

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380101737.2

C07D487/22

C07D519/00

A61K 31/409

A61P 31/00

A61P 35/00

A61K 49/00

/(C07D487/22, 257 : 00,

[11] 公开号 CN 1714091A

[43] 公开日 2005 年 12 月 28 日

[22] 申请日 2003. 10. 21

[21] 申请号 200380101737. 2

[30] 优先权

[32] 2002. 10. 21 [33] IT [31] FI2002A000200

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011642 2003. 10. 21

[87] 国际公布 WO2004/035590 英 2004. 4. 29

[85] 进入国家阶段日期 2005. 4. 20

[71] 申请人 L. 莫尔特尼及阿利蒂兄弟联合股份公
司

地址 意大利斯坎迪奇

[72] 发明人 加布里奥·龙库奇 多娜塔·代
弗兰切斯卡·琼蒂尼 贾科莫·基蒂
达尼埃莱·尼斯特里 莉娅·凡泰蒂
瓦伦丁娜·帕斯凯塔
安纳利萨·科基

[74] 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理有限
责任公司

代理人 付晓青

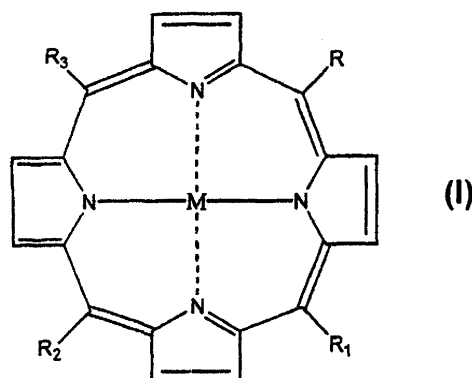
209 : 00, 209 : 00, 209 : 00, 209 : 00)

权利要求书 12 页 说明书 45 页

[54] 发明名称 中位取代卟啉

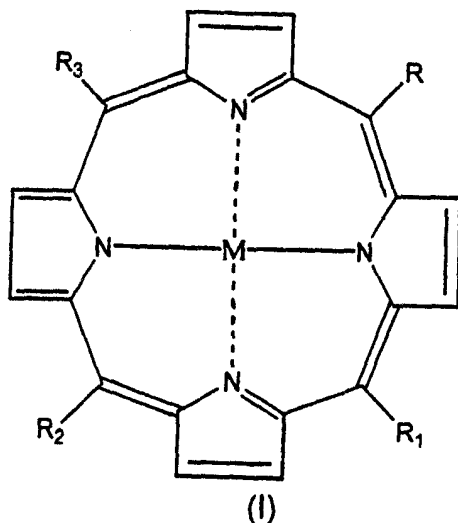
[57] 摘要

本发明公开了通式(I)所示的中位取代卟啉, 适合用于光敏剂, 特别是光力学治疗中的光敏剂。

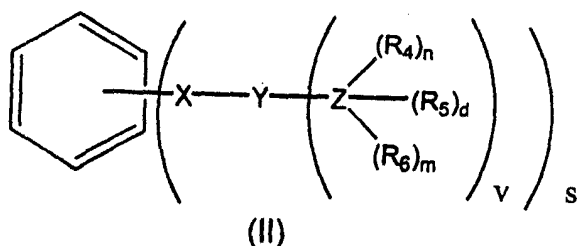


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、通式 (I) 所示化合物:



其中, R 是下述通式 (II) 所示基团:



其中, X 选自由 O、S、CH₂、COO、CH₂CO、O(CH₂)₂O、O(CH₂)₃O 和 N 组成的组;

Z 选自 N 和 CH₂N;

Y 选自可能被取代的具有 1~10 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的脂族基团、和苯基, 或者 Y 与 Z 形成一个可能被取代的饱和或不饱和杂环, 含有选自由 N、O 和 S 组成的组的两个杂原子;

R₄ 和 R₅, 彼此相同或不同, 选自 H 和具有 1~3 个碳原子的烷基, 或者它们与基团 Z 形成一个可能被取代的饱和或不饱和杂环, 含有选自由 N、O 和 S 组成的组的两个杂原子;

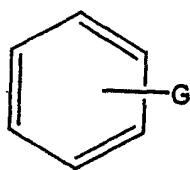
R₆ 选自 H 和具有 1~5 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的

脂族基团,可能被具有含 1~5 个碳原子烷基链的烷基胺或烷基铵基团取代,或者形成一个饱和杂环,含有选自由 O 和 N 的两个杂原子;

d、m、和 n,彼此相同或不同,选自 0 和 1;

v 和 s,彼此相同或不同,是包括 1~3 之间的整数;

R_1 选自 H 和通式 (III) 所示基团:



(III)

其中, G 选自 H 和 $P-(CH_2)_I-(W)_f-J$, 其中

P 选自由 O、 CH_2 、 CO_2 、 $NHCONH$ 和 $CONH$ 组成的组;

I 是包括 0~5 之间的整数;

W 选自由 O、 CO_2 、 $CONH$ 和 $NHCONH$ 组成的组;

f 选自由 0 和 1;

J 是 H 或烷基 $(CH_2)_q-CH_3$, 其中 q 是包括 0~20 之间的整数;

R_2 和 R_3 ,彼此相同或不同,选自 R 和 R_1 , 其中 R 和 R_1 定义如上所述;

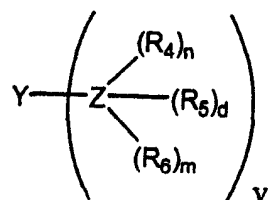
M 选自 2H 和一种选自由 Zn、Mg、Pt、Pd、 $Si(OR_7)_2$ 、 $Ge(OR_7)_2$ 和 $AlOR_7$ 组成的组的金属, 其中 R_7 选自 H 和 C1~C15 烷基, 和其药物可接受的盐。

2、权利要求 1 所述通式 (I) 所示化合物, 其中, 所述基团 R 含有至少一个带有叔氮或季氮的取代基。

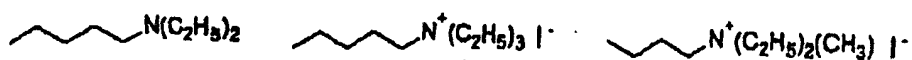
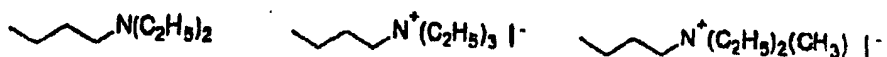
3、权利要求 1 所述通式 (I) 所示化合物, 其中, 所述可能被取代的饱和或不饱和杂环, 选自由吗啉、哌啶、吡啶、嘧啶、哌嗪、吡

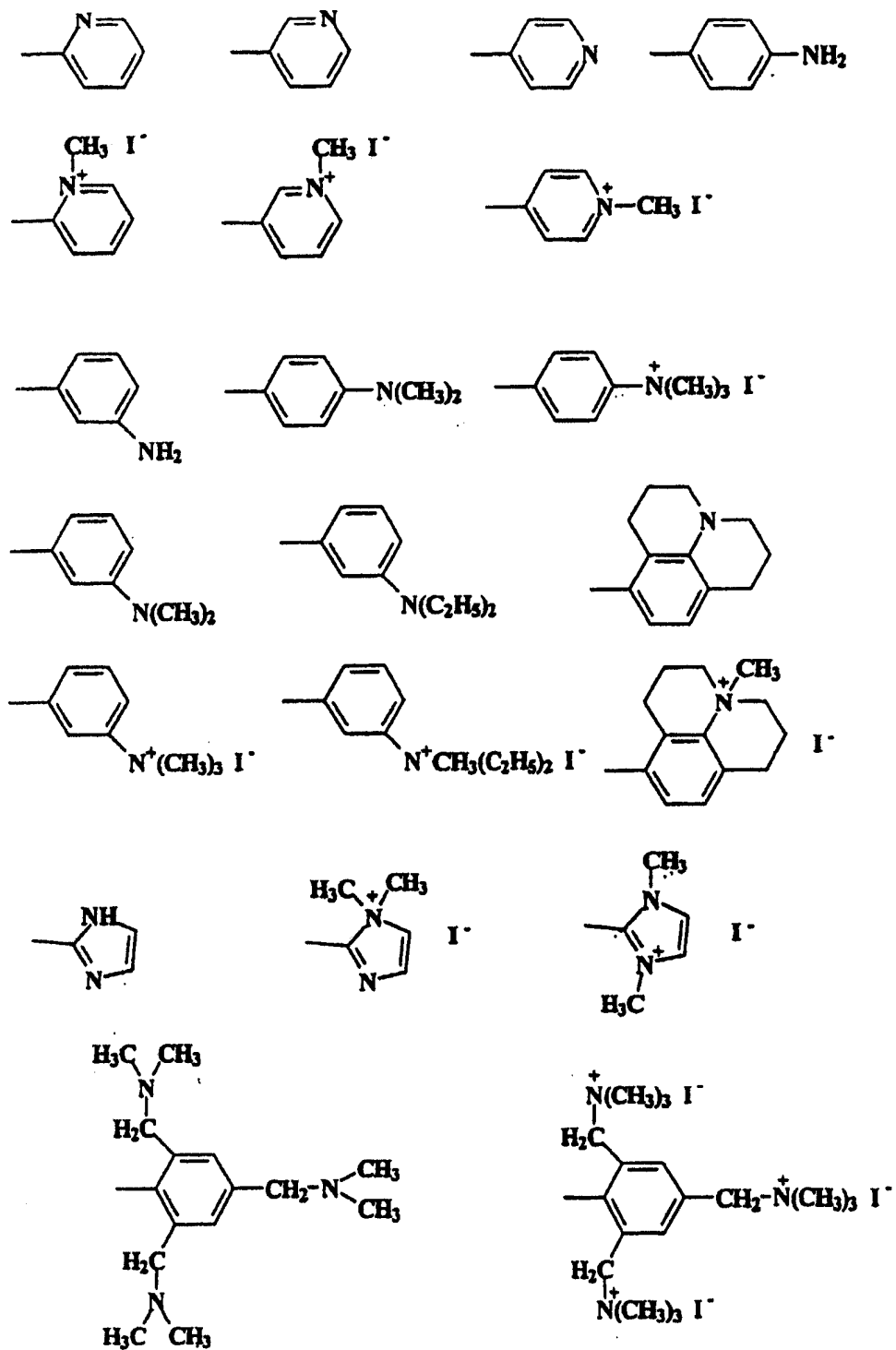
咯烷、吡咯啉、咪唑、苯胺和久洛尼定（2,3,6,7-四氢-1H,5H-pirido [3,2,1-j]喹啉）。

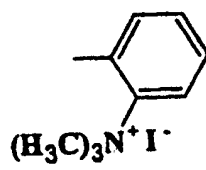
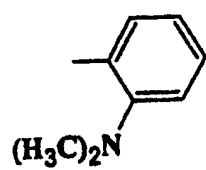
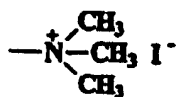
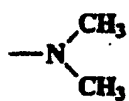
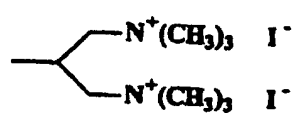
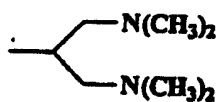
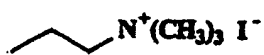
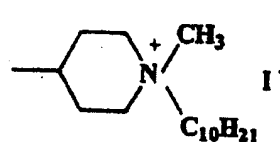
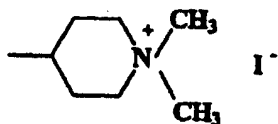
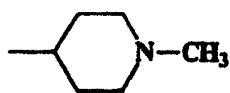
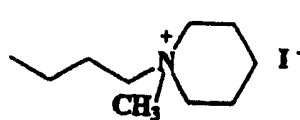
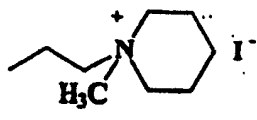
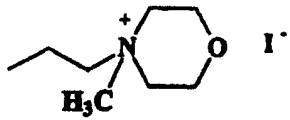
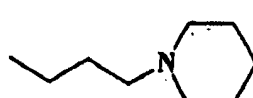
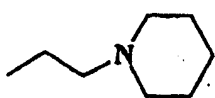
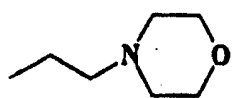
4、权利要求1所述通式（I）所示化合物，其中，所述基团



选自由下述基团组成的组：







5、权利要求1所述通式(I)所示化合物,选自由下述化合物组成的组中:

三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)-苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)-苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉合锌(II)、

5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉合锌(II)、

5,10,15-三-[4-(N-甲基哌啶-4-基)氧]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-[4-(N,N-二甲基哌啶-4-基)氧]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-[3-(2-甲基吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-[4-[4-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-[4-[4-(N,N,N-三甲基铵)苯氧基]苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-{4-[3-(N,N-二甲基氨基)苯基]硫代苯基}-20-[(3-十一烷氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-{4-[3-(N,N,N-三甲基铵)苯基]硫代苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]-20-[(3-十一烷氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]-20-[(3-十一烷氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-{4-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-{4-[4-(N,N,N-三甲基铵)丁氧基]苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉、

5-{4-{2,4,6-三-[(二甲基氨基)甲基]苯氧基}-10,15,20-三-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5-{4-{2,4,6-三-[(三甲基铵)甲基]苯氧基}-10,15,20-三-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5-{3-[2-(二甲基氨基)]-1-{[(二甲基氨基)甲基]乙氧基}苯基}-10,15,20-三-[(3-癸氧基)苯基]卟啉、

二碘化 5-{3-[2-(三甲基铵)]-1-{[(三甲基铵)甲基]乙氧基}苯基}-10,15,20-三-[(3-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-{4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-{4-[3-(三甲基铵)丙氧基]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-{[4-(2-三甲基铵)乙氧基]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

三碘化 5,10,15-三-{{[4-(N,N,N-三甲基铵)苯氧基]羰基}苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

二碘化 5-{4-{{2-(三甲基铵)-1-[(三甲基铵)甲基]乙氧基}羰基}苯基}-10,15,20-三-[(3-癸氧基)苯基]卟啉、

二碘化 5,15-二-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]卟啉、

5,15-二-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉、

二碘化 5,15-二-[4-(2-N-甲基哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉、

5,15-二-[4-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]-10,20-二-[(3-癸氧基)苯基]卟啉、

二碘化 5,15-二-[4-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]-10,20-二-[(3-癸氧基)苯基]卟啉、

5,15-二-4-{[2-(N,N-二甲基氨基)乙硫基]苯基}卟啉、

二碘化 5,15-二-{4-[2-(N,N,N-三甲基铵)乙硫基]苯基}卟啉、

二碘化 5,15-二-{4-{2-[3-(三甲基铵)苯氧基]乙氧基}苯基}卟啉、

二碘化 5,15-二-{4-{2-[3-(N,N,N-三甲基铵)苯基]-2-氧代乙基}-10,20-二-[(3-癸氧基)苯基]卟啉、

二碘化 5,15-二-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]卟啉合锌(II)、

5,15-二-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]卟啉合锌(II)、
二碘化 5,15-二-[4-(4-N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]卟啉合锌(II)、
5,15-二-[4-(4-氨基苯氧基)苯基]卟啉、
5,15-二-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯氧基)苯基]卟啉、
二碘化 5,15-二-[3-(4-N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]卟啉、
5,15-二-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)硫代苯基]卟啉、
二碘化 5,15-二-[3-(4-N,N,N-三甲基铵硫代苯氧基)苯基]卟啉、
5,15-二-4-[3-(N,N-二甲基氨基苯氧基)苯基]-10,20-二-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、
二碘化 5,15-二-4-[3-(N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]-10,20-二-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、
5,10,15-三-{4-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉合锌 (II)、
三碘化 5,10,15-三-{4-[4-(N,N,N-三甲基铵)丁氧基]苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉合锌 (II)、
5,15-二-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)、和
二碘化 5,15-二-[4-(2-N-甲基哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)。

6、权利要求 1-5 定义所述通式 (I) 所示化合物与选自由氨基酸、多肽、蛋白质和多糖组成的组的大分子的共轭物。

7、用于制备权利要求 1-5 定义所述通式 (I) 所示化合物的方法，其中，所述化合物中 $R=R_2=R_3$ ，所述方法选自由下述方法组成的组：

- 采用带有氨基的合适试剂进行预先官能化,接着统计合成卟啉环,可能的对铵基中氨基进行改性,和如果金属络合物是需要的,可能的与金属阳离子进行络合;

- 统计合成形成卟啉,接着采用存在的氨基或铵基对卟啉进行官能化、和可能的与金属阳离子进行络合; 和

- 通过合适二吡咯甲烷衍生物合成卟啉环,接着采用存在的氨基或铵基对卟啉进行官能化,和可能的与金属阳离子进行络合。

8、用于制备权利要求 1-5 定义所述通式 (I) 所示化合物的方法,其中所述化合物中 $R=R_2$ 且 $R_1=R_3$, 所述方法包括通过二吡咯甲烷合成卟啉环,接着脂族或芳族氨基或铵基对卟啉进行官能化,和如果金属络合物是需要的,可能的与金属阳离子进行络合。

9、在制备权利要求 1-5 定义所述通式 (I) 所示化合物中的中间体化合物,它选自由下述化合物的组:

5,10,15-三-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,10,15-三-[4-(2-甲基磺酰乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉、

5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉、

5,15-二-[3-(3-甲基磺酰丙氧基)苯基]卟啉

5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)、

5,15-二-[3-(3-甲基磺酰丙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)、

5,15-二-[[3-(3-(4-甲基苯基)磺酰)氧]丙氧基苯基]卟啉合锌 (II)、

5,15-二-[3-(3-溴丙基)苯基]卟啉合锌 (II)、和

5,15-二-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]卟啉。

10、药物组合物包括作为活性要素的、至少一种权利要求 1~5 定义所述通式 (I) 所示化合物，或权利要求 6 所述共轭物，或它们的混合物，可能地结合有药物可接受赋形剂和/或稀释剂。

11、权利要求 1~5 定义所述通式 (I) 所示化合物、或权利要求 6 所述其共轭物，在制备用于光力学治疗药物组合物的用途。

12、权利要求 11 所述通式 (I) 所示化合物或其共轭物，在制备用于治疗细菌、病毒或微生物感染的药物组合物的用途。

13、权利要求 11 所述通式 (I) 所示化合物或其共轭物，在制备用于治疗其特征为细胞过度增生疾病的药物组合物的用途。

14、权利要求 13 所述通式 (I) 所示化合物的用途，其中，所述疾病特征在于细胞过度增生的疾病是选自由牛皮癣、内膜增生、良性前列腺增生和动脉粥样化组成的组。

15、诊断试剂包括作为活性要素的、权利要求 1~5 定义所述通式 (I) 所示化合物，或权利要求 6 所述其共轭物，可能地与药物可接受载体的结合。

16、杀菌剂包括作为活性要素的、权利要求 1~5 定义所述通式 (I) 所示化合物，或权利要求 6 所述其共轭物，可能地与药物可接受载体的结合。

17、权利要求 1~5 定义所述通式 (I) 所示化合物、或权利要求 6 所述其共轭物，在血液和血液衍生物杀菌的用途。

18、权利要求 1~5 定义所述通式 (I) 所示化合物、或权利要求 6

所述其共轭物，在制备用于伤口消毒的药物组合物的用途。

19、治疗病毒、真菌和细菌起因的感染疾病的方法，该疾病特征为细胞过度增生的疾病和皮肤病，包括对需要这类治疗的病人给药有效量的至少一种权利要求 1 定义所述通式 (I) 所示化合物或权利要求 6 所述其共轭物，和采用适当波长的光线照射病理侵袭的组织。

20、权利要求 19 所述方法，其中，当要求对感染的深度根深肿瘤进行治疗时，所述侵袭组织是被可见红色光辐射所照射，但是，当治疗牛皮癣、光化性角化症、基底细胞癌和其它的皮肤和粘膜的癌症和癌症前期损害时，它们是被蓝色可见光辐射或白色光辐射所照射。

21、局部化病理侵袭区域的方法，包括对病人给药有效量至少一种权利要求 1 定义所述通式 (I) 所示化合物或权利要求 6 所述其共轭物、和采用适当波长光线照射所述病理侵袭区域。

中位取代卟啉

发明领域

本发明涉及下文所述通式 (I) 的中位 (meso-) 取代卟啉、与它们的制备相关的方法以及作为治疗、诊断和光杀菌应用的光敏剂的用途。

现有技术

众所周知，四吡咯大环化合物诸如卟啉或其它光敏剂，能够优选地停留在新塑料组织上，而且一旦被可见光辐射而光活化，它们就能够产生氧的过度活性衍生物诸如原子团和单态氧。由于它们非常高的固有活性，这些物种能够引发对细胞和组织不可逆的氧化性细胞中毒作用，从而在光敏剂停留在目标上和辐射之后是高度细胞中毒的。

由于卟啉的性质，它们在所谓“光力学治疗”（下文称作 PDT）中用作治疗肿瘤的光敏剂。

典型的 PDT 草案是基于光敏剂适当剂量的给药，接着通过使用适当波长光线对肿瘤停留于该处的组织进行辐射，从而通过所谓光力学作用优选或选择性除去肿瘤块。

由于在肿瘤组织中的选择性停留，所以这些光敏剂不仅可用于治疗目的，而且还可作为诊断试剂，这是由于它们高的荧光量子产率可允许肿瘤损害的直接可视化。

除了用于肿瘤细胞的光灭活之外，已经表明这些光敏剂还可用于肿瘤前期病理的治疗和诊断，并可用于多种过度增生疾病如牛皮癣、光化性角化症、动脉粥样化、动脉内膜增生和前列腺增生以及用于微生物的光灭活，因而可用于治疗细菌和微生物（micotic）感染。

虽然在 PDT 中卟啉的早期使用已经给出了鼓舞人心的结果，但是，

由于它们明显有限的效率和对于真核细胞和/或微生物的差选择性、和由于在皮肤中延长的持久性，这经常可以引起广义光敏性的现象（Jori G., J. Photochem. Photobiol., B: Biol., Vol. 36, pp. 87-93, 1996），所以，迄今为止制得的这类化合物仍需要进一步改进。

因此，很显然，开发适于在 PDT 中用作治疗试剂和用作诊断试剂且不表现出以上所述局限性的新型卟啉化合物，是非常重要的。

带有阳离子基团的卟啉衍生物先前业已有描述（Merchat et al. J. Photochem. Photobiol. 32, 153-157, 1996; Merchat et al. J. Photochem. Photobiol. 35, 149-157, 1996），并对它们在细菌光灭活方面的光力学性质进行了评价。这些化合物在中位带有三甲基苯胺离子基团或季胺吡啶离子基团，因此它们具有亲水性。

其它光敏剂比如具有亲水和/或两亲性质的酞菁染料是已知的；例如，国际申请 WO01/96343 和 WO02/090361、和美国专利 US5,965,598（都是以本申请人名义申请的），公开了多种均匀取代的亲水酞菁染料以及在大环化合物上带有阳离子或可质子化基团的非中心对称的酞菁染料。

发明概述

本申请人现在已经发现一系列较已知化合物具有特别有利性质的新型光敏剂。

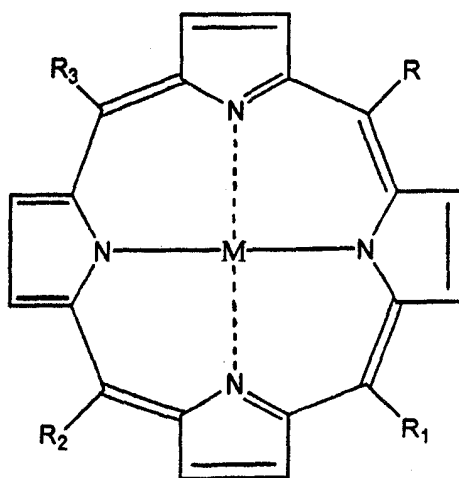
这些新型化合物对于治疗应用具有最佳的物理-化学特征特别是它们在可见光谱区域的吸收、高摩尔消光系数、单态氧产生的高量子产率，它是由真核细胞和原核细胞的光灭活来表示的。

本发明所述光敏剂能够通过使用多种不同的光源和波长产生单态氧。特别地，当要求对感染的深度根深肿瘤进行治疗时，它们被可见红色光辐射所活化，而且，当采用光力学方法治疗更表面损害

如治疗牛皮癣、光化性角化症、基底细胞癌和其它的皮肤和粘膜的癌症和癌症前期损害时更优选时,它们可被蓝色可见光辐射或白色光辐射所活化。特别有利的是,通过作用于活化所用的辐射波长,可以调节这些产物活性。事实上,众所周知,卟啉能够不同程度地吸收可见光谱的红光区域和蓝光区域的光线。当用作上述提及病理学的光力学治疗中光敏剂时,为了准确地限定这些化合物的活性,设计用于这些目的的光源和卟啉的差别吸收的结合,可得到独特的可能性。

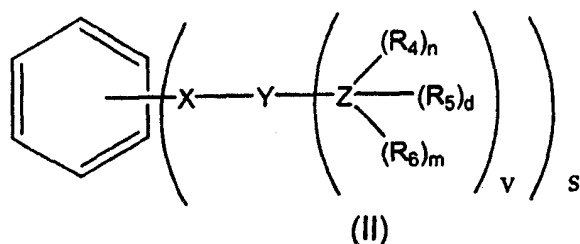
因此,本发明化合物适合用于特征在于细胞过度增生的病理学的光力学治疗并适合用于由病原微生物引起的感染的光力学治疗,而且,由于在光谱可见光区域的不同波长进行灭活之后释放的荧光,它们也可用作体内诊断试剂。最后,这些衍生物可用作体内治疗的杀菌剂如治疗损伤,以及体外治疗如血液或血液衍生物杀菌。

因此,本发明目的是通式 (I) 所示卟啉



(I)

其中, R 是下述通式 (II) 所示基团:



其中, X 选自由 O、S、CH₂、COO、CH₂CO、O(CH₂)₂O、O(CH₂)₃O 和 N 组成的组;

Z 选自 N 和 CH₂N;

Y 选自可能被取代的具有 1~10 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的脂族基团、和苯基, 或者 Y 与 Z 形成一个可能被取代的饱和或不饱和杂环, 含有选自由 N、O 和 S 组成的组的两个杂原子;

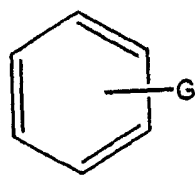
R₄ 和 R₅, 彼此相同或不同, 选自 H 和具有 1~3 个碳原子的烷基, 或者它们与基团 Z 形成一个可能被取代的饱和或不饱和杂环, 含有选自由 N、O 和 S 组成的组的两个杂原子;

R₆ 选自 H 和具有 1~5 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的脂族基团, 可能被具有含有 1~5 个碳原子烷基链的烷基胺或烷基铵基团取代, 或者形成一个饱和杂环, 含有选自由 O 和 N 的两个杂原子;

d、m、和 n, 彼此相同或不同, 选自 0 和 1;

v 和 s, 彼此相同或不同, 是包括 1~3 之间的整数;

R₁ 选自 H 和通式 (III) 所示基团:



(III)

其中, G 选自 H 和 P-(CH₂)_l-(W)_f-J, 其中

P 选自由 O、CH₂、CO₂、NHCONH 和 CONH 组成的组；

I 是包括 0~5 之间的整数；

W 选自由 O、CO₂、CONH 和 NHCONH 组成的组；

f 选自由 0 和 1；

J 是 H 或烷基(CH₂)_q-CH₃，其中 q 是包括 0~20 之间的整数；

R₂ 和 R₃，彼此相同或不同，选自 R 和 R₁，其中 R 和 R₁ 定义如上所述；

M 选自 2H 和一种选自由 Zn、Mg、Pt、Pd、Si (OR₇)₂、Ge (OR₇)₂ 和 AlOR₇ 组成的组的金属，其中 R₇ 选自 H 和 C1- C15 烷基；

和其药物可接受的盐。

本发明又一个目的是用于制备上述通式 (I) 所示化合物的方法，在这些方法中的新中间体和共轭物，其中通式 (I) 所示化合物是与生物有机载体诸如氨基酸、多肽、蛋白质和多糖进行特定共轭的位点。

本发明通式 (I) 所示化合物、以及相应共轭物，可在肿瘤、癌前期病理学、和其它过度增生疾病的光力学治疗中，用于治疗微生物感染（细菌、真菌和病毒）。

本发明通式 (I) 所示化合物和相应共轭物，也可作为诊断试剂，用于鉴定病理学侵袭区域和用于血液和血液衍生物的光力学杀菌。

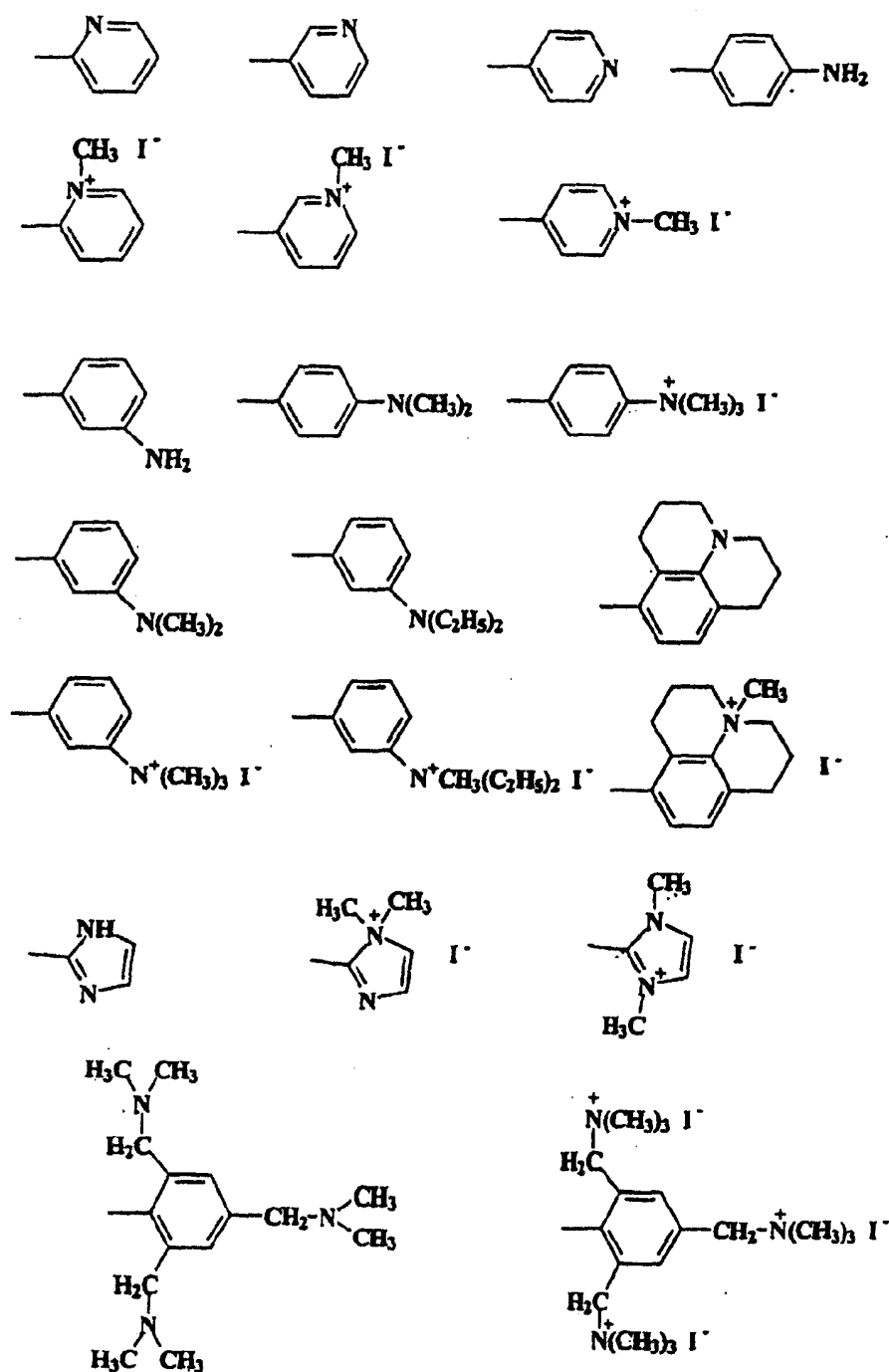
本发明通式 (I) 所示化合物的特征和优点，将在下述描述中对其作详细说明。

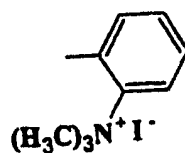
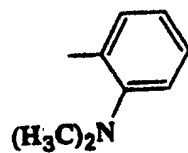
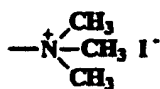
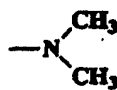
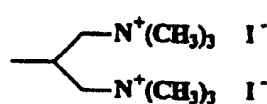
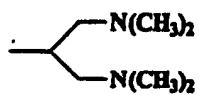
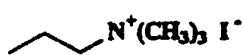
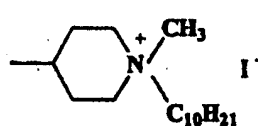
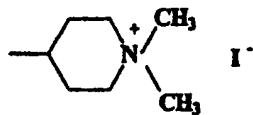
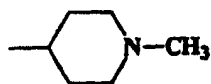
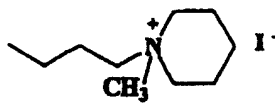
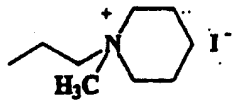
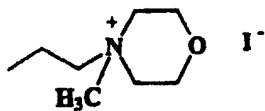
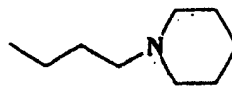
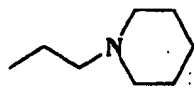
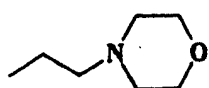
发明详细描述

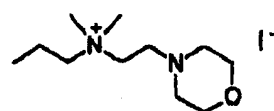
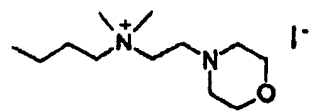
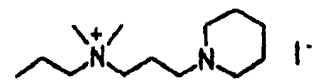
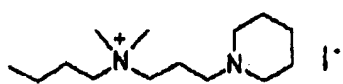
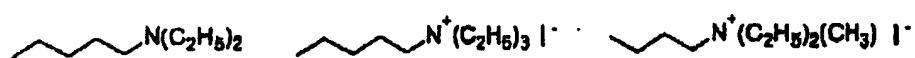
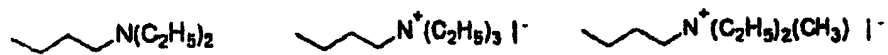
根据本发明“可能被取代的饱和或不饱和杂环”，杂环优选表示，其选自由吗啉、哌啶、吡啶、嘧啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯啉、咪唑、苯胺和久洛尼定（2,3,6,7-四氢-1H,5H pirido [3,2,1-*j*]喹啉）。

按照本发明一种特别实施例，本发明通式 (I) 所示吡啶，在四个中位的两个或三个位置处，具有两个或三个带有氨基或铵取代基，并且在其余中位处具有 H 或带有非极性取代基的基团。

本发明优选化合物是其中基团 R 含有带叔氮或季氮的取代基的化合物；更优选化合物是本发明通式 (I) 所示化合物，其中基团选自由下述基团组成的组中：







带有碱性取代基的本发明通式(I)所示卟啉的药物可接受的盐,包括常规的酸加成盐,通过添加 HCl、H₃PO₄、H₂SO₄、HBr 或通过离子交换制得。

另外,通过羧基官能团或酸基团与卟啉环的反应获得的盐,也落在本发明范围之内。

本发明通式(I)所示化合物表现出有价值的光力学特性,使得它们可用于对细菌、真菌和病毒感染的光力学治疗(PDT)之中,用于多种过度增生疾病、以及用于血液和血液衍生物如血小板和红血球的光杀菌。在这种特定情形中,本发明化合物可以原样或粘结到合适基体上,按照已知技术,被添加到血液或血液衍生物中,之后对其进行照射。而且,它们可用作鉴定病理学侵袭区域的诊断试剂。

本发明产物具有高的摩尔吸收系数,它表示对于有效治疗响应的一个重要要求。

它们可被具有波长约 650 nm 的组织穿过辐射所活化,因而它们适合用于治疗包括皮肤和体内的疾病的 P D T 之中,而且,它们可通过使用非常表面损害的光力学治疗的低组织穿过光线而被活化,特别当应该达到很小的皮肤损伤时,或者,例如,当该组织的荧光发射是优选的如在上述提及病理学光论断方法中。

由本发明化合物光漂白形成的产物是无毒的。这个发现增强了它们作为治疗剂的有效性,这是由于在经过使用它们作用之后,这些化合物可被光线所灭活,因而它们在体内不再具有潜在的毒性。

本发明化合物在单态氧产生方面是活性的,或者能允许在差的氧合作用条件下产生出活性的氧物种。

这种需要是特别重要的,这是因为它能允许治疗特定的厌氧性微生物或肿瘤细胞,公知的特征是缺氧环境。

特别地,本发明化合物对于微生物如酵母、真菌和支原体、革兰

氏阳性和革兰氏阴性细菌具有非常高的有效性，并且与哺乳动物空主细胞相比，具有极大的能力特定地停留在微生物之上。

本发明还包括与能够引导到明确目标之上的生物有机载体位置特定共轭的上述通式 (I) 化合物。

按照本发明，载体通常选自具有已知特定结合能力的分子，例如，通常目标目的所用的氨基酸（优选为碱性氨基酸）、多肽（优选由碱性氨基酸组成）、蛋白质和多糖。

结合卟啉/载体，例如，可在相应氨基或羧基之间发生，或者可涉及在卟啉组成部分或载体分子上的其它特定官能团上发生。

根据选用载体自身和其稳定性，为了预先官能化卟啉或载体，可按照已知方法，引入官能团如硫醇、马来酰亚胺衍生物、 α -溴酯和酰胺、重氮离子盐和叠氮衍生物。

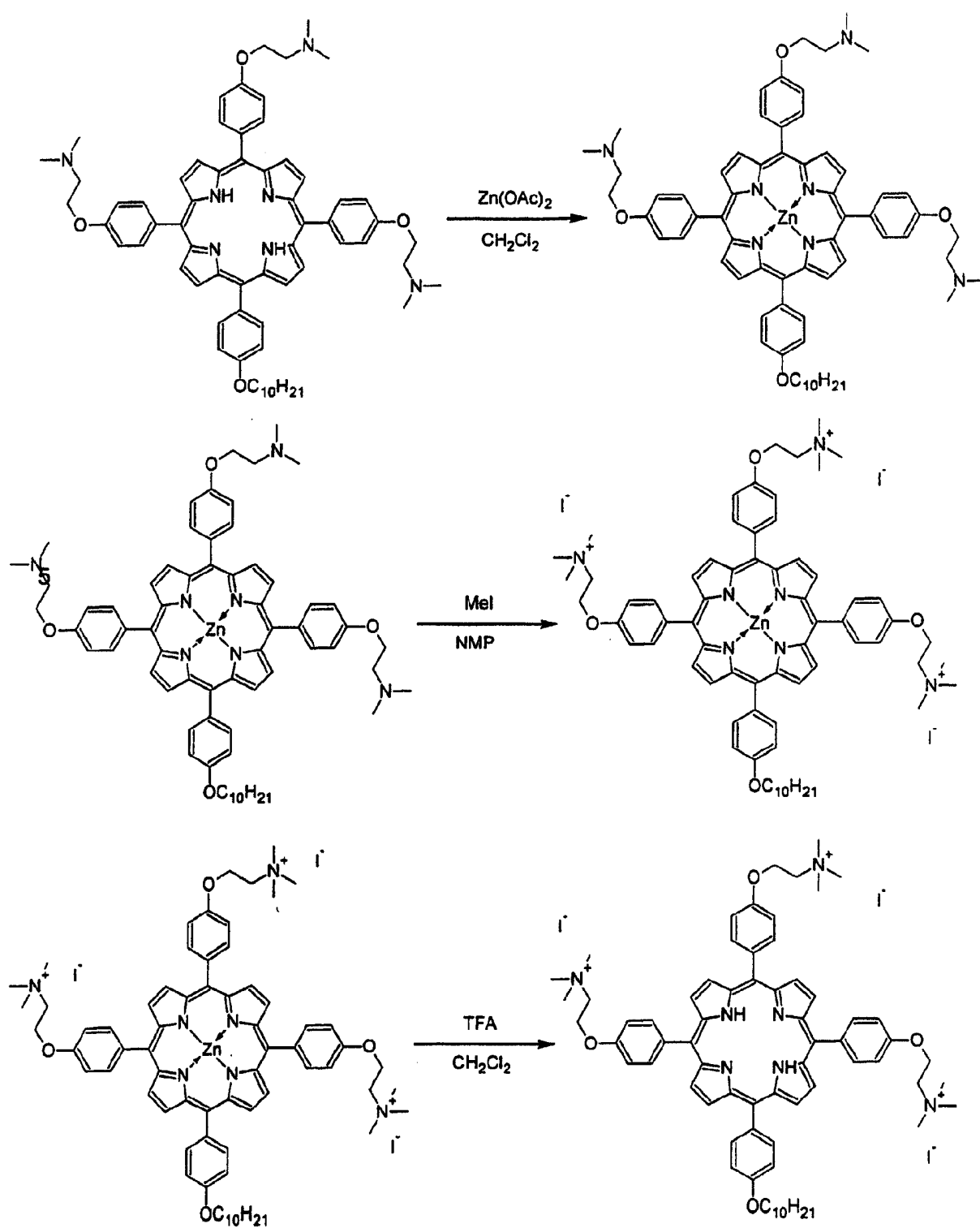
本发明化合物可按照有机化学已知方法，从合适试剂开始而制得。例如，当想得到通式 (I) 所示化合物（其中 $R = R_2 = R_3$ ）时，则它们可按照一种选自由下述方法组成的组中方法而制得：

- 方法 1，包括采用具有氨基的合适试剂进行预先官能化，接着统计合成卟啉环，可能的对铵基中氨基进行改性，和可能的与金属阳离子进行络合（如果金属络合物是需要的）；

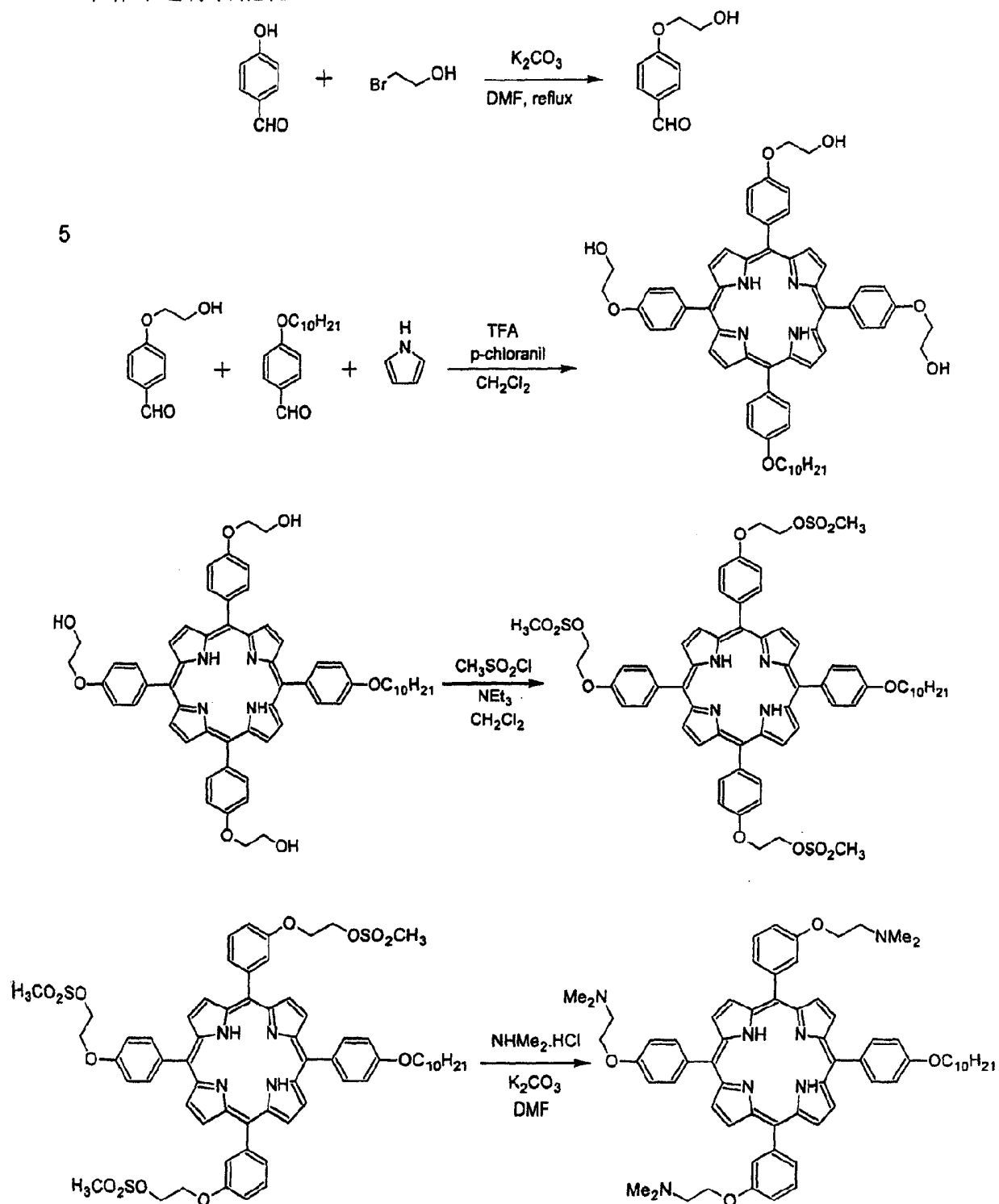
- 方法 2，包括统计合成形成卟啉环，接着采用存在的氨基或铵基对卟啉进行官能化，和可能的与金属阳离子进行络合；和

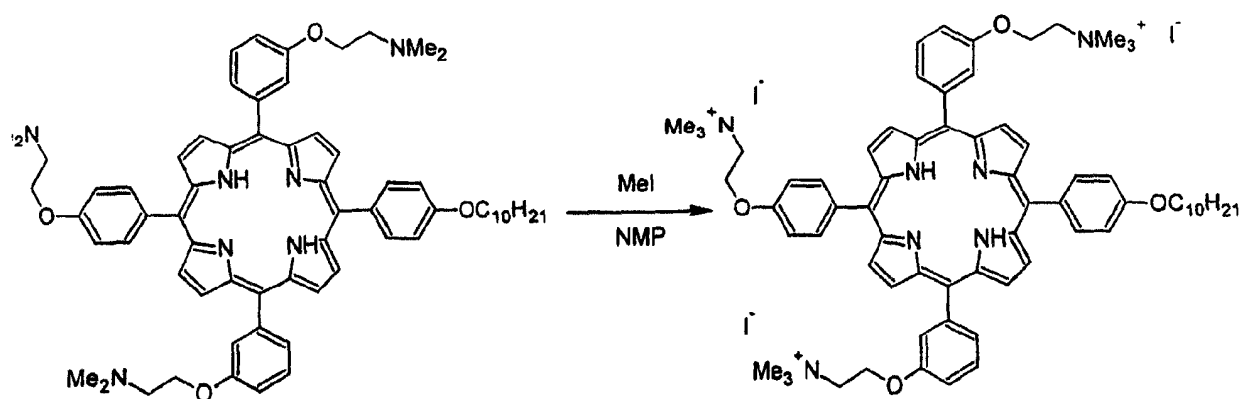
- 方法 3，包括通过合适二吡咯甲烷衍生物合成卟啉环，接着采用存在的氨基或铵基对卟啉进行官能化，和可能的与金属阳离子进行络合。

当想得到通式 (I) 所示化合物（其中 $R = R_2$ 且 $R_1 = R_3$ ）时，则它们例如可按照这样一种方法制得，该方法包括通过二吡咯甲烷合成卟啉环，接着脂族或芳族氨基或铵基对卟啉进行官能化，和可能的与金属阳离子进行络合（如果金属络合物是需要的）。

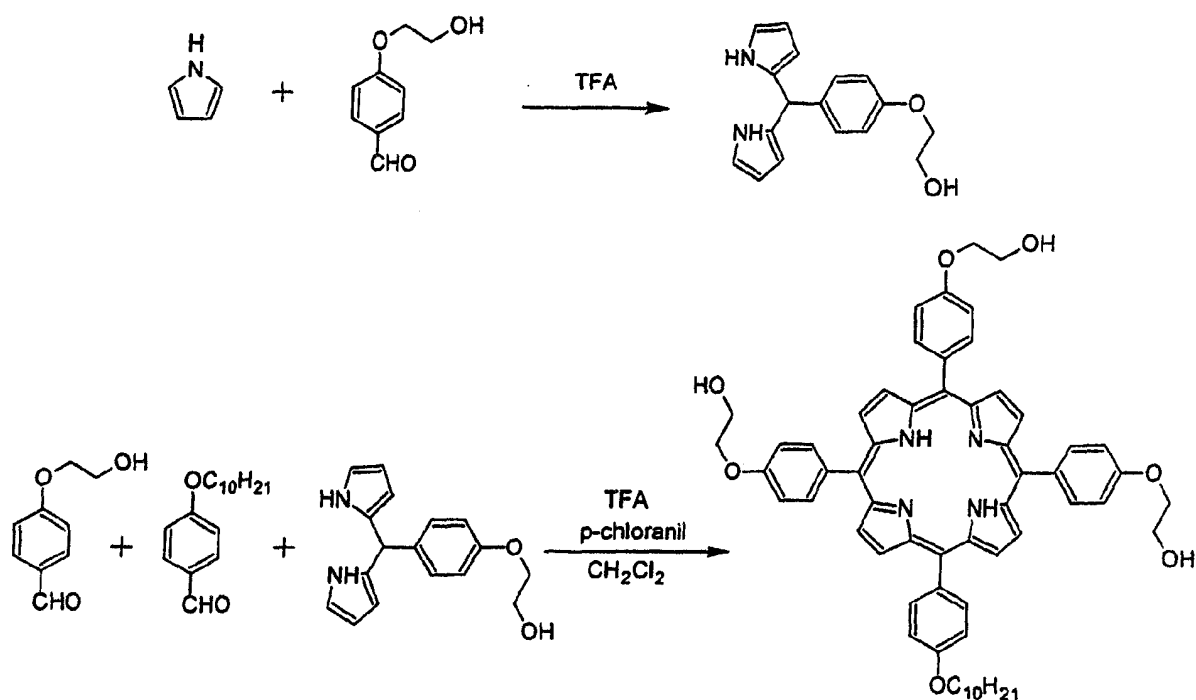


方案 1B: 统计合成形成卟啉环, 接着采用存在的氨基或铵基对卟啉环进行官能化





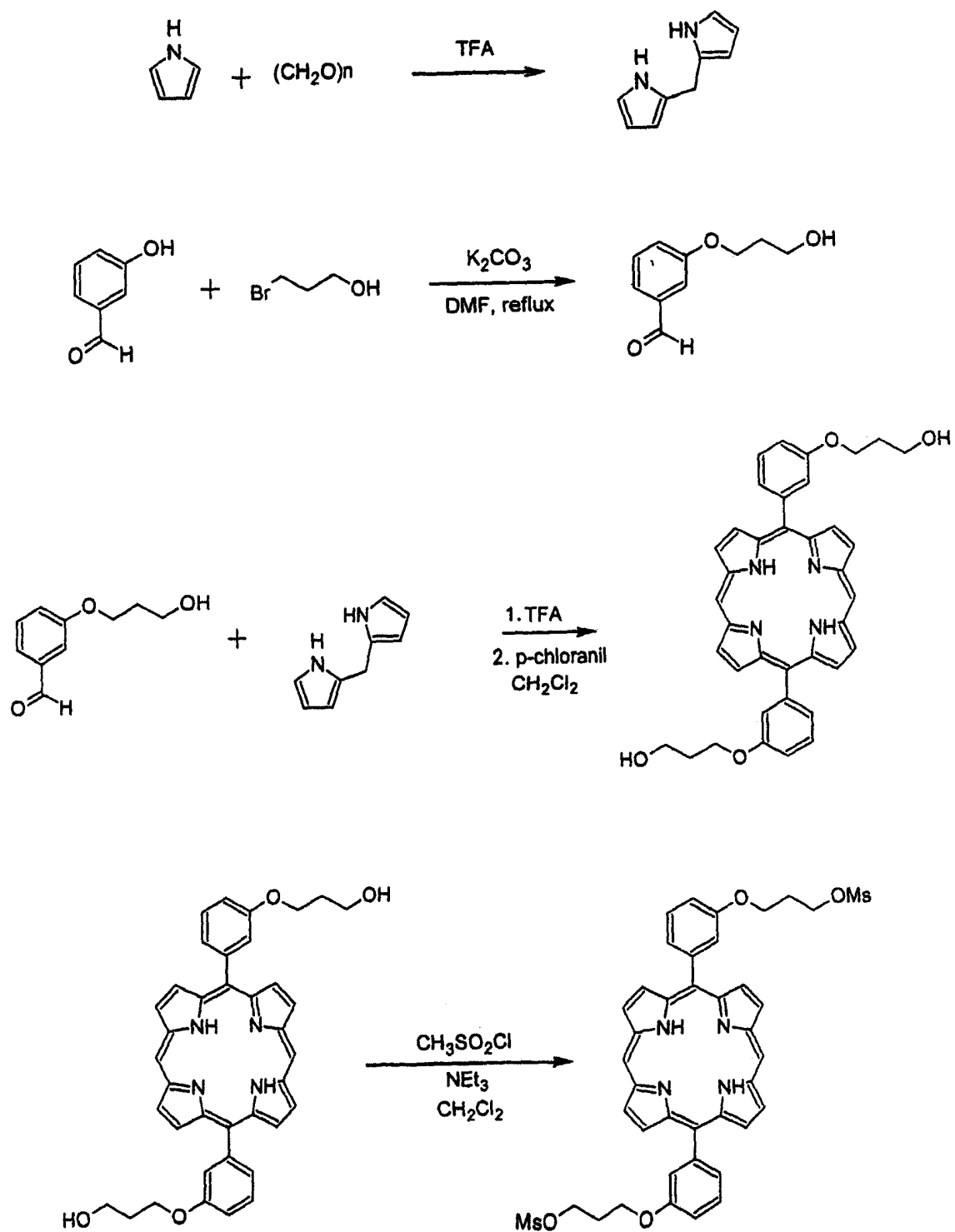
方案 1C: 通过合适二吡咯甲烷衍生物合成卟啉环, 接着采用存在的氨基或铵基对卟啉进行官能化

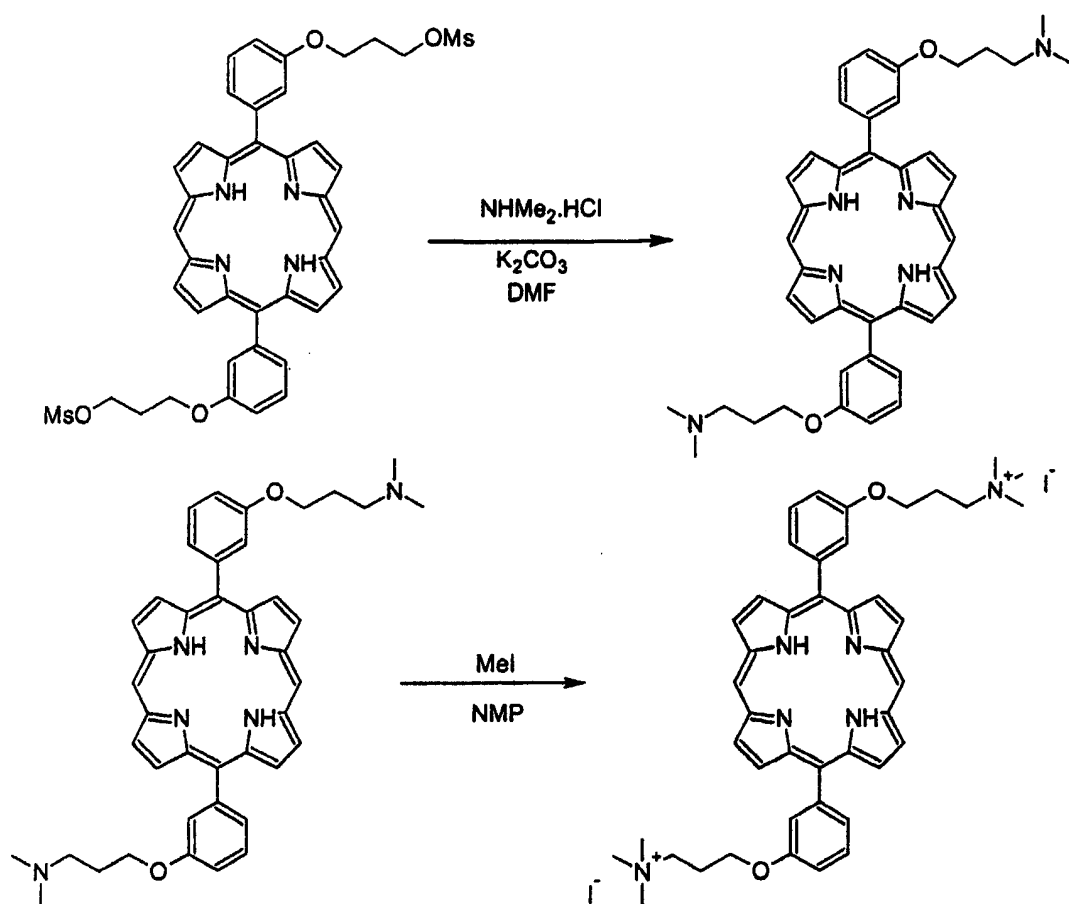


这样制得的卟啉衍生物可对其作进一步处理, 以制得本发明通式 (I) 所示化合物, 例如按照上述方案 1B 所述的最后三个步骤对其进行处理。

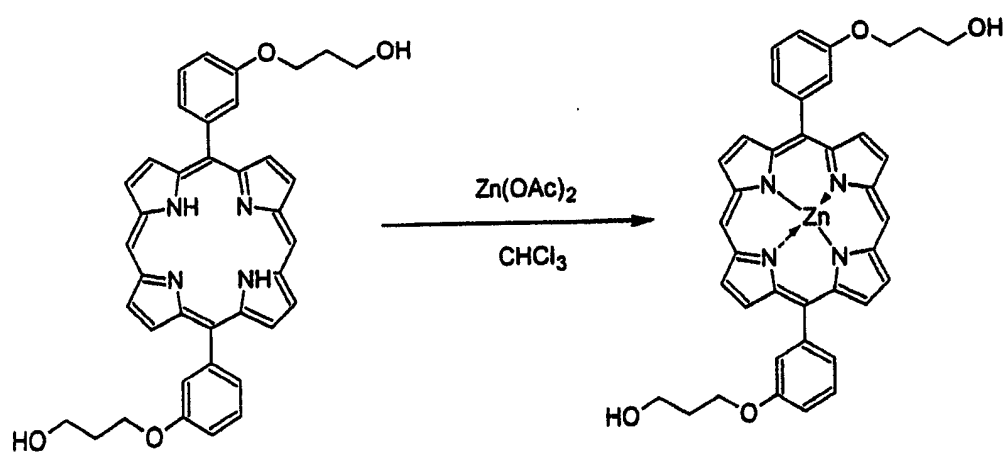
方案 2: 合成化合物, 其中 $R = R_2$ 且 $R_1 = R_3$

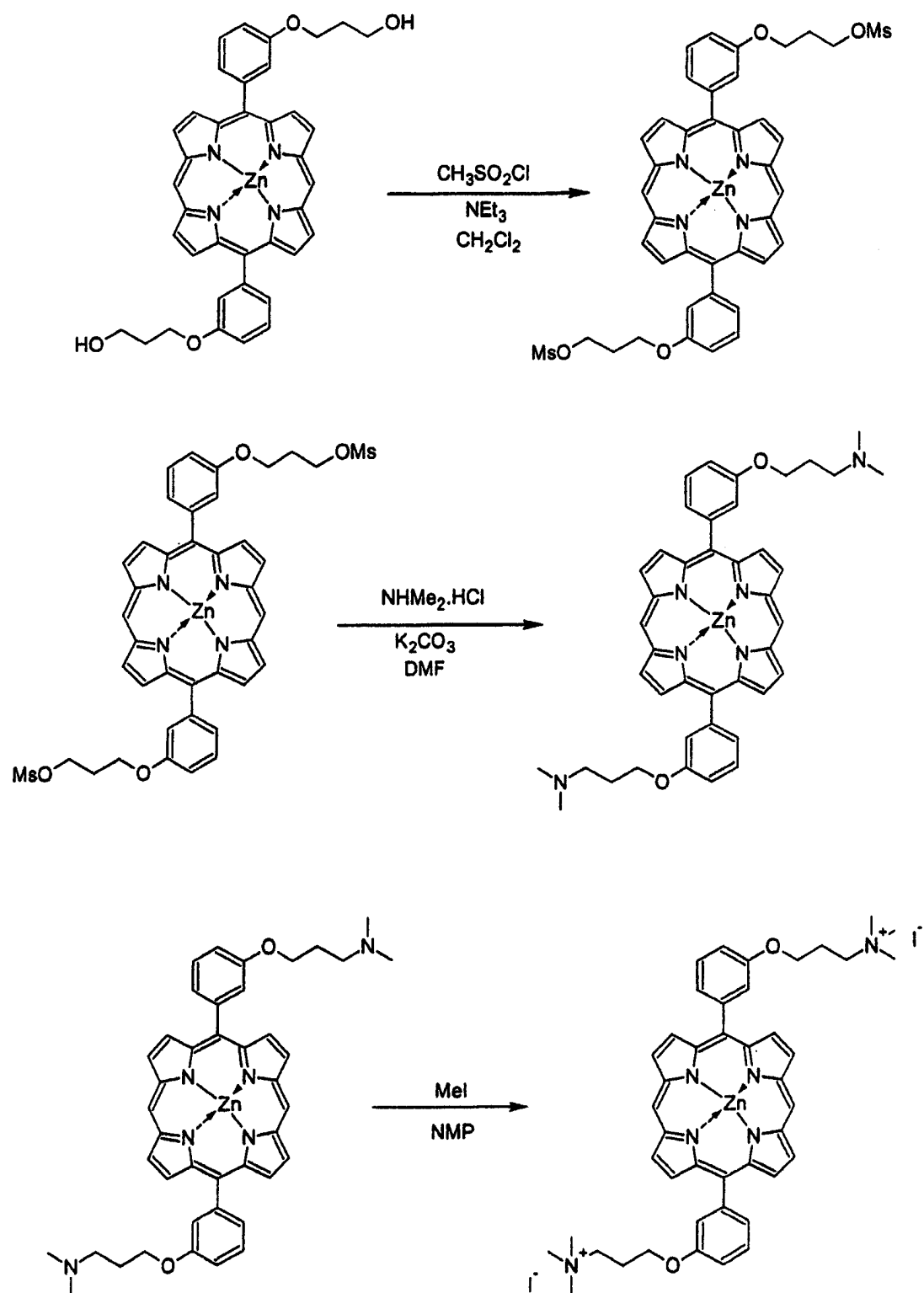
方案 2A: 通过二吡咯甲烷合成卟啉, 接着采用脂族氨基或铵基对卟啉进行官能化



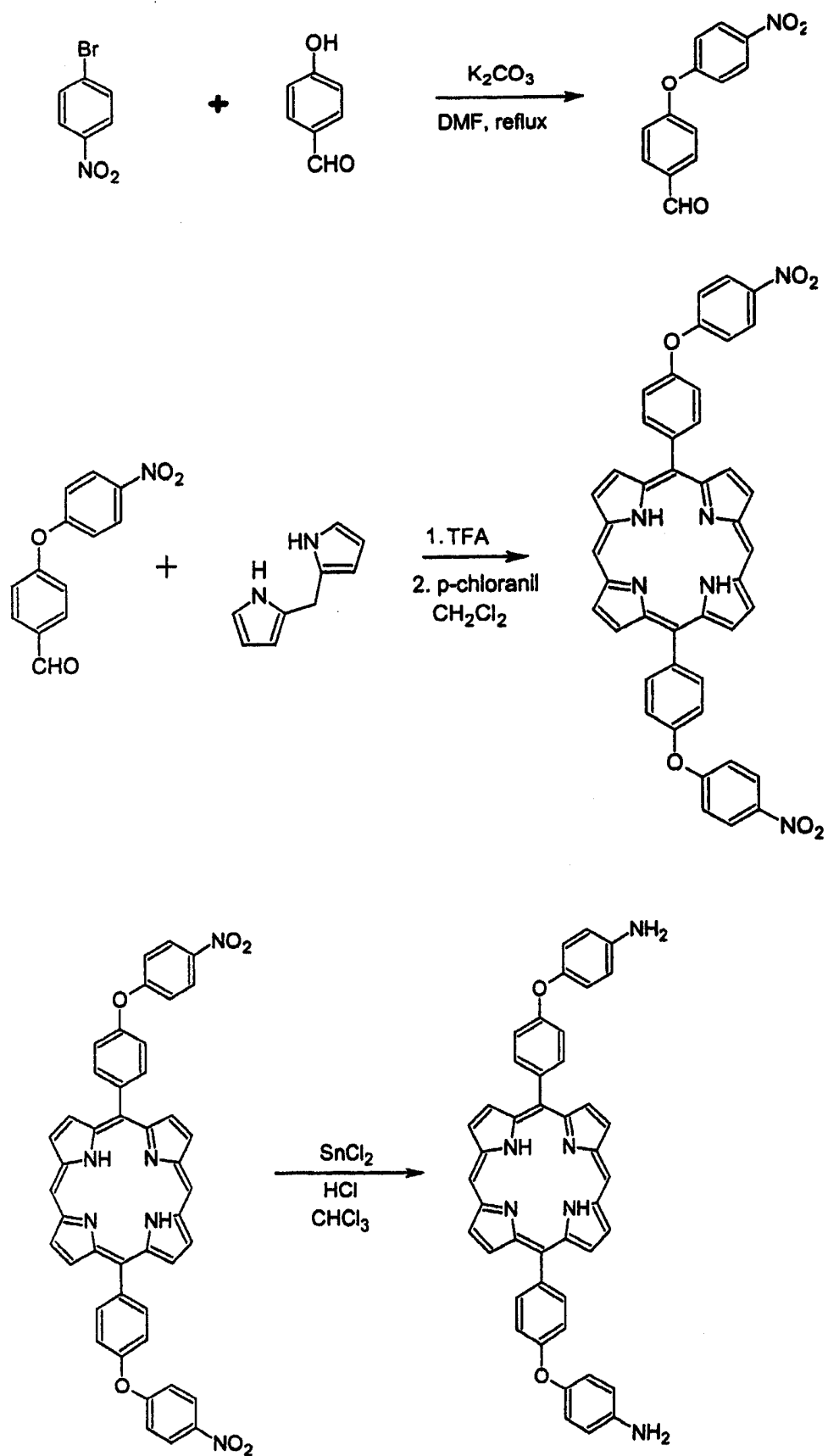


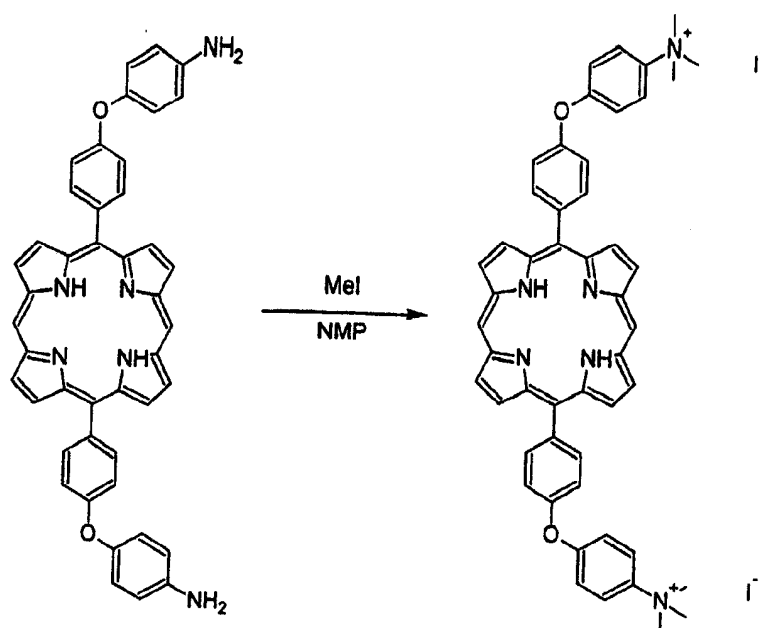
方案 2B：从带有脂族羟基的相应卟啉开始制备带有脂族氨基/铵基的卟啉合锌 (II)





方案 2C: 制备带有芳族氨基/铵基的卟啉





本发明卟啉可按照有机化学公知方法,通过采用合适金属阳离子处理,可被转化为相应的金属络合物。金属阳离子向卟啉环中的引入,可在采用存在的氨基或铵基对卟啉进行官能化之前或之后实现。

所制得的所有碘化季铵卟啉,都可容易地被转化为相应的氯化物或其它生物学目的更可接受的盐。

本发明化合物已按照上述方法制得,采用光谱分析($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、分光光度分析(UV-Vis)、和光谱测定(EI、ESI 或 DCI-MS)分析技术进行鉴定和表征。

下述实施例是用来提供本发明的非限制性举例。

实施例 1

采用预先官能化通过统计合成方法合成三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

步骤 a) 合成 N,N-二甲基-2-甲基磺酰乙胺

向一种 N,N-二甲基乙醇胺(890 mg, 10mmol)和三乙胺(1520 mg, 15 mmol)的无水 CH_2Cl_2 溶液中,于氮气氛围下,温度为 0°C ,添

加甲磺酰氯 (1220 mg, 11 mmol)。混合物在搅拌作用下和 0°C 保持 1 小时, 接着通过蒸发进行浓缩。残余物溶解在 CH_2Cl_2 中, 用 Na_2CO_3 饱和溶液和去离子水洗涤。有机相在 Na_2SO_4 存在下干燥, 通过蒸发除去溶剂。产物不需纯化可按制得原样用于下述步骤 b) 之中 (1330 mg, 收率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO-d^6) 3.51 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.03 (6H, s), 3.00 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.71 (6H, s)

EI-MS: 167.23 Th $[\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}]^+$

步骤 b) 合成 4-(N,N-二甲基氨基乙氧基)苯甲醛

向一种 4-羟基苯甲醛 (500 mg, 4 mmol) 和 K_2CO_3 (662 mg, 4.8 mmol) 的无水 DMF 溶液中, 添加 N, N-二甲基-2-甲基磺酰乙胺 (N,N-2-dimethyl-2-metilsulphonylethylamine) (775 mg, 4.4 mmol)。在磁力搅拌作用下, 反应混合物加热回流 4 小时, 接着倾入水中制得一种悬浮液, 通过过滤从其中分离出固体。粗产物通过在硅胶 (乙酸乙酯) 上的层析进行纯化, 得到 379 mg 纯的标题产物 (收率 49%)。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO-d^6) : 9.86 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.28 (2H, t, 5.5 Hz), 2.97 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.71 (6H, s)

EI-MS: 193.25 Th $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$

步骤 c) 合成 4-癸氧基苯甲醛

向一种 4-羟基苯甲醛 (732 mg, 6 mmol) 的无水 DMF (13 ml) 溶液中, 在氮气氛围下, 添加 K_2CO_3 (1658 mg, 12 mmol), 在 10 分钟之后,

添加碘代癸烷 (1785 mg, 7.2 mmol)。混合物加热回流 3 小时, 接着加入水, 产物采用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤, 采用 Na_2SO_4 干燥。在溶剂蒸发后, 粗产物通过在硅胶 (石油醚/乙酸乙酯 11/1) 上层析进行纯化, 得到 1530 mg (收率 97%) 纯的标题产物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) : 9.84 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.71 (2H, tt, $J = 6.6$ Hz, 6.5 Hz), 1.30 (14H, m), 0.83 (3H, t, 6.5 Hz)。

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d^6) : 191.7, 164.2, 132.2, 130.0, 115.3, 68.4, 31.7, 29.4, 29.4, 29.2, 29.1, 28.9, 25.8, 22.5, 14.3。

EI-MS: 262.3 Th $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2]^+$

步骤 d) 合成 5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-[20-(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种源自步骤 c) 的 4-癸氧基苯甲醛 (505 mg, 2 mmol)、步骤 b) 所述制得的 4-(N,N-二甲基氨基乙氧基)苯甲醛 (1160 mg, 6 mmol) 和吡咯 (537 mg, 8 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 溶液中, 添加三氟乙酸 (570 mg, 6.7 mmol), 混合物在磁力搅拌作用下于室温在氮气氛中保持 20 分钟。然后添加 p-氯醌 (1650 mg, 6.7 mmol), 最终混合物搅拌另外 4 小时。整理: 采用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 和蒸发除去溶剂。粗产物最后通过反相层析在 C18 硅胶 (水/乙腈 3/1) 进行纯化, 得到 245 mg 标题产物 (收率 12%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.85 (8H, m), 8.11 (8H, m), 7.29 (8H, m), 4.40 (6H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.99 (6H, t, $J = 5.6$

Hz), 2.53 (18H, s), 1.97 (2H, tt, $J = 7.2$ Hz), 1.65-1.32 (14H, m), 0.91 (3H, t, $J = 6.6$ Hz); -2.77 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 选择的数据): 163.4, 163.0, 161.8, 135.6, 131.1, 118.0, 112.7, 77.2, 68.3, 66.8, 58.1, 49.1, 44.4, 37.7, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 26.2, 22.6, 14.0。

ESI-MS: m/z 1032.5 Th $[\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_4]^+$ 。

步骤 e) 合成 5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉合锌(II)

向一种源自步骤 d)的 5,10,15-三-4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉 (40 mg, 0.04 mmol)的 CHCl_3 溶液中, 添加 ZnOAc_2 (3.7 mg, 0.02 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 30 分钟, 然后真空过滤, 通过蒸发浓缩液相, 得到 34.7 mg 想要的标题产物 (收率 80%)。

^1H -NMR : (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.92-8.77 (6H, m), 8.81-8.68 (2H, m), 8.23-8.17 (6H, m), 8.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz) 7.90-7.81 (6H, m), 3.66 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.68 (6H, s), 2.01-0.80 (9H, m)。

ESI-MS: 1094.5 Th $[\text{C}_{66}\text{H}_{76}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}]^+$

步骤 f) 合成三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉合锌(II)

向一种源自步骤 e)的 5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)-苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉合锌(II) (20 mg, 0.02 mmol)的干燥

NMP 溶液中, 添加碘甲烷 (0.6 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 8 小时, 然后缓慢地添加二乙醚直到出现沉淀。悬浮液过滤, 固体从 CHCl_3 /二乙醚中重新结晶出来, 得到 22.9 mg 纯的标题产物 (收率 75%)。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.90-8.72 (6H, m), 8.81-8.65 (2H, m), 8.26-8.12 (6H, m), 8.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz) 7.80-7.74 (6H, m), 3.66 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.43 (6H, s), 2.07-0.75 (9H, bm)。

ESI-MS : m/z 379.5 Th $[\text{C}_{69}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}]^{3+}$

步骤 g) 合成三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种源自步骤 f) 的三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉合锌(II) (30 mg, 0.02mmol) 的 CHCl_3 溶液中, 添加 TFA。混合物在室温保持 20 分钟, 然后过滤流过 K_2CO_3 , 通过蒸发除去溶剂, 得到 26.3 mg 的标题产物 (收率 90%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 8.86 (8H, m), 8.49 (8H, m), 7.69 (6H, m), 7.57 (2H, m), 4.91 (6H, m), 4.35 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4.11 (6H, m), 3.46 (27H, s), 2.00 (2H, m), 1.67 (2H, $J = 6$ Hz), 1.56-1.28 (12H, m), 0.92 (3H, t, $J = 6.6$ Hz)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD , 选择的数据): 149.5, 140.3, 134.7, 130.0, 114.4, 112.7, 98.8, 68.4, 65.5, 62.5, 53.8, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.5, 13.2。

ESI-MS : m/z 358.8 Th $[\text{C}_{69}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$ 。

实施例 2

采用对卟啉进行官能化通过统计合成方法合成三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

步骤 a) 合成 4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛

向一种 4-羟基苯甲醛(366 mg, 3 mmol)的无水 DMF (7 ml)溶液中，在氮气氛下，添加 K_2CO_3 (829 mg, 6 mmol)，在 10 分钟之后，添加溴代乙醇 (450 mg, 3.6 mmol)。混合物加热回流 3 小时，接着加入水，产物采用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤，采用 Na_2SO_4 干燥。在溶剂蒸发后，粗产物通过在硅胶（石油醚/乙酸乙酯 2/1）上层析进行纯化；得到 400 mg (收率 80%) 纯的标题产物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d^6): 9.85 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 4.87 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.10 (2H, dt, $J=5.1\text{Hz}$, 4.8 Hz), 3.73 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d^6): 191.7, 164.2, 132.2, 130.0, 115.4, 70.5, 59.8。

步骤 b) 合成 5,10,15-三-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-[20-(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种 4-癸氧基苯甲醛 (190 mg, 0.72 mmol)、4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛(360 mg, 2.17 mmol)和吡咯(241 mg, 3.6 mmol)的无水 CH_2Cl_2 溶液中，添加三氟乙酸(228 mg, 2 mmol)，混合物在磁力搅拌作用下于室温在氮气氛中保持 4 小时。然后添加 p-氯醌(492 mg, 2 mmol)，

最终混合物搅拌另外 15 小时，然后，有机相采用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤，在 Na_2SO_4 上干燥，和蒸发除去溶剂。粗产物最后通过层析在硅胶（THF/石油醚 1/1+1% TEA，至 THF+1% TEA）进行纯化，得到 75 mg 标题产物（收率 10%）。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.87 (8H, m), 8.10 (8H, m), 7.27 (8H, m), 4.37 (6H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.21 (3H, m), 4.15 (8H, m); 1.96 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz), 1.57-1.25 (14H, m), 0.90 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); -2.76 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 选择的数据): 159.0, 158.4, 135.6, 135.1, 131.0, 120.0, 119.6, 112.7, 77.2, 69.4, 68.3, 61.6, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.2, 22.6, 14.1。

ESI-MS: m/z 951.2 Th $[\text{C}_{60}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_7]^+$ 。

步骤 c) 合成 5,10,15-三-[4-(2-甲基磺酰乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种 5,10,15-三-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉（70 mg, 0.073 mmol）的无水 CH_2Cl_2 溶液中，于氮气氛下，温度为 0°C ，添加三乙胺（73 mg, 0.73 mmol）和甲磺酰氯（42 mg, 0.37 mmol）。混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 3 小时，接着采用 NaHCO_3 饱和溶液和水洗涤。有机相采用 Na_2SO_4 干燥，通过蒸发除去溶剂。粗产物通过在硅胶（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50/1）上层析进行纯化，得到 65 mg 标题产物（收率 65%）。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.87 (8H, m), 8.12 (8H, m), 7.29 (8H, m), 4.77 (6H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.54 (6H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 6$

H_z), 3.24 (9H, s), 1.96 (2H, tt, J = 8 Hz), 1.61-1.25 (14H, m), 0.91 (3H, t, J = 7 Hz); -2.77 (2H, s)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 选择的数据): 159.0, 157.8, 140.3, 135.6, 135.6, 134.2, 130.9, 120.2, 119.4, 114.5, 112.8, 77.2, 68.3, 66.2, 66.1, 37.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 26.2, 22.6, 14.1。

ESI-MS: m/z 1185.1 Th [C₆₃H₆₉N₄O₁₃S₃]⁺。

步骤 d) 合成 5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种 5,10,15-三-[4-(2-甲基磺酰乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉 (65 mg, 0.055 mmol) 的无水 DMF (5 ml) 溶液中, 在氮气氛围下, 添加 K₂CO₃ (46 mg, 0.33 mmol), 在 10 分钟之后, 添加二甲胺氢氯化物 (27 mg, 0.055 mmol)。混合物在 80°C 加热 20 小时, 接着加入水, 产物采用 CH₂Cl₂ 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤, 接着采用 Na₂SO₄ 干燥。在蒸发之后, 粗产物通过在硅胶 (THF 至 THF/DMF 4/1) 上层析进行纯化。在层析之后, 产物从 CHCl₃/石油醚 1/1 中重结晶出来, 得到 26 mg (收率 50%) 标题产物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.85 (8H, m), 8.11 (8H, m), 7.29 (8H, m), 4.40 (6H, t, J = 5.6 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.99 (6H, t, J = 5.6 Hz), 2.53 (18H, s), 1.97 (2H, tt, J = 7.2 Hz), 1.65-1.32 (14H, m), 0.91 (3H, t, J = 6.6 Hz); -2.77 (2H, s)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 选择的数据): 163.4, 163.0, 161.8, 135.6, 131.1, 118.0, 112.7, 77.2, 68.3, 66.8, 58.1, 49.1, 44.4, 37.7, 31.9,

29.6, 29.4, 29.3, 26.2, 22.6, 14.0。

UV-VIS (DMF): $\lambda_{\max}$ 651, 555, 518, 430, 408, 264, 245, 235。

ESI-MS : m/z 1032.5 Th $[\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_4]^+$ 。

步骤 e) 合成三碘化 5,10,15-三-[4-(2-N,N,N-三甲基铵)乙氧基苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种 5,10,15-三-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉 (15 mg, 0.015 mmol) 的干燥 NMP (5ml) 溶液中, 添加碘甲烷 (100 mg, 0.6 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 20 小时, 然后缓慢地添加二乙醚直到出现沉淀。悬浮液过滤, 固体从 MeOH/二乙醚中重结晶出来, 得到 20 mg 纯的标题产物 (收率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 8.16 (6H, m), 8.08 (2H, m), 7.45 (6H, m), 7.35 (2H, m), 4.76 (6H, m), 4.25 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.97 (6H, m), 3.32 (27H, s), 1.88 (2H, m), 1.56-1.28 (14H, m), 0.86 (3H, t, $J = 6.3$ Hz); -2.91 (2H, s)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , 选择的数据): 158.0, 136.1, 134.9, 131.9, 120.1, 113.9, 113.7, 68.3, 65.0, 62.55, 53.9, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.2, 22.7, 14.5。

UV-VIS (DMF): $\lambda_{\max}$ 650, 554, 517, 431, 400, 254, 245, 234。

ESI-MS : m/z 358.8 Th $[\text{C}_{69}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$ 。

步骤 b1) 合成 2-[4-(二-1*H*-吡咯-2-基甲基)苯氧基]乙醇

向一种 4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛 (664 mg, 4 mmol) 的吡咯 (12.5

ml, 180 mmol)溶液中, 添加 TFA (114 mg, 1 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 1 小时, 然后添加乙酸乙酯 (200 ml), 溶液采用 NaHCO_3 饱和溶液洗涤, 然后采用 Na_2SO_4 干燥有机相。在蒸发之后, 粗产物通过层析 (石油醚/乙酸乙酯 1/1) 进行纯化。得到 811 mg (收率 72%) 的标题产物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.94 (2H, bs), 7.13 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.69 (2H, m), 6.15 (2H, m), 5.91 (2H, m), 5.91 (1H, s), 4.07 (2H, dt, $J = 9.4, 5$ Hz), 3.95 (2H, dt, $J = 9, 7.5$ Hz)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 157.6, 134.7, 132.7, 129.5, 117.1, 114.6, 108.4, 107.0, 69.1, 61.4, 43.1。

步骤 c1) 合成 5,10,15-三-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

向一种 2-[4-(二-1*H*-吡咯-2-基甲基)苯氧基]乙醇(620 mg, 2.2 mmol)、4-癸氧基苯甲醛 (262 mg, 1 mmol) 和 4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛(166 mg, 1.4 mmol)的无水 CH_2Cl_2 溶液中, 添加三氟乙酸(114 mg, 1 mmol), 混合物在磁力搅拌作用下于室温在氮气氛中保持 4 小时。然后添加 *p*-氯醌(492 mg, 2 mmol), 最终混合物搅拌另外 15 小时, 然后, 有机相采用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤、在 Na_2SO_4 上干燥, 和蒸发除去溶剂。粗产物最后通过在硅胶 (THF/石油醚 1/1+1% TEA, 至 THF+1% TEA) 上层析进行纯化, 得到 35 mg 标题产物 (收率 3.7%)。

按照实施例 1 或 2 所述方法, 制备出下述卟啉:

实施例 3

5,10,15-三-[4-(N-甲基哌啶-4-基)氧]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]

卟啉

ESI-MS: m/z 1110.5 Th $[\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_4]^+$

实施例 4

三碘化 5,10,15-三-[4-(N,N-二甲基哌啶-4-基)氧]苯基}-20-[(4-

癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 385.2 Th $[\text{C}_{75}\text{H}_{92}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$

实施例 5

5,10,15-三-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 1158.8 Th $[\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_7]^+$

实施例 6

三碘化 5,10,15-三-[3-(2-甲基吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-20-[(4-癸

氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 400.9 Th $[\text{C}_{75}\text{H}_{92}\text{N}_7\text{O}_7]^{3+}$

实施例 7

5,10,15-三-[4-[4-(N,N-二甲基氨基)苯氧基]苯基]-20-[(4-癸氧基)

苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 1176.6 Th $[\text{C}_{78}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_4]^+$

实施例 8

三碘化 5,10,15-三-[4-[4-(N,N,N-三甲基铵)苯氧基]苯基]-20-[(4-

癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 406.8 Th $[\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$

实施例 9

5,10,15-三-{4-[3-(N,N-二甲基氨基)苯基]硫代苯基}-20-[(3-十一烷氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 1239.7 Th [C₇₉H₈₀N₇OS₃]⁺

实施例 10

三碘化 5,10,15-三-{4-[3-(N,N,N-三甲基铵)苯基]硫代苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 427.7 Th [C₈₂H₈₈N₇OS₃]³⁺

实施例 11

5,10,15-三-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]-20-[(3-十一烷氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 1088.6 Th [C₇₀H₈₆N₇O₄]⁺

实施例 12

三碘化 5,10,15-三-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]-20-[(3-十一烷氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 377.7 Th [C₇₃H₉₄N₇O₄]³⁺

实施例 13

5,10,15-三-{4-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 1131.6 Th [C₇₃H₉₂N₇O₄]⁺

实施例 14

三碘化 5,10,15-三-{4-[4-(N,N,N-三甲基铵)丁氧基]苯基}-20-[(4-

十一烷氧基)苯基]卟啉ESI-MS: m/z 379.7 Th [C₇₆H₁₀₀N₇O₄]³⁺

实施例 15

5-{4-{2,4,6-三-[(二甲基氨基)甲基]苯氧基}苯基}-10,15,20-三-[(4-癸氧基)苯基]卟啉ESI-MS: m/z 1346.9 Th [C₈₉H₁₁₆N₇O₄]⁺

实施例 16

三碘化 5-{4-{2,4,6-三-[(三甲基铵)甲基]苯氧基}苯基}-10,15,20-三-[(4-癸氧基)苯基]卟啉ESI-MS: m/z 463.6 Th [C₉₂H₁₂₄N₇O₄]⁺

实施例 17

5-{3-[2-(二甲基氨基)]-1-}[(二甲基氨基)甲基]乙氧基}苯基}-10,15,20-三-[(3-癸氧基)苯基]卟啉ESI-MS: m/z 1227.8 Th [C₈₁H₁₀₇N₆O₄]⁺

实施例 18

二碘化 5-{3-[2-(三甲基铵)]-1-}[(三甲基铵)甲基]乙氧基}苯基}-10,15,20-三-[(3-癸氧基)苯基]卟啉ESI-MS: m/z 628.4 Th [C₈₃H₁₁₂N₆O₄]²⁺

实施例 19

5,10,15-三-{4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉ESI-MS: m/z 1172.7 Th [C₇₆H₉₈N₇O₄]⁺

实施例 20

三碘化 5,10,15-三-[4-[3-(三甲基铵)丙氧基]苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 419.6 Th $[\text{C}_{82}\text{H}_{112}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$

实施例 21

5,10,15-三-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 962.5 Th $[\text{C}_{61}\text{H}_{68}\text{N}_7\text{O}_4]^+$

实施例 22

三碘化 5,10,15-三-[4-(2-三甲基铵)乙氧基]苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 363.5 Th $[\text{C}_{70}\text{H}_{88}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$

实施例 23

三碘化 5,10,15-三-[[4-(N,N,N-三甲基铵)苯氧基]羰基]苯基]-20-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 434.6 Th $[\text{C}_{84}\text{H}_{86}\text{N}_7\text{O}_4]^{3+}$

实施例 24

二碘化 5-[4-{{2-(三甲基铵)-1-[(三甲基铵)甲基]乙氧基}羰基}苯基]-10,15,20-三-[(3-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS: m/z 1270.8 Th $[\text{C}_{83}\text{H}_{110}\text{N}_6\text{O}_5]^+$

实施例 25

合成二碘化 5,15-二-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]卟啉

步骤 a) 合成 2-(1H-吡咯-2-基甲基)-1H-吡咯 (二吡咯甲烷)

向一种 p-甲醛 (1100 mg, 35 mmol)的吡咯(50 ml, 720 mmol)溶液中, 于 50°C, 添加 TFA (416 mg, 3.5 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 30 分钟, 然后添加乙酸乙酯, 溶液采用 NaHCO₃ 饱和溶液洗涤, 然后采用 Na₂SO₄ 干燥有机相。在蒸发之后, 粗产物通过在硅胶 (石油醚/乙酸乙酯 4/1 + 1% TEA) 上层析进行纯化。得到 1950 mg (收率 38%)的产物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 6.55 (2H, m), 5.85 (2H, m), 5.71 (2H, m), 3.78 (2H, s)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 129.0, 117.3, 108.3, 106.4, 26.2。

步骤 b) 合成 3-(3-羟基丙氧基)苯甲醛

向一种 3-羟基苯甲醛(366 mg, 3 mmol)的无水 DMF (7 ml)溶液中, 在氮气氛下, 添加 K₂CO₃ (829 mg, 6 mmol), 在 10 分钟之后, 添加 3-溴-1-丙醇 (500 mg, 3.6 mmol)。混合物加热回流 2 小时, 接着加入水, 产物采用 CH₂Cl₂ 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤、在 Na₂SO₄ 上干燥。在溶剂蒸发后, 粗产物通过在硅胶 (石油醚/乙酸乙酯 2/1) 上层析进行纯化; 得到 520 mg (收率 95%)纯的标题产物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.95 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.17(1H, m), 4.17 (2H, t, J = 6 Hz), 3.86 (2H, t, J = 6 Hz), 2.06 (2H, tt, J = 6 Hz, 6 Hz)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 192.1, 159.3, 137.7, 130.1, 123.6, 121.8, 112.8, 65.7, 60.0, 31.8。

步骤 c) 合成 5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉

向一种 2-(1*H*-吡咯-2-基甲基)-1*H*-吡咯(236 mg, 1.6 mmol)和 3-(3-羟基丙氧基)苯甲醛(305 mg, 1.6 mmol)的无水 CH₂Cl₂ (160 ml) 溶液中, 添加三氟乙酸(114 mg, 1 mmol), 混合物在磁力搅拌作用下于室温在氮气氛围中保持 4 小时。然后添加 *p*-氯醌(492 mg, 2 mmol), 最终混合物搅拌另外 5 小时, 然后, 有机相采用 Na₂CO₃ 饱和溶液洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 和蒸发除去溶剂。粗产物最后通过在硅胶 (CHCl₃/MeOH 97/3) 上层析进行纯化, 得到 100 mg 标题产物 (收率 20%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 10.32 (2H, s), 9.39 (4H, d, *J* = 4.2 Hz), 9.12 (4H, d, *J* = 4.2 Hz), 7.85 (4H, m), 7.69 (2H, dd, *J* = 8.4 Hz, 7.5 Hz), 7.36 (2H, dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 4.36 (4H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.96 (4H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.16 (4H, tt, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz), -3.15 (2H, s)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 157.3, 146.9, 145.2, 142.7, 131.6, 131.0, 128.0, 127.8, 121.2, 118.7, 114.0, 105.2, 65.9, 60.5, 32.0。

步骤 d) 合成 5,15-二-[3-(3-甲基磺酰丙氧基)苯基]卟啉

向一种 5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉(30 mg, 0.049 mmol) 的无水 CH₂Cl₂ 溶液中, 于氮气氛围下, 温度为 0°C, 添加三乙胺(29 mg, 0.29 mmol) 和甲磺酰氯(17 mg, 0.15 mmol)。混合物在磁力搅拌作用下于 0°C 保持 3 小时, 接着采用 NaHCO₃ 饱和溶液和水洗涤。有机相采用 Na₂SO₄ 干燥, 通过蒸发除去溶剂。粗产物通过在硅胶 (CHCl₃) 上层析进行纯化, 得到 17 mg 纯的标题产物 (收率 45%)。

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 10.33 (2H, s), 9.40 (4H, d, *J* = 4.8 Hz),

9.12 (4H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (2H, s), 7.70 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz, 7.5 Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.54 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.32 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.02 (6H, s), 2.34 (4H, tt, $J = 6.3$ Hz, 5.7 Hz), -3.14 (2H, bs)。

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 157.8, 147.0, 145.5, 142.5, 133.3, 131.5, 128.9, 128.4, 121.7, 119.0, 115.0, 106.4, 98.8, 68.1, 64.6, 37.2, 29.3。

ESI-MS : m/z 767.5 Th ($\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$) $^+$ 。

步骤 e) 合成 5,15-二-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]卟啉

向一种 5,15-二-[3-(3-甲基磺酰丙氧基)苯基]卟啉(15 mg, 0.019 mmol)的无水 DMF (2 ml)溶液中, 在氮气氛围下, 添加 K_2CO_3 (14 mg, 0.11 mmol), 在 10 分钟之后, 添加二甲胺氢氯化物(8 mg, 0.11 mmol)。混合物在 80°C 加热 15 小时, 接着加入水, 产物采用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤、接着在 Na_2SO_4 上干燥。在蒸发之后, 粗产物通过在硅胶 (THF 至 THF/DMF 9/1) 上层析进行纯化。在层析之后, 产物采用 CHCl_3 /石油醚 1/1 洗涤, 得到 10 mg (收率 80%) 纯的标题产物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{HCl}$): 10.83 (2H, s), 9.40 (4H, m), 8.95 (4H, m), 7.83 (4H, m), 7.74 (2H, m), 3.38 (4H, m), 3.30 (4H, m), 2.78 (12H, s), 2.19 (4H, m)。

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{HCl}$, 选择的数据): 157.7, 145.1, 142.4, 139.8, 131.8, 130.6, 130.3, 129.7, 124.4, 112.1, 116.5, 106.9, 65.7, 55.6,

43.0, 24.3。

ESI-MS : m/z 665.6 Th ($C_{42}H_{45}N_6O_2$)⁺。

步骤 f) 合成二碘化 5,15-二-[3-(3-N,N,N-三甲基铵)丙氧基苯基]卟啉

向一种 5,15-二-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]卟啉 (26 mg, 0.039 mmol) 的干燥 NMP (5 ml) 溶液中, 添加碘甲烷 (110 mg, 0.78 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 24 小时, 然后缓慢地添加二乙醚直到出现沉淀。悬浮液过滤, 固体从 MeOH/二乙醚中结晶出来, 得到 26 mg 纯的标题产物 (收率 70%)。

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d⁶): 10.64 (2H, s), 9.66 (4H, d, $J = 4.6$ Hz), 9.07 (4H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.86 (4H, m), 7.80 (2H, dd, $J = 8.1$ Hz, 7.0 Hz), 7.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.32 (4H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.58 (4H, m), 3.10 (18H, s), 2.29 (4H, m), -3.29 (2H, s)。

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d⁶, 选择的数据): 157.5, 146.8, 145.3, 142.3, 133.0, 131.2, 128.8, 121.6, 118.7, 114.8, 108.6, 106.2, 65.6, 63.6, 52.8, 23.1。

UV-VIS (DMF): $\lambda_{\max}$ 670, 629, 575, 535, 500, 381, 256, 244。

ESI-MS: m/z 347.4 Th ($C_{44}H_{50}N_6O_2$)²⁺。

按照实施例 25 所述方法, 制备出下述卟啉:

实施例 26

5,15-二-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 717.4 Th ($C_{46}H_{49}N_6O_2$)⁺

实施例 27

二碘化 5,15-二-[4-(2-N-甲基哌啶-1- 乙氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 373.2 Th (C₄₈H₅₄N₆O₂)²⁺

实施例 28

5,15-二-[4-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]-10,20-二-[(3-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 1129.7 Th (C₇₄H₉₃N₆O₄)⁺

实施例 29

二碘化 5,15-二-[4-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]-10,20-二-[(3-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 579.3 Th (C₇₆H₉₈N₆O₄)²⁺

实施例 30

5,15-二-4-{[2-(N,N-二甲基氨基)乙硫基]苯基}卟啉

ESI-MS : m/z 669.39 Th (C₄₀H₄₁N₆S₂)⁺

实施例 31

二碘化 5,15-二-{4-[2-(N,N,N-三甲基铵)乙硫基]苯基}卟啉

ESI-MS : m/z 349.4 Th (C₄₂H₄₆N₆S₂)²⁺

实施例 32

二碘化 5,15-二-{4-{2-[3-(三甲基铵)苯氧基]乙氧基}苯基}卟啉

ESI-MS : m/z 425.2 Th (C₅₄H₅₄N₆O₄)²⁺

实施例 33

二碘化 5,15-二-{4-{2-[3-(N,N,N-三甲基铵)苯基]-2-氧代乙

基}-10,20-二-[(3-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 639.4 Th (C₈₆H₉₈N₆O₄)²⁺

实施例 34

合成二碘化 5,15-二-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]卟啉合锌(II)步骤 a) 合成 5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉合锌(II)

向一种 5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉(100 mg, 0.16mmol) 的 CHCl₃/THF 1/1 (10 ml)溶液中, 添加乙酸锌 (183 mg, 1mmol), 混合物在磁力搅拌作用下于 40°C 在氮气氛下保持 4 小时。然后, 固体过滤流过硅藻土, 液相在 Na₂SO₄ 上干燥, 然后通过蒸发除去溶剂, 得到 110 mg 的标题产物 (收率 98%), 不需纯化将它用于下述步骤之中。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 10.24(2H, s), 9.35 (4H, d, J = 4.5 Hz), 9.08 (4H, d, J = 4.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (2H, s), 7.58 (2H, dd, J = 8.1 Hz, 7.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.96 (4H, m), 3.25 (4H, m), 1.66 (4H, m)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 156.9, 149.9, 149.7, 144.0, 132.4, 131.7, 127.9, 127.3, 121.0, 119.5, 113.7, 106.1, 65.9, 60.3, 31.7。

步骤 b) 合成 5,15-二-[3-(3-甲基磺酰丙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

向一种 5,15-二-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]卟啉合锌 (100 mg, 0.14 mmol) 的无水 CH₂Cl₂ 溶液中, 于氮气氛下, 温度为 0°C, 添加三乙胺 (43 mg, 0.42 mmol) 和甲磺酰氯 (36 mg, 0.31 mmol)。混合物在搅拌作用下于 0°C 保持 2 小时, 接着采用 NaHCO₃ 饱和溶液和水洗涤。

有机相在 Na_2SO_4 上干燥，并通过蒸发除去溶剂。粗产物通过在硅胶 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99/1) 上闪蒸层析进行纯化，得到 70 mg 纯的标题产物 (收率 60%)。

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): 10.33 (2H, s), 9.44 (4H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.17 (4H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (2H, s), 7.69 (2H, dd, $J = 8.1$ Hz, 7.8 Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.53 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.31 (4H, t, $J = 6$ Hz), 3.02 (6H, s), 2.33 (4H, tt, $J = 6.0$ Hz, 6.0 Hz)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 156.9, 149.9, 149.5, 144.0, 132.5, 131.8, 128.0, 127.6, 121.0, 119.6, 113.8, 106.3, 66.8, 63.4, 37.2, 29.2。

APCI-MS : m/z 829.1 Th ($\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Zn}$) $^+$ 。

步骤 c) 合成 5,15-二-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

向一种 5,15-二-[3-(3-甲基磺酰丙氧基)苯基]卟啉合锌 (15 mg, 0.019 mmol) 的无水 DMF (2 ml) 溶液中，在氮气氛围下，添加 K_2CO_3 (14 mg, 0.11 mmol)，在 10 分钟之后，添加二甲胺氢氯化物 (8 mg, 0.11 mmol)。混合物在 80°C 加热 15 小时，接着加入水，产物采用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤，接着在 Na_2SO_4 上干燥。在蒸发之后，粗产物通过层析 (THF 至 THF/DMF 9/1) 进行纯化。在层析之后，产物采用 CHCl_3 /石油醚 1/1 洗涤，得到 10 mg (收率 80%) 纯的标题产物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{HCl}$): 11.16 (2H, s), 9.67 (4H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.17 (4H, m), 8.05 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.82 (2H, dd, $J = 9.0$ Hz, 8.4

Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.32 (4H, m), 3.35 (4H, t, $J = 8.2$ Hz), 2.82 (12H, s), 2.23 (4H, m)。

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}+\text{HCl}$, 选择的数据): 157.8, 145.5, 142.8, 140.1, 131.9, 131.0, 129.6, 124.8, 121.5, 116.5, 107.1, 65.8, 55.7, 43.0, 24.3。

UV-VIS (DMF): λ_{max} 544, 406, 310, 255, 244。

APCI-MS : m/z 727.0 Th ($\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn}$)

步骤 d) 合成二碘化 5,15-二-[3-(3-N,N,N-三甲基铵丙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

向一种 5,15-二-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙氧基)苯基]卟啉合锌 (64 mg, 0.088 mmol) 的干燥 NMP (5 ml) 溶液中, 添加碘甲烷 (374 mg, 2.63 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 24 小时, 然后缓慢地添加二乙醚直到出现沉淀。悬浮液过滤, 固体从 MeOH/二乙醚中结晶出来, 得到 70 mg 纯的标题产物 (收率 80%)。

^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$): 10.35 (2H, s), 9.48 (4H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.98 (4H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.79 (4H, m), 7.73 (2H, dd, $J = 9.3$ Hz, 7.0 Hz), 7.42 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.57 (4H, m), 3.10 (18H, s), 2.48 (4H, m)。

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d^6$, 选择的数据): 157.3, 149.7, 149.6, 132.8, 132.3, 128.3, 121.7, 119.2, 114.3, 106.8, 65.7, 63.7, 52.9, 23.4。

UV-VIS (DMF): λ_{max} 544, 408, 392, 312, 264。

ESI-MS : m/z 347.4 Th ($\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn}$) $^{2+}$ 。

实施例 35

合成二碘化 5,15-二-[4-(4-N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]卟啉

步骤 a) 合成 4-(4-硝基苯氧基)苯甲醛

向一种 4-羟基苯甲醛(366 mg, 3 mmol)的无水 DMF (7 ml)溶液中, 在氮气氛下, 添加 K_2CO_3 (829 mg, 6 mmol), 在 10 分钟之后, 添加 4-溴硝基苯 (726 mg, 3.6 mmol)。混合物加热回流 3 小时, 接着加入水, 产物采用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用水和用 NaCl 饱和溶液洗涤, 采用 Na_2SO_4 干燥。在溶剂蒸发后, 粗产物通过在硅胶 (石油醚/乙酸乙酯 5/1) 上层析进行纯化; 得到 605 mg (收率 82%) 纯的标题产物。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9.99 (1H, s), 8.27 (2H, m), 7.94 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.14 (2H, m)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 190.7, 161.5, 160.6, 133.2, 132.3, 126.3, 119.9, 119.0。

步骤 c) 合成 5,15-二-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]卟啉

向一种 2-(1*H*-吡咯-2-基甲基)-1*H*-吡咯 (200 mg, 1.37 mmol) 和 4-(4-硝基苯氧基)苯甲醛 (305 mg, 1.6 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (130 ml) 溶液中, 添加三氟乙酸(114 mg, 1 mmol), 混合物在磁力搅拌作用下于室温在氮气氛中保持 3 小时, 然后添加 *p*-氯醌(492 mg, 2 mmol), 最终混合物搅拌另外 15 小时, 然后有机相采用 Na_2CO_3 饱和溶液洗涤, 采用 Na_2SO_4 干燥, 和蒸发除去溶剂。粗产物通过在硅胶 ($CHCl_3$ /石油醚 3/1) 上层析进行纯化, 得到 45 mg 标题产物 (收率 10%)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 10.37 (2H, s), 9.45 (4H, d, $J = 4.5$ Hz),

9.12 (4H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.41 (4H, m), 8.34 (4H, m), 7.54 (4H, m), 7.41 (4H, m), -3.11 (2H, bs)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 选择的数据): 154.9, 147.1, 145.3, 140.1, 138.4, 136.4, 132.0, 130.8, 128.6, 126.3, 126.2, 118.9, 117.7, 105.6。

UV-VIS (DMF): λ_{max} 629, 574, 535, 409, 395, 382, 305, 249, 233。

ESI-MS : m/z 737.3 Th ($\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$)⁺。

步骤 d) 合成 5,15-二-[4-(4-氨基苯氧基)苯基]卟啉

向一种 5,15-二-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]卟啉(70 mg, 0.095 mmol) 的 CHCl_3 (10 ml)溶液中,采用浓缩 HCl 饱和,添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (105mg, 0.475 mmol), 混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 24 小时, 然后添加冷水, 采用含 15% 氨的溶液中和混合物, 对有机相进行萃取, 在 Na_2SO_4 上干燥, 接着通过蒸发除去溶剂。粗产物通过在硅胶 (THF 至 THF/DMF 9/1) 上层析进行纯化, 得到 43 mg 的标题产物 (收率 67%)。

^1H NMR : (300 MHz, CDCl_3) : 10.31 (2H, s), 9.40 (4H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.12 (4H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.16 (4H, m), 7.35 (4H, m), 7.21 (4H, m), 6.86 (4H, m), -3.10 (2H, s)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 选择的数据): 159.1, 148.5, 147.4, 145.1, 136.5, 135.9, 131.6, 131.0, 126.2, 121.7, 118.9, 117.7, 116.4, 115.5, 105.2。

UV-VIS (DMF): λ_{max} 630, 576, 536, 501, 382, 265, 253。

ESI-MS : m/z 677.3 Th ($C_{44}H_{33}N_6O_2$)⁺。

步骤 f) 合成二碘化 5,15-二-[4-(4-N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]

卟啉

向一种 5,15-二-[4-(4-氨基苯氧基)苯基]卟啉 (30 mg, 0.042mmol) 的干燥 NMP (5 ml) 溶液中, 添加碘甲烷 (150 mg, 1.1 mmol)。反应混合物在磁力搅拌作用下于室温保持 24 小时, 然后缓慢地添加二乙醚直到出现沉淀。悬浮液过滤, 固体从 MeOH/二乙醚中结晶出来, 得到 35 mg 纯的标题产物 (收率 80%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) : 10.66 (2H, s), 9.71 (4H, d, J = 4.8 Hz), 9.12 (4H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (4H, m), 8.14 (4H, m), 7.58 (8H, m), 3.68 (18H, m), -3.27 (2H, s)。

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d⁶, 选择的数据): 156.3, 147.1, 142.9, 136.8, 133.2, 131.4, 123.3, 120.0, 118.5, 115.3, 111.2, 106.4, 98.6, 57.2。

UV-VIS (DMF): $\lambda_{\max}$ 577, 539, 502, 392, 265, 254, 244, 235。

ESI-MS : m/z 381.3 Th ($C_{50}H_{46}N_6O_2$)²⁺。

按照实施例 35 所述方法, 制备出下述卟啉:

实施例 36

5,15-二-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 733.3 Th ($C_{48}H_{41}N_6O_2$)⁺。

实施例 37

二碘化 5,15-二-[3-(4-N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 381.2 Th ($C_{50}H_{46}N_6O_2$)²⁺。

实施例 38

5,15-二-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)硫代苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 765.3 Th (C₄₈H₄₁N₆S₂)⁺。

实施例 39

二碘化 5,15-二-[3-(4-N,N,N-三甲基铵硫代苯氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 795.3 Th (C₄₈H₄₁N₆O₂)²⁺。

实施例 40

5,15-二-4-[3-(N,N-二甲基氨基苯氧基)苯基]-10,20-二-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 1197.6 Th (C₈₀H₈₉N₆O₄)²⁺。

实施例 41

二碘化 5,15-二-4-[3-(N,N,N-三甲基铵苯氧基)苯基]-10,20-二-[(4-癸氧基)苯基]卟啉

ESI-MS : m/z 795.3 Th (C₈₂H₉₄N₆O₄)²⁺。

按照实施例 1 和 34 所述方法或通过不含金属卟啉的金属化，制备出下述卟啉合锌 (II)：

实施例 42

5,10,15-三-{4-[4-(N,N-二甲基氨基)丁氧基]苯基}-20-[(4-十一烷氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

ESI-MS : m/z 1194.9 Th [C₇₃H₉₀N₇O₄Zn]⁺。

实施例 43

三碘化 5,10,15-三-{4-[4-(N,N,N-三甲基铵)丁氧基]苯基}-20-[(4-

十一烷氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

ESI-MS : m/z 418.3 Th $[\text{C}_{77}\text{H}_{102}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}]^{3+}$ 。

实施例 44

5,15-二-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

ESI-MS : m/z 780.3 Th $(\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn})^+$ 。

实施例 45

二碘化 5,15-二-[4-(2-N-甲基哌啶-1-基乙氧基)苯基]卟啉合锌 (II)

ESI-MS : m/z 405.2 Th $(\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn})^{2+}$ 。