

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 10 月 13 日 (13.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/161903 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07F 15/00 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/077311
- (22) 国际申请日: 2016 年 3 月 25 日 (25.03.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510162692.4 2015 年 4 月 8 日 (08.04.2015) CN
- (71) 申请人: 厦门大学 (XIAMEN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。
- (72) 发明人: 夏海平 (XIA, Haiping); 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。朱从青 (ZHU, Congqing); 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。刘刚 (LIU, Gang); 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。杨宇惠 (YANG, Yuhui); 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。何旭敏 (HE, Xu-min); 中国福建省厦门市思明南路 422 号, Fujian 361005 (CN)。

(74) 代理人: 北京润平知识产权代理有限公司 (RUN-PING&PARTNERS); 中国北京市海淀区北四环西路 9 号, 银谷大厦 515 室, Beijing 100190 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

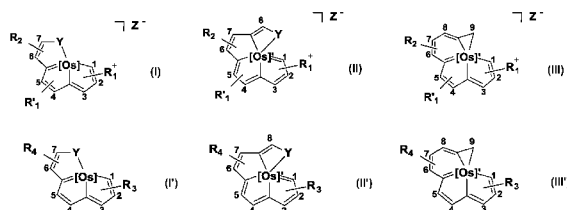
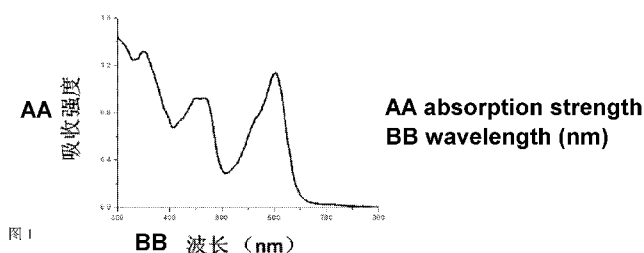
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: OSMIUM POLYCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREOF, COMPOSITION CONTAINING SAME AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 锇杂稠环化合物及其制备方法、含有该化合物的组合物以及应用



(57) Abstract: The present invention relates to the fields of metal organic chemistry and biomedicine and discloses an osmium polycyclic compound having any one of structures represented by formula I-III and I'-III'. Also disclosed are a preparation method of the compound, a composition containing the compound, and applications of the compound and the composition in preparing tumor-treatment medicine and photoacoustic imaging.

(57) 摘要: 本发明涉及金属有机化学和生物医药领域, 公开了一种具有如下式 I-III 和 I'-III' 中的任意一个所示结构的锇杂稠环化合物。本发明还公开了上述化合物的制备方法, 含有该化合物的组合物, 以及该化合物和组合物在制备用于治疗肿瘤的药物和光声成像中的应用。



WO 2016/161903 A1

钽杂稠环化合物及其制备方法、含有该化合物的组合物以及应用

技术领域

本发明涉及金属有机化学和生物医药领域，具体地，涉及钽杂稠环化合物及其制备方法、含有该化合物的组合物以及在制备用于治疗肿瘤的药物和光声成像中的应用。

背景技术

近年来，肿瘤已经成为导致人类死亡的主要疾病之一。最新统计数据显示，到 2020 年，全球肿瘤发病率将增加 50%，即每年将增加 1500 万肿瘤患者。肿瘤的死亡率呈现逐年递增的趋势，因此开发有效治疗肿瘤的新药物和治疗方法至关重要。

肿瘤的传统治疗手段有手术治疗、化学治疗、放射治疗等。但传统的治疗手段存在着诸多不足：如手术治疗不易根除肿瘤，化学治疗和放射治疗的毒副作用较大。与传统的治疗手段相比，光热治疗法具有微创性、高选择性、过程简单、恢复较快等优点，因此近年来备受关注。

光热治疗法是利用能吸收某种光（近红外）的光敏材料，将吸收的光能量转化为热能，从而导致局部高温，最终达到杀死肿瘤细胞的治疗方法。光热治疗要求光敏剂在近红外区具有强吸收，利用近红外激光对生物组织的强穿透能力，以及生物组织对近红外光的吸收背景干扰小等优势。同时，要求光敏剂具有较高的光热转换效率、光稳定性及较低的生物毒性和较好的肿瘤靶向性等性能。近年来，各类纳米材料作为热疗光敏剂被广泛研究，包括不同形貌的贵金属（如 Au、Ag、Pt）纳米材料、碳纳米材料、过渡金属硫化物或氧化物纳米颗粒、有机聚合物等。然而，金属有机化合物应用于光热治疗尚未见诸报道。

光动力学治疗法是利用光动力效应进行疾病诊断和治疗的一种新技术。其作用基础是光动力效应。这是一种有氧分子参与的伴随生物效应的光敏化反应。其过程是特定波长的激光照射使组织吸收的光敏剂受到激发，处于激发态的光敏剂把能量传递给周围环境中的氧气，生成活性很强的单线态氧。单线态氧和相邻的生物大分子发生氧化反应产生细胞毒性作用，进而导致细胞受损乃至死亡。与手术、化疗、放疗等常规治疗手段相比，光动力学疗法具有创伤很小、选择性好、毒性低微等优点。作为一种局部治疗的方法，光动力学疗法的主要攻击目标是光照区的病变组织，对病灶周边的正常组织损伤轻微。光动力学疗法对不同细胞类型的癌组织都具有有效可重复的治疗。

光声成像技术是近几年刚刚发展起来的一种基于光声效应的无损医学成像技术。采用光束照射光敏材料，其受热膨胀而产生超声波，这种现象称为光声效应，产生的超声波称为光声信号。光声成像技术结合了纯光学成像的高对比度特性和纯超声成像的高穿透深度特性，可提供高分辨率和高对比度的组织成像。与传统的成像技术（譬如 X 射线成像、磁共振成像）相比，光声成像技术具有对组织无损害、显著提高的成像深度、高的空间分辨率、高对比度等优点。为了保证足够的组织渗透深度，吸收光的波长最好位于近红外区，而应用于光热治疗的光敏剂吸收通常也在近红外区，这为光声成像技

术与光热治疗相结合提供了便捷。

金属有机化学是研究金属有机化合物的合成、结构、反应、成键、性能及应用的一门前沿学科，是研究含有碳-金属键的化学。作为化学的一个重要分支学科，其与能源、材料、环境和生命科学密切相关，成为近代化学前沿领域之一。随着金属有机化学的发展，过渡金属杂环化合物也受到世人的瞩目。这类化合物品种繁多，应用广泛，是金属有机化学中一类非常重要的化合物，也是众多金属催化有机反应的中间体。

在有机化学中，芳基稠环化合物，如苯、萘、蒽、并五苯等在医药、能源、材料等领域具有重要的应用价值。1979年，Thorn和Hoffmann在Hückel分子轨道理论上提出过渡金属也可以作为杂原子参与芳环共轭(Thorn D L, Hoffmann R. *Nouv. J. Chim.* 1979, 3, 39-45)，得到的金属杂环体系同样具有芳香性。三年后，Roper课题组报道了首例金属苯-钷苯的合成(Elliott G P, Roper W R, Waters J M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 811-813.)。此后，一系列金属杂芳香化合物，如金属苯、金属苯炔、金属吡啶、金属吡啶炔、金属吡咯、金属咪唑、金属杂戊搭炔、金属杂戊搭烯等均被合成得到。在金属杂稠环化合物中，金属可以同时参与多个芳香环共轭，可显著改善化合物的性能。在已合成的金属杂稠环化合物中金属位于多环中心位置的化合物并不多见(C. Zhu, Q. Zhu, J. Fan, J. Zhu, X. He, X.-Y. Cao, H. Xia, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 6232-6236.)。

金属杂稠环化合物是一类新兴的金属有机物种，形式上相当于有机稠环骨架上的碳原子被金属所取代而得的产物。由于金属杂稠环化合物兼具有机芳香体系和金属配合物的结构特性，可以预见它将可能具有全新的性能。目前，对金属杂稠环体系的性能和应用研究仍处于起步阶段。虽然陆续有少量研究发现一些金属杂稠环化合物具有独特的光、电、磁等性能，但对其结构与性能关系的系统研究仍很少。金属杂稠环化合物在生物成像、光声成像、肿瘤光热治疗、光动力学治疗方面的应用还未见报道。

与经典的稠环芳香体系相比，因金属的引入，可大大提高金属杂稠环体系结构的多样性、光谱性能的可调节性、化合物的稳定性及水溶性等。金属杂芳香化合物具有紫外、可见宽频吸收的光谱特性，通过结构修饰，主要吸收峰波长可调，在近红外的吸收性能好。同时，金属杂稠环化合物的稳定性好，结构稳定，不同批次合成时，结构、大小、性质确定，可以克服纳米医药材料在重复合成时存在的尺寸、性能无法完全一致的弊端。因此，在金属杂稠环化合物的合成方法上不断创新，设计并合成多种具有更好稳定性的金属杂稠环体系，可为开展性能研究提供坚实的基础和丰富的素材。

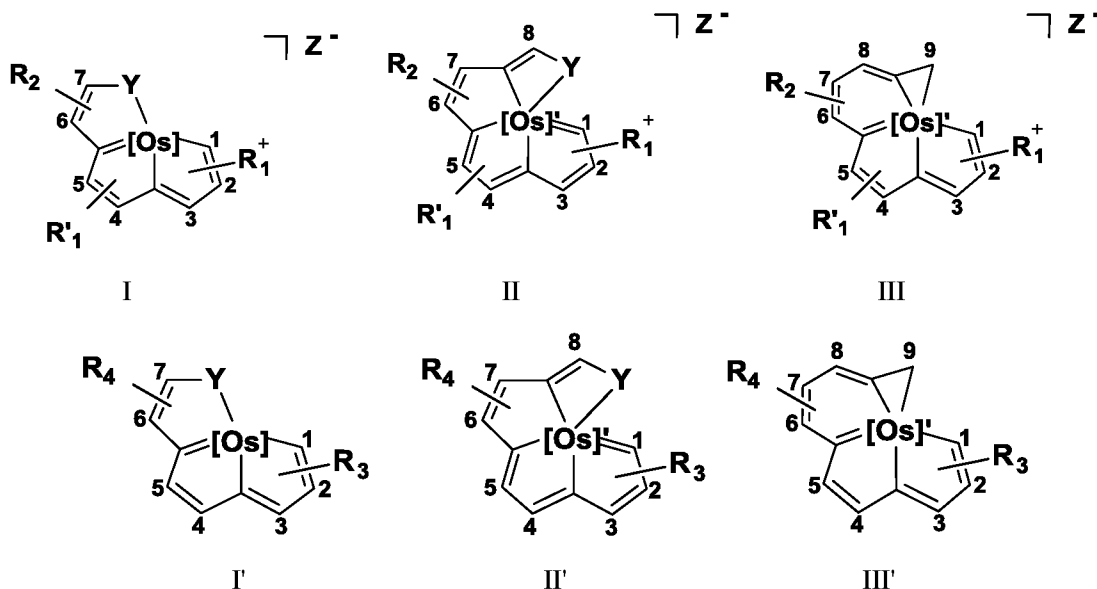
发明内容

为了解决肿瘤的传统治疗手段中手术治疗不易根除肿瘤，化学治疗和放射治疗的毒副作用较大的缺陷，以及传统的成像技术对人体组织损伤大的缺陷，本发明提出了一种钷杂稠环化合物及其制备方法、含有该化合物的组合物以及在制备用于治疗肿瘤的药物和光声成像中的应用。本发明提供的钷杂稠环化合物以及含有该化合物的组合物应用于制备用于治疗肿瘤的药物中时，可以获得具有微创性、高选择性、过程简单、恢复较快等优点的药物；应用于光声成像时具有对组织无损害的优点，同时还能显著提高成像的深度、所成的像还具有高的空间分辨率和高对比度的优点。

本发明的发明人经研究后发现，随着共轭体系的增大，金属钷位于多个共轭环的中心位置的杂桥

位稠环化合物的吸收光谱逐渐红移, 这类化合物具有紫外-可见-近红外的宽频吸收光谱, 当将其用于制备用于治疗肿瘤的药物时, 获得的药物在肿瘤治疗的光热治疗法和/或光动力学治疗法上具有微创性、高选择性、过程简单、恢复较快等优点; 当将其用于光声成像时, 具有对组织无损害的优点, 同时还能显著提高成像的深度、所成的像还具有高的空间分辨率和高对比度的优点, 从而完成了本发明。

第一方面, 本发明提供一种钽杂稠环化合物, 该化合物具有如下式 I-III 和 I'-III' 中的任意一个所示的结构:



其中, [Os]为 OsXL₂, [Os]'为 OsL₂; X 为 H、卤素、SCN 和 CN 中的任意一种; L 为膦配体、CO 配体、吡啶类配体、氮杂环卡宾配体、腈类配体和异氰类双电子配体中的任意一种; Y 为碳、氧、硫、硒、氮和磷中的任意一种; Z⁻为 Cl⁻、BF₄⁻、PF₆⁻和 BPh₄⁻中的任意一种; R₁⁺为位于式 I-III 上标有数字 1-5 的位置中的任意一个上的阳离子取代基, 且 R₁⁺为 3-27 个碳原子的季磷阳离子或 4-24 个碳原子的季铵阳离子; R'₁ 为位于式 I-III 上标有数字 1-5 的位置中不同于 R₁⁺所在位置的至少一个上的取代基; R₂ 为位于式 I-III 上标有数字 6-9 的位置中的至少一个上的取代基; R₃ 为位于式 I'-III' 上标有数字 1-5 的位置中的至少一个上的取代基; R₄ 为位于式 I'-III' 上标有数字 6-9 的位置中的至少一个上的取代基; 并且, R'₁、R₂、R₃ 和 R₄ 均分别独立地选自 H, 卤素, SCN, CN, 取代或未取代的芳基, 1-10 个碳原子的烷基、烷氧基、酰基、酯基、胺基和 2-10 个碳原子的烯基、炔基和能提高水溶性的取代基中的任意一种。

第二方面, 本发明提供上述钽杂稠环化合物的制备方法, 该方法包括:

使用式 IV 所示的化合物与式 V 所示的化合物在杂原子供体试剂存在的条件下通过环加成反应制备式 I 所示的化合物;

使用式 VII 所示的化合物与式 VIII 所示的化合物通过扩环反应制备式 II 所示的化合物;

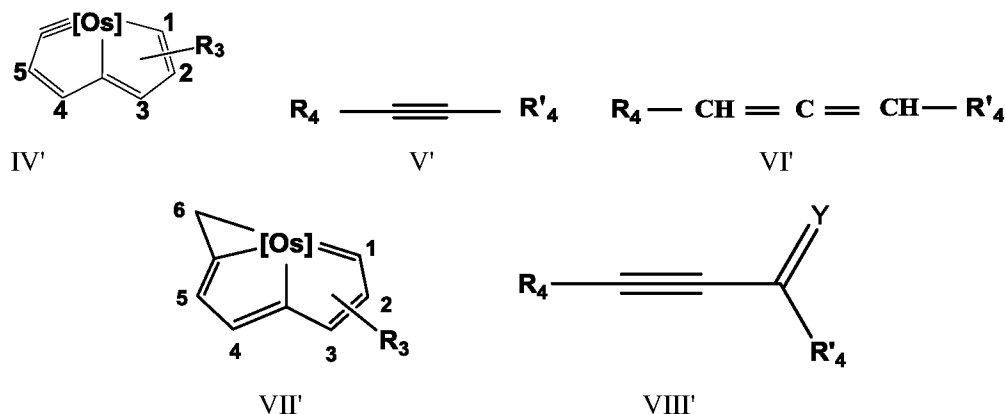
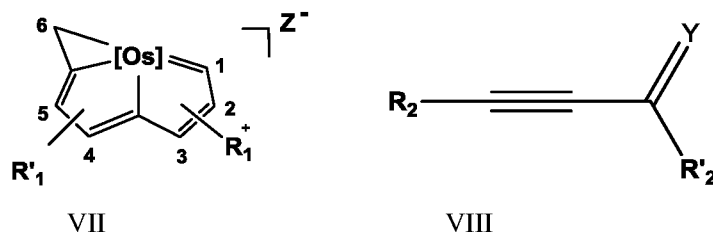
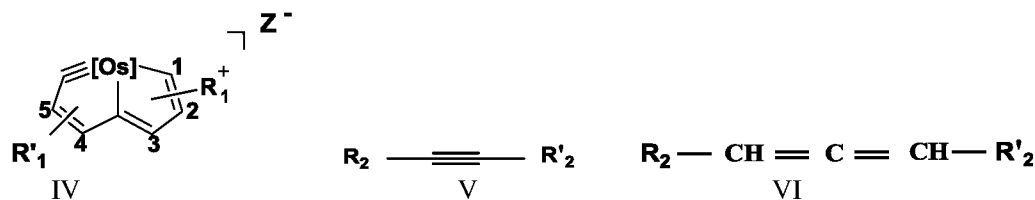
使用式 VII 所示的化合物与式 V 或式 VI 所示的化合物通过扩环反应制备式 III 所示的化合物;

使用式 IV'所示的化合物与式 V'所示的化合物在杂原子供体试剂存在的条件下通过环加成反应制备式 I'所示的化合物, 或者通过将式 I 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 I'所示的化合物;

使用式 VII'所示的化合物与式 VIII'所示的化合物通过扩环反应制备式 II'所示的化合物，或者通过将式 II 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 II'所示的化合物；

使用式 VII所示的化合物与式 V'或式 VI所示的化合物通过扩环反应制备式 III'所示的化合物，或者通过将式 III 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 III'所示的化合物；

5 其中，所述杂原子供体试剂为水、硫单质、硒单质、磷单质和氨中的任意一种；优选为水、硫粉、硒粉、红磷、白磷和液氨中的任意一种；



15 其中，R'₂与R₂相同或不相同，且R'₂能选择的取代基的范围与R₂相同；R'₄与R₄相同或不相同，且R'₄能选择的取代基的范围与R₄相同。

第三方面，本发明提供一种药物组合物，该药物组合物含有上述钽杂稠环化合物和两亲性包裹材料。

20 第四方面，本发明提供上述钽杂稠环化合物或上述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

第五方面，本发明提供上述钽杂稠环化合物或上述的药物组合物在光声成像中的应用。

25 本发明提供的钽杂稠环化合物由于具有高的热、空气、水和光照稳定性以及对生物体无害的特点，同时该钽杂稠环化合物对红外光、尤其是近红外光的吸收性能好，当将其用于肿瘤的光热治疗和/或光动力学治疗时，具有使用过程简单、对肿瘤细胞的高选择性以及微创性和术后恢复较快等优点；当将其用于光声成像时，对组织无损害，同时还能显著提高成像的深度，所成的像还具有高的空间分辨

率和高对比度。

本发明的其他特征和优点在随后的具体实施方式部分予以详细说明。

附图说明

5 图 1 为本发明测试例 1 中测得的制备例 2 制备得到的式 I-2 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱图。

图 2 为本发明测试例 1 中测得的制备例 3 制备得到的式 II-1 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱图。

10 图 3 为本发明测试例 1 中测得的制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱图。

图 4 为本发明实施例 1 中测得的制备例 2 和制备例 3 制备得到的钽杂稠环化合物的的光声成像图，其中，上部的三幅图为上述制备例 2 制备得到的式 I-2 所示的钽杂稠环化合物的光声成像图，下部的三幅图为上述制备例 3 制备得到的式 II-1 所示的钽杂稠环化合物的光声成像图。

15 图 5 为本发明实施例 1 中测得的制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的光声成像图。

图 6 为本发明测试例 2 中测得的制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的光热作用情况图，其中，A 图为使用 DMSO 为溶剂时的光热作用情况，B 图为使用体积分数为 5% 的乙醇的水溶液为溶剂时的光热作用情况。

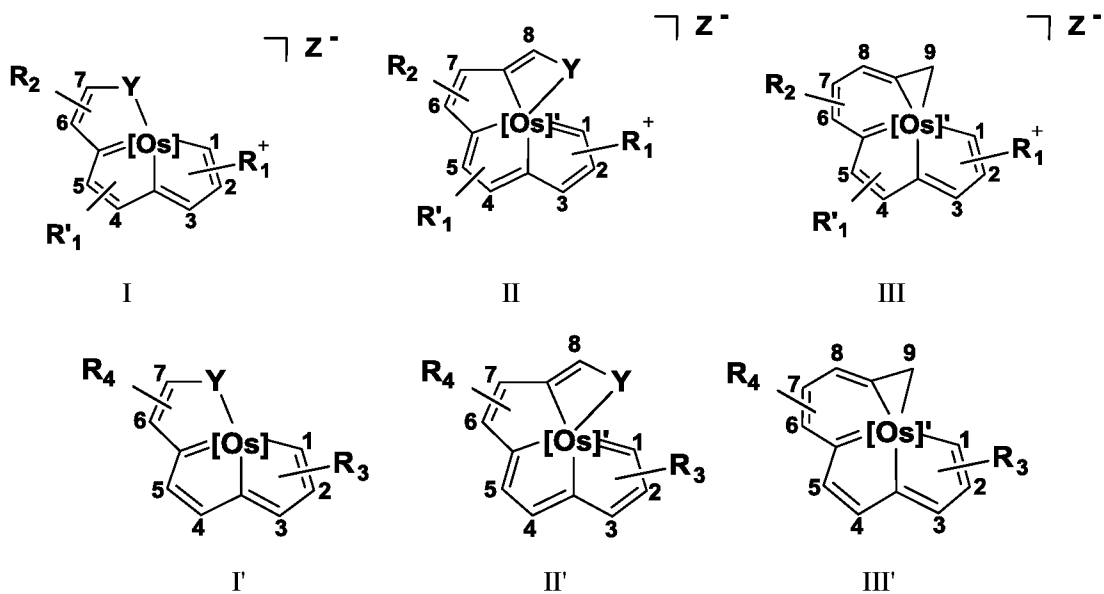
20 图 7 为本发明测试例 3 中得到的含有制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的药物组合物的细胞毒性试验结果图。

图 8 为本发明实施例 2 中得到的含有制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的药物组合物的光热治疗结果图。

25 图 9 为本发明实施例 3 中得到的含有制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的药物组合物的光动力学治疗效果情况图，其中，A 图为经药物治疗后裸鼠的热传感成像图，且上图为使用 SPIO-PEI-PEG 复合物的热传感成像图，下图为使用钽杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物的热传感成像图，B 图为裸鼠肿瘤部位的温度上升曲线图。

具体实施方式

30 根据本发明的第一个方面，本发明提供了一种钽杂稠环化合物，该化合物具有如下式 I-III 和 I'-III' 中的任意一个所示的结构：



5 其中, [Os]为 OsXL₂, [Os]'为 OsL₂; X 可以为 H、卤素、SCN 和 CN 中的任意一种。

所述卤素可以为 F、Cl、Br 或 I。

L 可以为但不限于膦配体、CO 配体、吡啶类配体、氮杂环卡宾 (N-Heterocyclic Carbenes, NHC) 配体、腈类配体和异氰类双电子配体中的任意一种。所述膦配体可以为 3-27 个碳原子的烷基膦、环烷基膦和芳基膦。优选地, 所述膦配体为三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三叔丁基膦、
10 三环己基膦和三苯基膦中的任意一种。所述吡啶类配体可以为含有吡啶或联吡啶结构单元的化合物。优选地, 所述吡啶类配体为甲基吡啶、乙基吡啶、1,4-联吡啶、1,2-二(4-吡啶基)乙烯、乙烯基吡啶、乙炔基吡啶、吡啶硼酸、氨基吡啶、氰基吡啶、巯基吡啶、二甲胺基吡啶、苯基吡啶和 1,2-双(4-吡啶基)乙烷中的任意一种。所述氮杂环卡宾配体可以为任何含有氮杂环卡宾结构单元的化合物。优选地, 所述氮杂环卡宾配体为咪唑型氮杂环卡宾、咪唑啉型氮杂环卡宾、噻唑型氮杂环卡宾和三唑型氮杂环
15 卡宾中的任意一种。所述腈类配体可以为含有腈基结构单元的化合物。优选地, 所述腈类配体为乙腈、丙腈和苯腈中的任意一种。所述异氰类双电子配体可以为含有异氰基结构单元的化合物。优选地, 所述异氰类双电子配体为环己基异氰、叔丁基异氰和苯基异氰中的任意一种。

L₂ 可视为一个整体。优选地, L₂ 为选自双齿氮配体、双齿膦配体、双齿碳-氮配体和双齿氧-氮配体中的任意一种。所述双齿氮配体是指以双齿氮原子作为配位原子的配体, 例如可以为乙二胺、2,2'-
20 联吡啶和 1,10-菲罗啉中的任意一种。所述双齿膦配体是指以双齿磷原子作为配位原子的配体, 例如可以为 DPPM (Bis-(diphenylphosphino)methane, 双二苯基膦甲烷)、DPPE (1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane, 1,2-双(二苯基膦)乙烷) 和 DPPP (1,3-Bis(diphenylphosphino)propane, 1,3-双(二苯基膦)丙烷) 中的任意一种。所述双齿碳-氮配体是指以双齿碳-氮原子作为配位原子的配体, 例如可以为邻苯基吡啶。所述双齿氧-氮配体是指以双齿氧-
25 氮原子作为配位原子的配体, 例如可以为 8-羟基喹啉。

XL₂ 可视为整体。优选地, XL₂ 为三联吡啶或三齿 Pincer (钳形) 配体。所述三齿 Pincer 配体例

如可以为 PPP、PNP、PCP、NNN、NCN、NPN、ONO、OPO、OCO、SCS 和 CCC 中的任意一种。

Y 可以为碳、氧、硫、硒、氮和磷中的任意一种。

Z 可以为 Cl^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 和 BPh_4^- 中的任意一种。

R_1^+ 为位于式 I-III 上标有数字 1-5 的位置中的任意一个上的阳离子取代基，且 R_1^+ 为 3-27 个碳原子的季磷阳离子或 4-24 个碳原子的季铵阳离子。优选地， R_1^+ 为位于式 I-III 上标有数字 1-3 的位置中的任意一个上的阳离子取代基，更优选地， R_1^+ 为位于式 I-III 上标有数字 2 的位置上的阳离子取代基。

所述季磷阳离子可以为 3-27 个碳原子的烷基季磷、环烷基季磷和芳基季磷阳离子中的任意一种。优选地，所述季磷阳离子为三甲基磷、三乙基磷、三丙基磷、三异丙基磷、三叔丁基磷、三环己基磷和三苯基磷阳离子中的任意一种。所述季铵阳离子为 NH_4^+ 中的四个 H 分别被烃基取代后形成的阳离子。优选地，所述季铵阳离子为四甲基铵、四乙基铵、三甲基一乙基胺、四丙基铵、四异丙基铵和四叔丁基铵阳离子中的任意一种。

R'_1 为位于式 I-III 上标有数字 1-5 的位置，优选标有数字 3-5 的位置中的至少一个，更优选标有数字 5 的位置，且不同于 R_1^+ 所在位置上的取代基。

R_2 为位于式 I-III 上标有数字 6-9 的位置，优选式 I 上标有数字 6 和/或 7 的位置、式 II 上标有数字 7 和/或 8 的位置以及式 III 上标有数字 7 和/或 9 的位置上的取代基。

R_3 为位于式 I'-III' 上标有数字 1-5 的位置中的至少一个，优选标有数字 1-3 的位置中的至少一个，更优选标有数字 2 的位置上的取代基。

R_4 为位于式 I'-III' 上标有数字 6-9 的位置，优选式 I' 上标有数字 6 和/或 7 的位置、式 II' 上标有数字 7 和/或 8 的位置以及式 III' 上标有数字 7 和/或 9 的位置上的取代基。

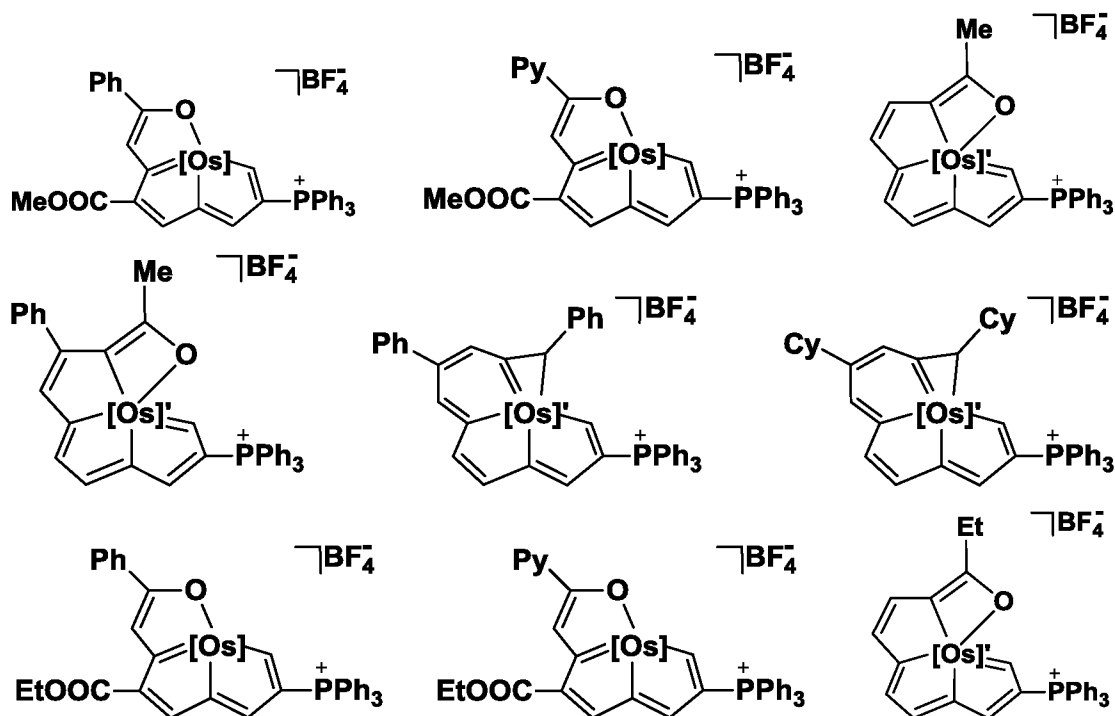
并且， R'_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 均可以分别独立地选自 H，卤素，SCN，CN，取代或未取代的芳基，1-10 个碳原子的烷基、烷氧基、酰基、酯基、胺基，2-10 个碳原子的烯基、炔基和提高水溶性的取代基中的任意一种。其中，所述卤素可以为 F、Cl、Br 或 I。所述芳基可以为苯基、萘基、蒽基、菲基、芘基、噻吩基、呋喃基、吡啶基和吡咯基中的任意一种。所述芳基的取代基可以为 1-10 个碳原子的烃基、烷氧基、酰基、酯基、胺基，硝基，氰基和卤素中的任意一种。所述 1-10 个碳原子的烃基、烷氧基、酰基、酯基、胺基可以为甲基、乙基、丙基、正辛基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、正辛氧基、乙酰基、正丁酰基、甲酯基、乙酯基、甲胺基和乙胺基中的任意一种。所述 1-10 个碳原子的烷基、烷氧基、酰基、酯基、胺基可以为甲基、乙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、仲戊基、叔戊基、正己基、异己基、新己基、仲己基、叔己基、正庚基、异庚基、新庚基、仲庚基、叔庚基、正辛基、异辛基、新辛基、仲辛基、叔辛基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异己氧基、新己氧基、仲己氧基、叔己氧基、正庚氧基、异庚氧基、新庚氧基、仲庚氧基、叔庚氧基、正辛氧基、异辛氧基、新辛氧基、仲辛氧基、叔辛氧基、甲酰基、乙酰基、甲酯基、乙酯基、叔丁酯基、甲胺基和乙胺基中的任意一种。所述 2-10 个碳原子的烯基、

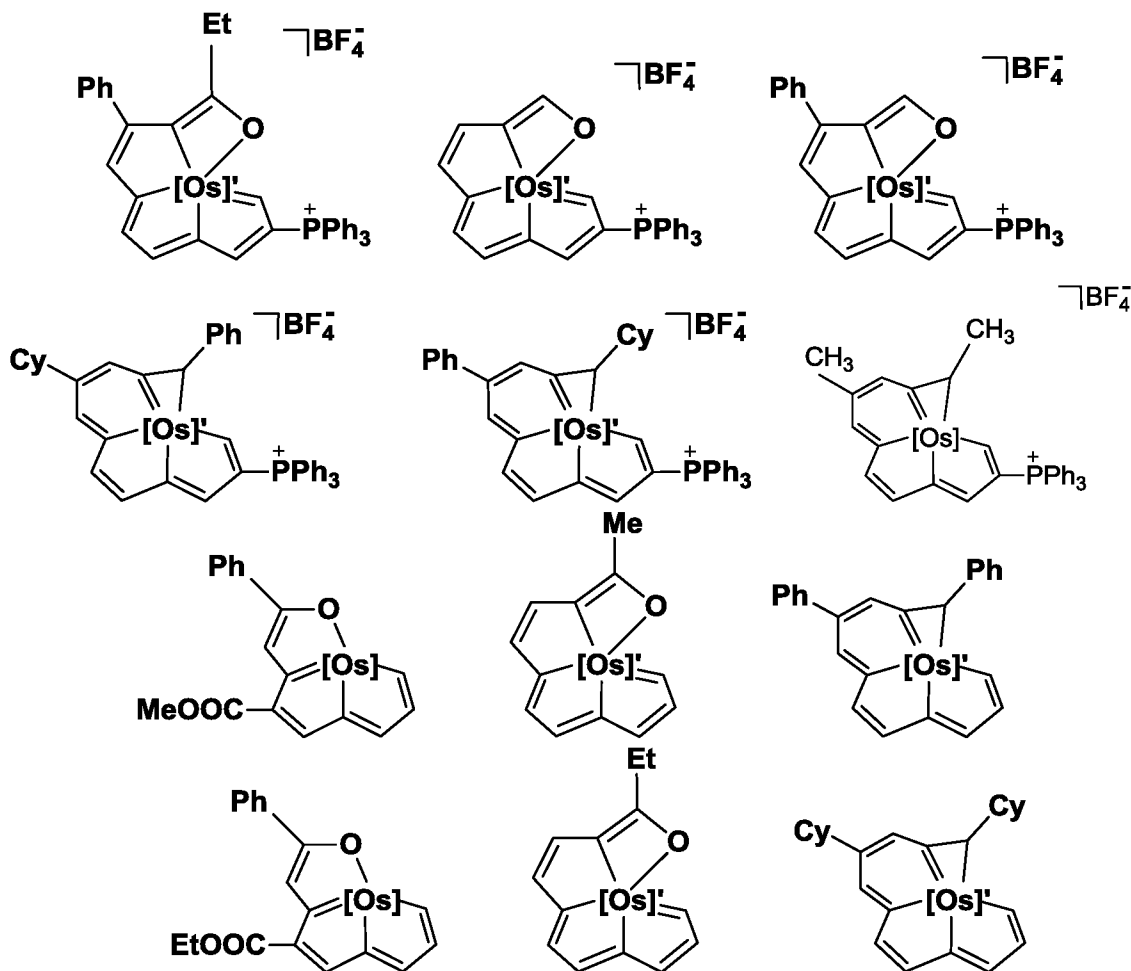
炔基可以为乙烯基、乙炔基、丙炔基和丁炔基中的任意一种。所述能提高水溶性的取代基可以为聚乙二醇残基、透明质酸残基和糖类衍生物残基中的任意一种。所述聚乙二醇残基是指聚乙二醇的其中一个末端上的羟基去掉 H 后的部分。所述透明质酸残基是指透明质酸的 D-葡萄糖醛酸或 N-乙酰葡萄糖胺的任意一个羟基去掉 H 后的部分，或透明质酸的 D-葡萄糖醛酸的羧基去掉 OH 后的部分。所述糖类衍生物残基是指糖类衍生物的任意一个羟基去掉 H 后的部分。所述聚乙二醇的数均分子量可以为 200-200000。所述透明质酸的数均分子量可以为 2000-2000000。所述糖类衍生物可以为葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、半乳糖、乳糖、果糖和唾液酸的衍生物中的任意一种。所述糖类衍生物例如可以为葡萄糖醛酸、葡萄糖缩醛、葡萄糖半缩醛和羧甲基乳糖中的任意一种。

需要说明的是，在本发明中，取代基 R_1^+ 、 R'_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 均可以为一个或多个；如果为多个，同一个分子上的多个 R_1^+ 、 R'_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自可以相同或不同，只要在上述范围内即可。

根据本发明所述的化合物，式 I-III 和 I'-III' 中，标有数字 1-9 的 1,2-位置、2,3-位置、3,4-位置、4,5-位置、5,6-位置、6,7-位置、7,8-位置处中的至少一个位置处可以有环状取代基。所述环状取代基可以为但不限于全部由碳原子组成的三元环、四元环、五元环、六元环、七元环或八元环取代基，或者由含有氧、硫、硒、氮、磷和砷等杂原子的三元环、四元环、五元环、六元环、七元环或八元环取代基。所述环状取代基例如可以为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

根据本发明，优选地，所述钽杂稠环化合物为如下化合物中的任意一种：





5 以上化合物中, [Os]均为 OsX(PPh₃)₂, 且 X 为 Cl 或 Br, [Os]⁺均为 Os(PPh₃)₂⁺。

Ph 为苯基, Py 为吡基, Cy 为环己基, ⁺PPh₃ 为三苯基膦阳离子, BF₄⁻ 为四氟硼酸阴离子, Me 为甲基, Et 为乙基, Ac 为乙酰基。

根据本发明的第二个方面, 本发明提供了上述钽杂稠环化合物的制备方法, 该方法包括:

10 使用式 IV 所示的化合物与式 V 所示的化合物在杂原子供体试剂存在的条件下通过环加成反应制备式 I 所示的化合物。

使用式 VII 所示的化合物与式 VIII 所示的化合物通过扩环反应制备式 II 所示的化合物。

使用式 VII 所示的化合物与式 V 或式 VI 所示的化合物通过扩环反应制备式 III 所示的化合物。

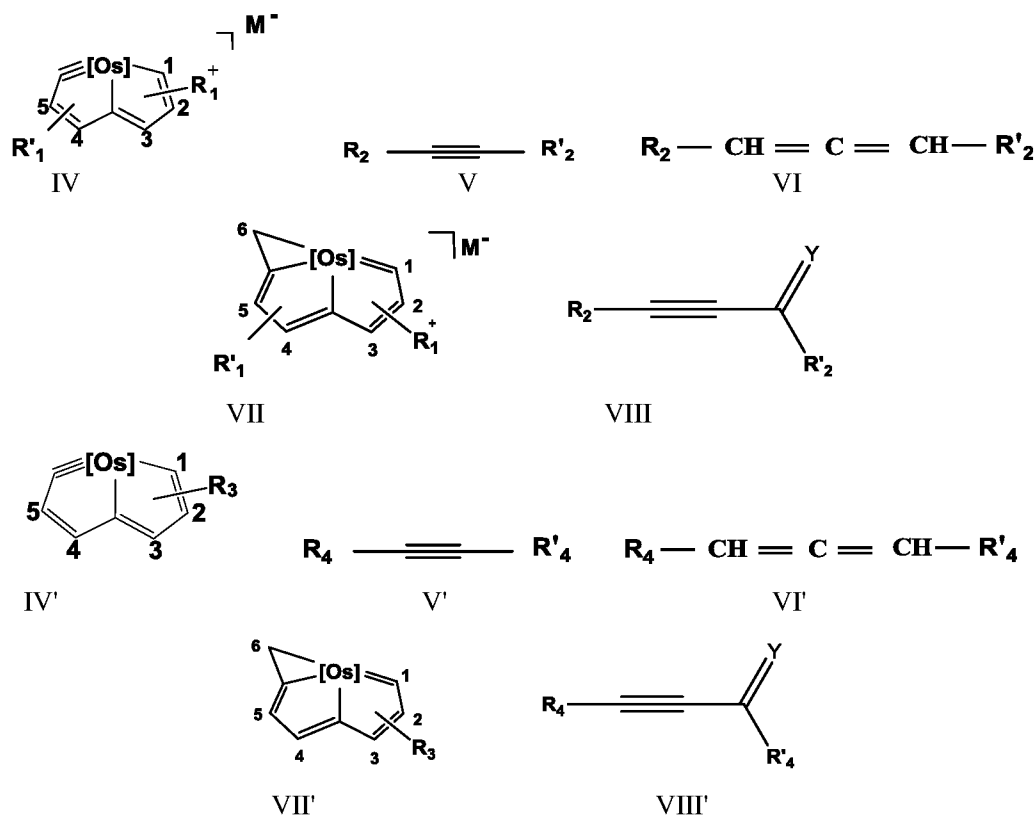
15 使用式 IV'所示的化合物与式 V'所示的化合物在杂原子供体试剂存在的条件下通过环加成反应制备式 I'所示的化合物, 或者通过将式 I 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 I'所示的化合物。

使用式 VII'所示的化合物与式 VIII'所示的化合物通过扩环反应制备式 II'所示的化合物, 或者通过将式 II 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 II'所示的化合物。

使用式 VII'所示的化合物与式 V'或式 VI'所示的化合物通过扩环反应制备式 III'所示的化合物, 或者通过将式 III 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 III'所示的化合物。

20 所述杂原子供体试剂为含有 Y 原子的物质, 例如可以为水、硫单质、硒单质、磷单质和氮中的

任意一种。优选地,所述杂原子供体试剂为水、硫粉、硒粉、红磷、白磷和液氨中的任意一种。所述强碱可以为 NaOH 和/或 KOH。强碱的水溶液的浓度可以为 0.01-10 摩尔/升。



其中, R'₂ 与 R₂ 相同或不相同, 且 R'₂ 能选择的取代基的范围与 R₂ 相同。R'₄ 与 R₄ 相同或不相同, 且 R'₄ 能选择的取代基的范围与 R₄ 相同。

式 IV-IX 和式 IV'-IX' 中, [Os]、[Os]′、X、Y、Z′、R₁⁺、R'₁、R₂、R₃ 和 R₄ 均与上述相同。

根据本发明所述的方法,所述反应可以在有机溶剂中进行。所述有机溶剂可以为二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、甲醇、乙醇、丙酮、丁酮、四氢呋喃、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺和乙腈中的至少一种。

根据本发明所述的方法,所述反应的条件可以包括反应温度为零下 100℃ 至零上 200℃, 优选为 10-60℃, 进一步优选室温 (即 25℃ 左右); 反应时间为 1 分钟至 20 天, 优选为 3 小时至 3 天, 进一步优选为 24 小时。

根据本发明所述的方法,所述反应完成后,可以将获得的反应后混合物进行浓缩、沉淀后获得固体物质,再将获得的固体物质经过滤、洗涤和柱色谱分离后获得所述的钽杂稠环化合物。

根据本发明的第三个方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物含有上述的钽杂稠环化合物和两亲性包裹材料。

根据本发明的药物组合物,所述两亲性包裹材料可以为两亲性化合物和/或两亲性超支化聚合物。所述钽杂稠环化合物与所述两亲性包裹材料的重量比可以为 1: 0.01-100, 优选为 1: 0.1-1。优选地,所述两亲性包裹材料为两亲性化合物和两亲性超支化聚合物,且所述两亲性化合物与所述两亲性

超支化聚合物的重量比为 1: 0.01-100, 优选为 1: 0.1-1。所述两亲性包裹材料用于包裹所述钆杂稠环化合物。所述两亲性化合物可以为十六烷基三甲基溴化铵、十二烷基硫酸钠双十八烷基二甲基溴化铵、双十八烷基二甲基氯化铵、双十六烷基二甲基溴化铵、双十六烷基二甲基氯化铵、十八烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、十二烷基三甲基溴化铵和聚氧乙烯中的至少一种。所述两亲性超支化
5 聚合物可以为缩水甘油、聚(乙烯亚胺)、聚乙烯亚胺-聚乙二醇和聚(酯-胺)中的至少一种。所述两亲性超支化聚合物的聚合度均可以为 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^6$ 。

根据本发明的药物组合物, 所述药物组合物还可以含有一种或多种其他的能够用于肿瘤治疗的药物。所述其他的能够用于肿瘤治疗的药物可以为阿霉素、紫杉醇、顺铂、卡铂和草酸铂中的至少一种。所述钆杂稠环化合物与其他的能够用于肿瘤治疗的药物的重量比可以为 1: 0.01-100, 优选为 1:
10 0.1-1。

根据本发明的药物组合物, 所述药物组合物还可以含有其他具有特殊功能、或可提高所述钆杂稠环化合物的性能和疗效、或弥补所述钆杂稠环化合物的缺陷、或与所述钆杂稠环化合物结合可实现某些治疗效果的物质。例如, 所述药物组合物还可以含有 SPIO (Superparamagnetic Iron Oxide, 超顺磁性氧化铁), 从而实现治疗与核磁共振造影成像的结合; 也还可以含有罗丹明等荧光染料分子, 从而
15 实现治疗与荧光成像的结合; 也还可以含有医药支架, 从而达到定点治疗的效果。所述钆杂稠环化合物与 SPIO 的重量比可以为 1: 0.01-100, 优选为 1: 0.1-1。所述钆杂稠环化合物与罗丹明的重量比可以为 1: 0.01-100, 优选为 1: 0.1-1。

根据本发明的第四个方面, 本发明提供了上述的钆杂稠环化合物或上述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

根据本发明所述的钆杂稠环化合物或药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用, 其中, 治疗肿瘤的过程可以为光热治疗法和/或光动力学治疗法。所述光热治疗法可以包括选用波长为 600-1000nm 的激光, 优选波长为 680-1000nm 的激光, 最优选波长为 810nm 的激光配合所述钆杂稠环化合物或药物组合物用于治疗肿瘤。在这些波长处所述钆杂稠环化合物具有较高的光热转换效率。所述光动力学治疗法可以包括选用波长为 600-680nm 的激光, 优选波长为 615-635nm 的激光, 最优选
25 波长为 620-630nm 的激光配合所述钆杂稠环化合物或药物组合物用于治疗肿瘤。

根据本发明所述的钆杂稠环化合物或药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用, 所述用于治疗肿瘤的药物可以配制成任何适宜的剂型形式, 并且可通过任何适宜的途径施用到需要的个体。例如, 可以将所述用于治疗肿瘤的药物配制成溶液、混悬剂、乳剂或冻干制剂的形式用于注射(包括但不限于动脉内、静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射等形式)或输注到需要的个体; 还可以将所述用于治疗肿瘤的药物配制成片剂、溶液、胶囊剂的形式用于口服; 还可以将所述用于治疗肿瘤的药物配制成软膏剂、乳膏剂、栓剂或贴剂的形式用于局部施用; 还可以将所述用于治疗肿瘤的药物配制成气雾剂、喷雾剂或粉末的形式用于吸入施用。

根据本发明, 所述光动力学治疗法可以包括以钆杂稠环化合物计算, 所述用于治疗肿瘤的药物

浓度为 0.01-1000 $\mu\text{g/mL}$ ，优选为 1-100 $\mu\text{g/mL}$ ，更优选为 10 $\mu\text{g/mL}$ 。

根据本发明的第五个方面，本发明提供了上述的钽杂稠环化合物或上述的药物组合物在光声成像中的应用。

根据本发明，所述在光声成像中的应用可以包括选用波长为 680-950nm 的激光，优选波长为 680-850nm 的激光，最优选波长为 810nm 的激光配合所述钽杂稠环化合物进行光声成像。所述在光声成像中的应用可以包括，以钽杂稠环化合物计算，所述钽杂稠环化合物或药物组合物的浓度可以为 0.01-100mg/mL，优选为 0.1-10mg/mL，更优选为 1mg/mL。

以下将通过具体的实施例对本发明进行详细描述。

以下制备例和实施例中，化合物 A 按照如下方法制备得到：

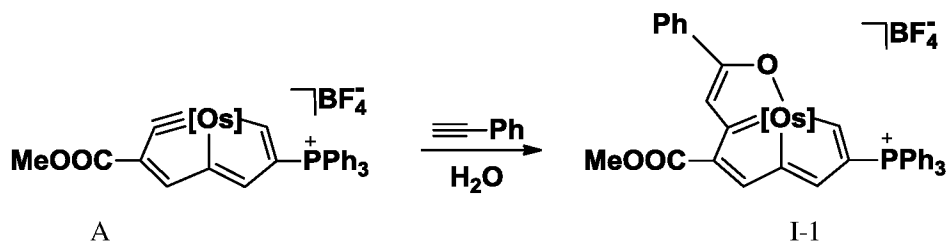
称取 4g 氯钽酸铵 ($(\text{NH}_4)_2\text{OsCl}_6$) (购自百灵威公司，商品号为 93-7611) 和 16.7g 三苯基膦 (PPh_3) (购自百灵威公司，商品号为 110246) 于 500mL 反应瓶中。然后加入 160mL 异丙醇，加热使固体全部溶解 (约 70 $^\circ\text{C}$)。加入 96mL 去离子水，将温度调至 100 $^\circ\text{C}$ ，开始回流 12 小时。然后在 80 $^\circ\text{C}$ 条件下过滤得到 $\text{OsCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 。在氮气氛围中，加入 10mL 四氢呋喃，使 $\text{OsCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 溶解。称取 168.9mg 的 1,4-戊二炔-3-醇 (购自湖北巨胜科技有限公司) 溶解在 2mL 的 THF 中，然后注入上述溶液。搅拌 10min，有黄色沉淀析出，用针桥过滤，将获得的固体先用 THF 洗一次，再用无水乙醚洗一次，抽干得黄色固体。将获得的黄色固体与 0.5mL 丙炔酸甲酯室温下反应 5min，浓缩、柱色谱 (柱色谱填料为三氧化二铝，洗脱剂的体积比为：二氯甲烷/丙酮=1/1) 分离后，加入浓度为 40 重量%的氟硼酸 (购自上海金穗生物科技有限公司) 水溶液 0.1mL，反应 3h。洗涤 (其中，使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷：无水乙醚=1:10，洗涤 4 次) 处理得到化合物 A。

化合物 B 按照如下方法制备得到：

称取 4g ($\text{NH}_4)_2\text{OsCl}_6$ (购自百灵威公司，商品号为 93-7611) 和 16.7g 的 PPh_3 于 500mL 反应瓶中。然后加入 160mL 异丙醇，加热至固体全部溶解 (约 70 $^\circ\text{C}$)。加入 96mL 去离子水，将温度调至 100 $^\circ\text{C}$ ，开始回流 12 小时。然后在 80 $^\circ\text{C}$ 条件下过滤得到 $\text{OsCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 。在氮气氛围中，加入 10mL 四氢呋喃，使 $\text{OsCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 溶解。称取 168.9mg 的 1,4-戊二炔-3-醇溶解在 2mL 的 THF 中，然后注入上述溶液。搅拌 10min，有黄色沉淀析出，过滤，将获得的固体先用 THF 洗一次，再用无水乙醚洗一次，抽干得黄色固体。将获得的黄色固体与联烯硼酸酯 (购自安耐吉公司，商品号为 A060102) 在室温下反应 30min 后，柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝，洗脱剂的体积比为：二氯甲烷/丙酮=1/1) 得到化合物 B。

制备例 1-10 用以说明式 I-III 以及式 I'-III' 所示的钽杂稠环化合物的制备方法。

制备例 1



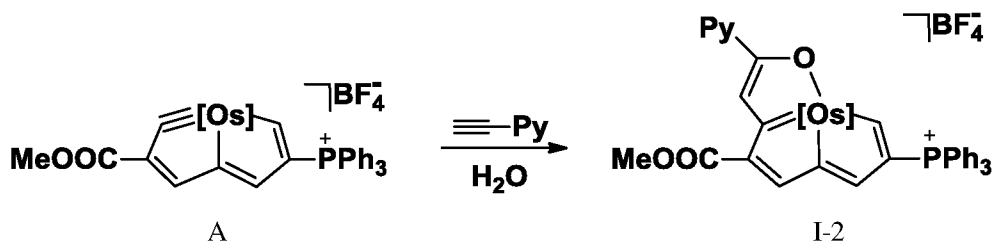
其中，[Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$ ， PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子， BF_4^- 为四氟硼酸阴离子，Ph 为苯基，Me 为

甲基。

将 0.16mmol 的化合物 A 溶于 15mL 二氯甲烷中, 然后加入 0.80mmol 芳基炔 $\equiv\text{Ph}$ 和 0.16mmol 水混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 1 天后浓缩至 2mL, 然后加入 30mL 乙醚作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚 = 1:10, 洗涤 4 次) 和柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮=1/1) 得到式 I-1 所示的钽杂稠环化合物。

式 I-1 所示化合物的波谱数据如下: δ =13.85 (d, $J_{\text{P-H}}$ = 14.9Hz, 1H, H1), 8.28 (s, 1H, H8), 7.76 (s, 1H, H3), 7.72 (s, 1H, H5), 3.64 (s, 3H, COOCH_3), 8.03–6.94 ppm (m, 50H). ^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3): δ = 10.84 (s, CPh_3), -17.31 ppm (s, OsPPh_3). HRMS (ESI): m/z 计算值 1277.2814; 测量值为 1277.2826。

制备例 2

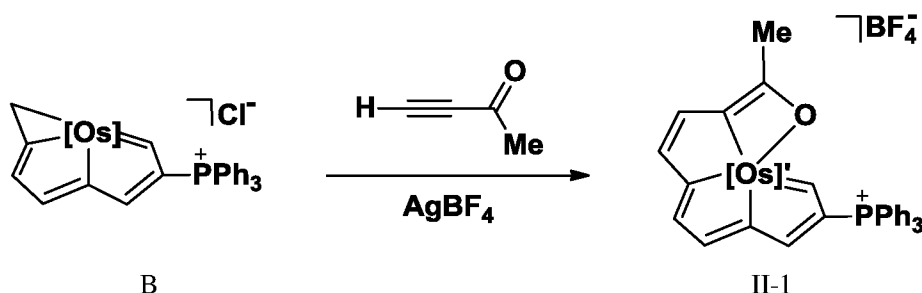


其中, [Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Py 为苊基, Me 为甲基。

将 0.16 mmol 的化合物 A 溶于 15 mL 氯仿中, 然后加入 0.80 mmol 芳基炔 $\equiv\text{Py}$ 和 0.16 mmol 水混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 1 天后浓缩至 2 mL, 然后加入 30 mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次) 和柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮=1/1) 得到式 I-2 所示的钽杂稠环化合物。

式 I-2 所示化合物的波谱数据如下: ^1H NMR 和 HSQC (500.1 MHz, CDCl_3): δ = 13.86 (d, $J_{\text{P-H}}$ = 14.4 Hz, 1H, H1), 8.74 (s, 1H, H8), 7.71 (s, 1H, H3), 7.69 (s, 1H, H5), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 8.47–6.88 ppm (m, 54H). ^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3): δ = 10.24 (s, CPh_3), -17.97 ppm (s, OsPPh_3). HRMS (ESI): m/z 计算值 1401.3137; 测量值 1401.3161。

制备例 3



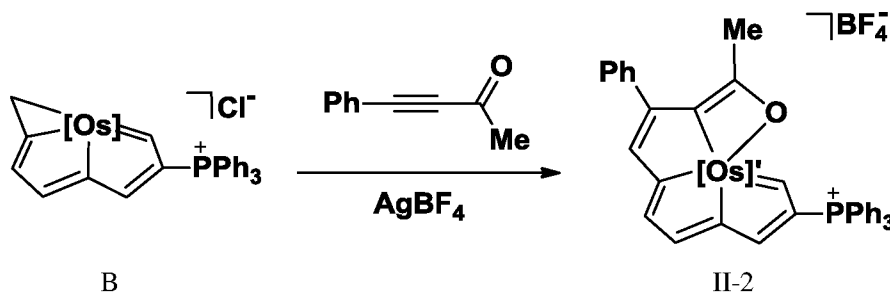
其中, [Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$, [Os]'为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Me 为甲基。

将 0.17mmol 的化合物 B 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 然后加入 0.85mmol 端基炔酮 $\text{H-C}\equiv\text{C-C(=O)Me}$ 以及 0.51mmol 的脱氯试剂 (AgBF_4) 混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 24 小时后经过滤、浓缩至 2mL, 然后加入 30mL 乙醚作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗

涤剂的体积比为二氯甲烷:无水乙醚=1:10,洗涤4次)和柱色谱分离(柱色谱填料为三氧化二铝,洗脱剂的体积比为:二氯甲烷/丙酮=1/1)得到式 II-1 所示的钽杂稠环化合物。

式 II-1 化合物的波谱数据为: ^1H NMR 和 HSQC (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 11.50 (d, $J_{\text{P-H}}$ = 20.6 Hz, 1H, H1), 8.23 (s, 1H, H9), 7.50 (s, 1H, H5), 7.41 (s, 1H, H3), 7.06 (s, 1H, H6), 6.64 (s, 1H, H8), 0.95 (s, 3H, H12), 7.68–6.68 ppm (m, 45H, PPh_3). ^{31}P NMR (202 MHz, CD_2Cl_2): δ = 12.25 (s, CPh_3), -5.99 ppm (s, OsPPh_3). ^{13}C NMR 和 DEPT-135, HMBC 和 HSQC (126 MHz, CD_2Cl_2): δ = 217.5 (t, $J_{\text{P-C}}$ = 5.8 Hz, C7), 215.4 (br, C1), 189.4 (dt, $J_{\text{P-C}}$ = 26.6 Hz, $J_{\text{P-C}}$ = 3.8 Hz, C4), 188.9 (s, C11), 153.4 (t, $J_{\text{P-C}}$ = 6.8 Hz, C10), 153.0 (s, C5), 150.6 (s, C6), 147.8 (s, C9), 136.3 (s, C8), 131.7 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 24.8 Hz, C3), 121.0 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 87.5 Hz, C2), 26.8 (s, C12), 134.3–124.8 ppm (m, PPh_3). HRMS (ESI): m/z 计算值 1147.3002; 测量值 1147.3003.

制备例 4

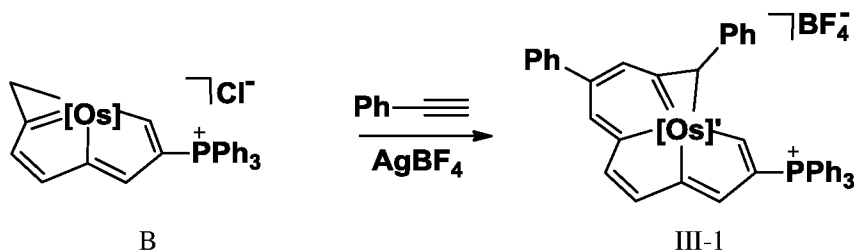


其中, [Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$, [Os]'为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Ph 为苯基, Me 为甲基。

将 0.17mmol 的化合物 B 溶于 15mL 氯仿中, 然后加入 0.85mmol 端基炔酮 $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 以及 0.51mmol 的脱氯试剂 (AgBF_4) 混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 1 天后经过滤、浓缩至 2mL, 然后加入 30mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤(其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷:无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次)和柱色谱分离(柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为:二氯甲烷/丙酮=1/1)得到式 II-2 所示的钽杂稠环化合物。

式 II-2 化合物的波谱数据如下: ^1H NMR 和 HSQC (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 11.65 (d, $J_{\text{P-H}}$ = 20.3 Hz, 1H, H1), 7.62 (s, 1H, H5), 7.70 (s, 1H, H3), 7.16 (s, 1H, H6), 7.20 (s, 1H, H8), 1.05 (s, 3H, H12), 7.87–6.87 ppm (m, 50H). ^{31}P NMR (202 MHz, CD_2Cl_2): δ = 11.96 (s, CPh_3), -6.70 ppm (s, OsPPh_3). HRMS (ESI): m/z 计算值 1223.3315; 理论值 1223.3309.

制备例 5

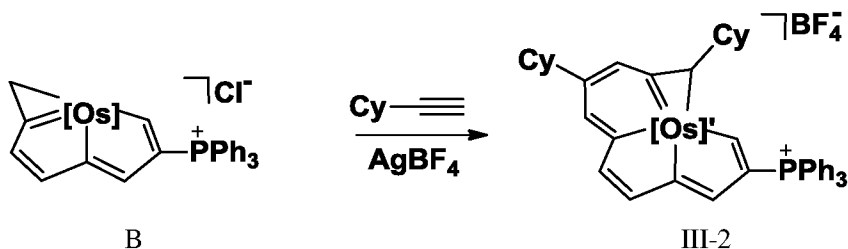


其中, [Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$, [Os]'为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Ph 为苯基, Me 为甲基。

将 0.17mmol 的化合物 B 溶于 15mL 二氯甲烷中, 然后加入 0.85mmol 芳基炔酮 $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ 以及 0.51mmol 的脱氯试剂 (AgBF_4) 混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 1 天后经过滤、浓缩至 2 mL, 然后加入 30mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤(其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷:无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次)和柱色谱分离(柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为:二氯甲烷/丙酮=1/1)得到式 III-1 所示的钽杂稠环化合物。

式 III-1 所示化合物的波谱数据如下: ^1H NMR 和 ^1H - ^{13}C HSQC (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.22$ (d, $J_{\text{P-H}} = 21.1$ Hz, 1H, H1), 8.71 (s, 1H, H3), 8.11 (s, 1H, H8), 7.76 (s, 1H, H10), 7.65 (s, 1H, H5), 7.55 (s, 1H, H6), 1.26 (s, 1H, H12), 8.10–6.60 ppm (m, 55H). ^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.24$ (t, $J_{\text{P-P}} = 6.7$ Hz, $\text{C}(\text{PPh}_3)$), -8.45 (dd, $J_{\text{P-P}} = 254.7$ Hz, $J_{\text{P-P}} = 6.7$ Hz, $\text{Os}(\text{PPh}_3)$), -19.22 (dd, $J_{\text{P-P}} = 254.7$ Hz, $J_{\text{P-P}} = 6.7$ Hz, $\text{Os}(\text{PPh}_3)$). HRMS (ESI): m/z 计算值 1283.3683; 测量值 1283.3680.

制备例 6

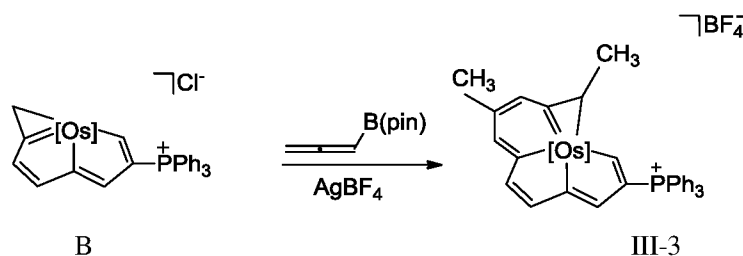


其中, [Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$, [Os]'为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Cy 为环己基。

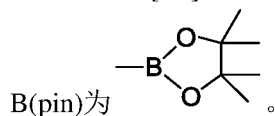
将 0.17mmol 的化合物 B 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 然后加入 0.85mmol 芳基炔 $\text{Cy-C}\equiv\text{C-H}$ 以及 0.51mmol 的脱氯试剂 (如 AgBF_4) 混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 24 小时后经过滤、浓缩至 2mL, 然后加入 30mL 乙醚作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次) 和柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮 = 1/1) 得到式 III-2 所示的钌杂稠环化合物。

式 III-2 化合物的波谱数据如下: ^1H NMR 和 ^1H - ^{13}C HSQC (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.01$ (d, $J_{\text{P-H}} = 22.4$ Hz, 1H, H1), 8.69 (s, 1H, H3), 7.95 (s, 1H, H5), 7.58 (s, 1H, H6), 7.37 (s, 1H, H10), 7.35 (s, 1H, H8), 5.23 (s, 1H, H12), 3.20–1.05 (m, 22H, C_6H_{11}), 8.04–6.67 ppm (m, 45H). ^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.77$ (t, $J_{\text{P-P}} = 6.7$ Hz, $\text{C}(\text{PPh}_3)$), -11.98 (d, $J_{\text{P-P}} = 6.7$ Hz, $\text{Os}(\text{PPh}_3)$), -12.17 (d, $J_{\text{P-P}} = 6.7$ Hz, $\text{Os}(\text{PPh}_3)$). HRMS (ESI): m/z 计算值 1295.4618; 测量值 1295.4622.

制备例 7



其中, [Os]为 $\text{OsCl}(\text{PPh}_3)_2$, [Os]'为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子,

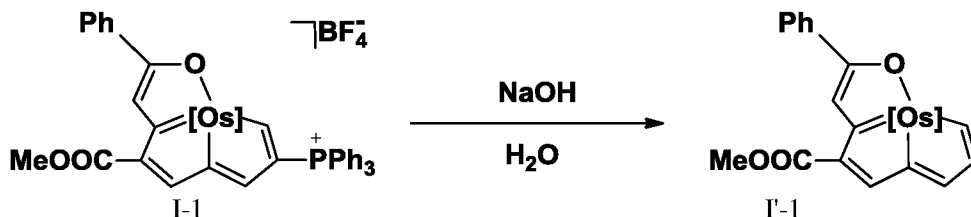


将 0.17mmol 的化合物 B 溶于 15mL 氯仿中, 然后加入 0.85mmol 联烯硼酸酯 B(pin) 以及 0.51mmol 的脱氯试剂 (AgBF_4) 混合均匀获得混合液, 将获得的混合液在室温下反应 24 小时后经过滤、浓缩至 2mL, 然后加入 30mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次) 和柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮=1/1) 得到式 III-3 所示的钌杂稠环化合物。

式 III-3 化合物的波谱数据如下: ^1H NMR 和 ^1H - ^{13}C HSQC (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.21$ (d, $J_{\text{P-H}} = 21.3$ Hz, 1H, H1), 8.78 (s, 1H, H3), 7.99 (s, 1H, H5), 7.65 (s, 1H, H6), 7.42 (s, 1H, H10), 7.39 (s, 1H, H8), 5.34 (s, 1H, H12), 1.85 (m, 6H, CH_3), 8.14–6.78 ppm (m, 45H). ^{31}P NMR (202.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.55$ (t,

$J_{P-P} = 6.9 \text{ Hz}$, CPh_3 , -10.88 (d, $J_{P-P} = 6.9 \text{ Hz}$, $OsPPh_3$). HRMS (ESI): m/z 计算值 1159.3366; 测量值 1159.3369。

制备例 8

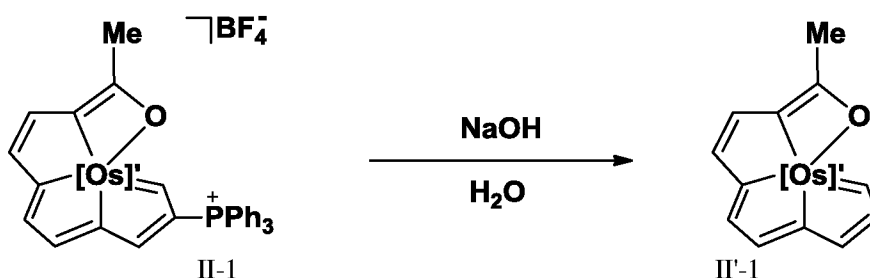


其中, $[Os]$ 为 $OsCl(PPh_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Ph 为苯基, Me 为甲基。

将 0.1 mmol 的化合物 $I-1$ 溶于 15 mL 氯仿中, 然后加入 0.50 mmol 氢氧化钠 ($NaOH$) 和 0.1 mL 水获得混合液, 将混合液在室温下搅拌 1 天后过滤, 滤液浓缩至 2 mL , 然后加入 30 mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次) 和柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮=20/1) 得到式 $I'-1$ 所示的钌杂稠环化合物。

式 $I'-1$ 化合物的波谱数据如下: $\delta = 13.25$ (s, 1H, H_1), 8.08 (s, 1H, H_8), 7.40 (s, 1H, H_3), 7.31 (s, 1H, H_5), 7.12 (s, 1H, H_2), 3.54 (s, 3H, $COOCH_3$), $7.08-6.54 \text{ ppm}$ (m, 30H). ^{31}P NMR (202.5 MHz , $CDCl_3$): $\delta = -17.31 \text{ ppm}$ (s, $OsPPh_3$).

制备例 9

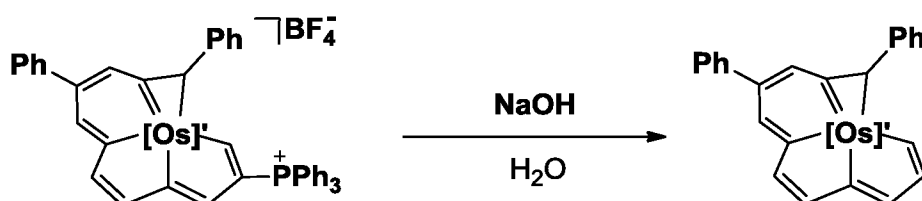


其中, $[Os]'$ 为 $Os(PPh_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Me 为甲基。

将 0.1 mmol 的化合物 $II-1$ 溶于 15 mL 氯仿中, 然后加入 0.50 mmol 氢氧化钠 ($NaOH$) 和 0.1 mL 水获得混合液, 将混合液在室温下搅拌 1 天后过滤, 滤液浓缩至 2 mL , 然后加入 30 mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤 (其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次) 和柱色谱分离 (柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮=50/1) 得到式 $II'-1$ 所示的钌杂稠环化合物。

式 $II'-1$ 化合物的波谱数据如下: $\delta = 11.28$ (s, 1H, H_1), 7.93 (s, 1H, H_9), 7.56 (s, 1H, H_8), 7.34 (s, 1H, H_3), 7.05 (s, 1H, H_2), 6.63 (s, 1H, H_5), 6.61 (s, 1H, H_6), 1.85 (s, 3H, H_{12}), $7.45-6.32 \text{ ppm}$ (m, 30H, PPh_3). ^{31}P NMR (202.5 MHz , $CDCl_3$): $\delta = -15.65 \text{ ppm}$ (s, $OsPPh_3$).

制备例 10



III-1

III'-1

其中, [Os]'为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$, PPh_3^+ 为三苯基膦阳离子, BF_4^- 为四氟硼酸阴离子, Ph 为苯基。

将 0.1 mmol 的化合物 III-1 溶于 15mL 二氯甲烷中, 然后加入 0.50mmol 氢氧化钠(NaOH)和 0.1mL 水 (H_2O) 获得混合液, 将混合液在室温下搅拌 24 小时后过滤, 滤液浓缩至 2mL, 然后加入 30mL 正己烷作为沉淀剂。将析出的固体经过滤、洗涤(其中, 使用的洗涤剂的体积比为二氯甲烷: 无水乙醚=1:10, 洗涤 4 次)和柱色谱分离(柱色谱填料为三氧化二铝, 洗脱剂的体积比为: 二氯甲烷/丙酮=20/1)得到式 III'-1 所示的钽杂稠环化合物。

式 III'-1 化合物的波谱数据如下: $\delta = 13.45$ (s, 1H, H1), 8.54 (s, 1H, H3), 8.33 (s, 1H, H8), 8.07 (s, 1H, H2), 7.54 (s, 1H, H10), 7.35 (s, 1H, H5), 7.26 (s, 1H, H6), 1.26 (s, 1H, H12), 7.70–6.40 ppm (m, 40H). ^{31}P

NMR (202.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -15.42$ (s, OsPPh_3).

测试例 1

本测试例用来说明式 I-III 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱情况。

使用 SHIMADZU UV2550 光谱仪对上述制备例中获得的式 I-III 的代表性化合物进行紫外-可见-近红外吸收光谱测试。测试的条件为: 使用二氯甲烷将上述式 I-III 的代表性化合物稀释到 $1.0 \times 10^{-5} \text{mol/L}$, 在室温下进行测试。

如图 1 所示, 图 1 为上述制备例 2 制备得到的式 I-2 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱图。由图 1 可以看出, 该钽杂稠环化合物在低能量位置、波长 600nm 处具有最大吸收。

如图 2 所示, 图 2 为上述制备例 3 制备得到的式 II-1 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱图。由图 2 可以看出, 该钽杂稠环化合物在低能量位置、波长 650nm 处具有最大吸收。

如图 3 所示, 图 3 为上述制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的紫外-可见-近红外吸收光谱图。由图 3 可以看出, 该钽杂稠环化合物在低能量位置、波长 810nm 处具有最大吸收。

实施例 1

本实施例用来说明式 I-III 所示的钽杂稠环化合物在光声成像中的应用。

使用 Endra Nexus 128, Ann Arbor, MI 测试系统对上述制备例 1-6 中获得的式 I-III 的代表性化合物进行光声成像测试。测试的条件为: 使用的溶剂为 DMSO (二甲基亚砜), 式 I-II 的代表性化合物使用的激光光源波长为 680nm, 式 III 的代表性化合物使用的激光光源波长为 800nm。

如图 4 所示, 图 4 中, 上部的三幅图为上述制备例 2 制备得到的式 I-2 所示的钽杂稠环化合物的光声成像图, 下部的三幅图为上述制备例 3 制备得到的式 II-1 所示的钽杂稠环化合物的光声成像图。由图 4 可以看出, 随着浓度增加至 1mg/mL, 钽杂稠环化合物 I 和 II 在 DMSO 溶剂中的光声成像效果显著。

如图 5 所示, 图 5 为上述制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的光声成像图。由图 5 可以看出, 随着浓度增加至 1mg/mL, 钽杂稠环化合物 III 在 DMSO 溶剂中的光声成像效果显著。

测试例 2

本测试例用来说明式 I-III 所示的钽杂稠环化合物的光热作用。

使用北京思通博远激光科技有限公司牌号为 STL808T1-4.0W~15W 的仪器对上述制备例 5 中获得的式 III-1 的代表性化合物进行体外光热作用测试。测试的条件为：使用的溶剂为 DMSO 或体积分数为 5% 的乙醇的水溶液，使用的激光光源波长为 808nm，功率为 $1\text{W}/\text{cm}^2$ ，钽杂稠环化合物的浓度分别为 25ppm、50ppm、75ppm 和 100ppm，溶液体积为 100 μL 。

如图 6 所示，图 6 为上述制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的光热作用情况。由图 6 可以看出，在 DMSO 或体积分数为 5% 的乙醇的水溶液中，化合物 III-1 的光热作用差别不大，说明溶剂对化合物 III-1 的光热作用没有影响。从图 6 的 (B) 图中可以看出，在体积分数为 5% 的乙醇的水溶液中，100ppm 的制备例 5 得到的钽杂稠环化合物在 6min 时间内，升高了 28 $^{\circ}\text{C}$ ，最后温度稳定在 56 $^{\circ}\text{C}$ 。

制备例 2 制备得到的式 I-2 所示的钽杂稠环化合物的光热作用情况为：在体积分数为 5% 的乙醇的水溶液中，100ppm 的制备例 2 得到的式 I-2 所示的钽杂稠环化合物在 6min 时间内，升高了 25 $^{\circ}\text{C}$ ，最后温度稳定在 56 $^{\circ}\text{C}$ 。

制备例 3 制备得到的式 II-1 所示的钽杂稠环化合物的光热作用情况为：在体积分数为 5% 的乙醇的水溶液中，100ppm 的制备例 3 得到的钽杂稠环化合物在 6min 时间内，升高了 26 $^{\circ}\text{C}$ ，最后温度稳定在 58 $^{\circ}\text{C}$ 。

测试例 3

本测试例用来说明式 I-III 所示的钽杂稠环化合物的细胞毒性。

将上述制备例 2、3 和 5 制备得到的钽杂稠环化合物分别采用 PEI-PEG (Polyethyleneimine-Polyethylene glycol, 聚乙烯亚胺-聚乙二醇, 其中, PEI 为购自 Sigma 公司牌号为 P3143 的商品, PEG 为购自 Sigma 公司牌号为 02393 的商品, 且 PEI 和 PEG 的重量比为 1: 1) 进行包裹, 包裹的方法如下: 在钽杂稠环化合物的二氯甲烷溶液中, 加入所述钽杂稠环化合物三倍重量的 PEI-PEG 化合物, 室温下搅拌 3 小时后, 经过滤、洗涤得到用两亲性材料包裹的钽杂稠环化合物。

使用 4T1 细胞和 A549 细胞对上述用两亲性材料包裹的钽杂稠环化合物进行 MTT (3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide, 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐) 试验以检测细胞活性, 方法如下:

将上述细胞按照每孔 1×10^5 个细胞分别铺于 96 孔板中, 培养过夜。

将上述用两亲性材料包裹的钽杂稠环化合物分别加入 96 孔板中, 使以钽杂稠环化合物计算的药物浓度分别达到 1、5、10、30、50 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 孵育 24h。

向 96 孔板中加入 MTT, 使 MTT 的终浓度达到 5mg/mL, 孵育 4h。

将孔内液体吸出, 向每孔中加入 100 μL 的 DMSO, 振荡均匀后, 570nm 波长处测吸光度。

含有制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钽杂稠环化合物的药物组合物的 MTT 实验结果如图 7 所示。从图 7 中可以看出, 当以钽杂稠环化合物计算的药物浓度达到 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 4T1 细胞和 A549 细

胞的活性仍然能达到 90%。含有制备例 2 或 3 制备得到的式 I-2 或 II-1 所示的钆杂稠环化合物的药物组合物的 MTT 实验结果和图 7 所示的结果基本相同。这说明用式 I-III 所示的钆杂稠环化合物对细胞基本没有影响，基本不具有细胞毒性。

5 实施例 2

本实施例用来说明式 I-III 所示的钆杂稠环化合物对肿瘤细胞的光热治疗作用。

将按照上述测试例 3 中的方法将用两亲性材料包裹的式 I-III 所示的钆杂稠环化合物与 SPIO 纳米颗粒以及 PEI-PEG 形成钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物。

将 4T1 细胞以 $5-10 \times 10^3$ 个/孔培养在 96 孔板中，再将细胞分成以下三组进行测试：

10 实验组：将上述钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物加入到培养细胞的 96 孔板中，使得以钆杂稠环化合物计算的药物浓度依次为 1、5、10、30、50 和 $100 \mu\text{g/mL}$ 。将 4T1 细胞培养 6 小时后，用 PBS（磷酸盐缓冲液）洗涤 3-5 次，再在每孔中加入 $100 \mu\text{L}$ 的 DMEM 细胞培养基，然后立即使用波长为 808nm，功率为 $1\text{W}/\text{cm}^2$ 的激光照射 10 分钟；

对照组 1：除了不使用激光照射外，其他处理操作同实验组；

15 对照组 2：除了用等量的 DMEM 细胞培养基代替钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物外，其他处理操作同实验组；

将经上述三组操作处理的 4T1 细胞按照测试例 3 的方法进行 MTT 试验，检测细胞的活性。

含有制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钆杂稠环化合物的药物组合物的 MTT 实验结果如图 8 所示。从图 8 中可以看出，与对照组 2 相比，只使用钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物而不用激光照射的对照组 1 对 4T1 细胞也具有一定的毒性（20%左右的细胞死亡率），而使用了钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物并且用激光照射的实验组中，当以钆杂稠环化合物计算的药物浓度达到 $10 \mu\text{g/mL}$ 以及以上时，其杀死细胞的效果非常明显（90%以上的细胞死亡率）。含有制备例 2 或 3 制备得到的式 I-2 或 II-1 所示的钆杂稠环化合物的药物组合物的 MTT 实验结果和图 8 所示的结果基本相同。这说明用式 I-III 所示的钆杂稠环化合物对肿瘤细胞具有良好的光热治疗作用。

25 实施例 3

本实施例用来说明式 I-III 所示的钆杂稠环化合物对肿瘤细胞的活体光动力学治疗作用。

将按照上述测试例 3 中的方法将用两亲性材料包裹的钆杂稠环化合物与 SPIO 纳米颗粒以及 PEI-PEG 形成钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物，以及将 SPIO 纳米颗粒以及 PEI-PEG 形成 SPIO-PEI-PEG 复合物。

30 将 5×10^6 个 U87MG 人神经胶质瘤细胞（来源于美国标准生物品收藏中心(ATCC)）用 PBS 悬浮后，接种到 6-8 周龄的成年雄性 Balb/c 裸鼠（体重 16-24 g）皮下，当肿瘤体积达到 100mm^3 时，将荷瘤小鼠随机分成两组（每组 6 只），分别进行下述测试：

实验组：在肿瘤上原位注射 $100 \mu\text{L}$ 的钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物（含 $100 \mu\text{g}$ 钆杂稠环

化合物)后,使用波长为 808nm,功率为 $1\text{W}/\text{cm}^2$ 的激光照射 10 分钟;

对照组:在肿瘤上原位注射 $100\mu\text{L}$ 的 SPIO-PEI-PEG 复合物后,使用波长为 808nm,功率为 $1\text{W}/\text{cm}^2$ 的激光照射 10 分钟。

含有制备例 5 制备得到的式 III-1 所示的钆杂稠环化合物的药物组合物的实验结果如图 9 所示。

- 5 从图 9 中可以看出,使用了 SPIO-PEI-PEG 复合物的对照组中,肿瘤部位的温度上升不显著,而使用了钆杂稠环化合物-SPIO-PEI-PEG 复合物的实验组中,肿瘤部位的温度明显上升,达到将近 48°C ,使得肿瘤细胞难以存活。含有制备例 2 或 3 制备得到的式 I-2 或 II-1 所示的钆杂稠环化合物的药物组合物的实验结果和图 9 所示的结果基本相同。这说明用式 I-III 所示的钆杂稠环化合物对肿瘤细胞具有良好的活体光动力学治疗作用。

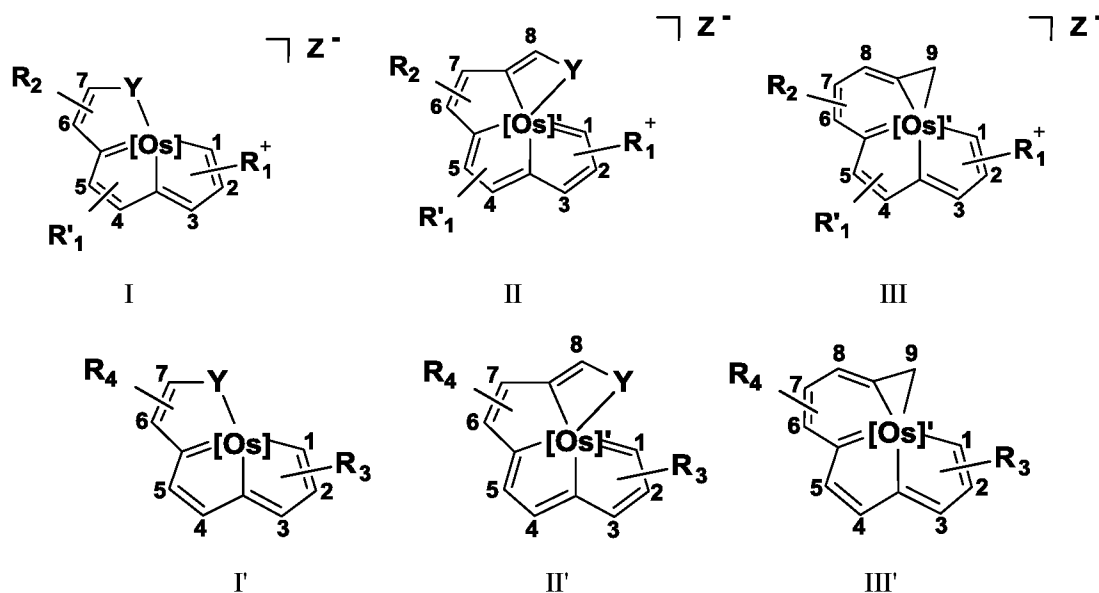
- 10 以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于上述实施方式中的具体细节,在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本发明的保护范围。

此外,本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要其不违背本发明的思想,其同样应当视为本发明所公开的内容。

15

权利要求

1、一种钌杂稠环化合物，其特征在于，该化合物具有如下式 I-III 和式 I'-III' 中的任意一个所示的结构：



其中，[Os]为 OsXL₂，[Os]'为 OsL₂，且 X 为 H、卤素、SCN 和 CN 中的任意一种，以及 L 为膦配体、CO 配体、吡啶类配体、氮杂环卡宾配体、腈类配体和异氰类双电子配体中的任意一种；

在式 I-III 和式 I'-III' 中，Y 各自独立地为碳、氧、硫、硒、氮和磷中的任意一种，Z 各自独立地为 Cl⁻、BF₄⁻、PF₆⁻ 和 BPh₄⁻ 中的任意一种；

在式 I-III 中，R₁⁺ 各自独立地为位于式 I-III 上标有数字 1-5 的位置中的任意一个上的阳离子取代基，且 R₁⁺ 为 3-27 个碳原子的季膦阳离子或 4-24 个碳原子的季铵阳离子，R'₁ 各自独立地为位于式 I-III 上标有数字 1-5 的位置中不同于 R₁⁺ 所在位置的至少一个上的取代基，R₂ 各自独立地为位于式 I-III 上标有数字 6-9 的位置中的至少一个上的取代基；

在式 I'-III' 中，R₃ 各自独立地为位于式 I'-III' 上标有数字 1-5 的位置中的至少一个上的取代基，R₄ 各自独立地为位于式 I'-III' 上标有数字 6-9 的位置中的至少一个上的取代基；以及

R'₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自 H，卤素，SCN，CN，取代或未取代的芳基，1-10 个碳原子的烷基、烷氧基、酰基、酯基、胺基和 2-10 个碳原子的烯基、炔基和能够提高水溶性的取代基中的任意一种。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其中，

在式 I-III 中，R₁⁺ 各自独立地为位于式 I-III 上标有数字 1-3 的位置中的任意一个上的阳离子取代基，优选地，R₁⁺ 各自独立地为位于式 I-III 上标有数字 2 的位置上的阳离子取代基，R'₁ 各自独立地为位于式 I-III 上标有数字 3-5 的位置中的至少一个，优选标有数字 5 的位置，且不同于 R₁⁺ 所在位置

上的取代基， R_2 分别为位于式 I 上标有数字 6 和/或 7 的位置、式 II 上标有数字 7 和/或 8 的位置以及式 III 上标有数字 7 和/或 9 的位置上的取代基；

在式 I-III' 中， R_3 各自独立地为位于式 I-III' 上标有数字 1-3 的位置中的至少一个上的取代基，优选地， R_3 为位于式 I-III' 上标有数字 2 的位置上的取代基， R_4 分别为位于式 I 上标有数字 6 和/或 7 的位置、式 II 上标有数字 7 和/或 8 的位置以及式 III' 上标有数字 7 和/或 9 的位置上的取代基；

优选地，

所述膦配体为 3-27 个碳原子的烷基膦、环烷基膦或芳基膦；优选为三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三叔丁基膦、三环己基膦和三苯基膦中的任意一种；

所述吡啶类配体为含有吡啶或联吡啶结构单元的化合物；优选为甲基吡啶、乙基吡啶、1,4-联吡啶、1,2-二(4-吡啶基)乙烯、乙烯基吡啶、乙炔基吡啶、吡啶硼酸、氨基吡啶、氰基吡啶、巯基吡啶、二甲氨基吡啶、苯基吡啶和 1,2-双(4-吡啶基)乙烷中的任意一种；

所述氮杂环卡宾配体为咪唑型氮杂环卡宾、咪唑啉型氮杂环卡宾、噻唑型氮杂环卡宾和三唑型氮杂环卡宾中的任意一种；

所述腈类配体为乙腈、丙腈和苯腈中的任意一种；

所述异氰类双电子配体为环己基异氰、叔丁基异氰和苯基异氰中的任意一种；

进一步优选地，

所述季磷阳离子为 3-27 个碳原子的烷基季膦、环烷基季膦和芳基季膦阳离子中的任意一种；优选为三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三叔丁基膦、三环己基膦和三苯基膦阳离子中的任意一种；

所述季铵阳离子为四甲基铵、四乙基铵、三甲基一乙基胺、四丙基铵、四异丙基铵和四叔丁基铵阳离子中的任意一种；

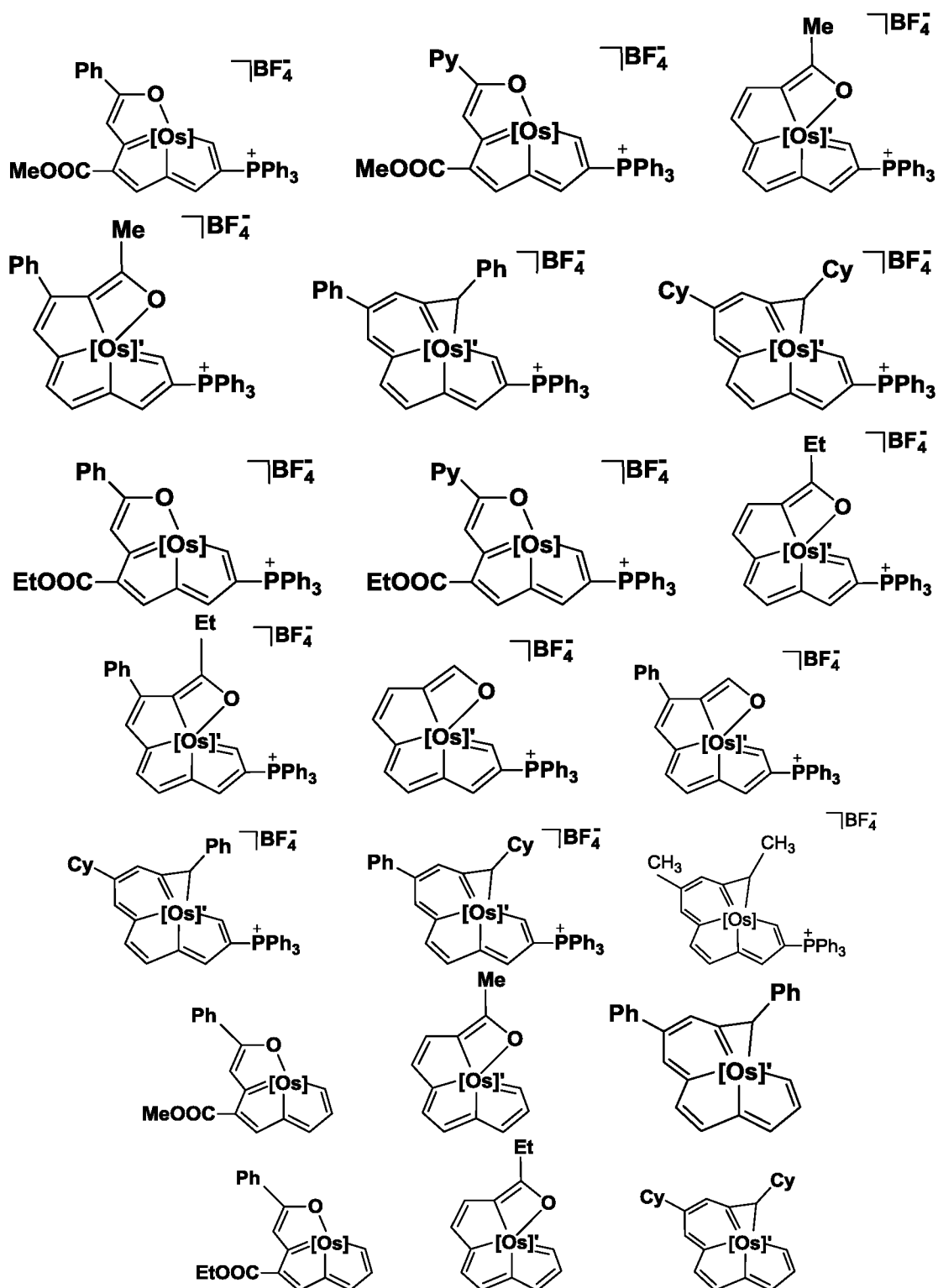
所述卤素为 F、Cl、Br 或 I；

所述芳基为苯基、萘基、蒽基、菲基、芘基、噻吩基、呋喃基、吡啶基和吡咯基中的任意一种；

所述芳基的取代基为 1-10 个碳原子的烃基、烷氧基、酰基、酯基、胺基，硝基，氰基和卤素中的任意一种；

所述能提高水溶性的取代基为聚乙二醇残基、透明质酸残基和糖类衍生物残基中的任意一种；优选地，所述聚乙二醇的分子量为 200-200000，所述透明质酸的分子量为 2000-2000000；优选地，所述糖类衍生物为葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、半乳糖、乳糖、果糖和唾液酸的衍生物中的任意一种；进一步优选地，所述糖类衍生物为葡萄糖醛酸、葡萄糖缩醛、葡萄糖半缩醛和羧甲基乳糖中的任意一种。

3、根据权利要求 1 所述的化合物，其中，所述钪杂稠环化合物为如下化合物中的任意一种：



以上化合物中, $[\text{Os}]$ 均为 $\text{OsX}(\text{PPh}_3)_2$, 且 X 为 Cl 或 Br , $[\text{Os}]'$ 均为 $\text{Os}(\text{PPh}_3)_2$ 。

5

10

4、权利要求 1-3 中任意一项所述化合物的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括:

使用式 IV 所示的化合物与式 V 所示的化合物在杂原子供体试剂存在的条件下通过环加成反应制备式 I 所示的化合物;

使用式 VII 所示的化合物与式 VIII 所示的化合物通过扩环反应制备式 II 所示的化合物；

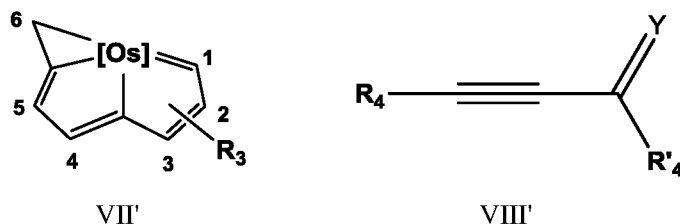
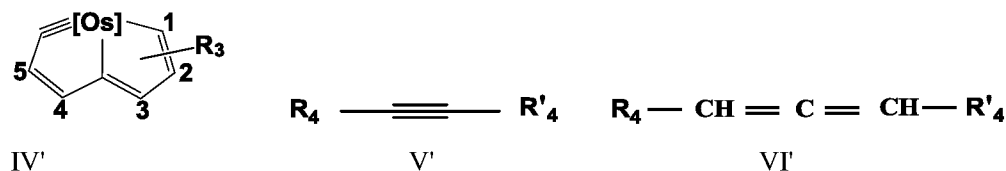
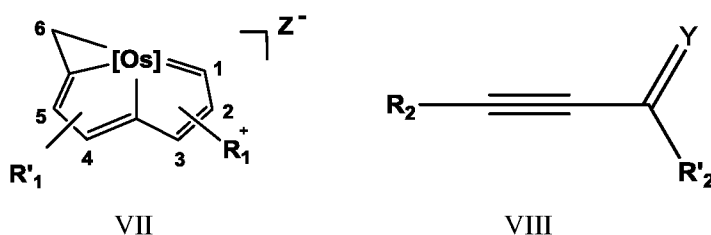
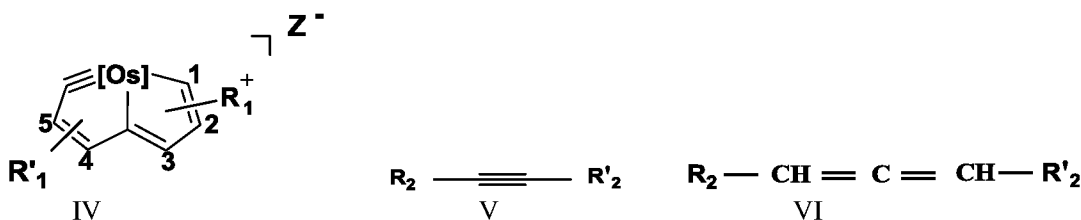
使用式 VII 所示的化合物与式 V 或式 VI 所示的化合物通过扩环反应制备式 III 所示的化合物；

使用式 IV'所示的化合物与式 V'所示的化合物在杂原子供体试剂存在的条件下通过环加成反应制备式 I'所示的化合物，或者通过将式 I 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 I'所示的化合物；

使用式 VII'所示的化合物与式 VIII'所示的化合物通过扩环反应制备式 II'所示的化合物，或者通过将式 II 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 II'所示的化合物；

使用式 VII'所示的化合物与式 V'或式 VI'所示的化合物通过扩环反应制备式 III'所示的化合物，或者通过将式 III 所示的化合物在强碱的水溶液中水解来制备式 III'所示的化合物；

其中，所述杂原子供体试剂为水、硫单质、硒单质、磷单质和氨中的任意一种；优选为水、硫粉、硒粉、红磷、白磷和液氨中的任意一种；



其中， R'_2 与 R_2 相同或不相同，且 R'_2 能选择的取代基的范围与 R_2 相同； R'_4 与 R_4 相同或不相同，且 R'_4 能选择的取代基的范围与 R_4 相同。

5、一种药物组合物，其特征在于，该药物组合物含有权利要求 1-3 中任意一项所述的钽杂稠环化合物和两亲性包裹材料；

优选地，所述两亲性包裹材料为两亲性化合物和/或两亲性超支化聚合物。

6、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中，所述钡杂稠环化合物与所述两亲性包裹材料的重量比为 1: 0.01-100，优选为 1: 0.1-1；

5 优选地，所述两亲性包裹材料为两亲性化合物和两亲性超支化聚合物，且所述两亲性化合物与所述两亲性超支化聚合物的重量比为 1: 0.01-100，优选为 1: 0.1-1。

7、根据权利要求 5 或 6 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还含有一种或多种其他的能够用于肿瘤治疗的药物；

10 优选地，所述其他的能够用于肿瘤治疗的药物为阿霉素、紫杉醇、顺铂、卡铂和草酸铂中的至少一种；

优选地，所述钡杂稠环化合物与其他的能够用于肿瘤治疗的药物的重量比为 1: 0.01-100，优选为 1: 0.1-1。

15 8、根据权利要求 5 或 6 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还含有超顺磁性氧化铁和/或罗丹明；

优选地，所述钡杂稠环化合物与超顺磁性氧化铁的重量比为 1: 0.1-1；

优选地，所述钡杂稠环化合物与罗丹明的重量比为 1: 0.1-1。

20 9、权利要求 1-3 中任意一项所述的钡杂稠环化合物或权利要求 5-8 中任意一项所述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其中，治疗肿瘤的过程采用光热治疗法和/或光动力学治疗法。

25 11、权利要求 1-3 中任意一项所述的钡杂稠环化合物或权利要求 5-8 中任意一项所述的药物组合物在光声成像中的应用。

12、根据权利要求 11 所述的应用，其中，所述在光声成像中的应用包括选用波长为 680-950nm 的激光，优选波长为 680-850nm 的激光配合所述钡杂稠环化合物或药物组合物进行光声成像；

30 优选地，以钡杂稠环化合物计算，所述钡杂稠环化合物或药物组合物的浓度为 0.01-100mg/mL，进一步优选为 0.1-10mg/mL。

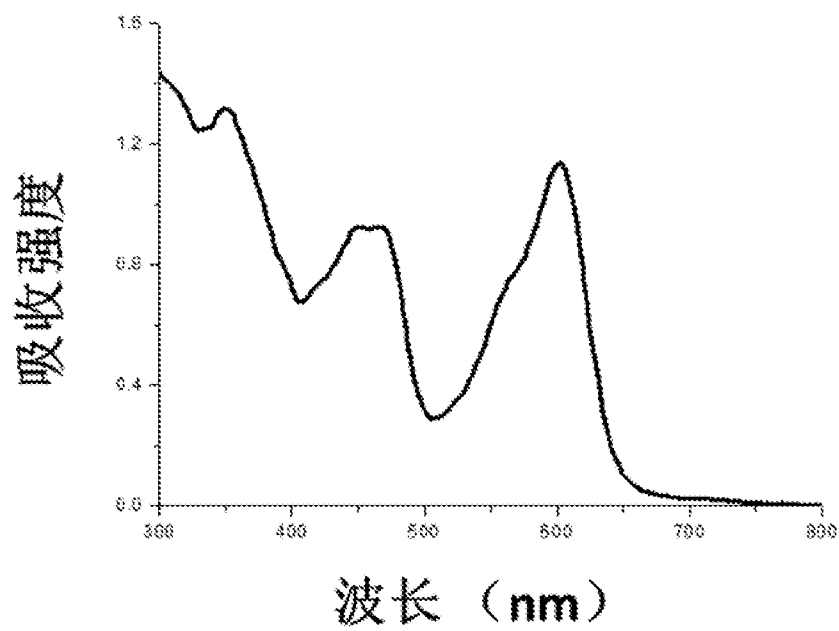


图 1

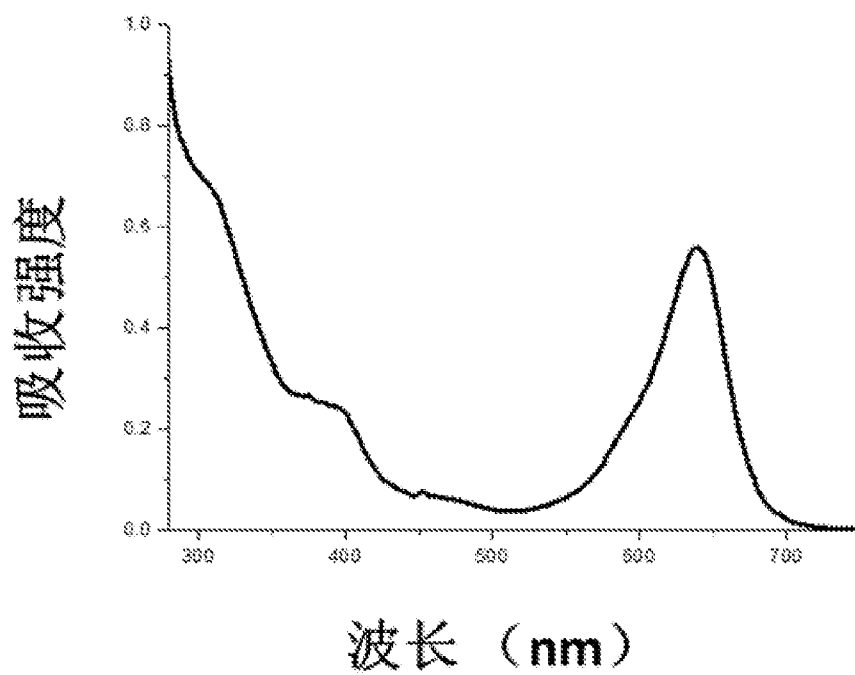


图 2

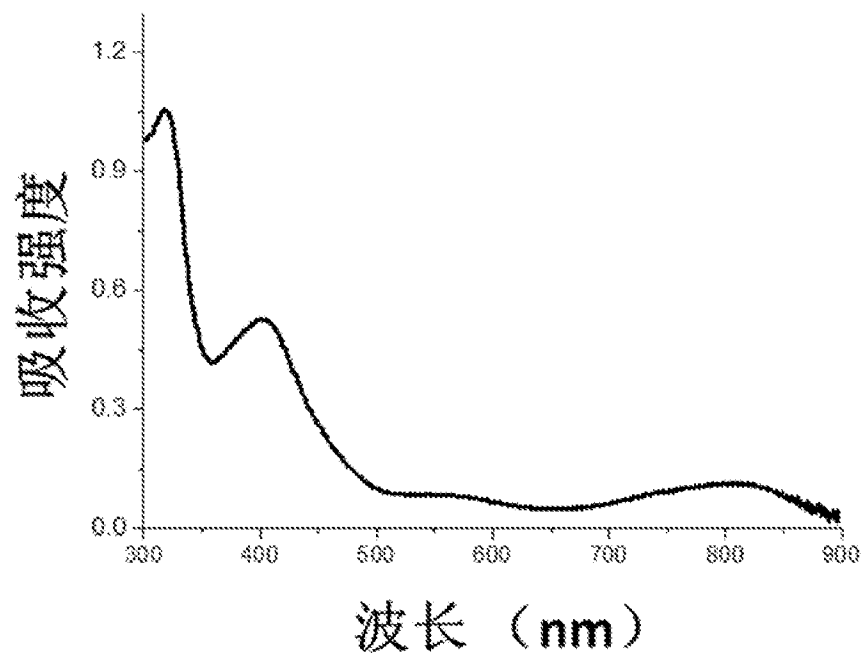


图 3

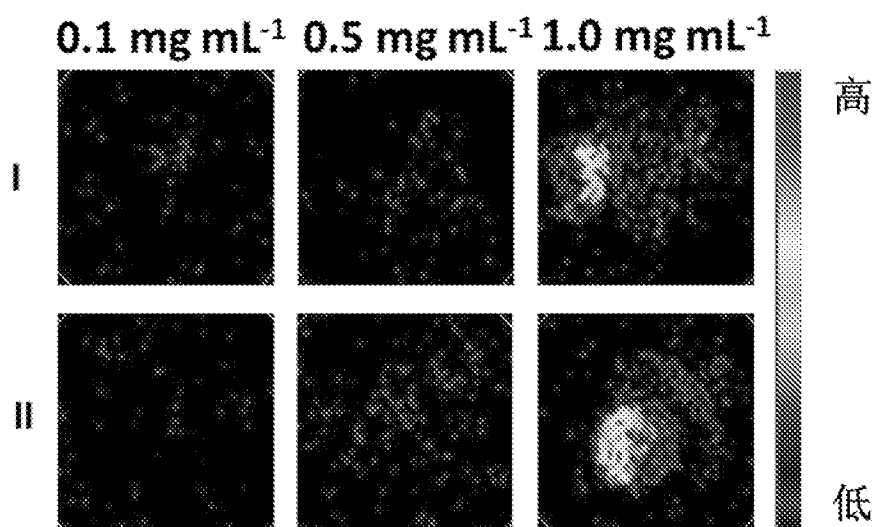


图 4

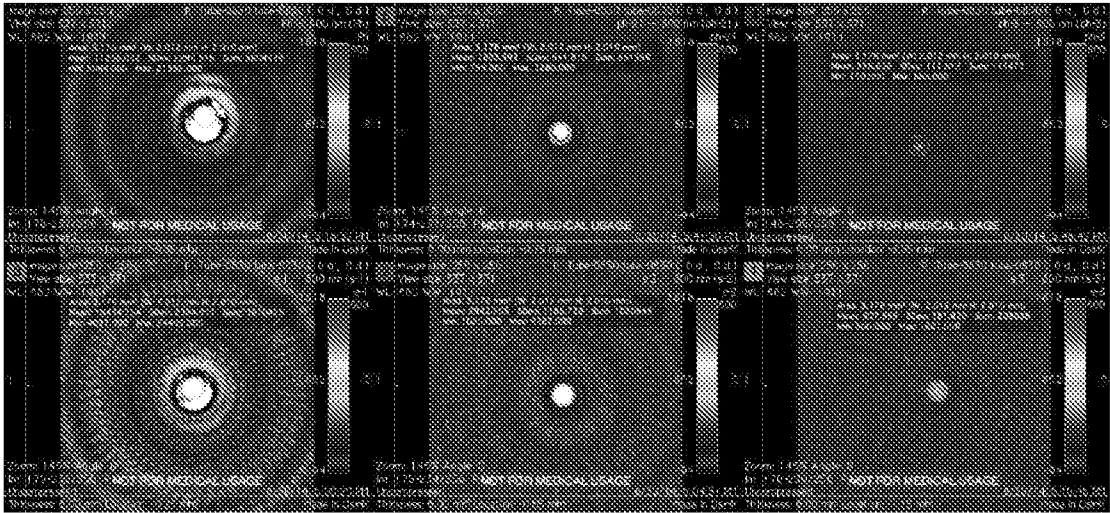


图 5

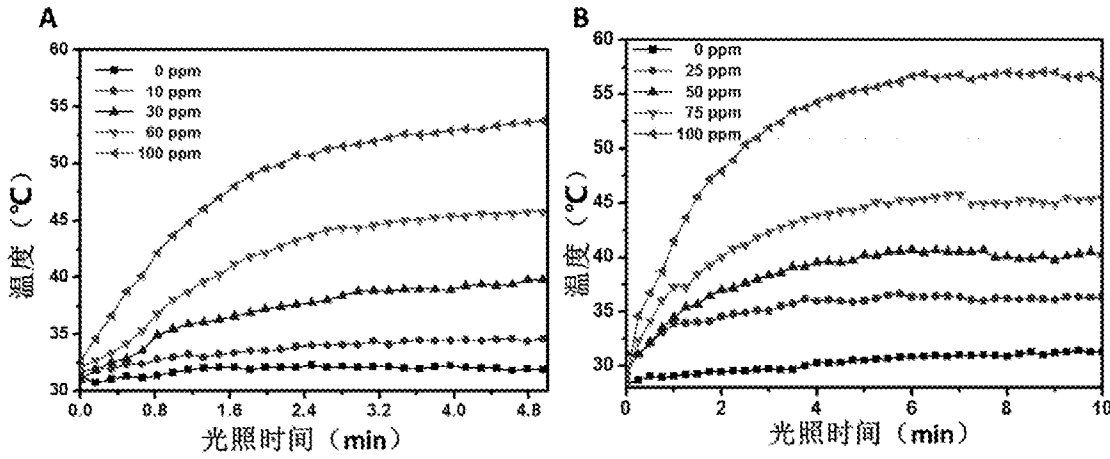


图 6

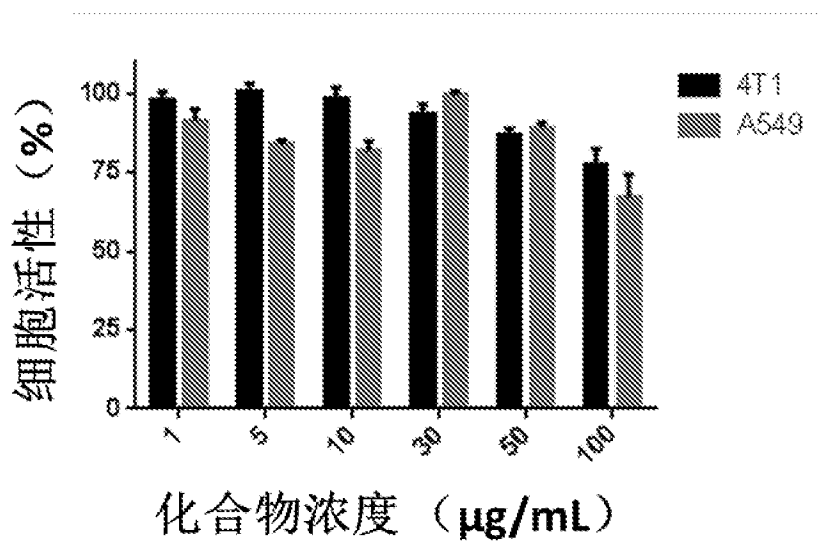


图 7

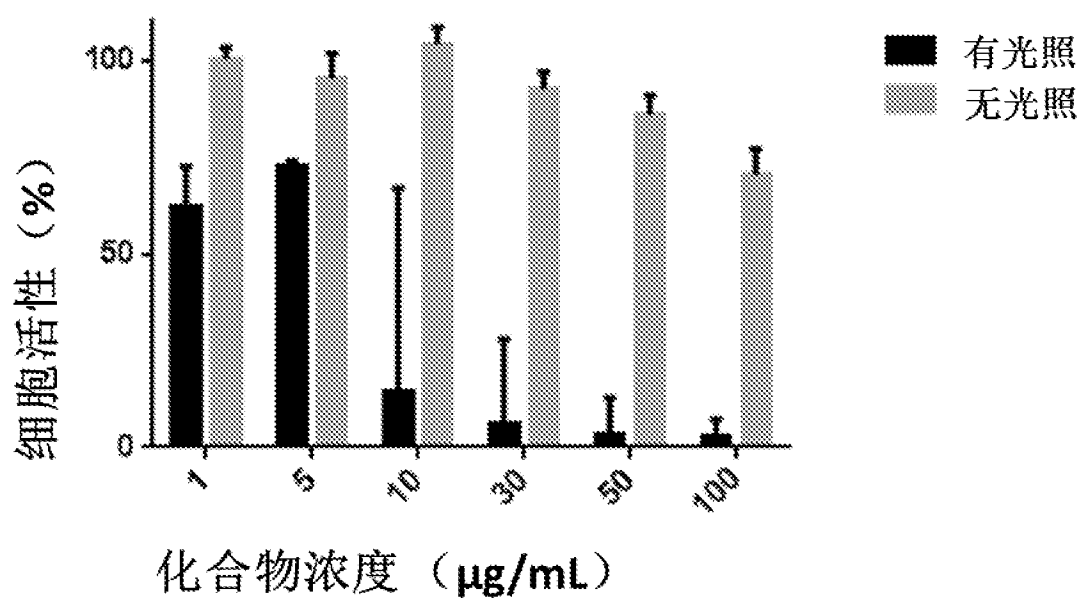


图 8

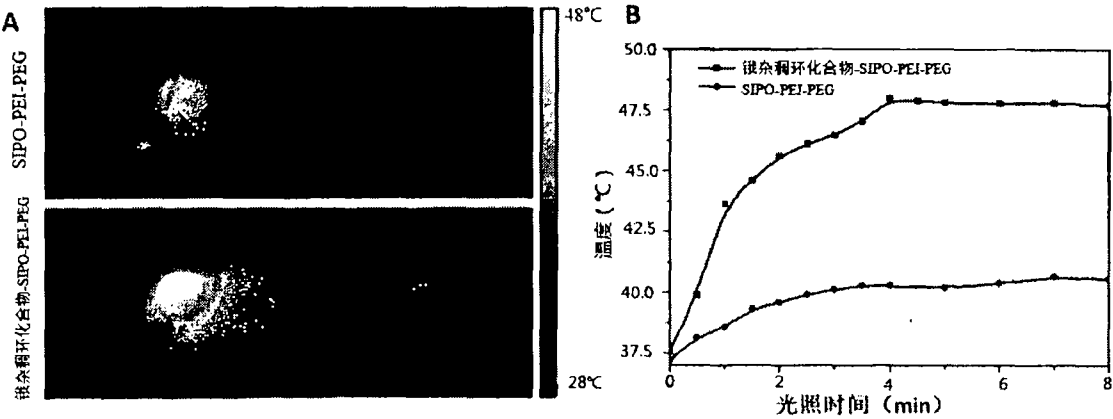


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/077311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 15/00 (2006.01) i; A61K 41/00 (2006.01) i; A61K 49/00 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F 15, A61K 41, A61K 49, A61P 35

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

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

CNKI, CNABS, VEN, CAPLUS, REGISTRY (STN): XIAMEN UNIVERSITY; XIA, Haiping; ZHU, Congqing; LIU, Gang; YANG, Yuhui; HE, Xumin; organic, os, osmium, tumu?r, cancer, photoacoustic, photothermal, structure of a compound of a general formula in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHU, Congqing et al. "Stabilizing Two Classical Antiaromatic Frameworks: Demonstration of Photoacoustic Imaging and the Photothermal Effect in Metalla-aromatics", Angewandte Chemie International Edition, vol. 54, no. 21, 30 March 2015 (30.03.2015), pages 6181-6185, especially Scheme 2, and Figure4	1-3, 5-12
A	JP 2014210742 A (IHI CORP. et al.), 13 November 2014 (13.11.2014), the whole document	1-12
A	WO 9625514 A1 (THOMSON CSF), 22 August 1996 (22.08.1996), the whole document	1-12
A	HAN, Feifei et al. "Study on the Reaction of Osmium Heterocyclic Cyclopentene Derivatives", Proceedings of the Sixteenth National Academic Symposium on Organometallic Chemistry, 31 December 2010 (31.12.2010), page 373	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 15 June 2016 (15.06.2016)	Date of mailing of the international search report 07 July 2016 (07.07.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Zongwei Telephone No.: (86-10) 62084478

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/077311

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2014210742 A	13 November 2014	None	
WO 9625514 A1	22 August 1996	EP 0813608 A4	09 February 2000
		DE 69528081 T2	30 April 2003
		CA 2212828 C	11 October 2005
		EP 0813608 B1	04 September 2002
		JP H11501209 A	02 February 1999
		DE 69528081 D1	10 October 2002
		ES 2182892 T3	16 March 2003
		EP 0813608 A1	29 December 1997
		CA 2212828 A1	22 August 1996
		JP 3713049 B2	02 November 2005

A. 主题的分类 C07F 15/00(2006.01)i; A61K 41/00(2006.01)i; A61K 49/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07F 15, A61K 41, A61K 49, A61P 35 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNABS, VEN, CAPLUS, REGISTRY(STN): 厦门大学, 夏海平, 朱从青, 刘刚, 杨宇惠, 何旭敏, 钺, 肿瘤, 癌, 光热, 光声, 有机, os, osmium, tumor, cancer, photoacoustic, photothermal, 权利要求1的通式化合物的结构		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	ZHU Congqing 等. "Stabilizing Two Classical Antiaromatic Frameworks: Demonstration of Photoacoustic Imaging and the Photothermal Effect in Metalla-aromatics" Angewandte Chemie International Edition, 第54卷, 第21期, 2015年 3月 30日 (2015 - 03 - 30), 6181-6185页, 尤其是Scheme 2, Figure4	1-3, 5-12
A	JP 2014210742 A (IHI CORP等) 2014年 11月 13日 (2014 - 11 - 13) 全文	1-12
A	WO 9625514 A1 (THOMSON CSF) 1996年 8月 22日 (1996 - 08 - 22) 全文	1-12
A	韩飞飞等. "钺杂环戊烯衍生物反应性研究" 第十六届全国金属有机化学学术讨论会论文集, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第373页	1-12
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2016年 6月 15日		2016年 7月 7日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		李宗韦 电话号码 (86-10)62084478

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/077311

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
JP	2014210742	A	2014年 11月 13日	无	
WO	9625514	A1	1996年 8月 22日	EP	0813608 A4 2000年 2月 9日
				DE	69528081 T2 2003年 4月 30日
				CA	2212828 C 2005年 10月 11日
				EP	0813608 B1 2002年 9月 4日
				JP	H11501209 A 1999年 2月 2日
				DE	69528081 D1 2002年 10月 10日
				ES	2182892 T3 2003年 3月 16日
				EP	0813608 A1 1997年 12月 29日
				CA	2212828 A1 1996年 8月 22日
				JP	3713049 B2 2005年 11月 2日