

# (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  
2017年1月5日 (05.01.2017)



(10) 国际公布号  
WO 2017/000379 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07F 7/02 (2006.01) A61K 41/00 (2006.01)  
A61K 31/409 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/088596
- (22) 国际申请日: 2015年8月31日 (31.08.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201510385988.2 2015年6月30日 (30.06.2015) CN
- (71) 申请人: 深圳华润九新药业有限公司 (SHENZHEN CHINA RESOURCES GOSUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区凯丰路2号, Guangdong 518049 (CN)。
- (72) 发明人: 蒋雄杰 (JIANG, Xiongjie); 中国广东省深圳市福田区凯丰路2号, Guangdong 518049 (CN)。黄权华 (HUANG, Quanhua); 中国广东省深圳市福田区凯丰路2号, Guangdong 518049 (CN)。杨战塵 (YANG, Zhanao); 中国广东省深圳市福田区凯丰路2号, Guangdong 518049 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街

1号东方广场东三办公楼19层, Beijing 100738 (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。

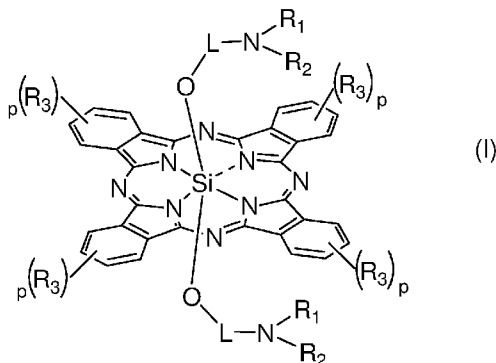
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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: SILICON PHTHALOCYANINE COMPLEX, AND PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 酞菁硅配合物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to a silicon phthalocyanine complex, and a preparation method and pharmaceutical application thereof. In particular, the present invention relates to a silicon phthalocyanine complex represented by general formula (I) and a preparation method thereof, a pharmaceutical composition comprising the complex, and uses thereof as a photosensitizer, especially for cancer treatments. Substituents in the general formula (I) are respectively the same as definitions in the specification.

(57) 摘要: 本发明涉及酞菁硅配合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地, 本发明涉及通式(I)所示的酞菁硅配合物、其制备方法及其含有该配合物的药物组合物, 以及其作为光敏剂的用途, 特别是在治疗癌症中的用途, 其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2017/000379 A1

## 酞菁硅配合物、其制备方法及其在医药上的应用

### 5 技术领域

本发明属于医药领域，涉及酞菁硅配合物、其制备方法及其在医药上的应用，本发明公开了其作为光敏剂，用于治疗癌症的用途。

### 背景技术

10 光动力治疗（Photodynamic Therapy，简称 PDT），又称光辐射疗法（Photoradiation Therapy，简称 PRT）或称光化学疗法（Photochemotherapy），是一种基于特定化学物质的光化学反应原理的治疗方法。所用的化学物质称为肿瘤化学诊治药物（也称光敏剂，Photosensitizer，简称 PS）。PDT 疗法过程是通过静脉注射将光敏剂注入体内（对于皮肤也可以将其涂于患处），经过一定时间后用  
15 特定波长的光照射肿瘤组织，富集在肿瘤组织的光敏剂在光的激发下，产生一系列光物理化学反应，产生细胞毒性的活性氧，从而杀死癌细胞破坏肿瘤组织。

1996 年被美国 FDA 批准用于临床，1997 年 FDA 将其列入肿瘤治疗的五类基本方法（手术、放疗、化疗、光动力、生化免疫）之一。和传统的疗法相比，PDT 疗法具有创伤很小、毒性低微、选择性好、适用性好、可重复治疗、可姑息  
20 治疗、可协同手术提高疗效、可消灭隐性癌病灶、可保护容貌及重要器官功能、治疗时间短等优势。

光动力疗法还可以有效地治疗细菌感染、口腔感染、黄斑变性眼病、动脉硬化、创伤感染以及皮肤病等非癌症疾病。光敏剂还可以用于光动力消毒，最主要的是用于血液和血液衍生物的灭菌消毒。同时，利用光敏剂的荧光性质进行光动力  
25 诊断，也是医用光敏剂的一个重要用途。

光动力治疗的关键在于光敏剂，光动力疗效取决于光敏剂的优劣。基于光动力治疗在治疗肿瘤和其他疾病方面的潜力，科学界普遍认为，光动力治疗将成为  
30 21 世纪的重要医疗方法。现在临床主要应用的光敏剂为卟非姆钠为第一代光敏剂。1993 年，光敏素 II 由加拿大 QLT 公司（Quadra Logic Technologies Phototherapeutics Inc）正式投产，商品名卟非姆钠（Porfimer sodium）。该药先后在荷兰（1994）、加拿大（1995）、日本（1996）、美国（1996）、法国（1997）、德国（1997）、英国（2001）、以色列（2002）、葡萄牙（2002）、希腊（2003）等国家上市。

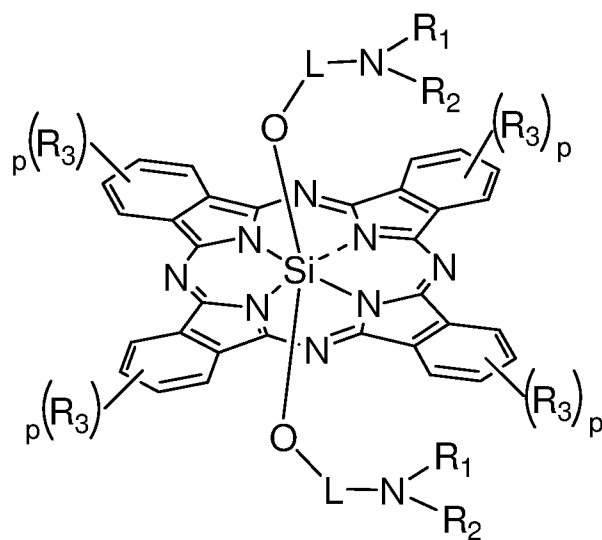
尽管卟非姆钠在临床上取得了成功，但其组分复杂，各种成分在光动力损伤  
35 中的作用至今也未弄清，占药物总量 20%以上的非活性成分不仅不能对病变的靶组织产生有效的光动力损伤作用，反而成为导致正常组织发生光敏反应的祸首。

因此，第一代光敏剂的组织选择性和光动力损伤强度的稳定性都很差，皮肤光毒性  
 5 性强，避光时间长（治疗后病人要严格避光 4-6 周）。此外，混合卟啉类光敏剂的  
 吸收光谱在治疗波长 630 nm 处的吸收带很弱，不能很好地吸收红光部分，治疗深  
 度不够(约 2 mm)，也影响其临床疗效。虽然这些不足并没有妨碍卟非姆钠成为一  
 种有用的抗癌和其他疾病的药物，然而探索具有更好的物理、化学和光谱特性的  
 第二代光敏剂就变得更有意义。

酞菁配合物作为 PDT 治疗中的光敏剂优于目前临床使用的卟非姆钠，其优点  
 可归纳如下：1)结构明确，性质稳定。其具有一大的共轭体系，结构明确，性质  
 10 稳定。并且可根据需要通过改变中心离子、轴向配体、环上取代基的类型及数目  
 来合成所需要的药物，选择余地大；2) 相对容易制备，成本较低；3) 有最佳的  
 作用波长和对组织的穿透能力较强。酞菁配合物最大吸收波长一般在 660-700nm  
 间，其对波长 680nm 的光的吸收强度是卟非姆钠的 10-50 倍，而 680nm 的光对皮  
 肤组织的穿透能力比 630nm 提高了 20%，对脑组织的穿透能力提高了 50%，因此  
 15 比卟非姆钠更适合于深部癌组织的治疗；4) 暗毒性低，皮肤光毒性低。尽管有许  
 多酞菁配合物已经作为光敏剂被研究，但目前还没有酞菁类光敏剂上市。因此，  
 高活性低毒的酞菁类第二代光敏药物是近期研究热点。

## 发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物：



(I)

20

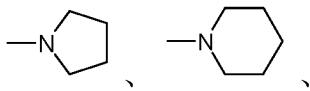
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物  
 形式，或其药学上可接受的盐，

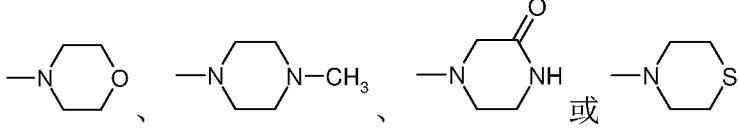
其中：

L 选自 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 或  
 25 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，其中一个或多个氢任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷

氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基的基团所取代；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 烷基和 -C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 烷基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>1-4</sub> 亚烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代；或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子一起形成如下基团：

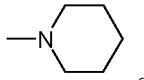
，所述基团任选被选自 C<sub>1-4</sub>

烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代；

R<sub>3</sub> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基，且

p 为 0、1、2、3 或 4 的整数；

条件是，当 L 为 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 时，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子不一起形成



在本发明的一个优选实施例方案中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

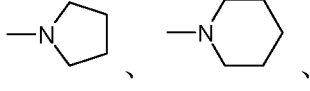
在本发明的另一个优选实施例方案中，R<sub>3</sub> 为氢原子。

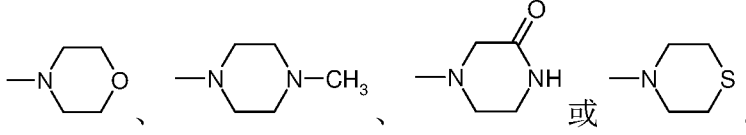
在本发明的另一个优选实施例方案中，p 为 0。

在本发明的另一个优选实施例方案中：

L 为 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-；且

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>；或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子一起形成如下基团：



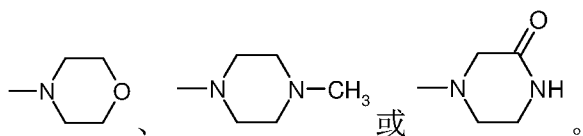
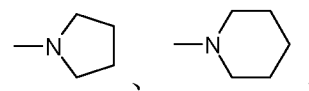
在本发明的另一个优选实施例方案中：

L 为 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-；且

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>; 或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子一起形成如下基团:



在本发明的另一个优选实施例方案中:

5

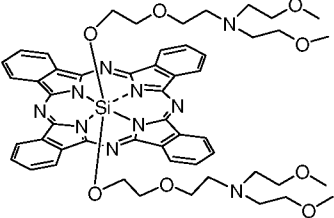
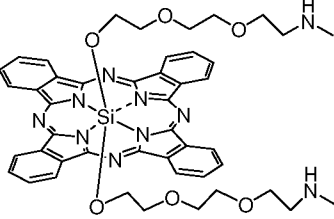
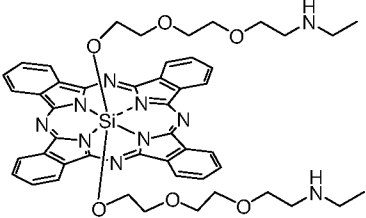
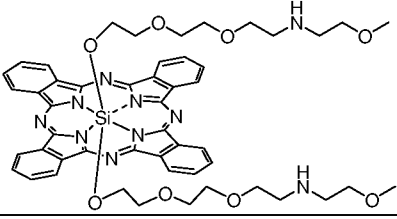
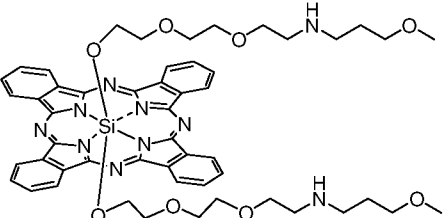
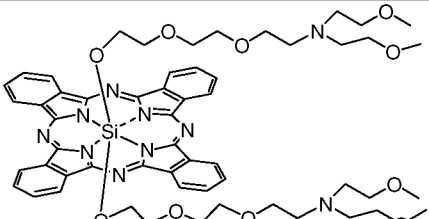
L 为 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

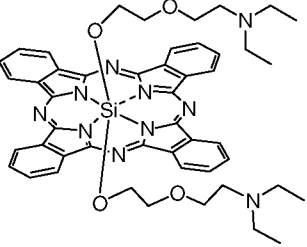
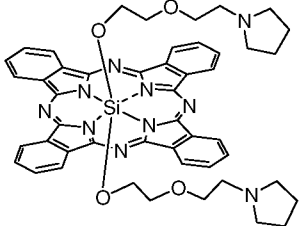
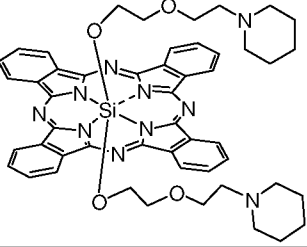
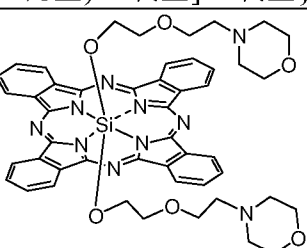
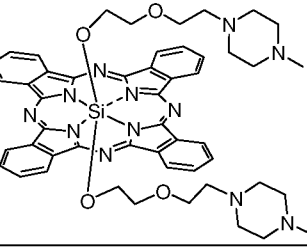
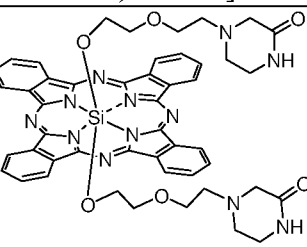
R<sub>1</sub> 为氢原子; 且

R<sub>2</sub> 选自 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

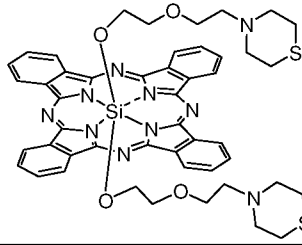
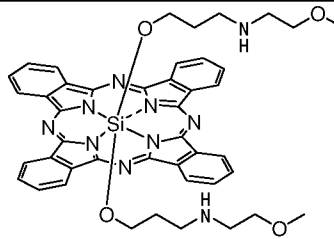
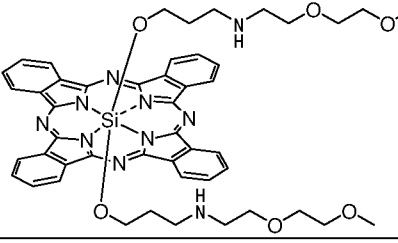
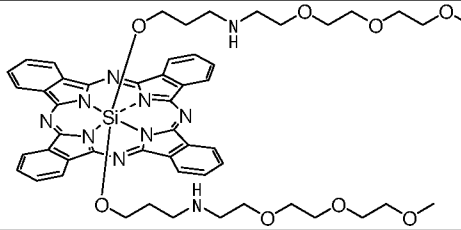
本发明典型的化合物包括, 但不限于:

化合物编号	结构与命名
1	<p>二{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
2	<p>二{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
3	<p>二{2-[2-(2-甲氧基乙基氨基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
4	<p>二{2-[2-(2-甲氧基丙基氨基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>

5	 <p>二{2-[2-[二(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
6	 <p>二{2-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
7	 <p>二{2-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
8	 <p>二{2-[2-[2-(2-甲氧基乙基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
9	 <p>二{2-[2-[2-(2-甲氧基丙基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
10	 <p>二{2-[2-[2-[二(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>

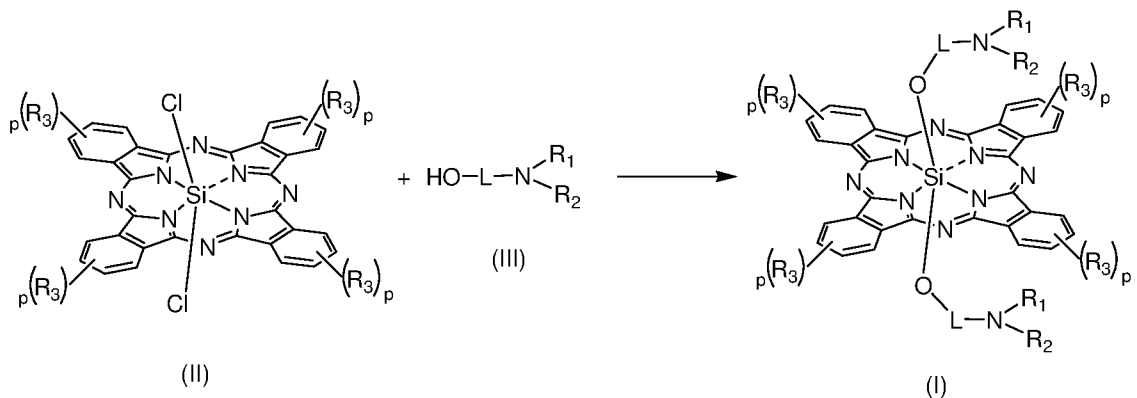
<p>11</p>	 <p>二{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
<p>12</p>	 <p>二{2-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
<p>13</p>	 <p>二{2-[2-(1-哌啶基)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
<p>14</p>	 <p>二[2-(2-吗啉乙氧基)乙氧基]硅(IV)酞菁</p>
<p>15</p>	 <p>二{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>
<p>16</p>	 <p>二{2-[2-(1-哌嗪-3-酮)乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>

<p>17</p>	
<p>二{2-[2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>	
<p>18</p>	
<p>二{2-[2-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>	
<p>19</p>	
<p>二{2-[2-[2-(1-哌啶基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>	
<p>20</p>	
<p>二{2-[2-[2-(1-吗啉基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>	
<p>21</p>	
<p>二{2-[2-[2-(4-甲基-1-哌嗪)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>	
<p>22</p>	
<p>二{2-[2-[2-(1-哌嗪-3-酮)乙氧基]乙氧基]乙氧基}硅(IV)酞菁</p>	

23	 <p data-bbox="606 443 1197 479">二[2-(2-硫代吗啉乙氧基)乙氧基]硅(IV)酞菁</p>
24	 <p data-bbox="606 723 1197 766">二[3-(2-甲氧基乙基氨基)丙氧基]硅(IV)酞菁</p>
25	 <p data-bbox="526 1010 1276 1048">二{3-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基氨基]丙氧基}硅(IV)酞菁</p>
26	 <p data-bbox="462 1279 1340 1355">二{3-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙基氨基]丙氧基}硅(IV)酞菁</p>

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐。

本发明还提供一种制备通式(I)所示的化合物的方法，该方法包括：



5 在有机溶剂中，在碱性条件下，通式(II)化合物与通式(III)化合物反应，得到通式(I)化合物；

其中：L、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>和p如通式(I)中所定义。

在本发明的另一个优选实施例方案中：

所述通式(II)化合物与通式(III)化合物的摩尔比为 1: 1~4，优选为 1: 2~3；

所述有机溶剂选自甲苯、苯、二甲苯、己烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙酸乙酯和丙酮，优选为甲苯；

5 所述碱性条件由选自吡啶、氢化钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸钠的试剂提供，优选由吡啶或氢化钠提供；

所述反应在 0~200℃温度下进行，优选 20℃~140℃。

如果有必要，通过本领域技术人员熟知的方法，如通过蒸馏、通过硅胶柱色谱法或者通过高效液相色谱法（HPLC）也可以纯化化合物。

10 本发明还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其  
15 的药物组合物在制备光动力药物或光敏药物中的用途。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其  
20 的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途。其中所述的癌症选自皮肤癌、食管癌、肺癌、脑瘤、头颈部癌症、眼肿瘤、炎癌、乳腺癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胆管癌、胃癌和卵巢癌，优选皮肤癌和食管癌。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其  
25 的药物组合物，其用作光动力药物或光敏药物。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其  
30 的药物组合物，其用于治疗癌症。其中所述的癌症选自皮肤癌、食管癌、肺癌、脑瘤、头颈部癌症、眼肿瘤、炎癌、乳腺癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胆管癌、胃癌和卵巢癌，优选皮肤癌和食管癌。

本发明还涉及一种治疗癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式  
35 (I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其的药物组合物，然后用适宜的光源照射。所述适宜的光源可以由普通光源连接合适的滤光片来提供或由特定波长的激光来提供，光源的波长范围为 600~800nm，优选 610~690nm。

根据本发明的化合物可以被口服施用、舌下施用、肠胃外施用、皮下施用、  
35 肌内施用、静脉内施用、经皮施用、局部施用或直肠施用。

在本发明的药用化合物中，对于口服施用、舌下施用、肠胃外施用、皮下施

用、肌肉施用、静脉内施用、经皮施用、局部施用或直肠施用而言，活性成分可以与常规的药用载体混合在一起，以施用单位的形式施用于动物或人类。适合的施用单位形式包含口服形式如片剂、凝胶胶囊剂、粉剂、颗粒剂和口服的溶液剂或混悬剂，舌下或口腔施用形式，肠胃外、皮下、肌肉、静脉内、鼻内或眼内施用形式和直肠施用形式。

5 当固体组合物被制备成片剂形式时，主要活性成分与药用载体如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶等混合。片剂可以采用蔗糖或其他适合的材料包衣或者以如此的方式处理以至于其具有延长的或延迟的活性并且连续释放预定量的活性成分。

10 通过将活性成分与稀释剂混合并通过将获得的混合物倾倒入软质或硬质胶囊中来获得凝胶胶囊制剂。

糖浆剂或酞剂形式的制剂可以包含活性成分连同甜味剂、防腐剂以及芳香剂和适当的着色剂。

15 可分散于水中的粉剂或颗粒剂可以包含活性成分，其与分散剂、润湿剂或悬浮剂以及与矫味剂或甜味剂混合在一起。

栓剂用于直肠施用，其采用在直肠温度下熔化的粘合剂，例如，可可脂或聚乙二醇来制备。

水性混悬剂、等渗的生理盐水溶液剂或无菌的且可注射的溶液剂（其包含药理学上可兼容的分散剂和/或润湿剂）用于肠胃外、鼻内或眼内施用。

20 活性成分（可能与一种或多种添加剂载体一起）也可以被配制成微囊剂。

本发明的化合物能够以介于 0.01 mg/天和 1000 mg/天之间的剂量来使用，以单一剂量/天的方式来提供或者以全天内若干剂量的方式来施用，例如，相同剂量每天两次。所施用的日剂量有利地介于 0.1 mg 和 100 mg 之间，甚至更有利地介于 2.5 mg 和 50 mg 之间。使用超出这些范围的剂量可能是需要的，本领域技术人员自身将会意识到这一点。

25 在本发明的一个特定实施方案中，药物组合物也可以被配制用于外部施用。它可以被引入到该施用类型的常用形式（即，特别是洗剂、泡沫剂、凝胶剂、分散剂、喷雾剂）中，所述常用形式具有赋形剂，所述赋形剂特别地能够穿透皮肤，以便于改善活性成分的性质和可接近性。除了根据本发明的组合物之外，这些组合物通常进一步包含生理上可接受的介质，所述介质通常包含水或溶剂，例如，醇、醚或乙二醇。所述组合物还可以包含表面活性剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、增稠剂、产生互补效果或可能的协同效果的其他活性成分、微量元素、精油、香料、着色剂、胶原蛋白、化学或矿物过滤剂。

#### 定义

35 除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

在本发明中，“药学上可接受的”被理解是指其用于制备药物组合物，所述组合物一般是安全的，无毒的，在生物学或其他方面满足需要并且所述组合物可以被接受用于兽类和人类药物用途。

在本发明中，化合物的“药学上可接受的盐”被理解为指代下列盐，其是药  
5 学上可接受的（如本文所定义的）盐并且其具备预期的母体化合物的药理活性。  
这种盐包括：

（1）与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐，或与  
有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖  
10 酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟萘酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果  
酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、二苯甲酰基  
-L-酒石酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸等形成的酸加成盐；和

（2）当母体化合物中存在的酸质子被金属离子，例如，碱金属离子（例如，  
Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>），碱土金属离子（如Ca<sup>2+</sup>或Mg<sup>2+</sup>）或铝离子代替；或者与有机碱  
15 或无机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖  
胺、三乙醇胺、氨丁三醇等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化  
钾、碳酸钠和氢氧化钠。

在本发明中，“互变异构体”被理解为指代通过质子转移（即氢原子的迁移  
和双键位置的变化）获得的异构体。化合物的不同的互变异构体通常是相互转化  
20 的并且以各种比例在溶液中达到平衡，这可以取决于所使用的溶剂，温度或 pH  
值。

在本发明中，“卤素”是指氟、溴、氯或碘原子。

“C<sub>1-4</sub>烷基”是指包含1至4个碳原子的饱和的直链或支链的烃链。代表性的  
例子包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁  
基、叔丁基基团。

“C<sub>1-4</sub>亚烷基”指包含1至4个碳原子的二价烃链，代表性的例子包括，但不  
25 限于，CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等

“C<sub>1-4</sub>烷氧基”是指-O-(C<sub>1-4</sub>烷基)，其中C<sub>1-4</sub>烷基的定义如上所述。非限制性  
实施例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

“卤代C<sub>1-4</sub>烷基”是指C<sub>1-4</sub>烷基被一个或多个卤素取代，其中C<sub>1-4</sub>烷基、卤素  
30 的定义如上所述。

“卤代C<sub>1-4</sub>烷氧基”是指C<sub>1-4</sub>烷氧基被一个或多个卤素取代，其中C<sub>1-4</sub>烷氧  
基、卤素的定义如上所述。

“羟基”是指-OH基团。

“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

35 “氢原子”是指-H。

“氨基”是指-NH<sub>2</sub>。

“氰基”是指-CN。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

15

### 具体实施方式

通过阅读下列实施例，本领域技术人员将会更好地理解本发明。这些实施例仅用于解释本发明。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

核磁共振仪：Bruker ARX-500 型高分辨质谱和 Bruker ARX-400 型高分辨质谱和。

质谱：QSTAR Elite 串联四级杆飞行时间质谱仪。

25 MTT 检测仪器：Thermo Scientific Multiskan GO 全波长酶标仪

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 化学位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm)的单位给出。测定溶剂为氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )，内标为四甲基硅烷(TMS)。使用下列缩写：s 为单峰，bs 为宽单峰，d 为二重峰，t 为三重峰，qdt 为四重峰，m 为多重峰或大量峰，dd 为双二重峰等。

30 薄层层析硅胶板使用青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

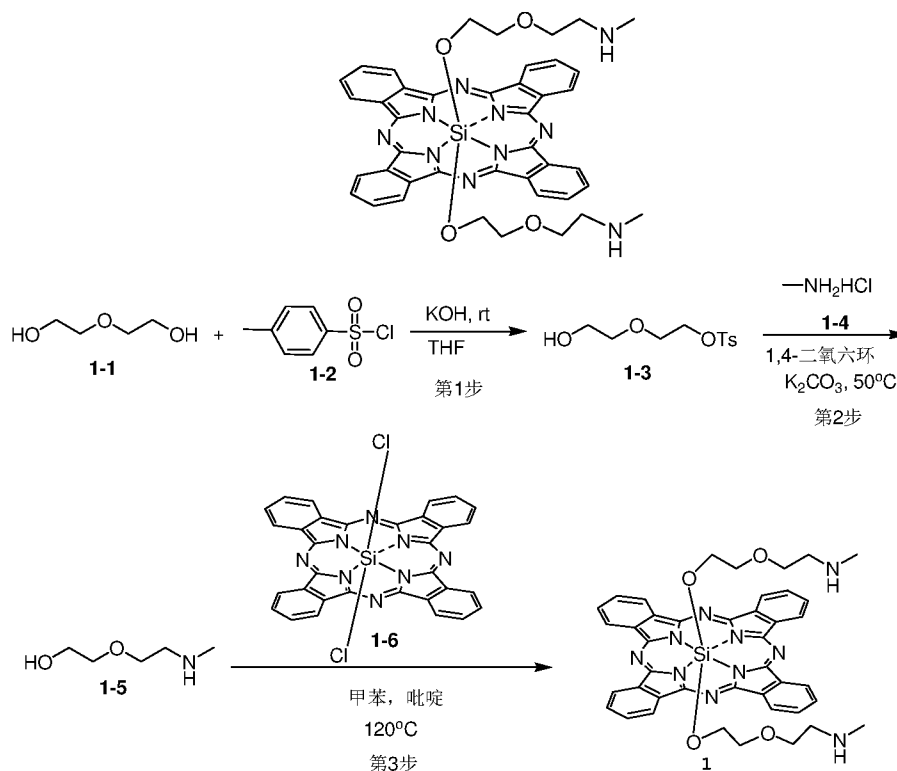
实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

35 实施例中如无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)。

### 实施例 1



5

#### 第 1 步

将化合物 **1-1**(166 g, 1.57 mol)溶解在 500 mL 四氢呋喃中，冰浴下加入氢氧化钾(32 g, 571 mmol)，然后分批次加入对甲苯磺酰氯 **1-2** (100 g, 0.52 mol)，室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入至 1200 毫升水中，用乙酸乙酯(400mL)萃取两次，合并萃  
10 取液，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液（石油醚:乙酸乙酯=1:1），得到无色油状目标产物 **1-3** (55 g, 65%)，LC-MS:  $m/z = 261[M+H]^+$ 。

#### 第 2 步

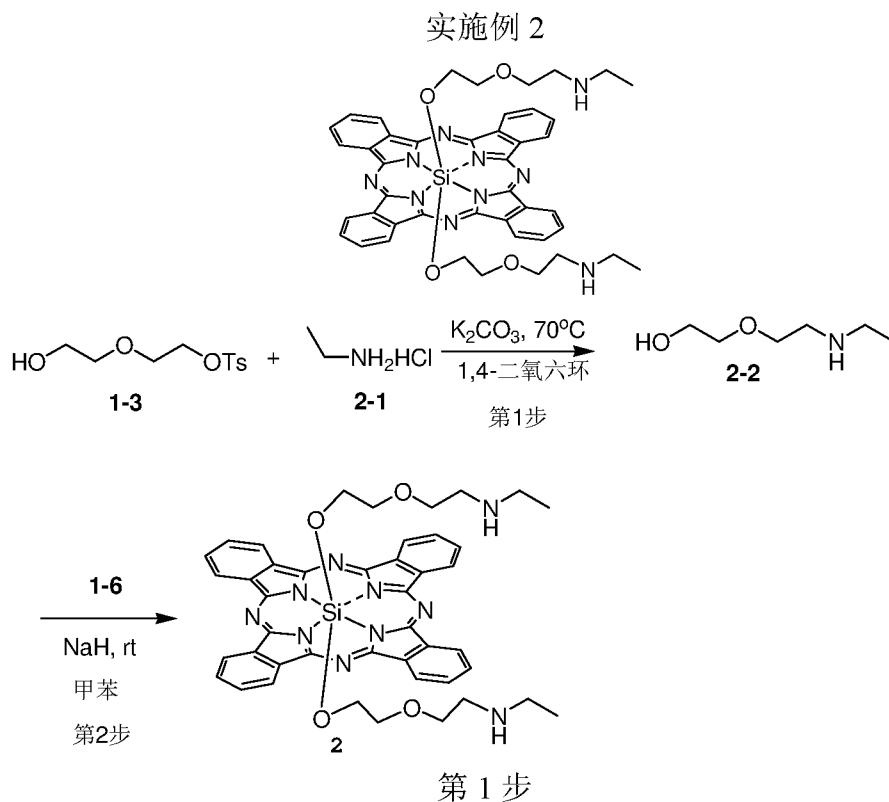
将化合物 **1-3** (5.1 g, 19.6 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，然后加入甲胺  
15 盐酸盐 **1-4** (13.4 g, 196 mmol)，在搅拌的情况下，分批加入碳酸钾(13.8 g, 100 mmol)，随后在 50°C 和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **1-5** (1.2  
20 g, 52%)，LC-MS:  $m/z = 120[M+H]^+$ 。

#### 第 3 步

将化合物 **1-5** (260 mg, 2.18 mmol)，化合物 **1-6** (445 mg, 0.73 mmol)（购自 Aldrich 公司，货号 287768）和 1.2 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反

应体系中加入甲苯(25 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，升温至 120 摄氏度，在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温，减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **1** (60 mg, 10.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.66 - 9.63 (m, 8H), 8.37 - 8.34 (m, 8H), 1.96 - 1.92 (m, 4H), 1.75 - 1.71 (m, 10H), 0.43 - 0.40 (m, 4H), -1.89 - -1.90 (m, 4H)。HRMS: 799.9205 [M+Na]<sup>+</sup>。

10



将化合物 **1-3** (3.5 g, 13.5 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，然后加入乙胺盐酸盐 **2-1** (2.2 g, 27 mmol)，在搅拌的情况下，分批加入碳酸钾(3.73 g, 27 mmol)，随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **2-2** (1.5 g, 83%)，LC-MS:m/z = 134[M+H]<sup>+</sup>。

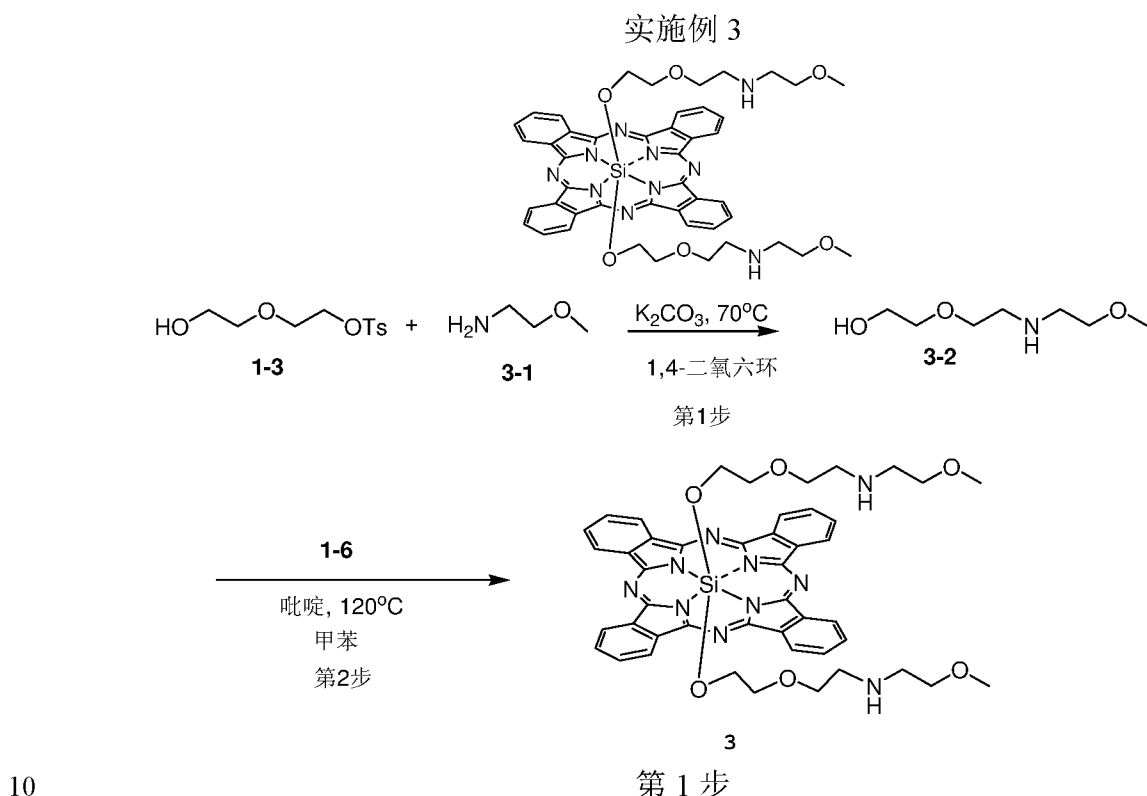
20

## 第 2 步

将化合物 **2-2** (201 mg, 1.47 mmol)，化合物 **1-6** (300 mg, 0.49 mmol)和氢化钠 (118 mg, 2.94 mmol, 60%w/w)加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(20 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，在室温下反应 5 小时。反应体系减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三

25

次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **2** (56 mg, 14.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.68 - 9.64 (m, 8H), 8.38 - 8.34 (m, 8H), 2.17 - 2.11 (m, 4H), 1.75 - 1.68 (m, 8H), 0.83 - 0.80 (m, 6H), 0.41 - 0.38 (m, 4H), -1.86 - -1.89 (m, 4H)。HRMS: 827.3210 [M+Na]<sup>+</sup>。



10

将化合物 **1-3** (5.7 g, 22 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (60 mL) 中，甲氧基乙胺 **3-1** (2 g, 27 mmol)，在搅拌的情况下，分批加入碳酸钾 (3.73 g, 27 mmol)，随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷 (20 mL) 分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液 (二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1) 洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **3-2** (2.1 g, 58%)，LC-MS: m/z = 164 [M+H]<sup>+</sup>。

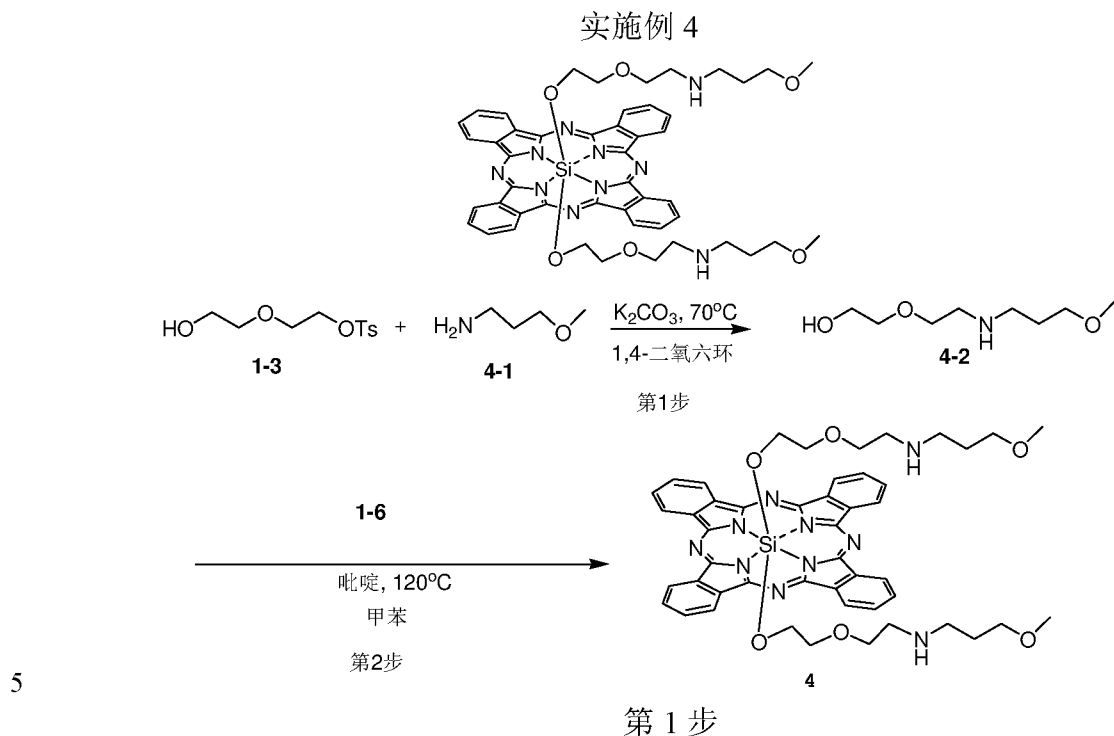
15

## 第 2 步

将化合物 **3-2** (240 mg, 1.5 mmol)，化合物 **1-6** (445 mg, 0.49 mmol) 和 1.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯 (30 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，升温至 120 摄氏度，在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温，减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **3** (60 mg, 14.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67 - 9.65 (m, 8H), 8.37 - 8.35 (m, 8H), 3.19 - 3.15 (m, 10H), 2.27 - 2.25 (m, 4H), 1.72 - 1.67 (m, 8H), 0.40

25

-0.37 (m, 4H), -1.87 - -1.89 (m, 4H)。HRMS: 887.3420 [M+Na]<sup>+</sup>。



5

将化合物 **1-3** (3.5 g, 13.5 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 甲氧基丙胺 **4-1** (4.81 g, 54 mmol), 在搅拌的情况下, 分批加入碳酸钾(5.52 g, 40 mmol), 随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **4-2** (1.6 g, 67%), LC-MS:m/z = 178[M+H]<sup>+</sup>。

10

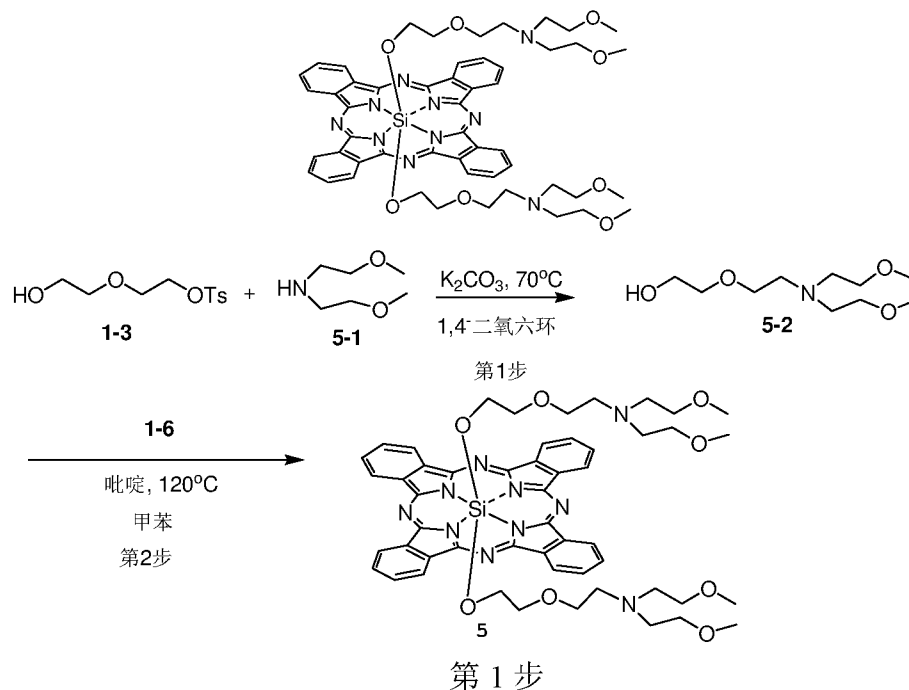
#### 第 2 步

将化合物 **4-2** (265 mg, 1.5 mmol), 化合物 **1-6** (300 mg, 0.49 mmol)和 1.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(30 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 升温至 120 摄氏度, 在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温, 减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **4** (129 mg, 29.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67 - 9.65 (m, 8H), 8.38 - 8.35 (m, 8H), 3.23 - 3.20 (m, 10H), 2.19 - 2.15 (m, 4H), 1.71 - 1.69 (m, 8H), 1.46 - 1.43 (m, 4H), 0.41 - 0.38 (m, 4H), -1.87 - -1.90 (m, 4H)。HRMS: 893.3913 [M+H]<sup>+</sup>。

20

25

#### 实施例 5

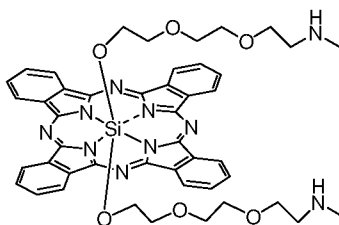


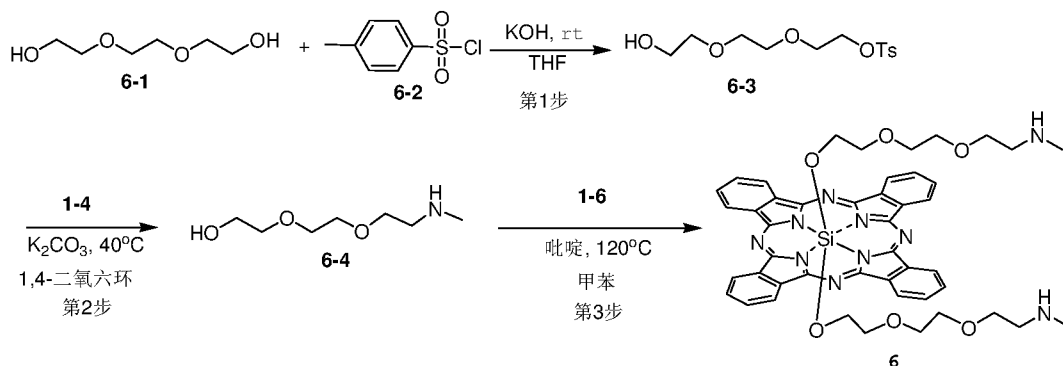
将化合物 **1-3** (3.5 g, 13.5 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 化合物 **5-1** (1.9 g, 14.2 mmol), 在搅拌的情况下, 分批加入碳酸钾(3.7 g, 27 mmol), 随后在 70°C的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **5-2** (1.2 g, 40%), LC-MS:m/z = 222[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第 2 步

将化合物 **5-2** (198 mg, 0.89 mmol), 化合物 **1-6** (182 mg, 0.3 mmol)和 1 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(30 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 升温至 120 摄氏度, 在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温, 减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇 = 100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **5** (69 mg, 23.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67 - 9.65 (m, 8H), 8.38 - 8.36 (m, 8H), 3.11 - 3.02 (m, 16H), 2.16 - 2.12 (m, 8H), 1.75 - 1.61 (m, 12H), 0.39 - 0.35 (m, 4H), -1.90 - -1.92 (m, 4H); HRMS: 1003.4255 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 6





## 第 1 步

将化合物 **6-1** (235 g, 1.57 mol) 溶解在 500 mL 四氢呋喃中，然后加入氢氧化钾 (41.2 g, 0.57 mmol, 82%w/w)，然后分批次加入对甲苯磺酰氯 **6-2** (100 g, 0.52 mol)，室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入至 1200 毫升水中，用乙酸乙酯萃取 (400mL\*3)，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液：(石油醚：乙酸乙酯=1：1)，得到黄色油状目标产物 **6-3** (118 g, 75%)。LC-MS:m/z = 305[M+H]<sup>+</sup>。

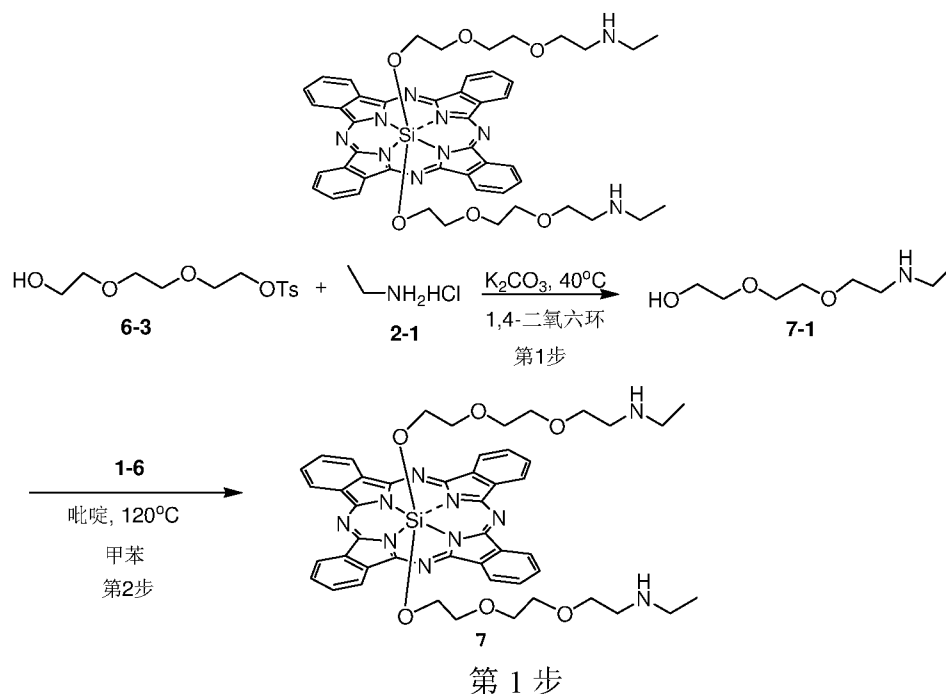
## 第 2 步

将化合物 **6-3** (5.3 g, 17.4 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(60 mL)中，化合物 **1-4** (3.5 g, 52 mmol)，在搅拌的情况下，分批加入碳酸钾(4.9 g, 35.8 mmol)，随后在 40°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **6-4** (1.2 g, 42%)，LC-MS:m/z = 164[M+H]<sup>+</sup>。

## 第 3 步

将化合物 **6-4** (240 mg, 1.5 mmol)，化合物 **1-6** (300 mg, 0.49 mmol) 和 1.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(30 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，升温至 120 摄氏度，在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温，减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯 (10mL) 萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **6** (27 mg, 6.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.65 - 9.63 (m, 8H), 8.37 - 8.34 (m, 8H), 3.60 - 3.56 (m, 10H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 6H), 2.12 - 2.10 (m, 4H), 0.43 - 0.39 (m, 4H), -1.87 - -1.91 (m, 4H); HRMS: 865.0365[M]<sup>+</sup>。

## 实施例 7

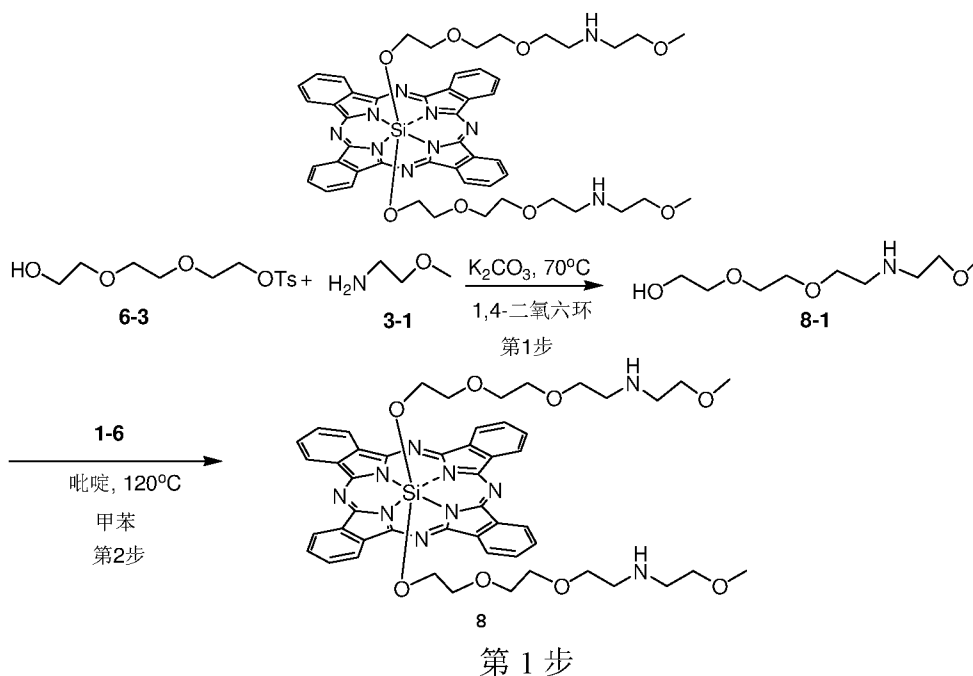


将化合物 **6-3** (5.3 g, 17.4 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(60 mL)中, 化合物 **2-1** (4.24 g, 52 mmol), 在搅拌的情况下, 分批加入碳酸钾(4.9 g, 35.8 mmol), 随后在 40°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **7-1** (1.4 g, 45%), LC-MS:m/z = 178[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第2步

将化合物 **7-1** (250 mg, 1.5 mmol), 化合物 **1-6** (300 mg, 0.49 mmol) 和 1.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(30 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 升温至 120 摄氏度, 在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温, 减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **7** (65 mg, 14.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67 - 9.64 (m, 8H), 8.38 - 8.36 (m, 8H), 2.99 - 2.97 (m, 4H), 2.41 - 2.34 (m, 12H), 1.66 - 1.64 (m, 4H), 0.89 - 0.86 (m, 6H), 0.45 - 0.43 (m, 4H), -1.87 - -1.90 (m, 4H); HRMS: 893.3912 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 8

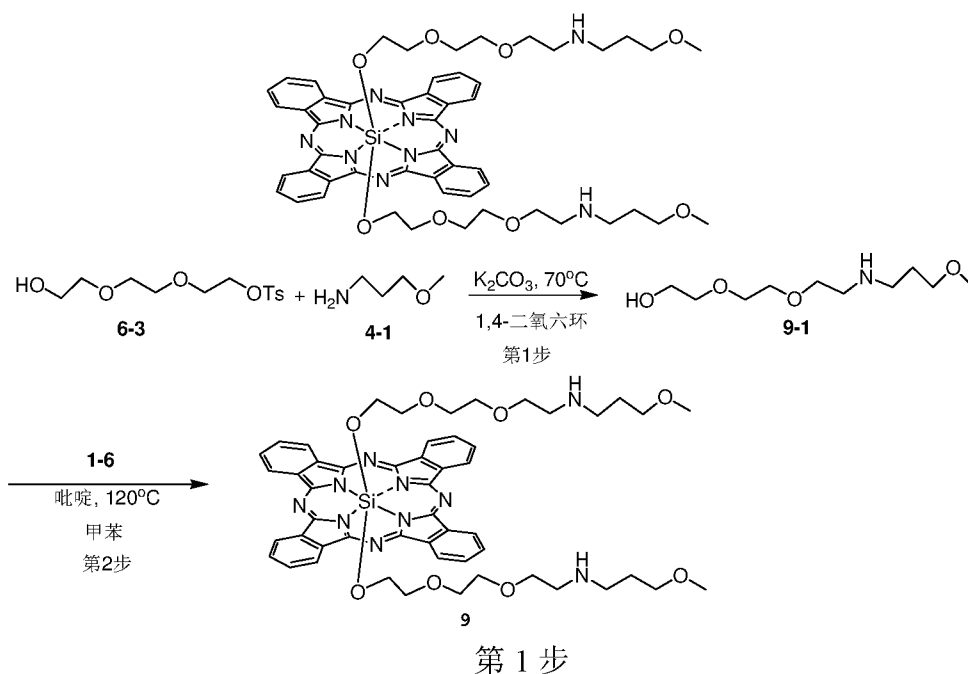


将化合物 **6-3** (5.3 g, 17.4 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(60 mL)中, 化合物 **3-1** (3.9 g, 52 mmol), 在搅拌的情况下, 分批加入碳酸钾(4.9 g, 34.8 mmol), 随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **8-1** (1.6 g, 44%), LC-MS:m/z = 208[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第2步

将化合物 **8-1** (310 mg, 1.5 mmol), 化合物 **1-6** (300 mg, 0.49 mmol) 和 1.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(30 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 升温至 120 摄氏度, 在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温, 减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **8** (82 mg, 17.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.65 - 9.62 (m, 8H), 8.37 - 8.34 (m, 8H), 3.34 - 3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 6H), 2.97 - 2.94 (m, 4H), 2.58 - 2.56 (m, 4H), 2.43 - 2.41 (m, 8H), 1.67 - 1.64 (m, 4H), 0.45 - 0.41 (m, 4H), -1.86 - -1.89 (m, 4H); HRMS: 975.3945 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 9

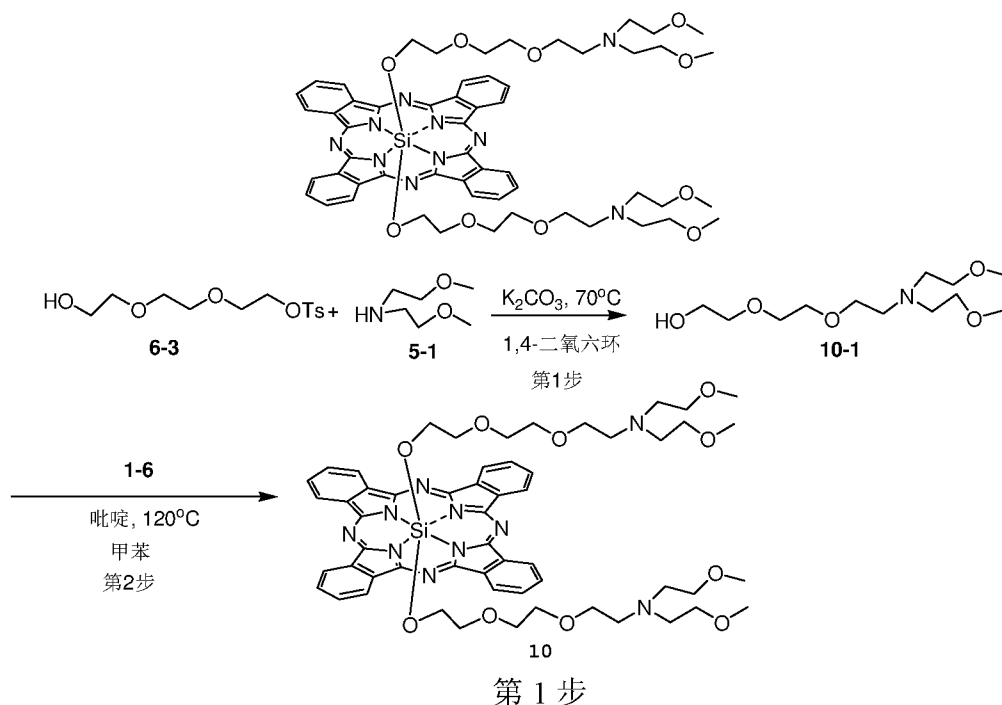


将化合物 **6-3** (5.3 g, 17.4 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(60 mL)中, 化合物 **4-1** (3.9 g, 52 mmol), 在搅拌的情况下, 分批加入碳酸钾(4.9 g, 34.8 mmol), 随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **9-1** (1.8 g, 46%), LC-MS:m/z = 222[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第2步

将化合物 **9-1** (324 mg, 1.5 mmol), 化合物 **1-6** (300 mg, 0.49 mmol) 和 1.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(30 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 升温至 120 摄氏度, 在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温, 减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **9** (72 mg, 15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.66 - 9.64 (m, 8H), 8.38 - 8.35 (m, 8H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 3.21 (s, 6H), 2.97 - 2.94 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 12H), 1.66 - 1.63 (m, 4H), 1.60 - 1.56 (m, 4H), 0.45 - 0.41 (m, 4H), -1.86 - -1.89 (m, 4H); HRMS: 975.3945 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 10

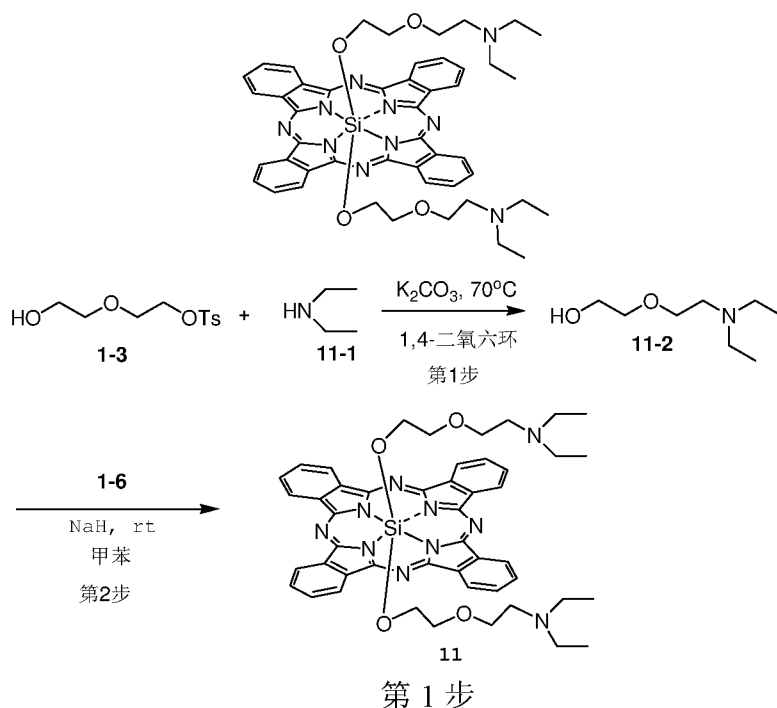


将化合物 **6-3** (5.3 g, 17.4 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(60 mL)中, 化合物 **5-1** (4.85 g, 36.5 mmol), 在搅拌的情况下, 分批加入碳酸钾(4.9 g, 34.8 mmol), 随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇=20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **10-1** (2.2 g, 47.7%), LC-MS:m/z = 266[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第 2 步

将化合物 **10-1** (265 mg, 1 mmol), 化合物 **1-6** (200 mg, 0.33 mmol) 和 1 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(30 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 升温至 120 摄氏度, 在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温, 减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **10** (100 mg, 28.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67 – 9.64 (m, 8H), 8.38 – 8.36 (m, 8H), 3.30 – 3.27 (m, 8H), 3.22 (s, 12H), 2.97 – 2.94 (m, 4H), 2.55 – 2.52 (m, 6H), 2.44 – 2.42 (m, 10H), 1.67 – 1.65 (m, 4H), 0.42 – 0.39 (m, 4H), -1.87 – -1.90 (m, 4H); HRMS: 1091.4779 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 11

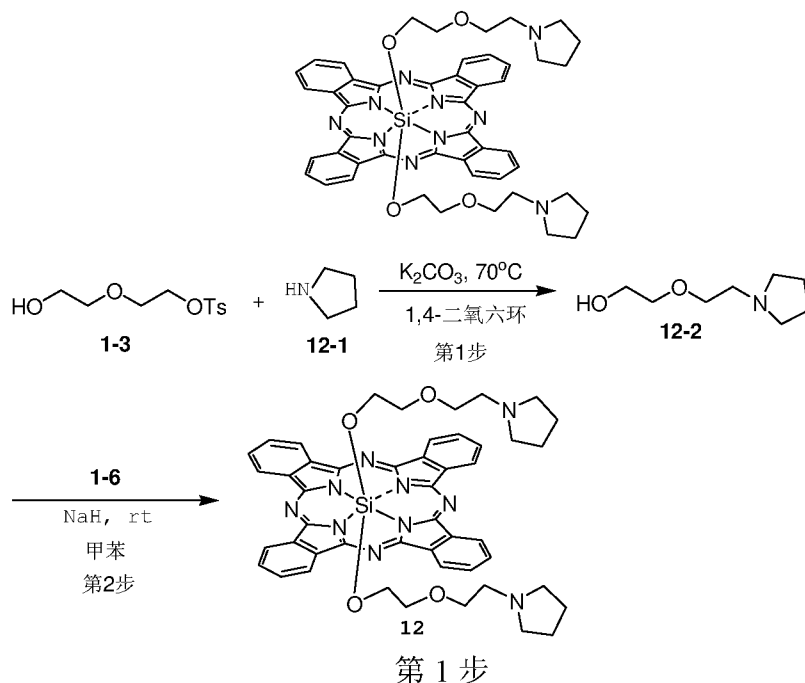


将化合物 **1-3** (2.6 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(40 mL)中, 然后加入二乙  
 5 基胺 **11-1** (2.2 g, 30 mmol), 在搅拌的情况下, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 随后  
 在 70°C和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完  
 全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物,  
 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液  
 (二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1) 洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **11-2** (0.68 g, 42%),  
 10 LC-MS:m/z = 162[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第 2 步

将化合物 **11-2** (140 mg, 0.87 mmol), 化合物 **1-6** (265 mg, 0.43 mmol)和氢化钠  
 (70 mg, 1.75 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入  
 加入甲苯(20 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 在室温下反应, TLC 监测  
 15 反应, 化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫  
 升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸  
 钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~  
 50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **11** (70 mg, 18.9%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 20 δ 9.63 - 9.61 (m, 8H), 8.34 - 8.32 (m, 8H), 1.91 - 1.88 (m, 8H), 1.63 (t, J = 5Hz,  
 4H), 1.47 (t, J = 5Hz, 4H), 0.57 (t, J = 5Hz, 12H), 0.35 - 0.33 (m, 4H), -1.91 -  
 -1.94 (m, 4H); HRMS: 883.3833 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 12



将化合物 **1-3** (2.6 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(40 mL)中, 然后加入四氢吡咯 **12-1** (2.14 g, 30 mmol), 在搅拌的情况下, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 随后在 70°C和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液 (二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1) 洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **12-2** (0.71 g, 45%), LC-MS:m/z = 160[M+H]<sup>+</sup>。

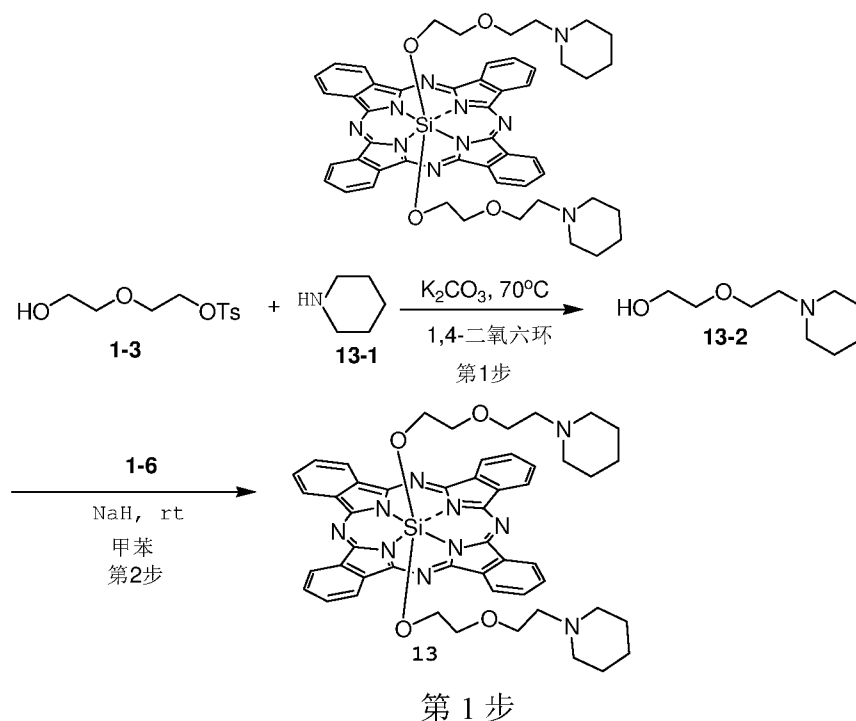
#### 第 2 步

将化合物 **12-2** (100 mg, 0.63 mmol), 化合物 **1-6** (192 mg, 0.315 mmol)和氢化钠 (50 mg, 1.26 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(20 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 在室温下反应, TLC 监测反应, 化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **12** (30 mg, 11.2%)。

反应批次	化合物 12-2	化合物 1-6	目标产物 12	收率
1	100 mg	192 mg	30 mg	11.2%
2	100 mg	192 mg	28 mg	10.4%

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.64 – 9.61 (m, 8H), 8.34 – 8.32 (m, 8H), 1.82 – 1.76 (m, 8H), 1.65 – 1.62 (m, 4H), 1.48 – 1.44 (m, 12H), 0.36 (t, J = 5Hz, 4H), -1.92 (t, 4H, J = 7.5Hz)。 HRMS: 879.3520 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 13

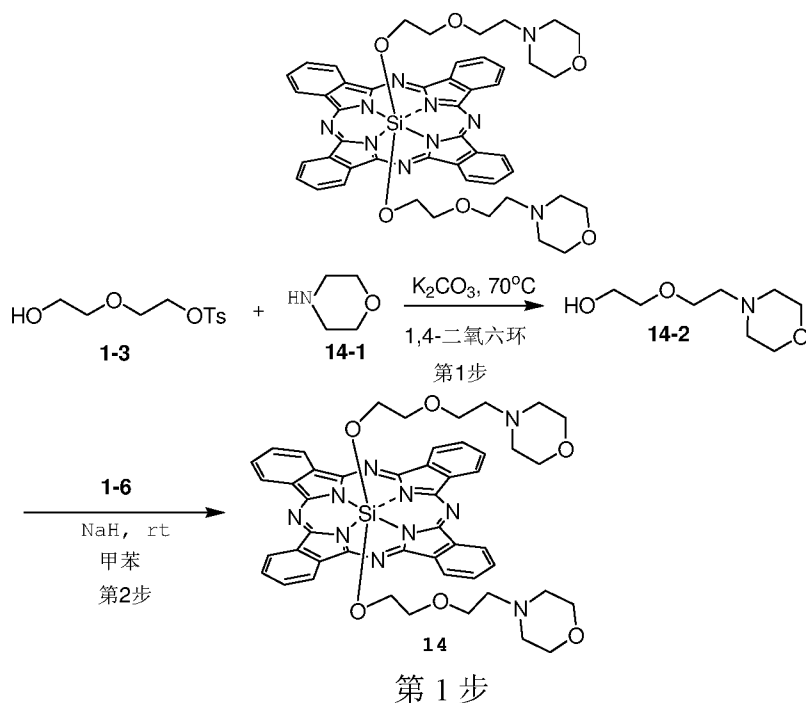


将化合物 **1-3** (2.6 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(40 mL)中，然后加入哌啶  
 5 **13-1** (2.52 g, 30 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)，随后在  
 70°C和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。  
 减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入  
 适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二  
 氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **13-2** (0.73 g, 42%)，  
 10 LC-MS:m/z = 174[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第 2 步

将化合物 **13-2** (150 mg, 0.867 mmol)，化合物 **1-6** (265 mg, 0.433 mmol)和氢化  
 钠 (70 mg, 1.74 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中  
 加入甲苯(25 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，在室温下反应，TLC 监  
 15 测反应，化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10  
 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫  
 酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~  
 50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **13** (58 mg, 15.1%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 20 δ 9.63 - 9.62 (m, 8H), 8.34 - 8.32 (m, 8H), 1.72 - 1.66 (m, 8H), 1.63 (t, J = 7.5Hz, 4H),  
 1.34 (t, J = 5Hz, 4H), 1.25 - 1.23 (m, 12H), 0.34 (t, J = 5Hz, 4H), -1.93 (t, J =  
 7.5Hz, 4H)。 HRMS: 907.3834 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 14

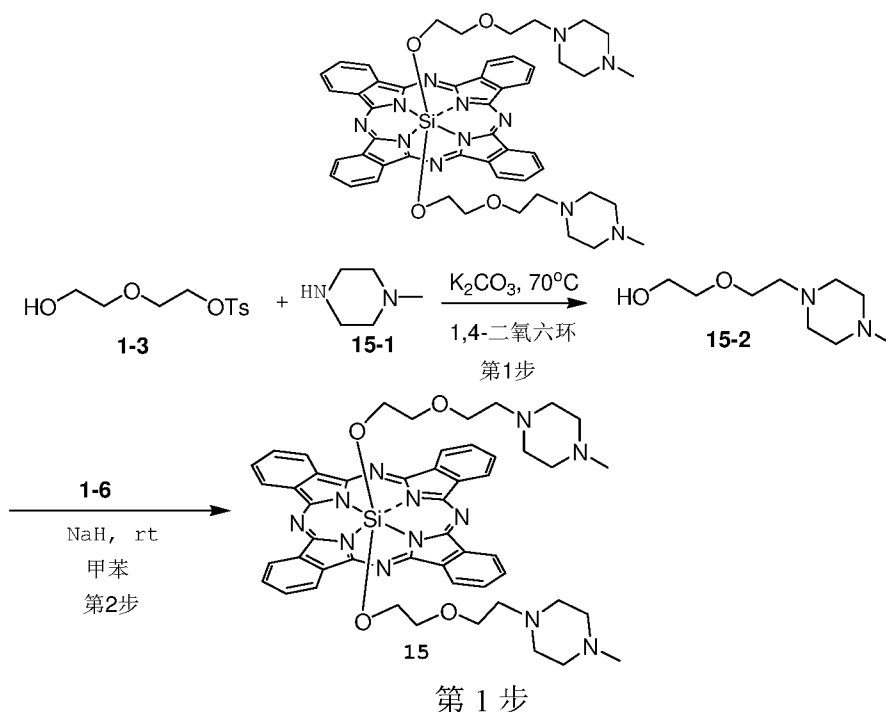


将化合物 **1-3** (2.6 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 然后加入吗啉  
 5 **14-1** (2.61 g, 30 mmol), 在搅拌的情况下, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 随后在  
 70°C和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。  
 减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入  
 适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二  
 10 氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **14-2** (1 g, 57.1%),  
 LC-MS:m/z = 176[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第2步

将化合物 **14-2** (150 mg, 0.856 mmol), 化合物 **1-6** (262 mg, 0.428 mmol)和氢化  
 钠 (68 mg, 1.7 mmol, 60%w/w)加入 100 毫升的反应烧瓶中, 然后在反应体系中  
 加入甲苯(25 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 在室温下反应, TLC 监  
 15 测反应, 化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10  
 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫  
 酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~  
 50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **14** (52 mg, 13.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 20 δ 9.64 - 9.62 (m, 8H), 8.35 - 8.34 (m, 8H), 3.38 - 3.32 (m, 8H), 1.73 - 1.68 (m, 8H),  
 1.35 - 1.33 (m, 8H), 0.38 (t, J = 5Hz, 4H), -1.93 (t, J = 5Hz, 4H)。 HRMS: 911.3417  
 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 15

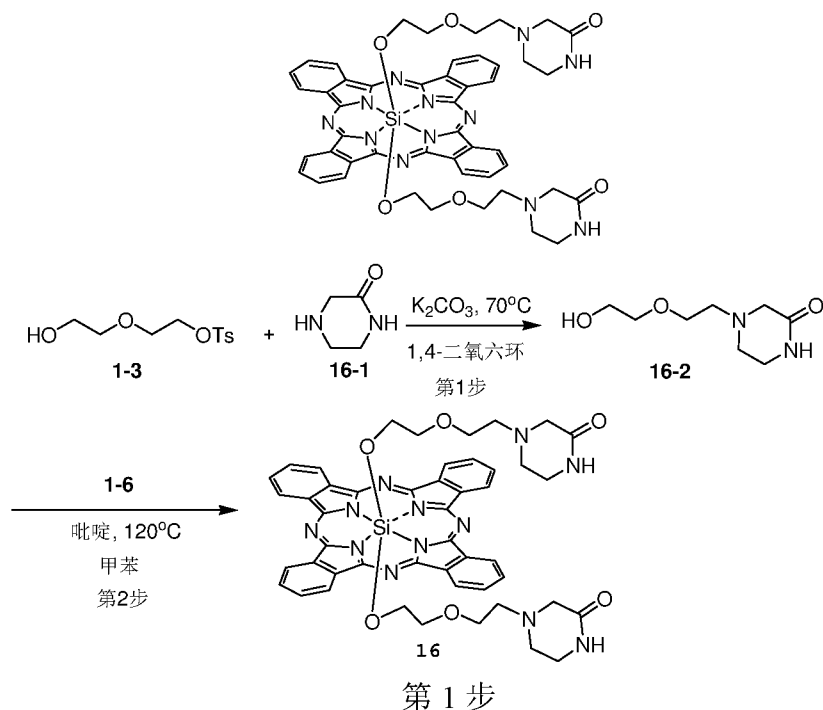


将化合物 **1-3** (2.6 g, 10 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 然后加入 N-甲基哌嗪 **15-1** (3 g, 30 mmol), 在搅拌的情况下, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 随后在 70°C 和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液 (二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **15-2** (1.45 g, 77.1%), LC-MS:m/z = 189[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第 2 步

将化合物 **15-2** (100 mg, 0.53 mmol), 化合物 **1-6** (163 mg, 0.265 mmol)和氢氧化钠 (84 mg, 2.1 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(15 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 在室温下反应, TLC 监测反应, 化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **15** (102 mg, 42.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 - 9.61 (m, 8H), 8.34 - 8.32 (m, 8H), 2.15 (s, 6H), 1.82 - 1.78 (m, 8H), 1.59 - 1.55 (m, 12H), 1.38 (t, J = 5Hz, 4H), 0.36 (t, J = 5Hz, 4H), -1.93 (t, J = 5Hz, 4H); HRMS: 937.4049 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 16

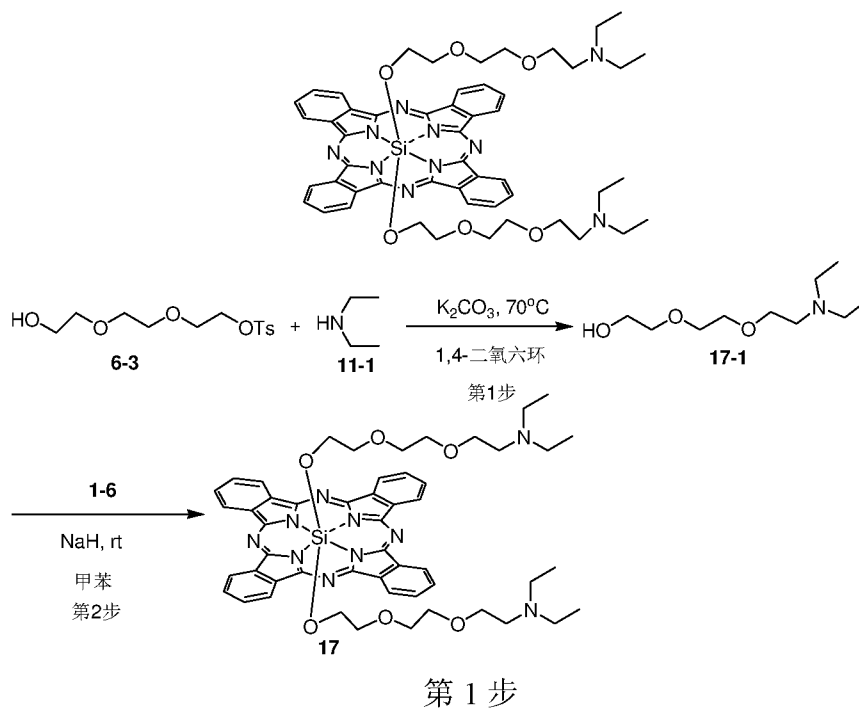


将化合物 **1-3** (2.6 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，然后加入化合物 **16-1** (1 g, 10 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(1.38 g, 10 mmol)，随后在 70°C和密闭反应体系的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **16-2** (0.76 g, 40.4%)，LC-MS:m/z = 189[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第 2 步

将化合物 **16-2** (100 mg, 0.532 mmol)，化合物 **1-6** (163 mg, 0.266 mmol)和 0.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(20 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，升温至 120 摄氏度，在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温，减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **16** (55 mg, 22.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.64 - 9.63 (m, 8H), 8.36 - 8.34 (m, 8H), 5.56 - 5.51 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 1.83 (t, J = 5Hz, 4H), 1.56 - 1.53 (m, 8H), 1.40 (t, J = 5Hz, 4H), 0.41 (t, J = 5Hz, 4H), -1.99 (t, J = 5Hz, 4H); HRMS: 937.3323 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 17

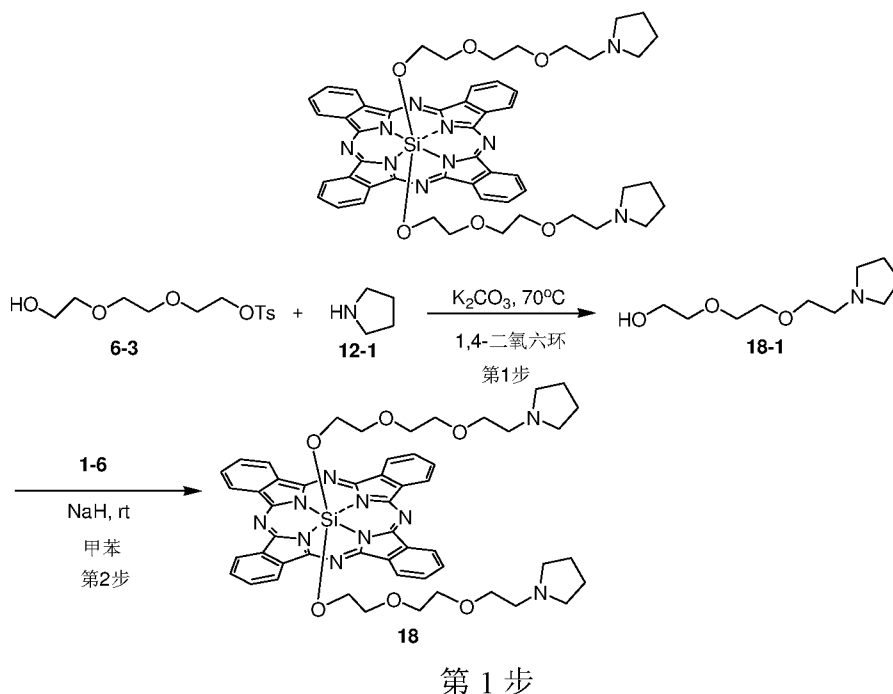


将化合物 **6-3** (3.1 g, 10 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 化合物 **11-1** (2.2 g, 30 mmol), 在搅拌的情况下, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 随后在 40°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液 (二氯甲烷: 甲醇= 20/1~5/1) 洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **17-1** (1 g, 48.8%), LC-MS:  $m/z = 206[M+H]^+$ 。

第 2 步

将化合物 **17-1** (200 mg, 1 mmol), 化合物 **1-6** (305 mg, 0.5 mmol) 和氢化钠 (80 mg, 2 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯 (25 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 在室温下反应, TLC 监测反应, 化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氨化的二氯甲烷: 甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **17** (88 mg, 18.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.67 - 9.64 (m, 8H), 8.34 - 8.30 (m, 8H), 2.90 (t, J = 7.5Hz, 4H), 2.39 (t, J = 7.5Hz, 4H), 2.31 - 2.27 (m, 8H), 2.20 (t, J = 5Hz, 4H), 1.64 - 1.60 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.5Hz, 12H), 0.37 (t, J = 5Hz, 4H), -1.92 (t, J = 5Hz, 4H); HRMS: 949.4538 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 18



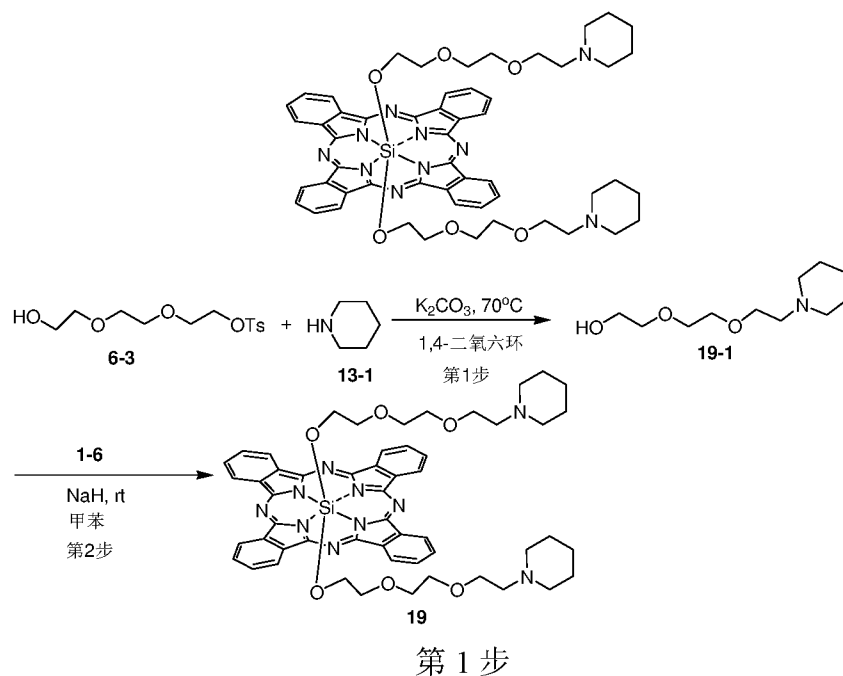
将化合物 **6-3** (3.04 g, 10 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，化合物 **12-1** (2.14 g, 30 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)，随后在 40°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **18-1** (0.92 g, 45.3%)，LC-MS:m/z = 204[M+H]<sup>+</sup>。

第 2 步

将化合物 **18-1** (203 mg, 1 mmol)，化合物 **1-6** (305 mg, 0.5 mmol) 和氢化钠 (80 mg, 2 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯 (25 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，在室温下反应，TLC 监测反应，化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **18** (62 mg, 13.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 - 9.61 (m, 8H), 8.34 - 8.32 (m, 8H), 2.94 (t, J = 5Hz, 4H), 2.41 (t, J = 5Hz, 4H), 2.26 - 2.23 (m, 8H), 1.65 - 1.62 (m, 16H), 0.38 (t, J = 7.5Hz, 4H), -1.99 (t, J = 7.5Hz, 4H)。

HRMS: 945.4230 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 19

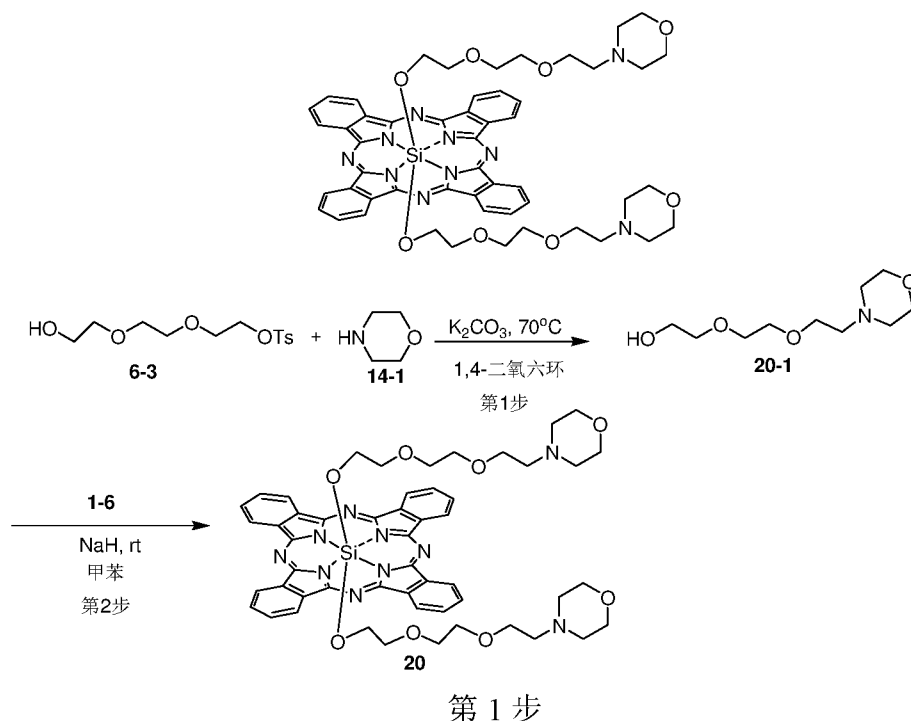


将化合物 **6-3** (3.04 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，化合物 **13-1** (2.52 g, 30 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)，随后在 40℃ 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **19-1** (0.72 g, 33.2%)，LC-MS:m/z = 218[M+H]<sup>+</sup>。

第 2 步

将化合物 **19-1** (150 mg, 0.69 mmol)，化合物 **1-6** (214 mg, 0.35 mmol)和氢化钠 (55 mg, 1.38 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(20 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，在室温下反应，TLC 监测反应，化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **19** (115 mg, 33.8%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 - 9.61 (m, 8H), 8.34 - 8.32 (m, 8H), 2.94 (t, J = 5Hz, 4H), 2.39 (t, J = 5Hz, 4H), 2.12 - 2.09 (m, 8H), 1.63 - 1.61 (m, 8H), 1.42 - 1.38 (m, 12H), 0.39 (t, J = 7.5Hz, 4H), -1.90 (t, J = 7.5Hz, 4H); HRMS: 973.4539 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 20

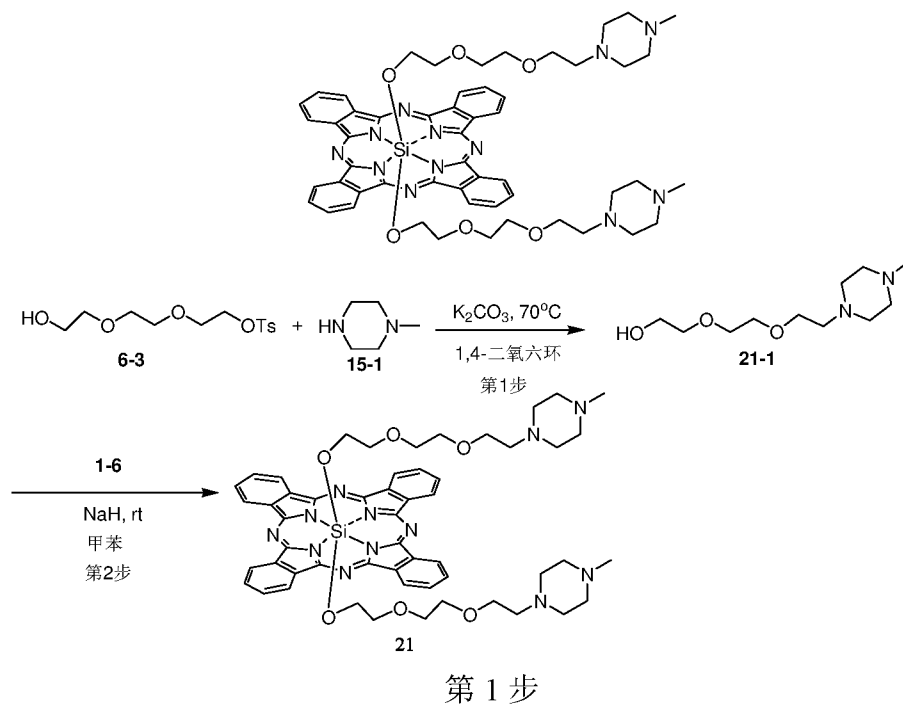


将化合物 **6-3** (3.04 g, 10 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中, 化合物 **14-1** (2.6 g, 30 mmol), 在搅拌的情况下, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 随后在 40°C 的条件下搅拌反应过夜, TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂, 得浓缩残留物, 用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物, 加入适量的硅胶拌样, 减压条件下旋干直接上硅胶柱, 进行柱层析纯化, 洗脱液(二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1)洗脱, 得到淡黄色油状目标产物 **20-1** (0.75 g, 34.2%), LC-MS:m/z = 220[M+H]<sup>+</sup>。

第 2 步

将化合物 **20-1** (150 mg, 0.68 mmol), 化合物 **1-6** (209 mg, 0.34 mmol) 和氢氧化钠 (55 mg, 1.36 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中, 然后在反应体系中加入甲苯(20 mL), 把反应体系用氮气球置换成氮气氛围, 在室温下反应, TLC 监测反应, 化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后, 向反应体系加入 10 毫升水, 用乙酸乙酯(10mL)萃取三次, 合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶层析柱纯化, 洗脱液为氮化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1, 得到深蓝色固体的目标产物 **20** (57 mg, 15.7%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 - 9.62 (m, 8H), 8.35 - 8.32 (m, 8H), 3.51 (t, J = 5Hz, 8H), 2.90 (t, J = 5Hz, 4H), 2.40 (t, J = 5Hz, 4H), 2.19 - 2.12 (m, 12H), 1.64 (t, J = 5Hz, 4H), 0.39 (t, J = 7.5Hz, 4H), -1.92 (t, J = 7.5Hz, 4H); HRMS: 999.3946 [M+Na]<sup>+</sup>。

### 实施例 21

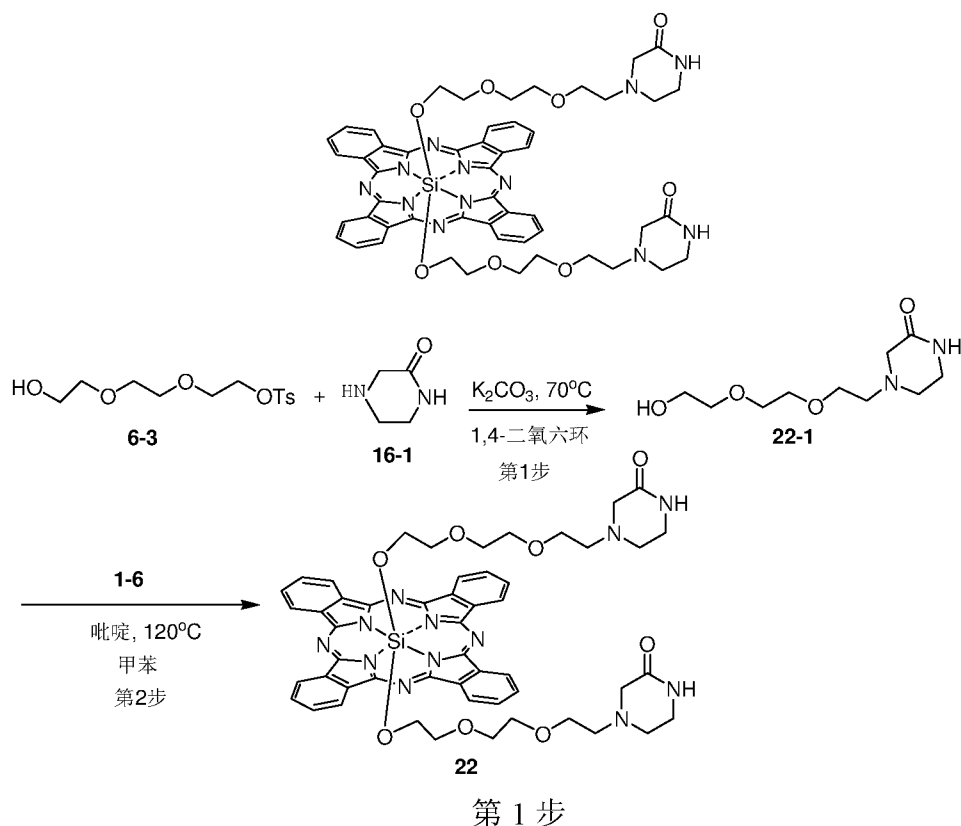


将化合物 **6-3** (3.04 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，化合物 **15-1** (3 g, 30 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)，随后在 40°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **21-1** (1.45 g, 62.5%)，LC-MS:m/z = 233[M+H]<sup>+</sup>。

第 2 步

将化合物 **21-1** (200 mg, 0.86 mmol)，化合物 **1-6** (263 mg, 0.43 mmol)和氢化钠 (69 mg, 1.72 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(20 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，在室温下反应，TLC 监测反应，化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **21** (81 mg, 18.8%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 - 9.62 (m, 8H), 8.34 - 8.33 (m, 8H), 2.91 (t, J = 5Hz, 4H), 2.39 (t, J = 5Hz, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 14H), 2.14 (t, J = 5Hz, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 12H), 0.39 (t, J = 7.5Hz, 4H), -1.92 (t, 4H, J = 7.5Hz); HRMS: 1003.4758 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 22

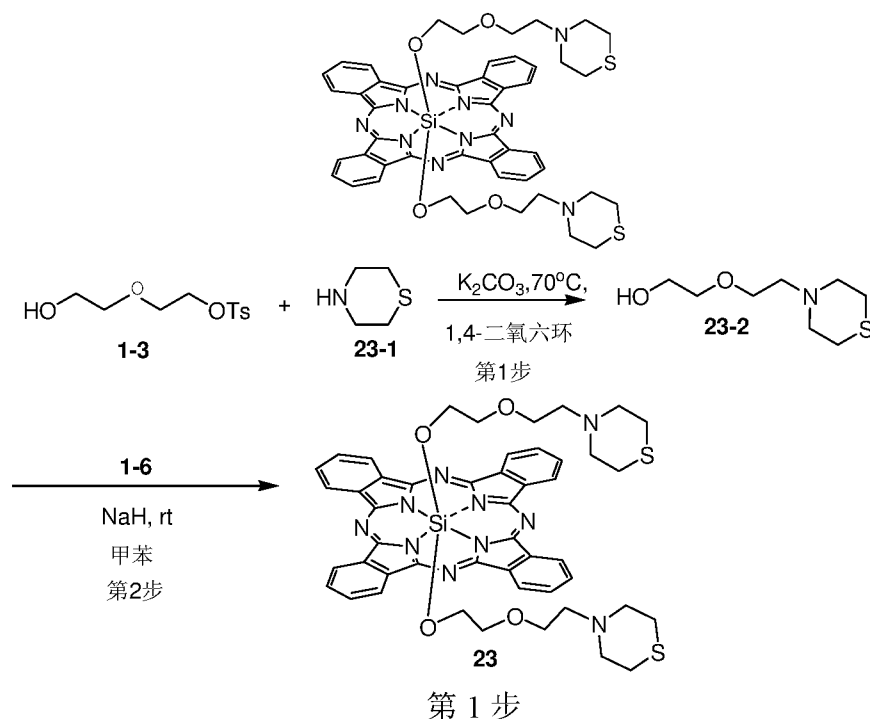


将化合物 **6-3** (3.04 g, 10 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，化合物 **16-1** (1 g, 10 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(1.4 g, 10 mmol)，随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **6-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **22-1** (1.1 g, 47.4%)，LC-MS:m/z = 233[M+H]<sup>+</sup>。

#### 第2步

将化合物 **22-1** (100 mg, 0.43 mmol)，化合物 **1-6** (128 mg, 0.21 mmol)和 0.5 毫升吡啶加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(20 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，升温至 120 摄氏度，在 120 摄氏度下反应 4 小时。反应体系冷却至室温，减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **22** (52 mg, 24.7%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.63 - 9.62 (m, 8H), 8.35 - 8.34 (m, 8H), 6.82 - 6.78 (m, 2H), 3.01- 2.87 (m, 12H), 2.40 (t, J = 5Hz, 4H), 2.31 (t, J = 5Hz, 4H), 2.18 (t, J = 5Hz, 4H), 1.66 (t, J = 5Hz, 4H), 0.39 (t, J = 7.5Hz, 4H), -1.93 (t, J = 7.5Hz, 4H); HRMS: 1025.3847 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 23

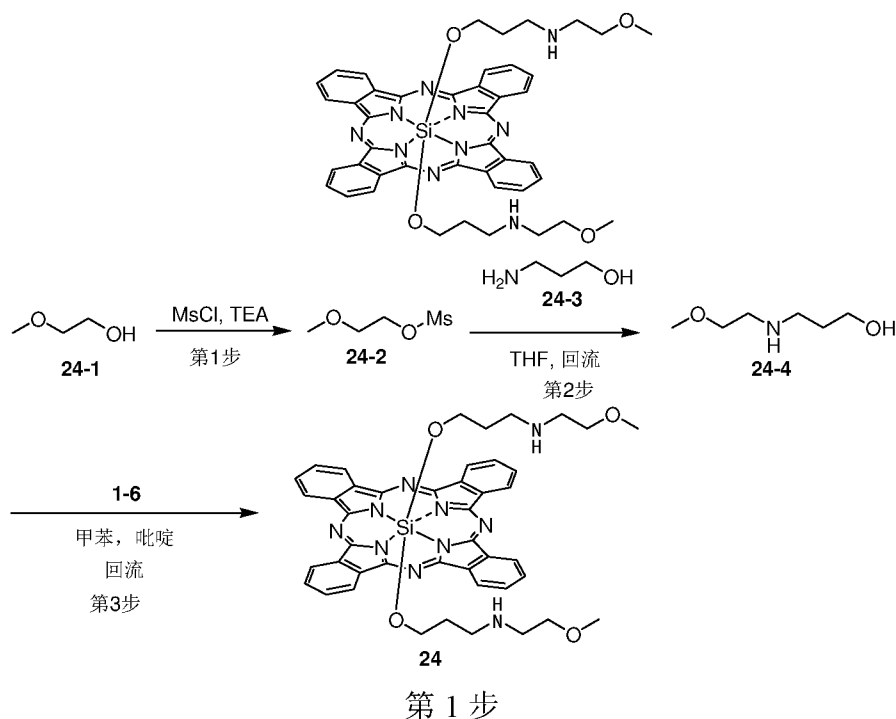


将化合物 **1-3** (3.12 g, 12 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(50 mL)中，化合物 **23-1** (1 g, 10 mmol)，在搅拌的情况下，加入碳酸钾(1.65 g, 12 mmol)，随后在 70°C 的条件下搅拌反应过夜，TLC 监测显示原料 **1-3** 反应完全。减压条件下除去溶剂，得浓缩残留物，用二氯甲烷(20 mL)分散浓缩残留物，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液（二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1）洗脱，得到淡黄色油状目标产物 **23-2** (1.2 g, 62.8%)，LC-MS: $m/z = 192[M+H]^+$ 。

第2步

将化合物 **23-2** (100 mg, 0.52 mmol)，化合物 **1-6** (160 mg, 0.26 mmol) 和氢化钠 (42 mg, 1.04 mmol, 60%w/w) 加入 100 毫升反应烧瓶中，然后在反应体系中加入甲苯(20 mL)，把反应体系用氮气球置换成氮气氛围，在室温下反应，TLC 监测反应，化合物 **1-6** 完全转化。反应体系减压条件下浓缩后，向反应体系加入 10 毫升水，用乙酸乙酯(10mL)萃取三次，合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到深蓝色固体的目标产物 **23** (140 mg, 59%)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.64 - 9.62 (m, 8H), 8.36 - 8.34 (m, 8H), 2.32 - 2.29 (m, 8H), 1.99 - 1.97 (m, 8H), 1.54 (t,  $J = 5\text{Hz}$ , 4H), 1.38 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 4H), 0.38 (t,  $J = 5\text{Hz}$ , 4H), -1.93 (t,  $J = 5\text{Hz}$ , 4H); HRMS: 943.2963  $[M+\text{Na}]^+$ 。

## 实施例 24



将 7.6 克 (0.1mol) 乙二醇单甲醚 **24-1** 溶于 150 毫升无水二氯甲烷中，加入  
 5 20 克三乙胺，在 0 摄氏度条件下滴加 0.1M 的甲磺酰氯 (0.11mol) 二氯甲烷溶液。  
 滴加完成后，在室温条件下反应过夜，水洗干燥浓缩得到 14.9 克 Ms 保护乙二醇  
 单甲醚 **24-2**，收率为 97%。

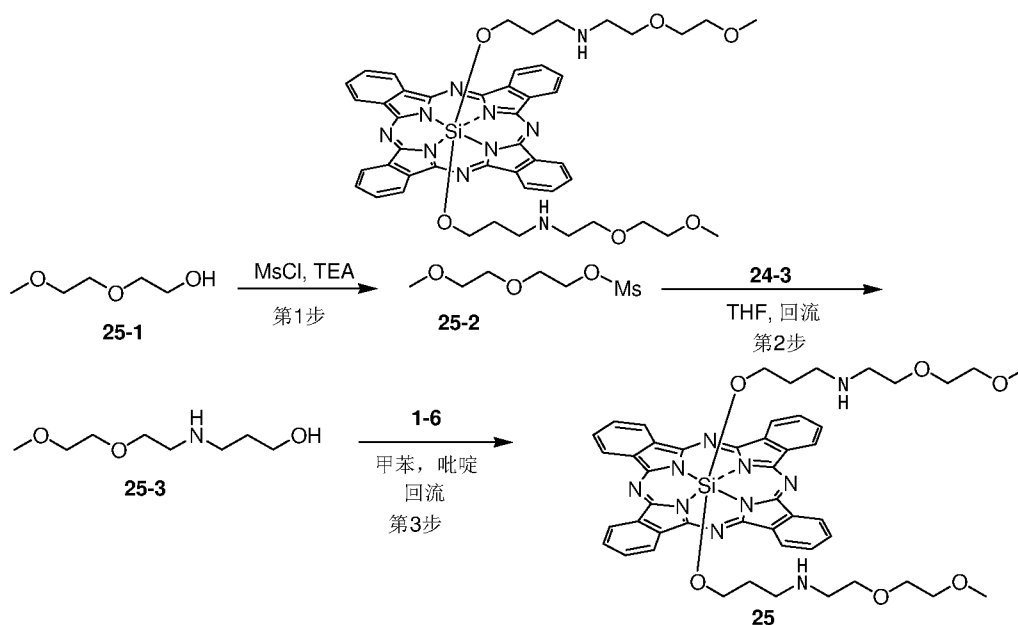
#### 第 2 步

将 1.54 克 Ms 保护乙二醇单甲醚 **24-2** (0.01mol) 和 7.5 克氨基正丙醇 **24-3**  
 10 (0.1mol) 溶于 30 毫升无水四氢呋喃中，回流反应 8 个小时。反应液水洗，浓缩  
 得到目标产物 **24-4** 粗品，用二氯甲烷(30 mL)溶解粗品，加入适量的硅胶拌样，减  
 压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液(二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1)  
 洗脱，分离得到 0.63 克淡黄色液体目标产物 **24-4**，收率为 47%。LC-MS:m/z =  
 134[M+H]<sup>+</sup>。

15 第 3 步

将 122 毫克二氯硅酞菁 **1-6** (0.02mmol) 和 266 毫克化合物 **24-4** (2 mmol) 溶  
 于 15 毫升无水甲苯和 0.5 毫升吡啶中，在氮气保护条件下，避光回流反应 6 个  
 小时。反应液水 (100mL) 洗三次，干燥浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的  
 二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到 57 毫克目标产物 **24**，产率为: 33%。<sup>1</sup>H NMR: 9.63  
 20 (m, 8 H, ArH), 8.34 (m, 8 H, ArH), 2.98 (s, s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (m,  
 4 H, CH<sub>2</sub>), -0.10 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -1.34 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -2.05 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>)。HRMS:  
 [M+2H]<sup>2+</sup>: 806.3462。

#### 实施例 25



## 第 1 步

将 12.0 克 (0.1mol) 二乙二醇单甲醚 **25-1** 溶于 150 毫升无水二氯甲烷中，加入 20 克三乙胺，在 0 摄氏度条件下滴加 0.1M 的甲磺酰氯 (0.11mol) 二氯甲烷溶液。滴加完成后，在室温条件下反应过夜，水洗干燥浓缩得到 18.3 克 Ms 保护二乙二醇单甲醚 **25-2**，收率为 92%。

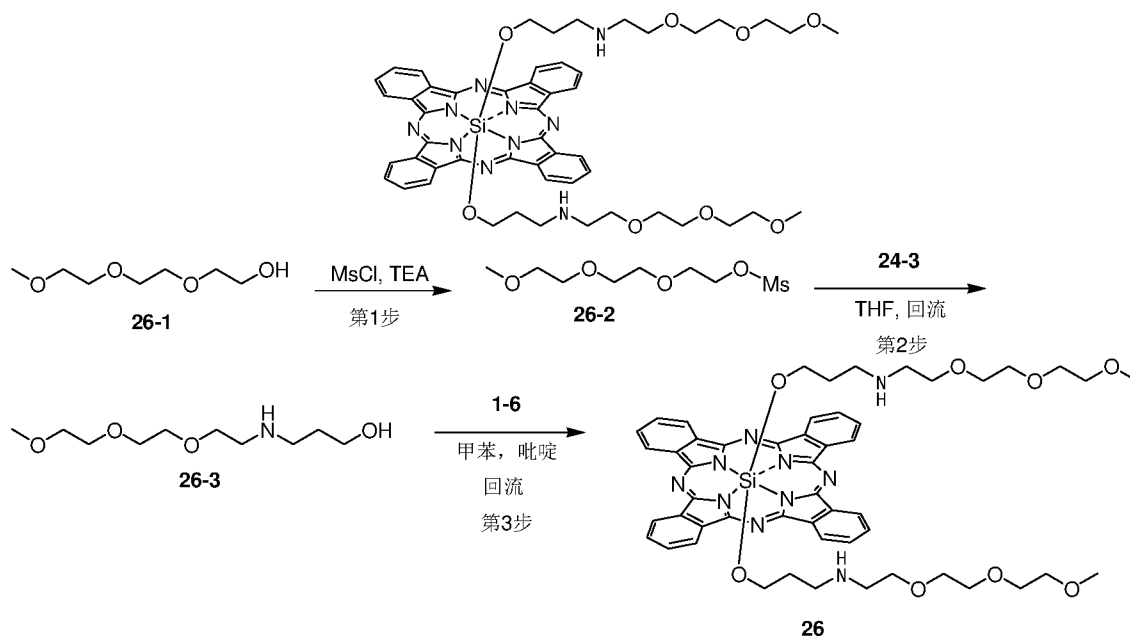
## 第 2 步

将 1.98 克 Ms 保护二乙二醇单甲醚 **25-2** (0.01mol) 和 7.5 克氨基正丙醇 **24-3** (0.1mol) 溶于 30 毫升无水四氢呋喃中，回流反应 6 个小时。反应液水洗，浓缩得到目标产物 **25-3** 粗品，用二氯甲烷(20 mL)溶解粗品，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液(二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1)洗脱，分离得到 1.23 克淡黄色液体产物目标产物 **25-3**，收率为 70%。LC-MS:m/z = 178[M+H]<sup>+</sup>。

## 第 3 步

将 61 毫克二氯硅酞菁 **1-6** (0.01mmol) 和 177 毫克化合物 **25-3** (1 mmol) 溶于 12 毫升无水甲苯和 0.5 毫升吡啶中，在氮气保护条件下，避光回流反应 6 个小时。反应液水 (100mL) 洗三次，干燥浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到 51 毫克目标产物 **25**，产率为 57%。<sup>1</sup>H NMR: 9.72 (m, 8 H, ArH), 8.49 (m, 8 H, ArH), 3.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.18 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.11 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.70 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -0.15 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -1.36 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -1.98 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>)。HRMS: [M+H]<sup>+</sup>: 893.3920。

## 实施例 26



## 第 1 步

将 16.4 克 (0.1mol) 三乙二醇单甲醚 **26-1** 溶于 150 毫升无水二氯甲烷中，加入 20 克三乙胺，在 0 摄氏度条件下滴加 0.1M 的甲磺酰氯 1-2 (0.11mol) 二氯甲烷溶液。滴加完成后，在室温条件下反应过夜，水洗干燥浓缩得到 21.9 克 Ms 保护三乙二醇单甲醚 **26-2**，收率为 91%。

## 第 2 步

将 2.42 克 Ms 保护三乙二醇单甲醚 **26-2** (0.01mol) 和 7.5 克氨基正丙醇 **24-3** (0.1mol) 溶于 30 毫升无水四氢呋喃中，回流反应 6 个小时。反应液水洗，浓缩得到目标产物 **26-3** 粗品，用二氯甲烷(20 mL)溶解粗品，加入适量的硅胶拌样，减压条件下旋干直接上硅胶柱，进行柱层析纯化，洗脱液(二氯甲烷:甲醇= 20/1~5/1)洗脱，分离得到 1.45 克淡黄色液体目标产物 **26-3**，收率为 66%。LC-MS:m/z = 222[M+H]<sup>+</sup>。

## 第 3 步

将 61 毫克二氯硅酞菁 **1-6** (0.01mmol) 和 221 毫克化合物 **26-3** (1 mmol) 溶于 12 毫升无水甲苯和 0.5 毫升吡啶中，在氮气保护条件下，避光回流反应 6 个小时。反应液水洗三次，反应液水 (100mL) 洗三次，干燥浓缩，用硅胶层析柱纯化，洗脱液为氨化的二氯甲烷:甲醇=100/3~50/1，得到 61 毫克目标产物 **26**，收率为 62%。纯度大于 95%。<sup>1</sup>H NMR: 9.66(m, 8 H, ArH), 8.41(m, 8 H, ArH), 3.03(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.02(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.99(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.98 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.97(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.79(s, s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.88(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 0.19(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -0.87(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), -2.02(m, 4 H, CH<sub>2</sub>)。HRMS: [M+H]<sup>+</sup>: 981.4451。

测试例：肿瘤体外实验

供试品：本发明化合物 1-26

阳性对照品：血卟啉注射液（英文名：Hematoporphyrin Injection；商品名：喜泊分，重庆市华鼎现代生物制药有限责任公司生产）。

#### 主要试剂

DMSO 购买于美国 MP 公司；聚氧乙烯蓖麻油购买于 Sigma 公司。

#### 5 剂量设计与分组

设计 26 个供试品均分为 5-10 个剂量，每个剂量浓度分布 5000-0.025ng/mL 之间（样品加入细胞孔后终浓度）；同时设置阴性对照组（不含供试品溶媒），另设调零孔不加细胞悬液，只加完全培养液。每张 96 板不设阳性对照组。阳性药（喜泊分）按供试品处理（剂量为：10、5、2.5、1.25、0.625 $\mu$ g/mL）。

#### 10 实验方法

##### 1、主要试剂配制方法

1.1、RPMI-1640 完全培养液：于 500mL RPMI-1640 液体培养液（GIBCO 公司）中加入青霉素/链霉素 10 万 U，胎牛血清 56mL，混匀。

1.2、DMEM 完全培养液：于 500mL DMEM 液体培养液（GIBCO 公司）中加入青霉素/链霉素 10 万 U，胎牛血清 56mL，混匀。

1.3、MTT 溶液（MTT：3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐，购于美国 MP 公司）：将粉状 MTT 以 5mg/mL 的浓度溶于 PBS 溶液，过滤灭菌，现配现用。

##### 2、供试品配制方法：

20 将供试品用 DMSO 配成浓度为 1mM 的母液；实验时取 100 $\mu$ L 1mg/mL 的母液，加入 1.15mL 0.5%（w/w）聚氧乙烯蓖麻油 pH 7.4 PBS 缓冲液，配制成 80 $\mu$ g/mL 药液；用培养液稀释成不同浓度的药液。各药物和阴性对照组中 DMSO 的终浓度是  $\leq$ 1%。喜泊分为 5mL 液体溶液含 25mg 制剂，浓度 5mg/mL。取 100 $\mu$ L 5mg/mL 的制剂，加入 4.90mL pH 7.4 PBS 缓冲液，配制 100 $\mu$ g/mL 药液；用培养液稀释成  
25 不同浓度的药液。

3、细胞培养：人黑色素瘤细胞 A375（中山大学细胞库），人食管癌细胞 Te-1（中科院上海细胞库）均在含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液，置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养，用 0.25%胰酶消化后传代。收集对数生长期的细胞进行实验。

##### 4、MTT 实验方法：

30 选用对数生长期的贴壁肿瘤细胞，用胰酶消化后，用含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 或 DMEM 培养基配成适合浓度的细胞悬液，接种在 96 孔培养板中。每孔接种 100 $\mu$ L，每加完一排将细胞悬液摇一下，加完细胞后轻轻水平转动培养板使细胞均匀地分散在皿孔表面，96 孔板周围一圈孔加入无菌 PBS，37 $^{\circ}$ C，5%CO<sub>2</sub> 培养 24 h。然后分别加入不同浓度的受试药物、阳性药物、溶剂和培养液  
35 各 100 $\mu$ L，每组 3 个平行孔。混匀后分为光照和避光两组，均在加药共培养 2h 后，弃去培养基，重新加入不含供试品的 DMEM 完全培养基置 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 条

件下继续培养 24h。24h 后，每孔加入 5mg/mLMTT，20 $\mu$ L，37 $^{\circ}$ C、5 % CO<sub>2</sub> 条件下孵育 4h 后，仔细吸弃上清，每孔加入 200 $\mu$ LDMSO，振荡 10min，使形成的甲臞颗粒充分溶解后，酶标仪检测吸光值，测定波长 570nm，参考波长 630nm。以上实验重复 3 次，求出 3 次实验的平均 IC<sub>50</sub> 值作为最终指标。光源通过 200W 的卤素灯连接隔热水槽加大于 610nm 的滤光片提供，光剂量为 48 J cm<sup>-2</sup>。

药物对肿瘤细胞生长的抑制率的计算方法：

肿瘤细胞生长抑制率 (%) = [(阴性对照组 OD 均值 - 给药组 OD 均值) / 阴性对照组 OD 均值] × 100%。半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 的计算，采用 logit 回归法测定。

实验结果：

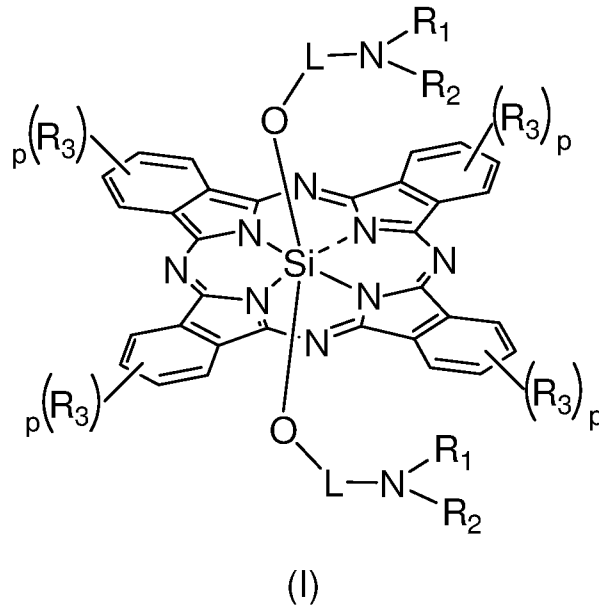
化合物编号	皮肤癌 A375 照光 IC <sub>50</sub> ng/mL	皮肤癌 A375 避光 IC <sub>50</sub> ng/mL	食管癌 Te-1 照光 IC <sub>50</sub> ng/mL	食管癌 Te-1 避光 IC <sub>50</sub> ng/mL
1	11	>250	1.8	>5000
2	2	>250	0.07	4000
3	1.8	>250	<0.025	5000
4	2.4	>250	<0.025	3750
5	1.6	>250	<0.025	>5000
6	9	>250	10	>5000
7	9	>250	17	>5000
8	1.9	>250	<0.025	>5000
9	12	>250	4	>5000
10	1.7	>250	<0.025	>5000
11	1	>250	0.03	3150
12	1.8	>250	2.5	>5000
13	13	>5000	1.5	>5000
14	8	>5000	<0.025	>5000
15	1.7	4500	<0.025	>5000
16	1.6	>5000	<0.025	>5000
17	0.8	1560	<0.025	1530
18	0.2	1890	<0.025	2052
19	0.1	>5000	<0.025	>5000
20	0.1	>5000	<0.025	>5000
21	1.2	3025	<0.025	>5000
22	12	>5000	18	>5000
23	1.8	>5000	2.1	>5000
24	1.5	>5000	11	>5000

25	16	>5000	12.7	>5000
26	12.4	>5000	14.6	>5000
喜泊分	2000	>10000	5000	>10000

从以上试验结果可知我国唯一上市的抗癌光敏剂喜泊分对皮肤癌 A375 癌细胞的光照下的  $IC_{50}$  值为 2000ng/mL，对食管癌 Te-1 癌细胞的光照下的  $IC_{50}$  值为 5000ng/mL。而本发明公开的化合物 1-26 的光活性远远高于已上市对照药喜泊分，对皮肤癌 A375 癌细胞和食管癌 Te-1 癌细胞在同等照光条件下， $IC_{50}$  值均小于 18ng/mL，部分化合物的  $IC_{50}$  值更是低于 0.025ng/mL，其体外光动力活性是已上市药物的 20 万倍。同时注意到，这些化合物在避光条件下的  $IC_{50}$  值大于 5000ng/mL，其避光下对肿瘤细胞的  $IC_{50}$  值是照光情况下  $IC_{50}$  值的 20 万倍，说明其有非常低的暗毒性和安全窗口非常宽。综上所述，本发明公开的系列化合物有非常低的暗毒性和非常高的光动力活性，是潜在的高效低毒的第二代光敏药物。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物:



5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐,

其中:

L 选自  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , 其中一个或多个氢任选被选自  $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基的基团所取代;

$\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  各自独立地选自氢原子、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  烷基和  $-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  烷基, 其中所述  $\text{C}_{1-4}$  烷基和  $\text{C}_{1-4}$  亚烷基任选被选自  $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代; 或者

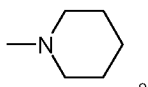
$\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  与其相连接的原子一起形成如下基团: ,

, 所述基团任选被选自  $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

20  $\text{R}_3$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤代  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基, 且

p 为 0、1、2、3 或 4 的整数;

条件是, 当 L 为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-时, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子不一起形成



2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> 或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

3. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其中 R<sub>3</sub> 为氢原子。

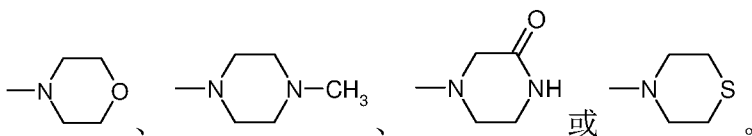
4. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其中 p 为 0。

5. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其中:

L 为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; 且

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>; 或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子一起形成如下基团:

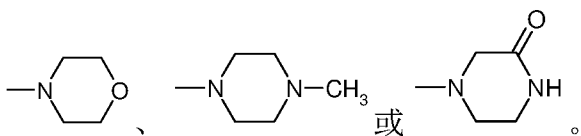


6. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其中:

L 为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; 且

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>; 或者

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与其相连接的原子一起形成如下基团:



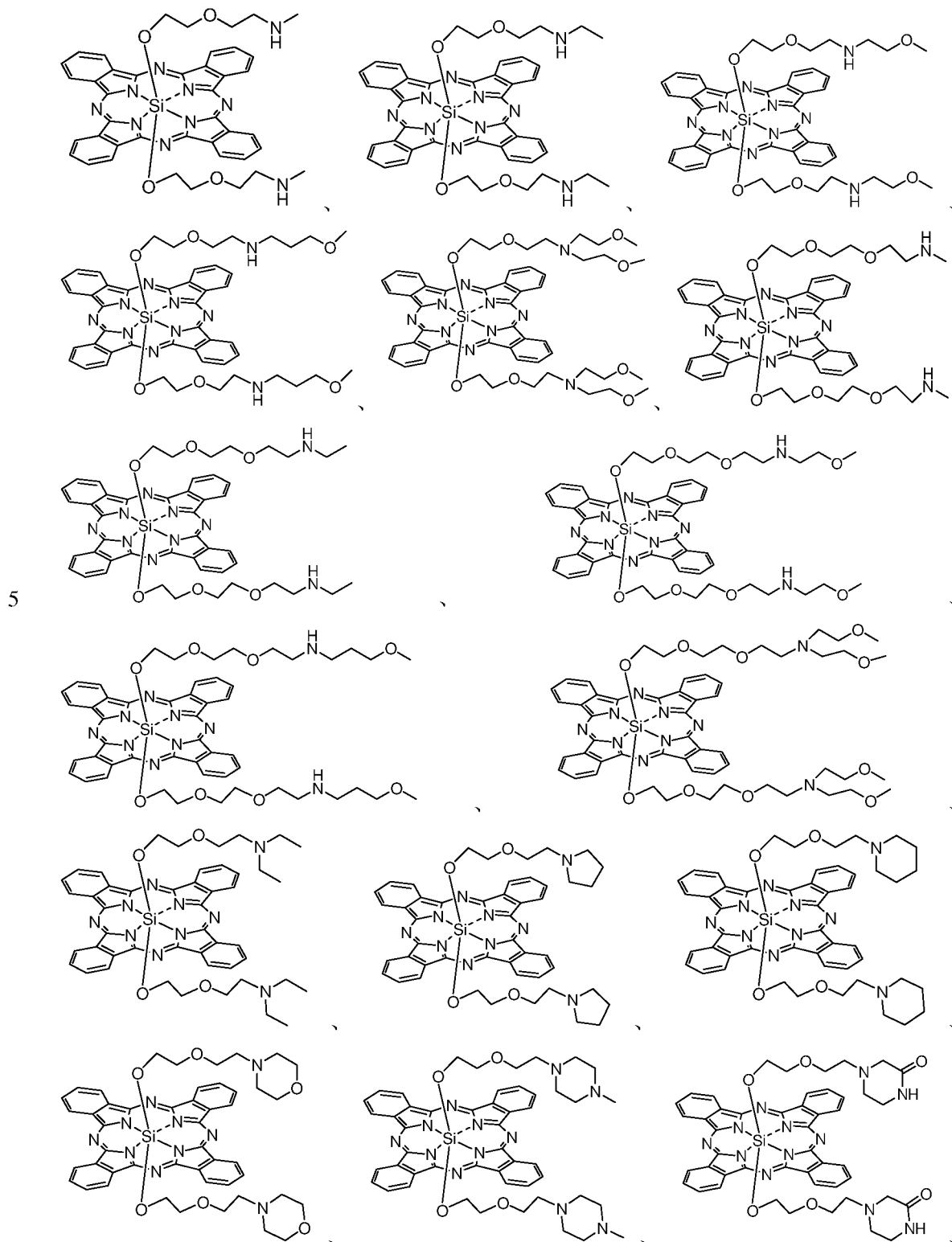
7. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其中:

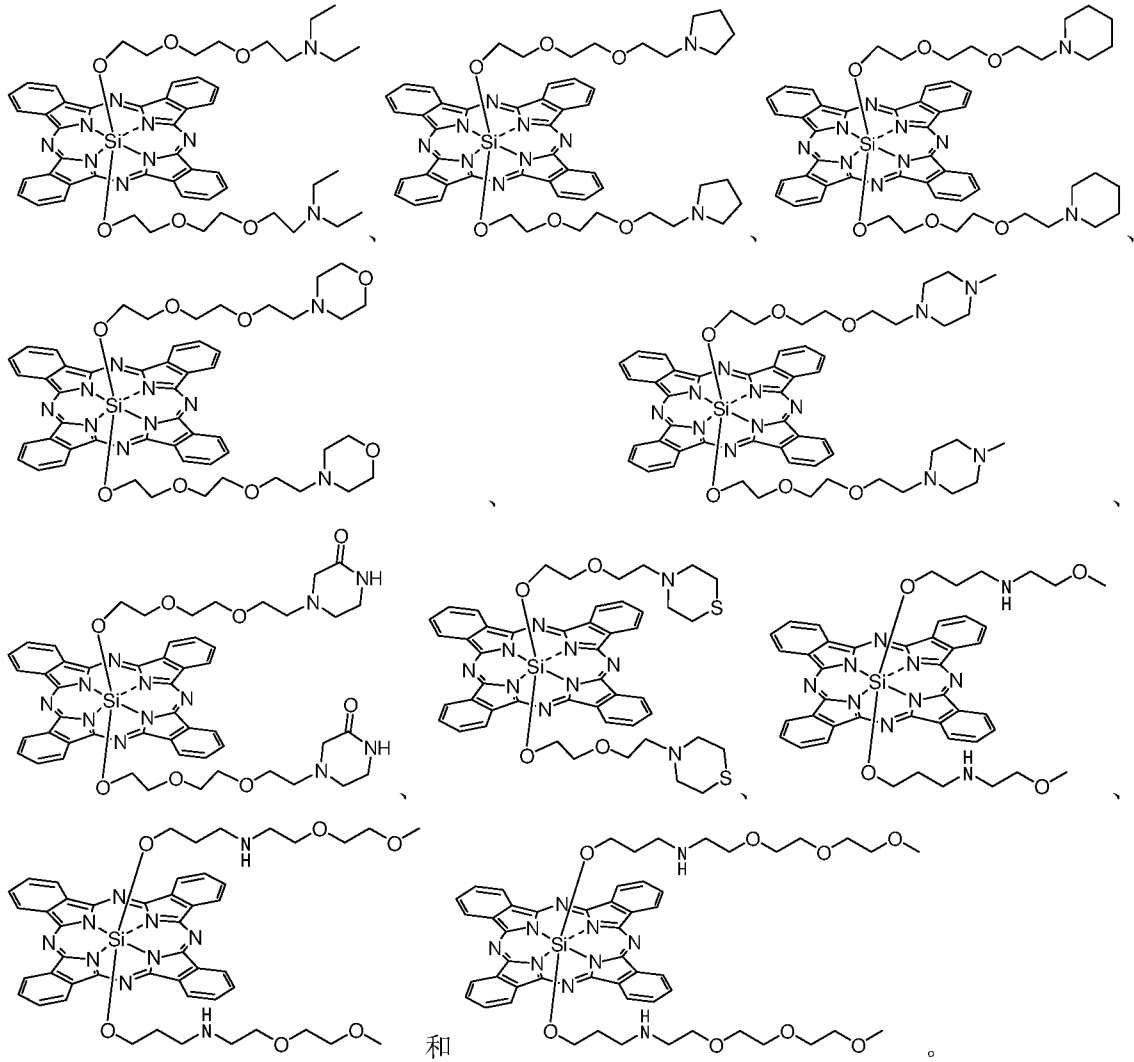
L 为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

R<sub>1</sub> 为氢原子; 且

R<sub>2</sub> 选自 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

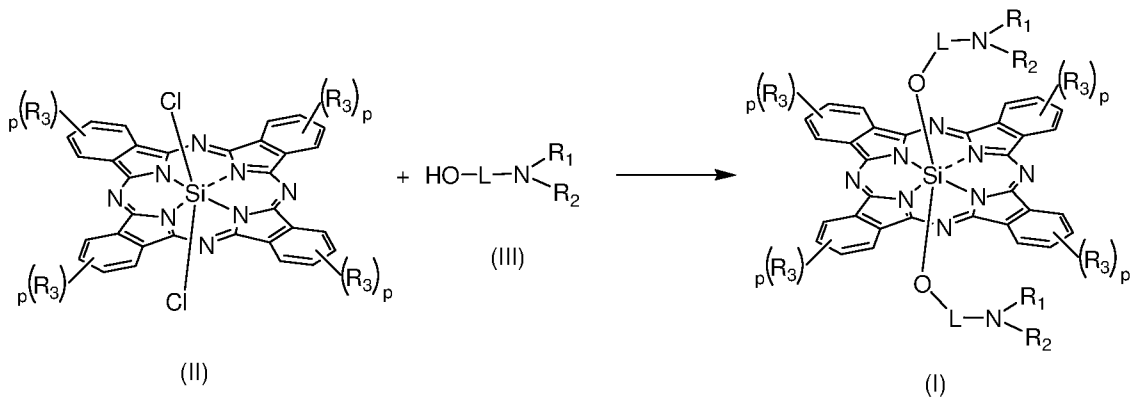
8. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物, 其选自:





5

9. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括:



在有机溶剂中, 在碱性条件下, 通式(II)化合物与通式(III)化合物反应, 得到通式(I)化合物;

10 其中: L、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub> 和 p 如权利要求 1 中所定义。

10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中:

所述通式(II)化合物与通式(III)化合物的摩尔比为 1: 1~4, 优选为 1: 2~3;

所述有机溶剂选自甲苯、苯、二甲苯、己烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙酸乙酯和丙酮，优选为甲苯；

所述碱性条件由选自吡啶、氢化钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸钠的试剂提供，优选由吡啶或氢化钠提供；

5 所述反应在 0~200℃温度下进行，优选 20℃~140℃。

11. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~8 中任意一项所述的通式(I)所示的化合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10 12. 根据权利要求 1~8 中任意一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备光动力药物或光敏药物中的用途。

13. 根据权利要求 1~8 中任意一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 11 所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途。

15

14. 根据权利要求 13 所述的用途，其中所述的癌症选自皮肤癌、食管癌、肺癌、脑瘤、头颈部癌症、眼肿瘤、炎癌、乳腺癌、膀胱癌、直肠癌、肝癌、胆管癌、胃癌和卵巢癌，优选皮肤癌和食管癌。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/088596**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 7/02 (2006.01) i; A61K 31/409 (2006.01) i; A61K 41/00 (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)

C07F7/-; A61K31/-; A61K41/-; A61P35/-

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)

CNPAT, CNKI, VEN, DWPI, STN (CAPLUS, REG): cancer, tumor, CHINA RESOURCES GOSUN; JIANG, Xiongjie; HUANG, Quanhua; YANG, Zhan'ao; photodynamic, silicon, phthalocyanine, cancer, photosensitizer, complex, antitumor

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1861603 A (FUZHOU UNIVERSITY), 15 November 2006 (15.11.2006), claims 1-3 and 5-7, and embodiments 1-53	1-14
X	Zekeriya, B. et al., "Novel Axially Disubstituted Non-aggregated Silicon Phthalocyanines", SPECTROCHIMICA ACTA PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, vol.98, 28 August 2012 (28.08.2012), ISSN: 1386-1425, pages 179-180	1-5, 9-10
X	US 4917989 A (BASF AG), 17 April 1990 (17.04.1990), description, table 3, and compound P7	1-4
X	CN 1583762 A (FUZHOU UNIVERSITY), 23 February 2005 (23.02.2005), claims 2 and 6-10, and description, page 5, embodiment 6, and figures 10 and 19	1-14
A	CN 104230944 A (SHENZHEN CHINA RESOURCES GOSUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24 December 2014 (24.12.2014), the whole document	1-14
A	CN 104177393 A (SHENZHEN CHINA RESOURCES GOSUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 December 2014 (03.12.2014), the whole document	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
23 March 2016 (23.03.2016)

Date of mailing of the international search report  
**05 April 2016 (05.04.2016)**

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  
**MA, Liangxiao**  
Telephone No.: (86-10) **62086312**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/088596**

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAU, J.T.F et al., "Preparation and Photodynamic Activities of Silicon (IV) Phthalocyanines Substituted with Permethylated b-Cyclodextrins", CHEM. EUR. J., vol.17, no.27, 31 December 2011 (31.12.2011), ISSN: 0947-6539, pages 7569-7577	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2015/088596**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1861603 A	15 November 2006	CN 100381444 C	16 April 2008
US 4917989 A	17 April 1990	JP S63304442 A	12 December 1988
		DE 3716734 A1	01 December 1988
		EP 0291848 B1	07 April 1993
		EP 0291848 A3	29 August 1990
		EP 0291848 A2	23 November 1988
CN 1583762 A	23 February 2005	CN 1315850 C	16 May 2007
CN 104230944 A	24 December 2014	None	
CN 104177393 A	03 December 2014	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 7/02(2006.01)i; A61K 31/409(2006.01)i; A61K 41/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07F7/-; A61K31/-; A61K41/-; A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNPAT, CNKI, VEN, DWPI, STN(CAPLUS, REG): 酞菁, 硅, 配合物, 络合物, 光敏剂, 光动力, 癌, 肿瘤, 华润九新, 蒋雄杰, 黄权华, 杨战麇, photodynamic, silicon, phthalocyanine, carcer, photosensitizer, complex, antitumor.</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1861603 A (福州大学) 2006年 11月 15日 (2006 - 11 - 15) 权利要求1-3、5-7, 实施例1-53</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Zekeriya B y kl og lu等. "Novel axially disubstituted non-aggregated silicon phthalocyanines" Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 第98卷, 2012年 8月 28日 (2012 - 08 - 28), ISSN: 1386-1425, 第179-180页</td> <td>1-5、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4917989 A (BASF AG) 1990年 4月 17日 (1990 - 04 - 17) 说明书表3化合物P7</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1583762 A (福州大学) 2005年 2月 23日 (2005 - 02 - 23) 权利要求2、6-10; 说明书第5页; 实施例6; 附图10、19</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104230944 A (深圳华润九新药业有限公司) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104177393 A (深圳华润九新药业有限公司) 2014年 12月 3日 (2014 - 12 - 03) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1861603 A (福州大学) 2006年 11月 15日 (2006 - 11 - 15) 权利要求1-3、5-7, 实施例1-53	1-14	X	Zekeriya B y kl og lu等. "Novel axially disubstituted non-aggregated silicon phthalocyanines" Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 第98卷, 2012年 8月 28日 (2012 - 08 - 28), ISSN: 1386-1425, 第179-180页	1-5、9-10	X	US 4917989 A (BASF AG) 1990年 4月 17日 (1990 - 04 - 17) 说明书表3化合物P7	1-4	X	CN 1583762 A (福州大学) 2005年 2月 23日 (2005 - 02 - 23) 权利要求2、6-10; 说明书第5页; 实施例6; 附图10、19	1-14	A	CN 104230944 A (深圳华润九新药业有限公司) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文	1-14	A	CN 104177393 A (深圳华润九新药业有限公司) 2014年 12月 3日 (2014 - 12 - 03) 全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 1861603 A (福州大学) 2006年 11月 15日 (2006 - 11 - 15) 权利要求1-3、5-7, 实施例1-53	1-14																					
X	Zekeriya B y kl og lu等. "Novel axially disubstituted non-aggregated silicon phthalocyanines" Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 第98卷, 2012年 8月 28日 (2012 - 08 - 28), ISSN: 1386-1425, 第179-180页	1-5、9-10																					
X	US 4917989 A (BASF AG) 1990年 4月 17日 (1990 - 04 - 17) 说明书表3化合物P7	1-4																					
X	CN 1583762 A (福州大学) 2005年 2月 23日 (2005 - 02 - 23) 权利要求2、6-10; 说明书第5页; 实施例6; 附图10、19	1-14																					
A	CN 104230944 A (深圳华润九新药业有限公司) 2014年 12月 24日 (2014 - 12 - 24) 全文	1-14																					
A	CN 104177393 A (深圳华润九新药业有限公司) 2014年 12月 3日 (2014 - 12 - 03) 全文	1-14																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 3月 23日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 4月 5日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>马良晓</p> <p>电话号码 (86-10)62086312</p>																					

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
A	Janet T. F. Lau等. "Preparation and Photodynamic Activities of Silicon(IV) Phthalocyanines Substituted with Permethylated b-Cyclodextrins" Chem. Eur. J., 第17卷, 第27期, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), ISSN: 0947-6539, 第7569-7577页	1-14

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/088596

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)
CN	1861603	A	2006年 11月 15日	CN	100381444	C	2008年 4月 16日
US	4917989	A	1990年 4月 17日	JP	S63304442	A	1988年 12月 12日
				DE	3716734	A1	1988年 12月 1日
				EP	0291848	B1	1993年 4月 7日
				EP	0291848	A3	1990年 8月 29日
				EP	0291848	A2	1988年 11月 23日
CN	1583762	A	2005年 2月 23日	CN	1315850	C	2007年 5月 16日
CN	104230944	A	2014年 12月 24日		无		
CN	104177393	A	2014年 12月 3日		无		