硼烷； X^1 和 X^2 为 O； R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 为 H；n 和 p 为 1；m 为 2； Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、和 Y^4 在苯环的间位； $-\text{X}^2-(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-\text{D}$ 取代基在苯环的 3 和 5 位，以及 e、f、g、h、k、l、u 和 w 为 0。

[0140] 利用如上所示的类似反应方案，发明人设计了卟啉 A、B、C 和 D 的易行的合成，其在下面示出。事实上，对于每一个这些卟啉化合物的起始原料或者已经合成出，或者目前正在合成中。

[0141] 卟啉 A，带有亲水基 w^1 、 w^2 、 w^3 和 w^4 的含 8-碳硼烷卟啉：

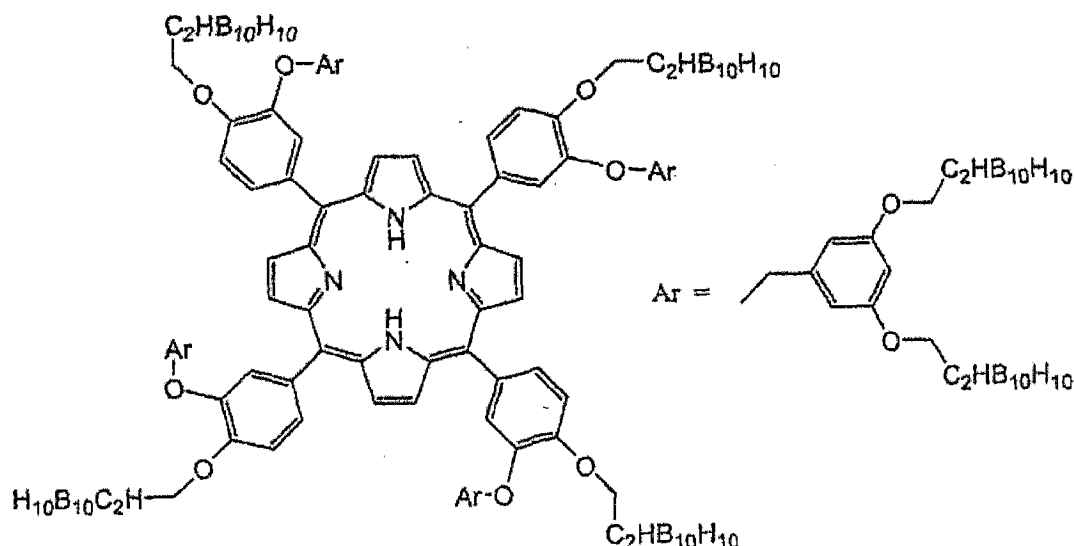
[0142]



[0143] 在上面卟啉 A 的情况下, a、b、c、d、e、f、g 和 h 为 1; k、l、u、和 w 为 0; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 (即, O-Ar) 在每个苯环的对位; W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 在每个苯环的间位, 其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为甲氧基, 并且 $-X^2-(\text{CR}^3\text{R}^4)_p$ -D 取代基在 Ar 苯环的 3 和 5 位; D 为 Z, 其中 Z 为 $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ 碳硼烷。

[0144] 卟啉 B, 含 12- 碳硼烷卟啉:

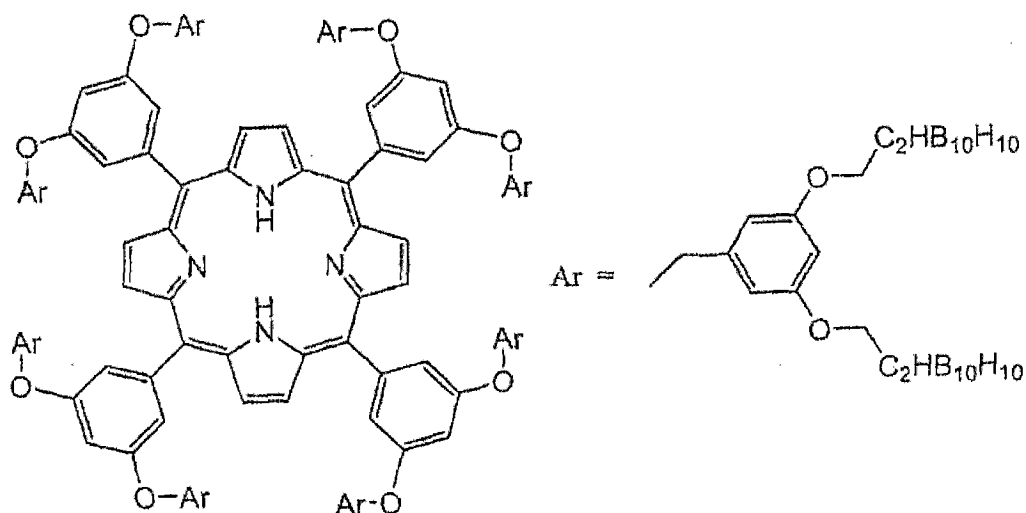
[0145]



[0146] 在上面卟啉 B 的情况下, k、l、u、和 w 为 1; a、b、c 和 d 为 1; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由式 (2) 表示; X^1 和 X^2 为 0; R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H; n 和 p 为 1; 以及 m 为 2; Y^5 、 Y^6 、 Y^7 和 Y^8 (在 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ 这种情况下) 在每个苯环的对位, 并且 $-X^2-(\text{CR}^3\text{R}^4)_p$ -D 取代基在 Ar 苯环的 3 和 5 位; D 为 Z; 其中 Z 为 $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ 碳硼烷; X^a 为 0; R^a 和 R^b 为 H; v 为 1, 以及 e、f、g 和 h 为 0。

[0147] 卟啉 C, 含 8- 碳硼烷的卟啉:

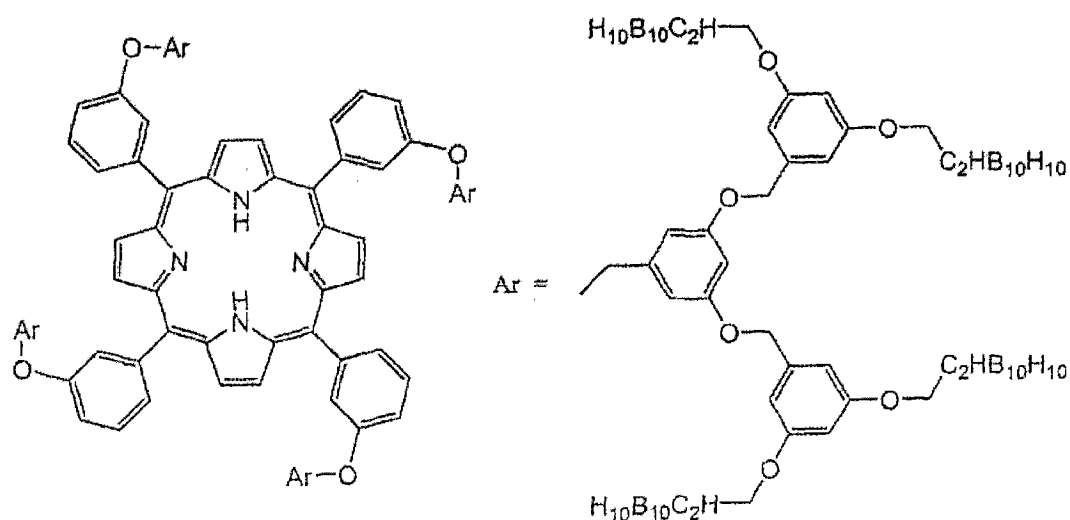
[0148]



[0149] 在上面卟啉 C 的情况下, a、b、c 和 d 为 2; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 (即, O-Ar) 由式 (2) 表示; X^1 和 X^2 为 O; R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H; n 和 p 为 1; m 为 2; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 在每个苯环的两个间位; $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在 Ar 苯环的 3 和 5 位; D 为 Z, 其中 Z 为 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 碳硼烷; k、l、u 和 w 为 0; 以及 e、f、g 和 h 为 0。

[0150] 卟啉 D, 含 16- 碳硼烷的卟啉:

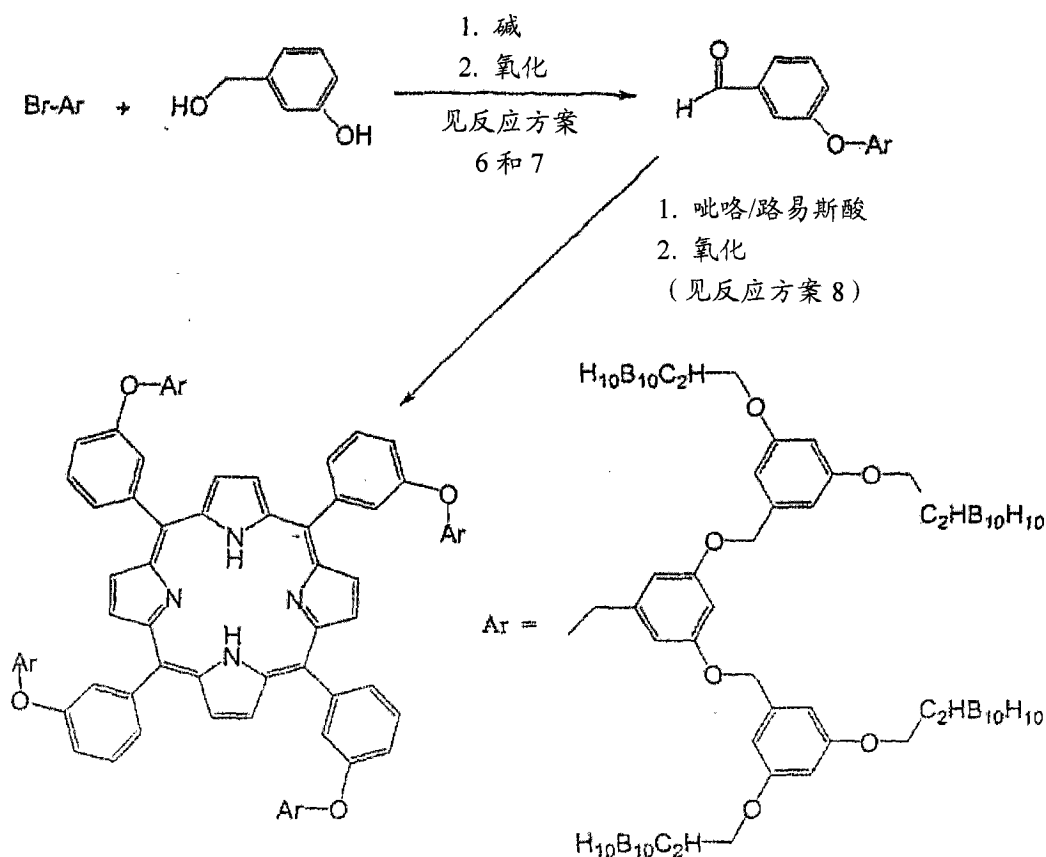
[0151]



[0152] 在上面卟啉 D 的情况下, a、b、c 和 d 为 1; e、f、g、h、k、l、u 和 w 为 0; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 由式 (2) 表示; X^1 和 X^2 为 O; R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 H; n 和 p 为 1; m 为 2; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 (即, O-Ar) 在每个苯环的间位; $-X^2-(CR^3R^4)_p-D$ 取代基在苯环的 3 和 5 位; D 对应式 (3), 其中 X^3 为 O, R_{10} 和 R_{11} 为 H; s 为 1, D' 为 Z, 其中 Z 为 $-C_2HB_{10}H_{10}$ 碳硼烷; q 为 2, 以及 i 为 0。

[0153] 下面示出了用来合成含 16- 碳硼烷卟啉 (卟啉 D) 的目前正在使用的反应方案:

[0154]



[0155] 实施例

[0156] 下文所述的实施例目的仅用于说明和描述本发明当前的最佳模式。本发明的范围不以任何方式受此处所述实施例的限制。

[0157] 实施例 1

[0158] 3, 5- 二炔丙氧基苯甲醇 (I) 的合成

[0159] 将 14 克 (0.10 摩尔) 细微粉末 K_2CO_3 和 17 克 (0.10 摩尔) KI 放置在 500mL 的圆底烧瓶中, 然后加入 200mL 丙酮。在氮气氛围下, 加入 4.2 克 (0.03 摩尔) 3, 5- 二羟基苯甲醇和 5.3 克 (0.07 摩尔) 炔丙基氯。回流所得混合物过夜。薄层色谱法的结果表明没有起始原料 (3, 5- 二羟基苯甲醇), 并出现新的化合物。过滤溶液, 并用丙酮洗涤经过滤的固体。所得的滤液中的丙酮通过旋转蒸发除去, 留下有机残留物。加入 50mL 二氯甲烷以溶解该有机残留物, 并用水洗涤 (30mL $\times$ 2), 然后用无水硫酸钠干燥。过滤有机相之后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 留下黄色油状物, 其静置后凝固。获得 6.3 克产物, 其相当于 97% 的产率。

[0160] 产物具有 79 ~ 80 $^{\circ}C$ 的熔点, 并给出以下质子核磁共振 (1H NMR) 谱, 单位 ppm (在 $CDCl_3$ 溶剂中): 2.52 (三重峰, 2H, 炔基); 2.15 (宽单峰, 1H, 羟基); 4.65 (双峰, 4H, $ArOCH_2$); 4.60 (单峰, 2H, $ArCH_2$); 6.52 (单峰, 1H, 芳基); 6.60 (单峰, 2H, 芳基)。产物给出以下质子去偶的碳-13 核磁共振 (^{13}C NMR) 谱, 单位 ppm (在 $CDCl_3$ 溶剂中): 56.1 ($ArOCH_2$); 65.1 ($ArCH_2$); 75.9 (炔基); 78.6 (炔基); 101.6 (芳基); 106.4 (芳基); 143.8 (芳基); 159.0 (芳基)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 217.5 母离子峰。

[0161] 实施例 2

[0162] 3, 5- 二炔丙氧基苄基乙酸酯 (II) 的合成

[0163] 将 6.3 克 (0.029 摩尔) 3,5-二炔丙氧基苯甲醇 (I) 搅拌在 7mL (0.07 摩尔) 乙酸酐中。然后向溶液中加入两滴浓硫酸。溶液在 90 ~ 100℃ 范围内的温度下搅拌 3 小时。薄层色谱法的结果表明没有起始原料 (I), 并出现新的化合物。然后将溶液倒入 50mL 冰水中。慢慢加入饱和的碳酸钠水溶液, 直到溶液的 pH 值至少为 8, 这时不再释放二氧化碳。用 50mL × 2 的二氯甲烷萃取水溶液, 并用水 (50mL × 2) 洗涤有机相, 然后用无水硫酸钠干燥。用烧结玻璃漏斗中的二氧化硅 (硅石) 装填料纯化所需要的产物, 随后硅石装填料用 200mL 二氯甲烷洗涤。通过旋转蒸发除去滤液中的二氯甲烷, 留下黄色油状物, 其静置后凝固。获得 7.2 克产物, 相当于 96% 的产率。

[0164] 产物熔点为 65 ~ 66℃, 并给出以下 ^1H NMR 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 2.11 (单峰, 3H, 甲基); 2.54 (三重峰, 2H, 炔基); 4.67 (双峰, 4H, ArOCH_2); 5.05 (单峰, 2H, ArCH_2); 6.58 (单峰, 1H, 芳基); 6.61 (单峰, 2H, 芳基)。产物给出以下质子去偶的碳-13 核磁共振 (^{13}C NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 21.3 (甲基); 56.0 (ArOCH_2); 66.2 (ArCH_2); 76.2 (炔基); 78.6 (炔基); 102.3 (芳基); 108.0 (芳基); 138.8 (芳基); 159.0 (芳基); 171.1 (CO)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 259.5 母离子峰。

[0165] 实施例 3

[0166] 3,5-二碳硼烷基甲氧基苄基乙酸酯 (III) 的合成

[0167] 在 200mL 的圆底烧瓶中将 2.70 克 (0.022 摩尔) 癸硼烷溶解在 80mL 干燥的甲苯中, 并在室温和氩气保护下搅拌。通过注射器向溶液加入 12mL (0.22 摩尔) 乙腈。然后搅拌溶液 3 小时。随后通过注射器向溶液中加入 80mL 甲苯中包含 2.84 克 (0.011 摩尔) 3,5-二炔丙氧基苄基乙酸酯 (II) 的溶液。缓慢将所得混合物加热到 80℃ ~ 90℃, 并在此温度范围内搅拌 2 天。薄层色谱法的结果表明没有起始原料 (II), 并出现新的化合物。通过旋转蒸发除去溶剂, 得到有机残留物。将有机残留物溶解在约 50mL 的甲醇中, 并允许搅拌回流 1 小时, 以分解过量的癸硼烷。然后通过旋转蒸发除去甲醇。将有机残留物溶解在 50mL 二氯甲烷中, 然后用烧结玻璃漏斗中的硅石装填料纯化。硅石装填料用另外的 200mL 二氯甲烷洗涤。通过旋转蒸发除去滤液中的二氯甲烷, 留下黄色油状物, 其静置后凝固。获得 4.40 克产物, 相当于 81% 的产率。

[0168] 产物具有 122 ~ 123℃ 的熔点, 并给出以下 ^1H NMR 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 2.12 (单峰, 3H, CH_3); 4.06 (单峰, 2H, $\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.39 (单峰, 4H, ArOCH_2); 5.01 (单峰, 2H, ArCH_2); 6.32 (单峰, 1H, 芳基); 6.52 (单峰, 2H, 芳基)。产物给出以下质子去偶的 ^{13}C NMR 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 21.4 (CH_3); 58.3 (ArOCH_2); 65.8 (ArCH_2); 69.6 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 71.5 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 102.3 (芳基); 108.5 (芳基); 139.8 (芳基); 158.6 (芳基); 171.0 (CO)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 496.0 母离子峰。

[0169] 实施例 4

[0170] 3,5-二碳硼烷基甲氧基苯甲醇 (IV) 的合成

[0171] 向由 4.0 克 (8.0 毫摩尔) 3,5-二碳硼烷氧甲基苄基乙酸酯 (III) 与 60mL 甲醇组成的溶液中加入 4.0mL 浓盐酸。回流混合物 2 小时, 其后薄层色谱法的结果表明没有起始原料 (III), 并且出现新的化合物。然后通过旋转蒸发除去溶剂, 得到黄色油状物。在室温下静置, 油状物凝固为白色固体。获得 3.4 克产物, 相当于 93% 的产率。

[0172] 产物具有 267 ~ 269℃ 的熔点, 并给出以下质子核磁共振 (^1H NMR) 谱, 单位 ppm (在

CDCl_3 溶剂中): 2.54 (宽单峰, 1H, 羟基); 4.04 (单峰, 2H, $\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.40 (单峰, 4H, ArOCH_2); 4.65 (单峰, 2H, ArCH_2); 6.28 (单峰, 1H, 芳基); 6.54 (单峰, 2H, 芳基)。产物给出以下质子去偶的 ^{13}C NMR 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 58.0 (ArOCH_3); 64.7 (ArCH_2); 69.4 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 71.4 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 101.5 (芳基); 106.6 (芳基); 144.7 (芳基); 158.5 (芳基)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 453.0 母离子峰。

[0173] 实施例 5

[0174] 3,5-*o*-二碳硼烷基甲氧基苄基溴 (V) 的合成

[0175] 将 0.454 克 (1.0 毫摩尔) 3,5-*o*-二碳硼烷基甲氧基苯甲醇 (IV), 和 0.398 克 (1.2 毫摩尔) 四溴化碳溶解在约 2ml 干燥的四氢呋喃中。向混合物加入 0.314 克 (1.2 毫摩尔) 三苯膦, 所得的混合物在氩气氛下搅拌 20 分钟。然后将混合物倒入水中, 并用二氯甲烷 (7ml $\times$ 3) 萃取产物。用无水碳酸钾干燥二氯甲烷萃取液, 然后用硅石装填料纯化。用另外的二氯甲烷洗涤硅石装填料。将二氯甲烷滤液蒸发至干, 留下白色固体。获得 0.485 克产物, 其相当于 92% 的产率。

[0176] 产物具有 230 ~ 232 °C 的熔点, 并给出以下质子核磁共振 (^1H NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 4.02 (单峰, 2H, $\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.37 (单峰, 2H, CH_2Br); 4.39 (单峰, 4H, ArOCH_2); 6.26 (单峰, 1H, 芳基); 6.55 (单峰, 2H, 芳基)。产物给出以下质子去偶的碳-13 核磁共振 (^{13}C NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 32.4 (CH_2Br); 58.0 (ArOCH_2); 69.5 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 71.1 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 102.3 (芳基); 109.2 (芳基); 141.2 (芳基); 158.4 (芳基)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 516.9 母离子峰。

[0177] 实施例 6

[0178] 3-[3,5-*o*-二碳硼烷基甲氧基苯甲氧基] 苯甲醇 (VI) 的合成

[0179] 将 0.210 克 (1.5 毫摩尔) K_2CO_3 和 0.25 克 (1.5 毫摩尔) KI 放置在 50ml 圆底烧瓶中。然后加入 0.410 克 (0.80 毫摩尔) 的 3,5-*o*-二碳硼烷基甲氧基苄基溴 (V)、0.100 克 (0.80 毫摩尔) 的 3-羟基苯甲醇和 20ml 丙酮。混合物在氩氛下回流 24 小时。通过旋转蒸发除去溶剂, 留下有机残留物。用 10ml 二氯甲烷萃取该残留物, 而有机相在分液漏斗中用水洗涤。然后用无水碳酸钾干燥有机相。通过旋转蒸发去除二氯甲烷, 剩下白色固体。得到 0.430 克产物, 其相当于 96% 的产率。

[0180] 产物具有 259 ~ 261 °C 的熔点, 并给出以下质子核磁共振 (^1H NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 1.70 (单峰, 1H, 羟基); 4.04 (单峰, 2H, $\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.40 (单峰, 4H, $\text{CH}_2\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.67 (单峰, 2H, ArCH_2OH); 5.00 (单峰, 2H, ArCH_2OAr); 6.31 (单峰, 1H, 芳基); 6.60 (单峰, 2H, 芳基); 6.87 (多重峰, 1H, 芳基); 7.00 (多重峰, 2H, 芳基); 7.26 (多重峰, 1H, 芳基)。产物给出以下质子去偶的碳-13 核磁共振 (^{13}C NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 58.2 ($\text{CH}_2\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 65.5 ($\text{Ar}-\text{CH}_2\text{OH}$); 69.6 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 71.4 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 102.0 (芳基); 107.4 (芳基); 113.6 (芳基); 114.3 (芳基); 120.2 (芳基); 130.2 (芳基); 141.2 (芳基); 143.1 (芳基); 158.7 (芳基); 158.8 (芳基)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 559.0 母离子峰。

[0181] 实施例 7

[0182] 3-[3,5-*o*-二碳硼烷基甲氧基苄氧基] 苯甲醛 (VII) 的合成

[0183] 将 0.172 克 (0.80 毫摩尔) 吡啶氯铬酸盐 (PCC) 溶解在 10ml 二氯甲烷中。在冰水

浴中冷却所得的溶液。逐滴向 PCC 溶液中加入溶于 10ml 二氯甲烷中的 0.223 克 (0.40 毫摩尔) 3-[3,5-o-二碳硼烷基甲氧基苄氧基]苯甲醇 (VI) 溶液。薄层色谱法结果表明没有起始原料 (VI), 并出现新的化合物。主产物用具有 2 厘米厚的硅石层的烧结玻璃漏斗纯化。烧瓶和硅石层用过量的二氯甲烷彻底洗涤。通过旋转蒸发去除溶剂, 留下白色固体。得到 0.220 克产物, 相当于 99% 的产率。

[0184] 产物熔点为 263 ~ 265 °C, 并给出以下 ^1H NMR 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 4.04 (单峰, 2H, $\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.42 (单峰, 4H, ArOCH_2); 5.00 (单峰, 2H, ArCH_2O); 6.33 (单峰, 1H, 芳基); 6.61 (单峰, 2H, 芳基); 7.23 (单峰, 1H, 芳基); 7.44 (多重峰, 1H, 芳基); 7.50 (多重峰, 2H, 芳基); 9.98 (单峰, 1H, CHO)。产物给出以下质子去偶的碳-13 核磁共振 (^{13}C NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): 58.0 ($\text{CH}_2\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 69.5 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 69.7 (ArCH_2OAr); 71.2 ($-\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 102.0 (芳基); 107.4 (芳基); 112.8 (芳基); 122.4 (芳基); 124.8 (芳基); 130.6 (芳基); 138.1 (芳基); 138.4 (芳基); 140.3 (芳基); 158.6 (芳基); 192.1 (CHO)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 558.0 母离子峰。

[0185] 实施例 8

[0186] 中位 -5, 10, 15, 20-四 [3-(3,5-o-二碳硼烷基甲氧基苄氧基)苯基]卟啉 (VIII) 的合成

[0187] 将 337 毫克 (0.60 毫摩尔) 3-[3,5-o-二碳硼烷基甲氧基苄氧基]苯甲醛 (VII)、100ml 二氯甲烷和 420 微升 (0.60 毫摩尔) 的新蒸馏的吡咯按次序转至干燥的 300ml 圆底烧瓶中。通过向溶液中直接通入氩气并同时搅拌 15 到 20 分钟, 以对溶液进行脱氧。然后加入 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ 、72 微升的 1M 二氯甲烷溶液 (0.072 毫摩尔)。在氩气气氛下搅拌溶液过夜, 其后溶液变成红棕色。然后加入 150 毫克 (0.60 毫摩尔) 2,3-二氯-5,6-二氰-1,4-苯醌 (DDQ), 其立即将溶液颜色变得很深。溶液在回流下搅拌 1 小时。然后用 60ml 含有约 40ml 硅石的烧结玻璃漏斗纯化溶液中的主产物。将所得深色滤液旋转蒸发至干。薄层色谱法结果证实出现新的紫色产物, 以及一些杂质。固体重新溶在二氯甲烷中, 然后使用另一个短的硅石柱再次纯化, 并用二氯甲烷和己烷的 1:1 溶剂混合物洗提。薄层色谱法结果证实没有杂质。将所得深色滤液旋蒸至干, 得到紫色产物。获得 78 毫克的产物, 相当于 22% 的产率。

[0188] 产物给出以下质子核磁共振 (^1H NMR) 谱, 单位 ppm (在 CDCl_3 溶剂中): -2.84 (单峰, 2H, NH); 3.97 (单峰, 8H, $\text{CCHB}_{10}\text{H}_{10}$); 4.35 (单峰, 16H, ArOCH_2); 5.19 (单峰, 8H, ArCH_2); 6.31 (单峰, 4H, 芳基); 6.65 (单峰, 8H, 芳基); 7.40 (单峰, 4H, 芳基); 7.70 (多重峰, 4H, 芳基); 7.79 (多重峰, 4H, 芳基); 7.86 (多重峰, 4H, 芳基); 8.84 (单峰, 8H, 吡咯-H)。质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 2418.3 母离子峰。产物在二氯甲烷中的紫外-可见吸收光谱显示了以下纳米波长吸收峰: 420、516、550、589 和 645。

[0189] 实施例 9

[0190] 中位 -5, 10, 15, 20-四 [3-(3,5-o-二碳硼烷基甲氧基苄氧基)苯基]卟啉铜 (IX) 的合成

[0191] 将在 5ml 甲醇中的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6 毫克, 0.030 毫摩尔) 溶液加到卟啉化合物 (VIII) (60 毫克, 0.025 毫摩尔在 20ml 二氯甲烷中) 的溶液中。将混合物搅拌 20 分钟。通过旋转蒸发去除溶剂。所得的残留物溶解在二氯甲烷中, 用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂。通过旋转蒸发除去滤液中的溶剂, 留下红色固体残留物。固体再次溶于

二氯甲烷,并用硅石装填料纯化,用己烷和二氯甲烷的 1:1 的溶剂混合物洗脱。通过旋转蒸发除去溶剂,剩下红色的铜卟啉化合物,57 毫克产物,相当于 92%的产率。

[0192] 质谱 (FAB) 显示与化合物分子量匹配的 2479.9 母离子峰。产物在二氯甲烷中的紫外-可见吸收光谱显示了如下纳米波长吸收峰:416、539。

[0193] 实施例 10

[0194] 硼化卟啉溶液的制备

[0195] 将卟啉化合物 (IX) 乳化在 9%聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL) 和 18%丙二醇的盐水中,以给出约 2.9mg/ml 的卟啉浓度。为了制约 2.9mg/mL 的卟啉在 9%聚氧乙烯蓖麻油 (CRM) 和 18%丙二醇 (PRG) 中的溶液,将卟啉溶解在四氢呋喃 (THF) (总容积的 1.5%) 中,然后加热到 40°C 保持 15 分钟。随后加入 CRM (总体积的 9%),并将混合物加热到 60°C 保持 2 小时,其除去大部分的 THF。冷却至室温后,加入 PRG (总体积的 18%),随后在快速搅拌下缓慢逐滴加入盐水 (总体积的 71.5%)。通过在真空条件 (约 30mmHg) 下搅拌 30 ~ 60 分钟,使溶液脱气,然后过滤 (微孔, 8 μ m)。

[0196] 实施例 11

[0197] 卟啉 IX 在患有 EMT-6 癌的小鼠体内的生物分布

[0198] 对带有皮下植入的 EMT-6 乳腺癌 (在胸部背面植入) 的 BALB/c 小鼠,给予总剂量为每公斤体重 87 毫克的卟啉化合物 (IX) (30mgB/kg),在 8 小时的时间段分三次腹膜内 (i. p.) 注射。在最后一次注射后的 2 天和 4 天,使小鼠安乐死,并取出肿瘤、血液、大脑和肝脏用于硼分析。在分析硼之前,首先分析血液的指示毒性的血液学参数。下面表 1 显示了在 5 只 BALB/c 小鼠的不同类型组织中的平均硼浓度,以每公斤体重卟啉化合物 (IX) 的毫克数表示。

[0199] 表 1

[0200] 在 8 小时内 3 次腹膜注射给予 87mg/kg 卟啉 (IX) (30mg B/kg) 后,小鼠 (n = 5) 的不同组织中的平均硼浓度 (μ g/g)。

[0201]

最后一次注射后时间	EMT-6 肿瘤 μ g B/g	血液 μ g B/g	大脑 μ g B/g	肝脏 μ g B/g
2 天	43.5 $\pm$ 10.0	0.5 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.0	353 $\pm$ 55
4 天	27.8 $\pm$ 7.6	0.2 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.2	250 $\pm$ 70

[0202] 实施例 12

[0203] 起因于卟啉 (IX) 的体重变化和血液学参数

[0204] 表 2

[0205] 给予 87mg/kg 卟啉 (IX) (30mg B/kg) 或仅溶剂 (盐水中 9%克雷莫福和 18%丙二醇) 的小鼠在最后一次注射后的 2 或 4 天的体重变化和血液参数。报道值作为中值 (以及范围)。

[0206]

化合物	最后一次注射后的时间	小鼠数量	重量变化%	血小板 ($10^3/\text{mm}^3$)	淋巴细月包 (% WB C)	粒细胞 (% WBC)
卟啉化合物 (IX)	2 天	5	0.4 (-4.9 ~ 2.5)	193 (51 ~ 432)	44 (37 ~ 65)	53 (42 ~ 60)
仅溶剂	2 天	4	-1.3 (-4.5 ~ 1.1)	640 (568 ~ 730)	68 (61 ~ 71)	28 (26 ~ 32)
卟啉化合物 (IX)	4 天	5	-0.6 (-4.7 ~ 1.5)	917 (670 ~ 1128)	35 (30 ~ 39)	62 (57 ~ 67)
仅溶剂	4 天	4	-0.7 (-2.2 ~ 2.1)	527 (500 ~ 618)	71 (70 ~ 72)	26 (24 ~ 26)

[0207] 初步的生物分布研究结果表明,肿瘤的硼浓度对于治疗而言是足够的,尤其是在 2 天的时间点。肿瘤与血液硼的比率很高,大于 80:1,而肿瘤与大脑的比率更高。在 2 天的时间点,仅给予溶剂的小鼠相比,给予卟啉的小鼠血小板数据显示很小,但明显减小。然而,在 4 天的时间点,血小板数反弹到高于仅溶剂组的水平。体重数据显示,如果存在毒性,毒性水平也很低,因为在注射卟啉和注射溶剂的小鼠之间没有差异。因此,显著提高剂量而不影响毒性是有可能的。

[0208] 因此,虽然已描述了本发明的优选具体实施方式,但本领域的技术人员将认识到,在不背离本发明的精神的情况下,可以采用其他具体实施方式,本发明的精神包括在本发明真正范围内的所有进一步修改和变化。