

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997-1155
(22) Přihlášeno: 25.10.1995
(30) Právo přednosti: 26.10.1994 US 1994/329577
(40) Zveřejněno: 17.09.1997
(Věstník č. 09/1997)
(47) Uděleno: 19.11.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 12.01.2005
(Věstník č. 1/2005)
(86) PCT číslo: PCT/CA1995/000602
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1996/013504

(11) Číslo dokumentu:

294 496

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. : ⁷

C 07 D 487/22

W(A 61 K 49/00, A 61 K 31/40, A 61 P 31/04, C 07 D 487/22, C 07 D 257:00, C 07 D 209:00)

(73) Majitel patentu:

UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA, Vancouver, CA

(72) Původce:

Dolphin David, Vancouver, CA
Bruckner Christian, Vancouver, CA

(74) Zástupce:

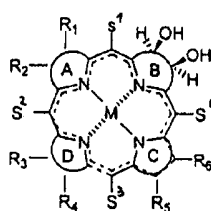
JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

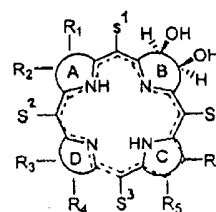
β,β'-Dihydroxy meso-substituované chloriny, izobakteriochloriny, bakteriochloriny a způsob jejich výroby z β,β'-nesubstituovaných tetrapyrrolových makrocyclů

(57) Anotace:

β, β'-Dihydroxy-meso-substituovaná chlorinová, bakteriochlorinová nebo isobakteriochlorinová sloučenina obecného vzorce I nebo II, kde M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc, a A, B, C, D jsou kruhové struktury, R₁ až R₆ jsou nezávisle vodík, nižší alkylová skupina, mající až 5 atomů uhlíku, zbytek nižší alkyلكarboxylové kyseliny nebo zbytek esteru této karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, oxo, hydroxy, nitro, amino skupina, nebo skupina, která spojená s jiným kruhem, substituentem kruhu nebo meso-substituentem, tvoří spojený 5- nebo 6-členný kruh a S¹ až S⁴ jsou H, nesubstituovaná C₁-C₁₂alkylová skupina, C₁-C₁₂alkylová skupina substituovaná halogenem, hydroxy skupinou, thiolovou, karbonylovou, amino skupinou, nitrilovou, fosfátovou nebo sulfonátovou skupinou, nesubstituovaná C₃-C₇cykloalkylová skupina, C₃-C₇cykloalkylová skupina substituovaná halogenem, hydroxy skupinou, thiolovou, karbonylovou, amino skupinou, nitrilovou, fosfátovou nebo sulfonátovou skupinou.



(I)



(II)

β,β' -Dihydroxy meso-substituované chloridy, izobakteriochloriny, bakteriochloriny a způsob jejich výroby z β,β' -nesubstituovaných tetrapyrrolových makrocyclů

5 Oblast techniky

Vynález se týká určitých dihydroxychlorinových bakteriochlorinových nebo izobakteriochloridových sloučenin a jejich přípravy. Zejména se vynález týká dihydroxylace β,β' -nesubstituovaných tetrapyrrolových makrocyclů, které už jsou substituovány v některých nebo ve všech meso-polohách alkylovou skupinou nebo aromatickým kruhem. Mnoho z těchto sloučenin se dá použít jako fotosenzibilátory v oblasti fyto-dynamické terapie („PDT“) pro zaměření destrukce ozařováním na nežádoucí buňky, tkáně nebo další nežádoucí hmotu.

15 Dosavadní stav techniky

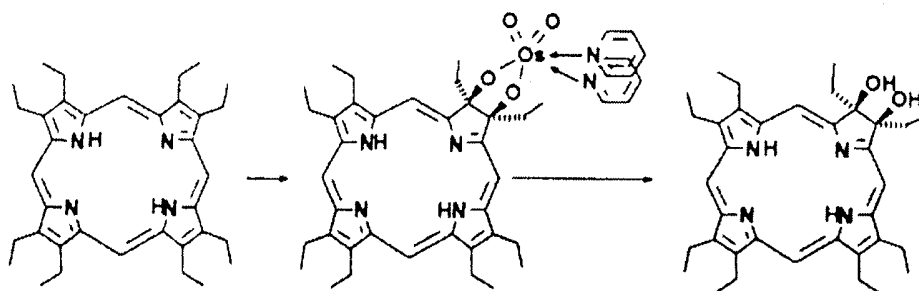
V oboru PDT už je známo, že známé tetrapyrrolové makrocykly, jako například purpuriny, chloriny, bakteriochloriny, ftalokyaniny a benzochloriny mají schopnost se hromadit v místě nádoru a absorbovat světlo, přičemž přecházejí do aktivovaného stavu v závislosti na světle. Tyto makrocykly pak vykazují při ozařování vhodnou vlnovou délkou cytotoxický účinek na buňky nebo jiné tkáně, ve kterých jsou nahromaděny.

Pro dosažení potřebného fototoxického efektu hluboko v cílové tkáni je však nutno použít fotosenzibilátory, které mají vysoký absorpční koeficient při vlnových délkách nad 650 nm, což je oblast, ve které světlo nejlépe prochází tělesnými tkáněmi. Na tomto místě lze odkázat na publikaci: Sternberg et al., „An Overview of Second Generation Drugs for Photodynamic Therapy including BPD-MA (Benzoporphyrin Derivate), ve *Phytodynamic and Biomedical Laters*, str. 470 až 474 (Spineli et al. eds. 1992).

Redukcí porfyrinu vzniká chlorin (tj. dihydroporfyrin), přičemž mění se v tomto žádoucím směru optické vlastnosti. Další redukci chlorinu vzniká bakteriochlorin (tj. tetrahydroporfyrin), a tím se požadovaný účinek dokonce ještě dále zvýrazní. Dosud je známa pouze jedna metoda konverze mesotetrafenylporfyrinů na odpovídající chloriny, kterou je redukce diimidů, popsána v Witlock et al., „Diimide Reduction of Porphyrins“, v *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 7485–89 (1969). V této práci však není produktem přípravy β,β' -dihydroxysubstituovaný derivát.

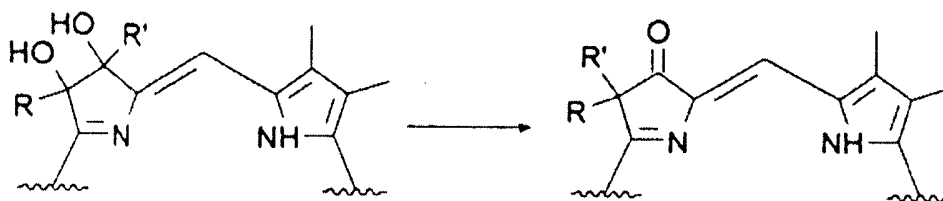
Kromě vhodných vlastností chlorinů a bakteriochlorinů po stránce absorpce světla bylo poukázáno na amfifilní charakter těchto sloučenin, potenciálně vhodných z hlediska biodistribuce účinné látky. Tak například v publikaci Bonett et al., „Second Generation Tumour Photosensitisers: The Synthesis and Biological Activity of Octaalkyl Chlorins and Bacterichlorins with Graded Amphiphilic Character“, v *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, str. 1465 až 1470 (1992), se navrhuje použití meso-tetra(hydroxyfenyl)chlorinů a jejich odpovídajících bakteriochlorinů jako fotosenzibilátorů při PDT.

Je známo, že J-substituované porfyriny se dají oxydovat působením oxidu osmičelého (OsO_4) na jedné nebo více dvojných vazbách, čímž vzniká v β,β' -poloze osmiát ester, který pak lze redukovat některým z mnoha redukčních činidel na odpovídající vicinální diol. Tak například podle publikace Chang et al., „A Novel Method of Functionalizing the Ethyl Chain of Octaethylporfyrin“, v *J. Org. Chem.*, 52, str. 926 až 929, byl odpovídající diol získán oxidací oktaethylorfyrynu působením OsO_4 za přítomnosti pyridinu.



Osmylace úplně β,β' -alkylsubstituovaného 5,15-bis-(methylfenyl)porfyrinu poskytla analogicky příslušný diol. Viz též postup, uvedený v publikaci Osuka et al., „Synthesis of 5,15-Diaryl-Substituted Oxochlorins from 5,15-Diaryloctaethylporfyrin“, v *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 66, str. 3837 až 3839 (1993).

Takto získané dioly však mají sklon k přesmyku typu pinakol-pinakolon, jestliže jsou vystaveny kyselým podmínkám, čímž vznikají oxochloriny, jak je znázorněno dále:

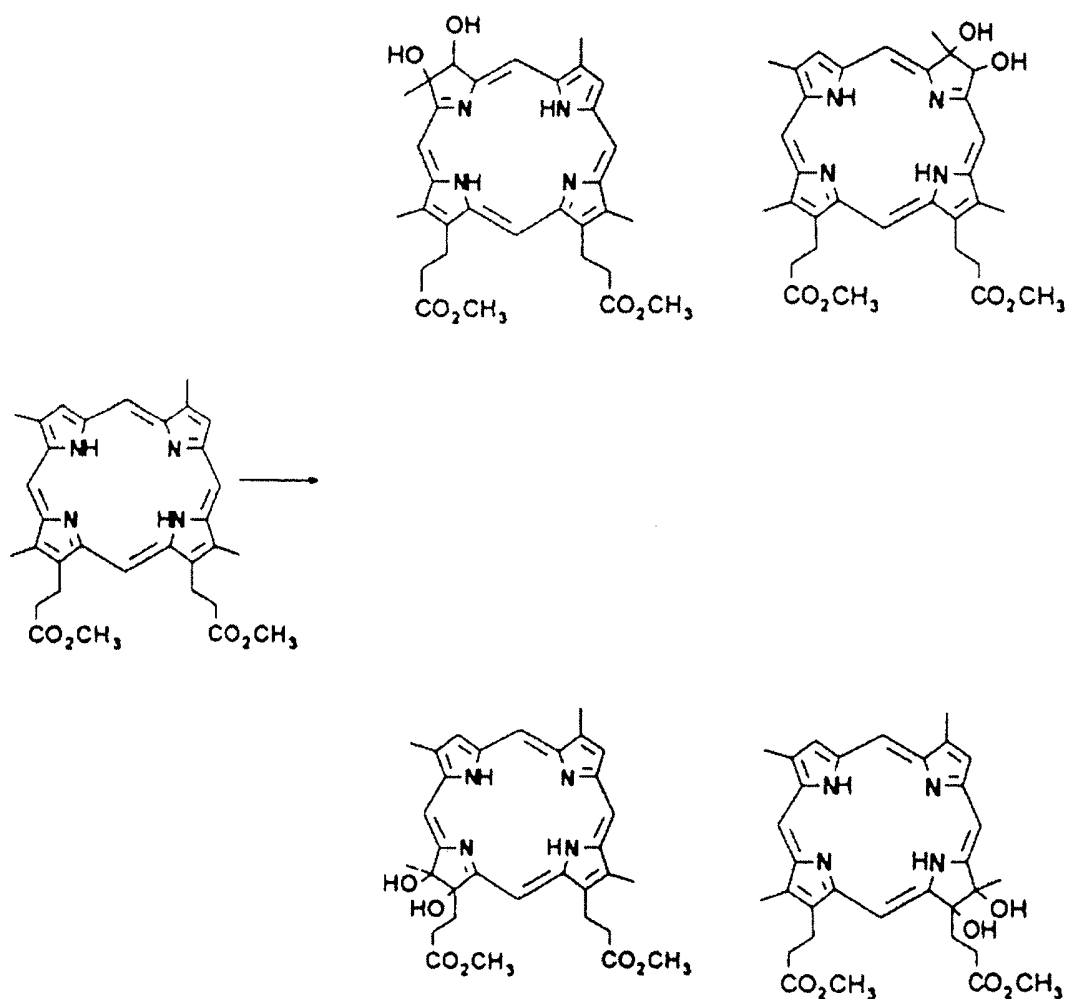


Pokud byla zkoumána schopnost migrace jednotlivých substituentů, bylo zjištěno, že největší tendenci k migraci má při přesmyku J-monosubstituovaných diolů „substituent“ vodík. Na tomto místě lze odkázat na publikaci „Chang et al. „Migratory Aptitudes in Pinacol Rearrangement of vic-Dihydroxychlorins“, v *J. Heterocyclic Chem.*, 22, str. 1739 až 1741 (1985).

Vicinální dihydroxychloriny byly již získány z β,β' -alkyl substituovaných porfyrinů oxidací oxidem osmičelým v pyridinu, přičemž bylo potvrzeno, že produkt podléhá pinakolonového přesmyku působením kyseliny sírové. Viz publikace Bonett et al., „The Oxidation of Porphyrins with hydrogen peroxide in Sulphuric Acid“, v *Proc. Chem. Soc.*, 371–72 (1964) a Chang et al., „Differentiation of Bacteriochlorin and Izobakteriochlorin farmation by Matalation. High Yeald Synthesis of Porphyrindiones via OsO_4 Oxidation“, v *J. Chem. Soc. Chem Commun.*, 1213–15 (1986). Nicméně dosud nebylo publikováno, že produkt dihydroxyosmylace β,β' -nesubstituovaného, meso-substituovaného porfyrinu je stabilní v tomto smyslu, že nepodléhá analogickému přesmyku.

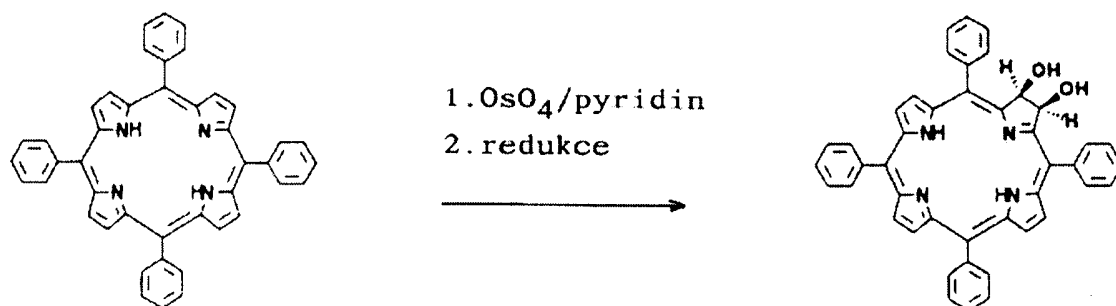
Dále, jestliže výchozí porfyrin nese J-substituovanou strukturu, která snižuje celkovou symetrii molekuly, pak vede dihydroxylace k nestatistické směsi stereo- a regioizomerů. Tak například osmylací dimethylesteru deuteroporfyrinu-IC se získá směs následujících regiomerů a jejich odpovídajících stereoizomer. Zde lze uvést jako odkaz publikaci Chang et al., „C-Hydroxy- and C-Methylchlorins. A Convenient Route to Heme d and Bonellin Model Compounds“, v časopise *J. Org. Chem.*, 50, str. 4989 až 4991. (1985).

Dále následuje schéma, naznačující vznik zmíněných izomerů při uvedené reakci.



I za nejlepších podmínek je separace těchto regioizomerů a stereoizomerů obtížná.

- 5 Nyní bylo zjištěno, že β,β' -nesubstituované meso-substituované porfyrinové sloučeniny mohou být β,β' -dihydroxylovány působením OsO_4 a následující redukcí která poskytne vic-dioly, jak je znázorněno v následujícím reakčním schématu:

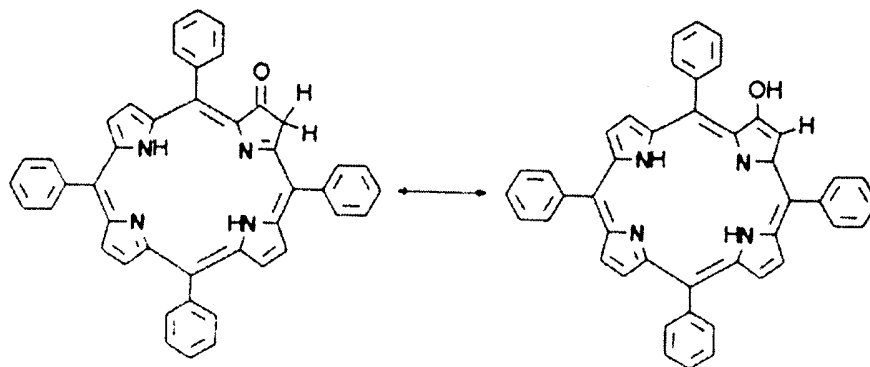


10

Výsledné meso-substituované vic-dioly jsou neočekávaně stabilní. Je překvapením, že k jejich dehydrataci a přesmyku dochází jen za relativně drsných podmínek, jako je refluxování s benzenem, obsahujícím katalytické množství HClO_4 . To je neočekávané vzhledem k tomu, že je známa vysoká migrační schopnost J-vodíkových atomů a kromě toho je očekávána tendence molekuly k eliminaci vody, která má za následek rozpad plně konjugované porfyrinové rezonanční struktury jako enolického tautomeru, což je znázorněno níže. Viz publikace Crossley et al., „Tautomerism in 2-Hydroxy-5,10,15,20-tetra-phenylporphyrin: An Equilibrium Between Enol.,

15

Keto, and Aromatic Hydroxyl Tautomers“ v časopise *J. Org. Chem.*, 53, str. 1132 až 1137 (1988).



Takovéto meso-fenyl oxoporfyriny byly již připraveny zásadně odlišnou cestou. Viz, např. Catalano et al., Efficient Synthesis of 2-Oxy-5,10,15,20-tetraphenylporphyrins from a nitroporphyrin by a Novel Multi-Step Cine-substitution Sequence“, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1537–38 (1984).

Bylo zjištěno, že pokud se hydroxyskupiny přidají k předem navázanému meso-substituentu, například k fenylovým skupinám v meso-tetra(hydroxyfenyl)-porfyrinech, -chlorinech a bakteriochlorinech, mohou být účinné jako aktivní PDT činidla. Viz Berenbaum et al., „Meso-Tetra(hydroxyphenyl)-porphyrins, a New Class of Potent Tumour Photosensitisers with Favourable Selectivity“, *Br. J. Cancer*, 54, 717–25 (1986) a Ris et al., „Photodynamic Therapy with m-Tetrahydroxyphenylchlorin *in vivo*: Optimalization of the Therapeutic Index“, *Int J. Cancer*, 55, 245–49 (1993). Zavedením hydroxyskupin do J-poloh a zbytků byla nejen nalezena nová třída sloučenin s fotosenzibilizačním účinkem, ale lze také důvodně předpokládat, že fotosenzibilizátory podle vynálezu jsou dokonce lepší než známé sloučeniny, neboť jejich molekuly jsou více amfifilní.

Dále, při β,β' -dihydroxylaci způsobuje vysoká symetrie molekul výchozích látek tvorbu pouze jednoho regio- astereoizomeru výsledného chloridu. Tak například dihydroxylace meso-tetrafenylporfyrinu poskytuje jenom jeden izomer β,β' -dihydroxy-meso-tetra fenylbakteriochlorinu. Dále následná β,β' -dihydroxylace β,β' -dihydroxychlorinu poskytuje pouze dva, snadno oddělitelné diastereomery tetrahydroxy-bakteriochlorinového produktu. Tato význačná redukce izomerů řeší způsob získání PTD činidel, který má vysoký výtěžek a má velký praktický, ekonomický a lékařský význam.

S tímto zjištěním je v souladu například práce Witlock et al., „Diimide Reduction of Porphyrins“, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 7485–89 (1969) a Chang et al., „Differentiation of Bakteriochlorin and izobakteriochlorin Formation by Metallation: High Yield Synthesis of Porphyrindiones via OsO_4 Oxidation“, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1213–15 (1986), a skutečnost, že J-hydroxylace β,β' -dihydroxychlorinů (a redukční reakce diimidů s β,β' -dihydroxychloriny nebo, pro tento případ, β,β' -dihydroxylace tetrafenylchlorinů) jsou reakce schopné zvýraznit metal-directing efekt.

Osmylace/redukce metalochlorinů poskytuje metalo-izo-bakteriochlorinový chloroform, z něhož se dá získat základní izobakteriochlorin chloroformem demetací. V kontrastu s tím osmylace/redukce volné chlorinové báze poskytuje odpovídající bakteriochlorin chromofory.

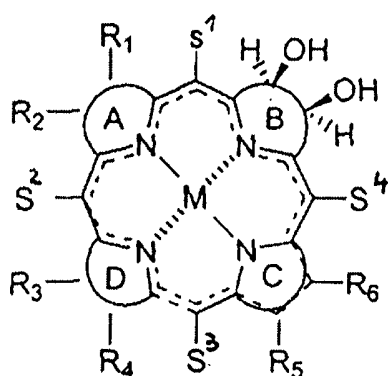
Další výhodou je, že meso-substituent lze mnoha způsoby dále substituovat, zejména jde-li o arylový kruh, jako je například fenylskupina. Lze tedy hydroxylací β,β' -nesubstituovaných, meso-substituovaných porfyrinů a chlorinů pomocí oxidace OsO_4 a následné redukce meziproduktu (osmiat esteru vytvořený v β,β' -poloze), vyrobit množství analogických vic-diol

substituovaných chlorinů a bakterichlorinů, vykazujících mimořádně užitečné vlastnosti jako PDT–činidla, neboť zesilují a bathochromicky posunují Q pásma a zvyšují amfifilní charakter. Kromě toho existuje vzhledem k možnosti dalšího substituování meso–substituentů jako takových možnost jemného doladění farmakokinetických a –dynamických vlastností sloučenin v daleko větší míře.

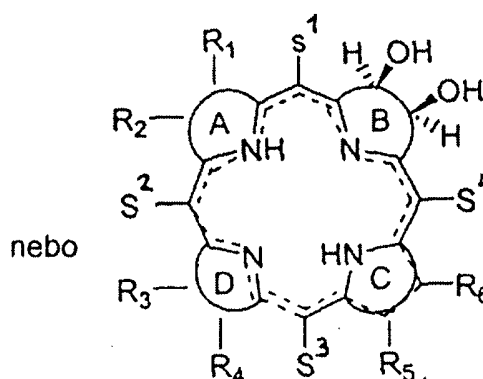
Podstata vynálezu

- 10 Podstatou tohoto vynálezu jsou dále uvedené nové sloučeniny a způsoby jejich syntézy.

β,β' –Dihydroxy–meso–substituovaná chlorinová, bakteriochlorinová nebo izobakteriochlorinová sloučenina obecného vzorce I nebo II:



(I),

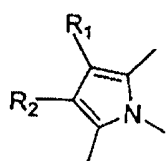


(II),

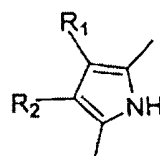
15

kde: M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc,

- 20 A je kruh, který má strukturu:

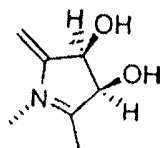


nebo

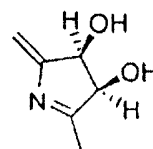


- B je kruh, který má strukturu:

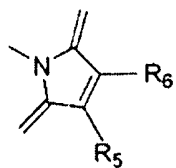
25



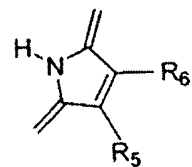
nebo



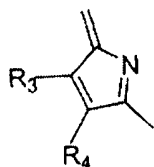
C je kruh, který má strukturu



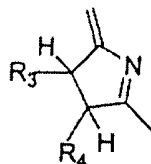
nebo



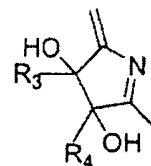
5 D je kruh, který má strukturu



nebo

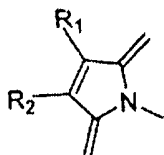


nebo

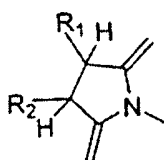


nebo, kde A je kruh, který má strukturu

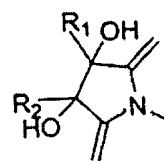
10



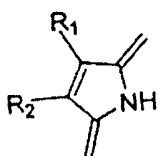
nebo



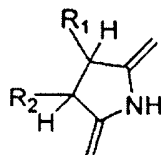
nebo



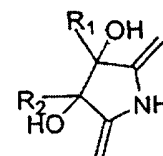
nebo



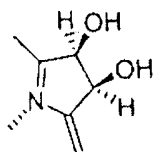
nebo



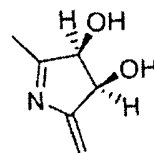
nebo



a B je kruh, který má strukturu

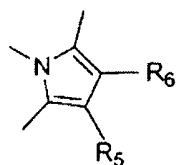


nebo

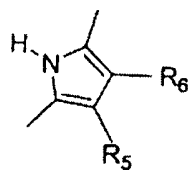


15

a C je kruh, který má strukturu

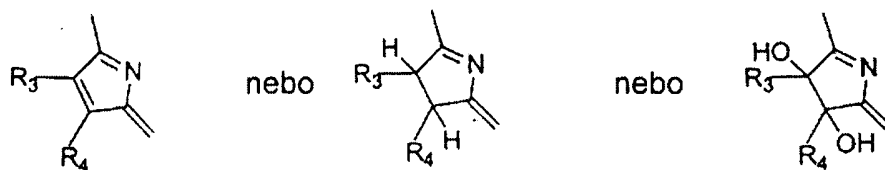


nebo

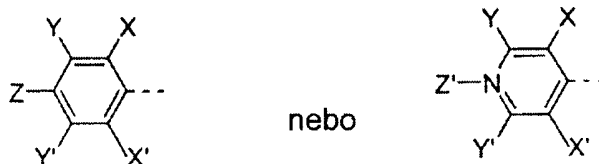


20

a D je kruh, který má strukturu



- 5 R_1 až R_6 jsou nezávisle vodík, nižší alkylová skupina, mající až 5 atomů uhlíku, zbytek nižší alkylní kyseliny nebo zbytek esteru této kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, oxo, hydroxy, nitro, amino skupin, nebo skupina, která spojená s jiným kruhem, substituentem kruhu nebo meso-substituentem, tvoří spojený 5- nebo 6-členný kruh, a
- 10 S^1 až S^4 jsou H, nesubstituovaná C_1 – C_{12} alkylová skupina, C_1 – C_{12} alkylová skupina substituovaná halogenem, hydroxy skupinou, thiolovou, karbonylovou, amino skupinou, nitrilovou, fosfátovou nebo sulfonátovou skupinou, nesubstituovaná C_3 – C_7 cykloalkylová skupina, C_3 – C_7 cykloalkylová skupina substituovaná halogenem, hydroxy skupinou, thiolovou, karbonylovou, amino skupinou, nitrilovou, fosfátovou nebo sulfonátovou skupinou, C_5 – C_{12} aromatické kruhy nebo struktura

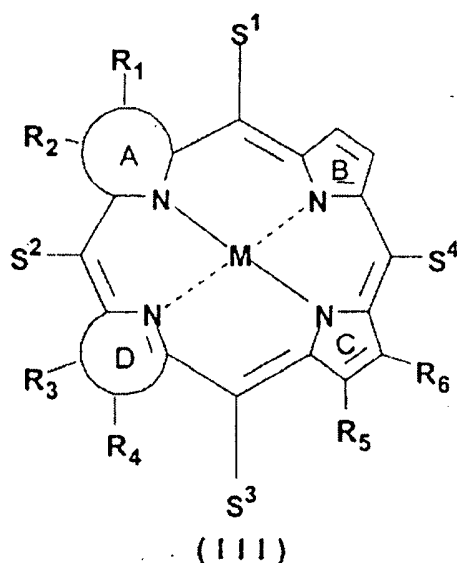


- kde X, X', Y, Y' a Z znamenají nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkoxy skupinu, mají až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek substituované kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C_1 – C_{12} substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku, které mohou být stejné nebo rozdílné, s podmínkou, že alespoň jeden
- 25 obecný symbol S^1 až S^4 neznámá H.

Dále byl nalezen způsob syntézy sloučenin obecného vzorce I a II. Jejich podstata je následující:

- 30 Způsob syntézy β,β' -dihydroxy-meso-substituované chlorinové bakteriochlorinové nebo izobakteriochlorinové sloučeniny obecného vzorce I, kde symboly M, A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený výše, kterého podstatou je, že zahrnuje stupně:

a) osmylance mesosubstituovaného metaloporfyrinu obecného vzorce III:



- 5 kde symboly M, A, B, C, D, R₁ až R₆ a S¹ až S⁴ mají význam uvedený výše, čímž vznikne osmiát ester alespoň v β,β'-poloze B kruhu, a

b) redukce uvedeného osmiát esteru, při které vznikne odpovídající β,β'-dihydroxy meso-substituovaný chlorin nebo bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce I.

10

Další postup se týká způsobu syntézy demetalovaného β,β'-dihydroxy-mesosubstituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce II, kde symboly A, B, C, D, S¹ až S⁴, R₁ až R₆ mají výše uvedený význam, spočívající v tom, že zahrnuje stupně:

- 15 a) osmylance meso-substituovaného metaloporfyrinu obecného vzorce III, uvedeného výše, kde M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc, kde symboly A, B, C, D, S¹ až S⁴, R₁ až R₆ mají význam uvedený výše, při které vznikne osmiát ester alespoň v β,β'-poloze B kruhu,

- 20 b) redukce osmiát esteru, při které se osmiát ester převede na odpovídající β,β'-dihydroxy meso-substituovaný chlorin nebo bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce I, uvedeného výše, kde symboly M, A, B, C, D, S¹ až S⁴, R₁ až R₆ mají výše uvedený význam, a

- 25 c) demetalace β,β'-dihydroxy meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce I z redukčního stupně, při které vznikne demetalovaný β,β'-dihydroxy meso-substituovaný chlorin, bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce II.

- 30 Další postup se týká způsobu syntézy β,β'-dihydroxy-meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce II, kde symboly A, B, C, D, S¹ až S⁴, R₁ až R₆ mají výše uvedený význam, spočívající v tom, že zahrnuje stupně:

- 35 a) osmylance meso-substituovaného metaloporfyrinu obecného vzorce III, uvedeného výše, kde M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc, kde symboly A, B, C, D, S¹ až S⁴, R₁ až R₆ mají výše uvedený význam, při které vznikne osmiát ester alespoň v β,β'-poloze B kruhu,

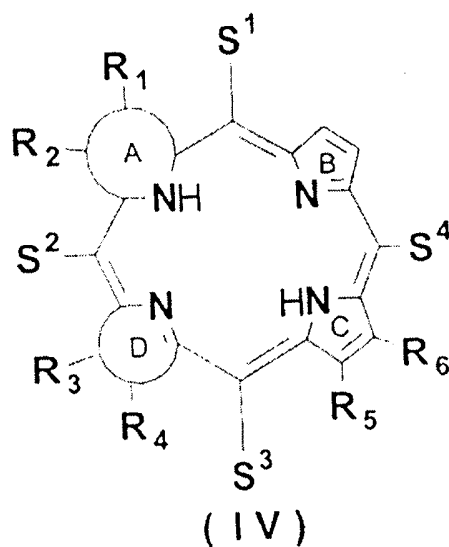
b) demetalace metalovaného osmiát esteru, při které vznikne odpovídající β,β' -dihydroxy meso-substituovaný chlorin, bakterichlorin nebo izobakterichlorin osmiát ester, a

5 c) redukce demetalovaného osmiát esteru, při které se osmiát ester převede na odpovídající β,β' -dihydroxy meso-substituovaný chlorin, bakterichlorin nebo izobakterichlorin obecného vzorce II.

Rovněž byl vynalezen způsob syntézy β,β' -dihydroxy-meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakterichlorinu obecného vzorce II, uvedeného výše, kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají výše uvedený význam, spočívající v tom, že zahrnuje stupně:

10

a) osmylace meso-substituované porfyrinogenní sloučeniny obecného vzorce IV



15 kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají výše uvedený význam, při které vznikne osmiát ester alespoň v β,β' -poloze B kruhu, a

20 b) redukce získaného osmiát esteru, při které se osmiát ester převede na odpovídající β,β' -dihydroxy meso-substituovanou chlorinovou, bakteriochlorinovou nebo izobakterichlorinovou sloučeninu vzorce II.

Přehled obrázků na výkresech

25 Vynález je dále objasněn s odkazy na následující výkresy, na kterých:

Obr. 1 představuje UV-Vis spektrum 2,3-vic-dihydroxytetrafenyl chloridu (spojitá křivka) a UV-Vis spektrum [2,3-vic-dihydroxy-tetrafenylchlorinato] zinku (II) čárkovaná křivka).

30 Obr. 2 představuje UV-Vis spektrum 2,3-vic-dihydroxy-tetrafenylbakteriochlorinu.

Obr. 3 znázorňuje UV-vis spektrum 2,3,12,13-tetrahydroxy-tetrafenylbakterichlorin-E-izomeru (plná čára) a UV-Vis spektrum 2,3,12,13-tetrahydroxy-tetrafenylbakteriochlorin-Z-izomeru (přerušovaná čára).

35

Obr. 4 znázorňuje UV-Vis spektrum [7,8-vic-dihydroxytetrafenylizobakterichlorinát]zinku (II) E-izomer.

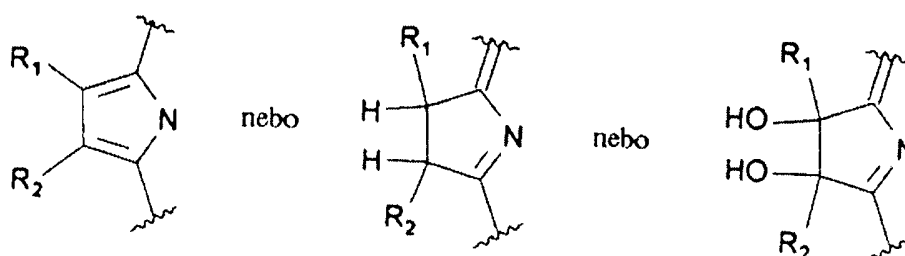
Obr. 5 znázorňuje UV-Vis spektrum 2,3,7,8-vic-tetrahydroxytetrafenylizobakteriochlorin-E-izomeru (plná čára) a [2,3,7,8-vic-tetrahydroxytetrafenylizobakteriochlorinát] zinku (II) E-izomer (přerušovaná čára).

5

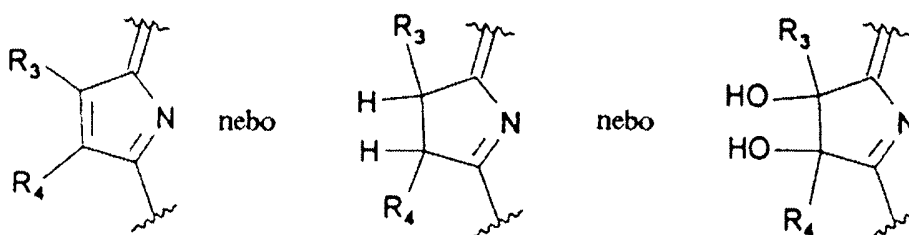
Příklady provedení vynálezu

10 β,β' -dihydroxymesosubstituované sloučeniny chlorinu, bakterichlorinu nebo izobakterichlorinu podle vynálezu mají vzorce (I) a (II), jak je popsáno a znázorněno shora. M může znamenat kov jakékoliv druhu, který je schopen vytvářet komplex vzorce (I), avšak výhodně se volí ze skupiny, zahrnující Ni (II), Cu (II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga a Al. Důležitou vlastností zvoleného kovu je, aby jej bylo možno do porfyrinové struktury zavést, ale také aby jej bylo možno odstranit z chlorinu, který je výsledkem způsobu podle vynálezu.

15 A může znamenat jakýkoliv kruh s následující strukturou:



20 D může znamenat jakýkoliv kruh s následující strukturou:



25 Je tomu třeba rozumět tak, že všechny odpovídající rezonanční formy shora znázorněných struktur patří také do rozsahu významů termínů „A“ a „D“. Výhodné je však, když alespoň jeden z kruhů A a D je identický kruhům B a C. Dokonce je ještě výhodnější, když jsou kruhy A a D identické s kruhy B a C, přičemž spolu s nimi tvoří strukturu porfyrinového jádra, která pak obsahuje čtyři stejné kruhy, které jsou všechny spojeny můstkovým uhlíkovým atomem, jak je to popsáno, v meso-poloze.

30 R_1 až R_6 může být jakýkoliv z mnoha cyklických substituentů, pokud neruší osmylaci a redukci, která se provádí ve stupních, popsaných shora. S výhodou jsou R_1 až R_6 nezávisle vodíkový atom, nižší alkylová skupina, jako je methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, t-butyl a n-pentyl, dále nižší alkyلكarboxylová kyselina, jako je formyl, karboxymethyl, karboxyethyl, karboxy-n-butyl, karboxy-sec-butyl a karboxy-n-hexyl, dále skupina esterifikované karboxylové kyseliny, jako je
35 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, dále keto, hydroxy, nitro, amino, nebo pod.

40 Dále R_1 a R_2 , R_3 a R_4 , nebo R_5 a R_6 mohou být společně spojeny s jiným kruhem, substituentem, kruhu nebo meso-substituentem a tím tvořit uzavřený 5- nebo 6-členný kruh. Tím uzavřený 5- nebo 6-členný kruhem může být nasycený či nenasycený, karbocyklický nebo heterocyklický, 5- nebo 6-členný kruh, který neruší osmylační a redukční reakční stupně podle vynálezu.

Příklady těchto kruhů mohou být cyklopentan, furan, thiofen, pyrrol, izopyrrol, 3-izopyrrol, pyrazol, 2-izoimidazo, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2-dithiol, 1,2,3-oxathiol, izoxazol, oxazol, thiazol, izothiazol, 1,2,3-oxadiathiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3-oxathiol, benzen, cyklohexan, 1,2-pyran, 1,4-pyran, 1,2-pyron, 1,2-dioxin, 1,3-dioxin (dihydroforma), pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, 1,3,5-triazin, 1,2,4-triazin, 1,2,4-oxazin, 1,3,2-oxazin, o-izoxazin, 1,2,5-oxathiazin, 1,4-oxazin, p-izoxazin, 1,2,6-oxathiazin, 1,3,5,2-oxadiazin, morfolin, azepin, oxepin, thiepin, 1,2,4-diazepin, a podobně. Výhodně je kruh, který tvoří společně R₁ a R₂, R₃ až R₄, nebo R₅ a R₆, šestičlenný. Ještě výhodněji je tímto kruhem, karbocyklický kruh, tedy benzenové jádro.

V konkrétním výhodném provedení jsou R₁ až R₆ nezávisle vodík, methyl, ethyl nebo nižší alkylestery, nejvýhodněji vodík, methyl nebo ethyl.

S¹ až S⁴ jsou stejné nebo odlišné a mohou znamenat H, některou z velkého množství substituovaných nebo nesubstituovaných alkylových skupin, některou ze substituovaných nebo nesubstituovaných cykloalkylových skupin a aromatické kruhy. Pokud je jeden nebo několik substituentů S¹ až S⁴ alkylová skupina, má s výhodou 1 až 18 uhlíkových atomů, výhodněji 1 až 12 uhlíkových atomů a ještě výhodněji 1 až 6 uhlíkových atomů. Příklady typických alkylových skupin jsou methyl, ethyl, izopropyl, sec-butyl, terc-butyl, n-pentyl a n-oktyl.

Pokud znamená jeden nebo několik obecných symbolů S¹ až S⁴ alkylovou skupinu, může to být skupina nesubstituovaná nebo substituovaná, přičemž jejím substituentem může být některá ze skupin, které nepůsobí rušivě na osmylační nebo redukční reakce, které se provádějí podle vynálezu, a které jsou zde popsány. Tak například pokud je jeden nebo více zbytků S¹ až S⁴ alkylová skupina, může být tato skupina substituována halogenovým atomem, jako je fluor, chlor nebo brom, hydroxyskupinou, jako je pentózy a hexózy, thiolovou nebo karbonylovou skupinou, jako by alkylová skupina byla aldehydem, ketonem nebo karboxylovou kyselinou (např. mastnou kyselinou) nebo esterem nebo amidem, dále může být substituována primární, sekundární, terciární nebo kvartérní aminoskupinou, nitrilovou skupinou, fosfátovou skupinou, sulfonátovou skupinou a podobně.

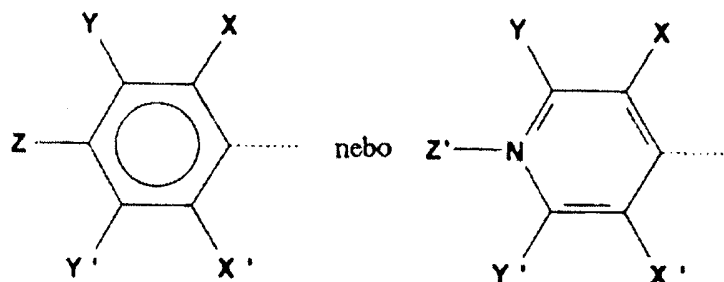
Pokud je S¹ až S⁴ cykloalkylová skupina, může s výhodou obsahovat 3 až 7 uhlíkových atomů. Příkladem typických cykloalkylových skupin jsou cyklopropyl, cyklohexyl a cykloheteralkyl, jako jsou cukry glukopyranóza a fruktopyranóza. Pokud je S¹ až S⁴ cykloalkylová skupina, může být substituovaná nebo nesubstituovaná jakoukoliv skupinou, která nepůsobí rušivě na osmylační nebo redukční reakce. Tak například, když je S¹ až S⁴ cykloalkylová skupina, může být substituovaná některým ze stejných substituentů, které jsou shora uvedeny pro případ, že některý ze substituentů S¹ až S⁴ je alkylová skupina.

Pokud je jeden nebo více substituentů S¹ až S⁴ arylová skupina, obsahuje výhodně od asi 5 do asi 12 uhlíkových atomů, popřípadě obsahuje jeden nebo více heteroatomů a popřípadě také může obsahovat kruhy, které jsou spojeny s existující konjugovanou porfyrinovou kruhovou strukturou. Příklady těchto kruhů jsou furan, thiofen, pyrrol, izopyrrol, 3-izopyrrol, pyrazol, 2-izoimidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2-dithiol, 1,3-dithiol, 1,2,3-oxathiol, izoxazol, oxazol, thiazol, izothiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,5-oxatriazol, 1,2,3-dioxazol, 1,2,4-dioxazol, 1,3,2-dioxazol, 1,3,4-dioxazol, 1,2,5-oxathiazol, 1,3-oxathiol, benzen, 1,2-pyran, 1,4-pyran, 1,2-pyron, 1,4-pyron, 1,2-dioxin, 1,3-dioxin, pyridin, N-alkylpyridinium, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, 1,3,5-triazin, 1,2,4-triazin, 1,2,3-triazin, 1,2,4-oxazin, 1,3,2-oxazin, 1,3,6-oxazin, 1,4-oxazin, o-izoxazin, p-izoxazin, 1,3,5,2-oxadiazin, azepin, oxepin, thiepin, 1,2,4-diazepin, inden, izoinden, benzofuran, izobenzofuran, thionaftalen, izothionaftalen, indol, indolenin, 2-izobenzazol, 1,4-pyridin, pyrandol[3,4-b]-pyrrol, izoindazol, indoxazin, benzoxazol, anthranil, naftelen, 1,2-benzopyran, 1,2-benzopyran, 1,4-benzopyron, 2,1-benzopyron, 2,3-benzopyron, chinolin, izochinolin, 1,2-benzodiazin, 1,3-benzodiazin, naftyridin, pyrido[3,4-b]-pyridin, pyrido[3,2-b]-pyridin, pyrido[4,3-b]-pyridin, 1,3,2-benzoxazin, 1,4,2-benzoxazin, 2,3,1-benzoxazin, 3,1,4-benzoxazin, 1,2-

benzizoxazin, 1,4-benzizoxazin, anthracen, fenanthren, karbazol, xanthen, akridin, purin, steroidní sloučeniny a podobně.

- 5 V mimořádně výhodném provedení se substituenty, označené obecnými symboly S^1 až S^4 , volí ze skupiny, sestávající z fenylu, naftylu, pyridinu a nižších N-alkyl pyridiniových solí. Dokonce ještě výhodnější je takové provedení, při kterém jsou substituenty S^1 až S^4 identické.

10 V dalším provedení podle vynálezu má alespoň jeden ze substituentů S^1 až S^4 následující strukturu:



- 15 kde X, Y, Z, X', Y' a Z' může být kterýkoliv z velkého množství substituentů a jsou obecně použit pro „jemné doladění“ biologické účinnosti, biodistribuce, absorpce a úpravu dalších vlastností produktu, včetně fyzikálních, a jejich závislostí na různých vlivech. Jednou z množství, jak toto doladění lze provést, je volba substituentů takovým způsobem, že sloučenina vzorce (I) nebo (II) je amfifilní molekula. Výrazem „amfifilní“ je míněna molekula více asymetrická,

jejíž molekula má:

- 20 (1) (a) vysoce polární, ve vodě rozpustnou oblast a současně také tato molekula má
(b) vysoce hydrofobní, ve vodě nerozpustnou oblast,

nebo jejíž molekula má:

- 25 (2) (a) neiontovou oblast a současně také
(b) iontovou oblast.

- 30 Nicméně je třeba poznamenat, že vynález také zahrnuje β,β' -dihydroxy meso-substituované chlorinové, bakteriochlorinové nebo izobakteriochlorinové sloučeniny, které mají v podstatě nebo exaktně identické arylové substituenty. Dále je třeba uvést, že žádný zvolený substituent by neměl mít nepříznivý vliv na schopnost sloučenin reagovat podle stupně „a“ a stupně „b“, které jsou používány pro přípravu sloučení podle vynálezu.

- 35 Substituenty X, Y, Z, X', Y' a Z' jsou ve výhodném provedení: (1) vodíkový atom, (2) halogen, jako je fluor, chlor, jod a brom (3) nižší alkylová skupina, jako je methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, t-butyl, n-pentyl a podobné skupiny, (4) nižší alkoxyskupina, jako je methoxy, ethoxy, izopropoxy, n-butoxy, t-pentoxy a podobně, (5) hydroxy, (6) karboxylové kyseliny nebo jejich soli, jako $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COONa}^+$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$,
40 $-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COO}^-\text{K}^+$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{COOH}$, $\text{CH}(\text{Cl})-\text{COOH}$, a podobně, (7) estery karboxylových kyselin, jako je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ a podobně, (8)
45 sulfonové kyseliny nebo jejich soli, například soli skupiny I a II, amoniové soli a soli organických kationtů, jako jsou kvartérní amoniové soli, (9) estery sulfonových kyselin, jako jsou metylsulfonát, ethylsulfonát, cyklohexylsulfonát a podobně, (10) aminoskupiny, jako primární

nesubstituované amino, methylamino, ethylamino, n-propylamino, izopropylamino, 5-butylamino, sec-butylamino, dimethylamino, trimethylamino, diethylamino, triethylamino, di-n-propylamino, methylethylamino, dimeethyl-sek-butylamino, 2-aminoethoxy, ethylendi-amino, 2-(N-methylamino)heptyl, cyklohexylamino, benzylamino, fenylethylamino, anilino, N-methylanilino, N,N-dimethylanilino, N-methyl-Nethylanilino, 3,5-dibrom-4-anilino, p-toluidinyl, difenylamino, 4,4'-dinitrodifenylamino a podobně, (11) kyano, (12) nitro, (13) biologicky aktivní skupina nebo (14) jakýkoliv jiný substituent, zvyšují amfifilní charakter sloučeniny (I) nebo (II).

Termín „biologicky aktivní skupina“ může znamenat jakoukoliv skupinu, která selektivně podporuje hromadění, eliminaci, množství navázaných látek nebo pevnost vazby, zejména v biologickém prostředí. Tak například jednou kategorií biologicky aktivních skupin je substituent, vybraný z cukrů, konkrétně: (1) aldózy, jako glycerinaldehyd, erythróza, threóza, ribóza, arabinóza, xylóza, lyxóza, allóza, altróza, glukóza, mannóza, gulóza, idóza, galaktóza a talóza; (2) ketózy, jako je hydroxyaceton, erythrulóza, rebulóza, xylulóza, psikóza, fruktóza, sorbóza, a tagatóza; (3) pyranózy, jako je glukopyranóz; (4) furanózy, jako je fruktofuranóza; (5) O-acyl deriváty, jako je penta-O-acetyl-I-glukóza; (6) O-methyl deriváty jako je methyl-I-glukosid, methyl-J-glukosid, methyl-I-glukopyranosid a methyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl-glukopyranosid; (7) fenylosazony, jako je glukofenylosazon; (8) alkoholy cukrů, jako je sorbitol, mannitol, glycerol, a myo-inositol; (9) kyseliny cukrů, jako je glukonová kyselina, glukarová kyselina a glukuronová kyselina, L-glukonolakton, L-glukuronolakton, askorbová kyselina, a dehydroaskorbová kyselina; (10) estery fosforečné kyseliny, jako je I-glukosan, 1-fosforečné kyseliny, I-glukosan 6-fosforečné kyseliny, I-fruktosan 1,6-difosforečné kyseliny a I-fruktosan 6-fosforečné kyseliny; (11) deoxycukry, jako je 2-deoxy-ribóza, rhamnóza (deoxy-mannóza), a fukóza (6-deoxy-galaktóza); (12) amino cukry, jako je glukosamin a galaktosamin; muramová kyselina a neuraminová kyselina; (13) disacharidy, jako je maltóza, sacharóza a trehalóza; (14) trisacharidy, jako je rafinóza (fruktóza, glukóza, galaktóza) a melazitóza (glukóza, fruktóza, glukóza); (15) polysacharidy (glykany), jako jsou glukany a mannany; a (16) zásobní polysacharidy, jako je I-amylóza, amylopektin, dextriny a dextransy.

Dále jsou také použitelné jako biologicky aktivní složky deriváty aminokyselin jako ty, které jsou odvozeny od valinu, leucinu, izoleucinu, threoninu, methioninu, fenylalaninu, tryptofanu, alaninu, argininu, aspartové kyseliny, cystinu, cysteinu glutamové kyseliny, glycinu, histidinu, prolinu, serinu, tyrosinu, asparaginu a glutaminu. Použitelné jsou také peptidy, zejména ty, které mají známou afinitu pro specifické receptory, například oxytocin, vasopresin, bradykinin, LHRH, trombin a podobně.

Další použitelnou skupinou biologicky aktivních substituentů jsou ty, které jsou odvozeny od nukleosidů například adenosin, guanosin, cytidin a uridin; a 2'-deoxyribonukleosidy, jako je 2'-deoxyacenosin, 2'-deoxyguanosin, 2'-deoxycytidin a 2'-deoxythymidin.

Další kategorií biologicky aktivních skupin, které jsou zejména užitečné, je jakýkoliv z ligandů, který je specifický pro určitý biologický receptor. Termín „ligand, specifický pro receptor“ označuje skupinu, která nese receptor buněčných povrchů, a tím obsahuje konturu a specifické šablony, které jsou komplementární ke konturám a šablonám určitého biologického receptoru. Ligand není sám o sobě receptorem, ale je látkou, která je k receptoru komplementární. Lze snadno pochopit, že široká škála buněčných typů má specifické receptory, určené k nesení hormonů, růstových faktorů, neurotransmiterů. Přestože tedy takovéto konkrétní ligandy, specifické pro receptory, jsou známé a vysvětlitelné, „ligand, specifický pro receptor“ zde znamená jakoukoliv substanci, přírodní nebo syntetickou, která se váže specificky na receptor.

Příklady takových receptorů jsou: (1) steroidní hormony, jako je progesteron, estrogeny, androgeny a adrenalinové kortikoidní hormony, (2) růstové faktory, jako je epidermální růstový faktor, nervový růstový faktor, fibroblastový růstový faktor a podobně, (3) další proteinové hormony, jako je lidský růstový hormon, parathyroidní hormon a podobně a (4) neuro-

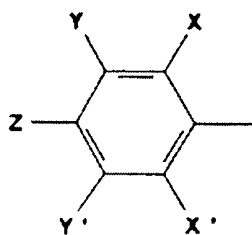
transmitery, jako je acetylcholin, serotonin, dopamin a podobně. Jakýkoliv analog těchto látek, který se také může úspěšně vázat k biologickému receptoru, sem také patří.

5 Zejména užitečnými příklady substituentů, které způsobují zvýšení amfifilního charakteru sloučenin vzorce (I) jsou: (1) alkoholy s dlouhým řetězcem, například $-C_{12}H_{24}-OH$, kde $-C_{12}H_{24}$ je hydrofobní, (2) mastné kyseliny a jejich soli, jako je sodná sůl olejové kyseliny. (3) fosfoglyceridy, jako je fosfatidová kyselina, fosfatidyl ethanolamin, fosfatidyl cholin, (4) sfingolipidy, jako je sfingomyelin, a (5) glykolipidy, jako jsou glykosyldiacylglyceriny, cerebrosidy, sulfatestery, cerebrosidů a gangliosidů.

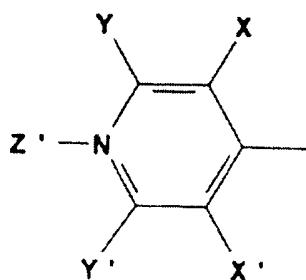
10 Substituenty X, Y, Z, X' a Z' znamenají ve výhodném provedení nezávisle vodík, halogen, nižší alkylskupinu, nižší alkoxykupinu, hydroxyskupinu, karboxylovou kyselinu nebo její sůl, ester karboxylové kyseliny, sulfonovou kyselinu nebo její sůl, ester sulfonové kyseliny, substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo biolo-
15 gicky aktivní skupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl. V jiném provedení je každý ze substituentů X, Y, X', Y' vodík a Z je zvoleno ze skupiny, sestávající z vodíku, halogenu, nižšího alkyly, nižší alkoxykupiny, hydroxyskupiny, skupiny karboxylové kyseliny, esteru karboxylové kyseliny, esteru sulfonové kyseliny (zejména esteru aromatické sulfonové kyseliny), nitro-
20 skupiny, aminoskupiny (zejména nižší alkylaminoskupiny), kyanoskupiny a biologicky aktivní skupiny.

V dalším provedení jsou X, Y, Z, X' a Y' zvolené ze skupiny, sestávající z vodíku, methyly, ethyly, t-butylu, methoxyskupiny, hydroxyskupiny, OR kde R je alkylová skupina nebo skupina
25 mastné kyseliny s 6 až 18 uhlíkovými atomy, fluor, chlor, jod, brom, $-C(O)-OCH_3$, kyanoskupina, nitroskupina nebo ligand, specifický pro biologický receptor, V dalším výhodném provedení je X, Y, X', Y' a Z zvoleno ze skupiny, sestávající z vodíku, halogenu, nižší alkylové skupiny, nižší alkoxykupiny, hydroxyskupiny, karboxylové kyseliny, zbytku esteru karboxylové kyseliny, zbytku sulfonové kyseliny, zbytku esteru sulfonové kyseliny, nitroskupiny, amino-
30 skupiny, kyanoskupiny a biologicky aktivní skupiny. V ještě výhodnějším provedení je alespoň jeden ze substituentů X, Y, X', Y' a Z biologicky aktivní skupina nebo substituent, který zvyšuje amfifilní charakter molekuly.

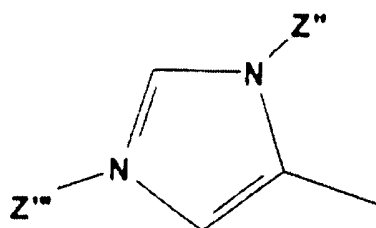
Zejména výhodné konkrétní příklady skupin, které mohou sloužit jako jeden nebo více
35 substituentů S^1 až S^4 , jsou uvedeny v následujícím přehledu:



X	X'	Y	Y'	Z
-H	-H	-H	-H	-H
-OH	-H	-H	-H	-H
-H	-H	-OH	-H	-H
-H	-H	-H	-H	-OH
-H	-H	-OH	-OH	-OH
-H	-H	-H	-H	-SO ₃ H(Na)
-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-CN
-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
-H	-H	-H	-H	-COOH(Na)
-H	-H	-COOH(Na)	-COOH (Na)	-H
-H	-H	-H	-H	-C ₆ H ₁₂ COOH (Na)
-H	-H	-H	-C ₆ H ₁₂ COOH (Na)	-H
-H	-H	-C ₆ H ₁₃	-H	-SO ₃ H (Na)
-H	-H	-H	-COOH (Na)	-tert-Butyl
-H	-CH ₂ NH ₂	-H	-H	-H
-H	-H	-H	-H	-NH ₂
-OH	-H	-H	-H	-CH ₂ NH ₂
-H	-H	-H	-H	-C ₄ H ₈ NH ₂
-H	-H	-H	-COOCH ₃	-COOH (Na)
-OH	-H	-H	-COONHCH ₃	-H
-H	-H	-H	-COONHCH ₃	-COOH (Na)
-H	-H	-H	-imidazolyl	-H
-H	-H	-H	-glycinyl	-H
-H	-H	-H	-steroidyl	-H
-H	-H	-H	-glycosyl	-H
-H	-H	-H	-H	-imidazolyl
-H	-H	-H	-H	-glycinyl
-H	-H	-H	-H	-steroidyl
-H	-H	-H	-H	-glykosyl



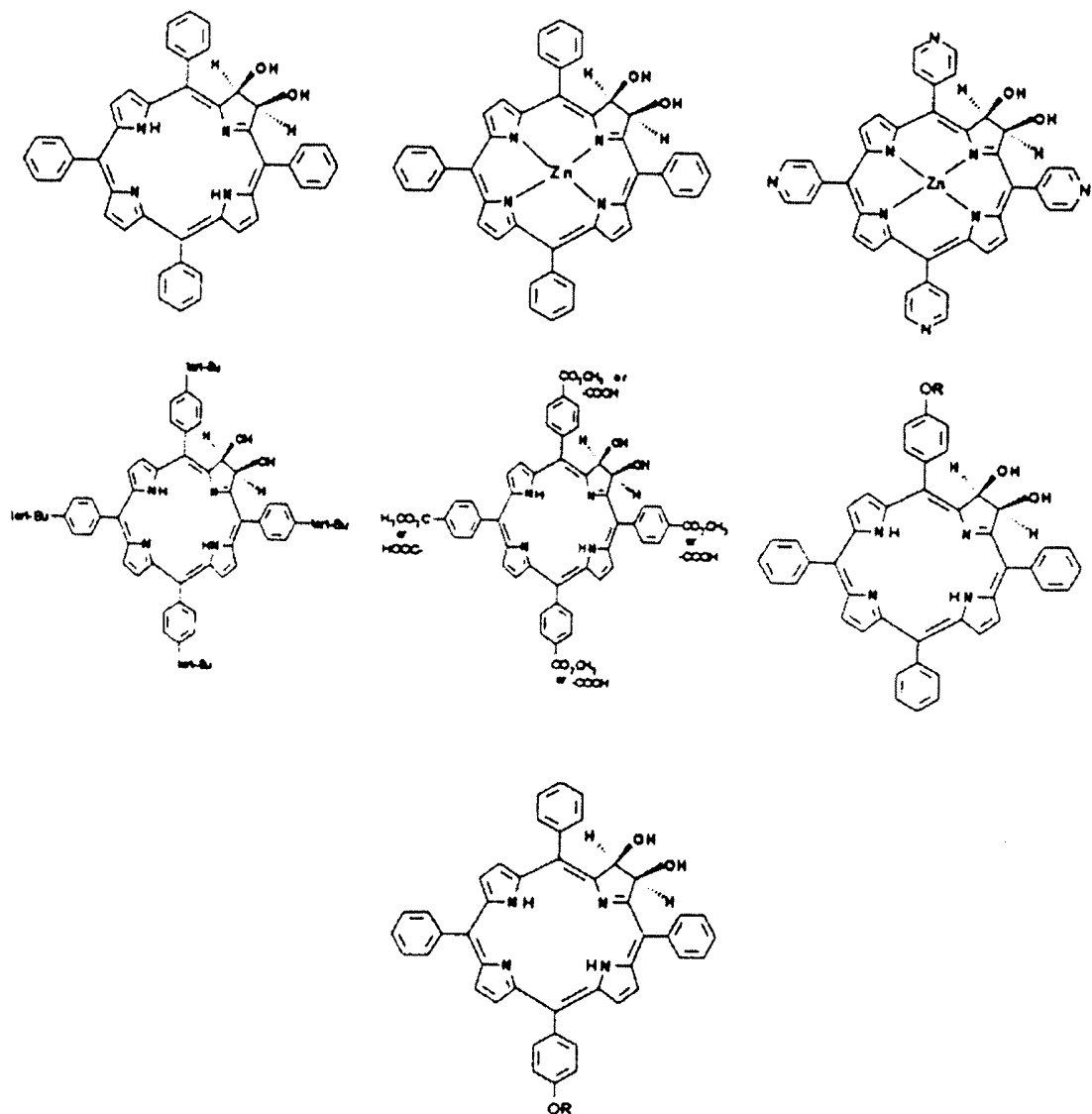
X	X'	Y	Y'	Z'
-H	-H	-H	-H	-H
-H	-H	-H	-H	-CH ₃
-H	-H	-H	-H	-C ₆ H ₁₂ OH
-H	-H	-H	-OH	-H
-H	-H	-OH	-H	-H
-H	-H	-H	-COONHCH ₃	-H
-H	-H	-H	-H	-benzyl
-H	-H	-H	-C ₆ H ₁₂ OH	-CH ₃
-H	-H	-C ₆ H ₁₃	-H	-CH ₃



5

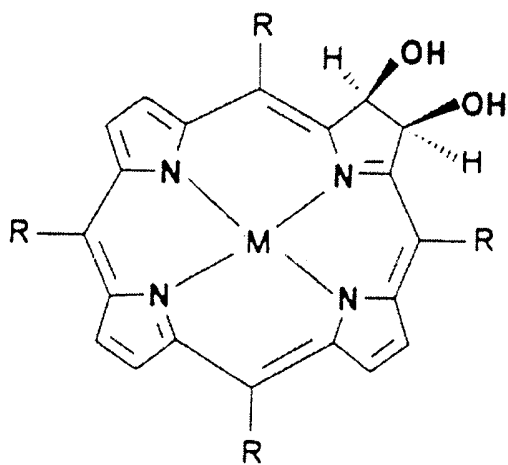
Z''	Z'''
-H	-H
-CH ₃	-H
-H	-CH ₃
-H	-C ₆ H ₁₂
-C ₆ H ₁₂	-H

Specifickými příklady takových sloučenin jsou:



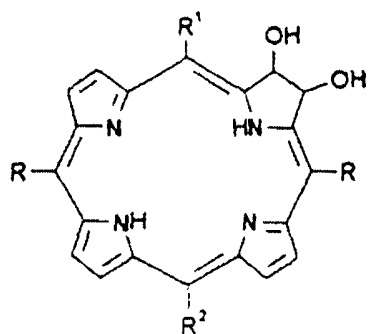
5

kde R = H, C₆ až C₁₈ nebo mastná kyselina

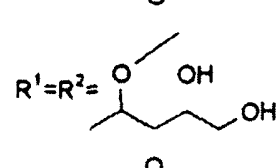
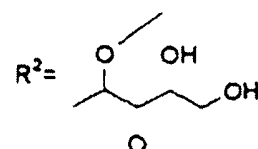
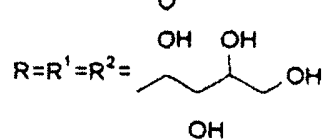
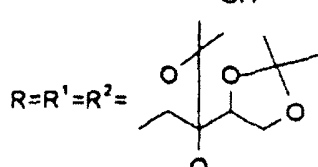
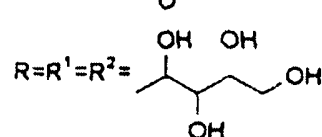
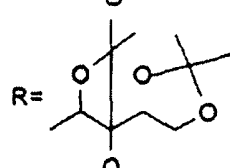
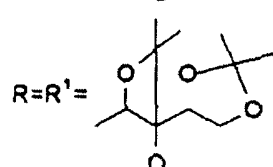
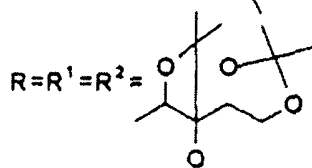
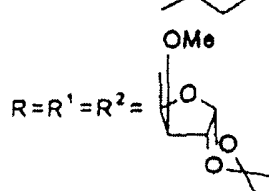
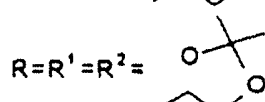
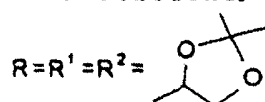


10

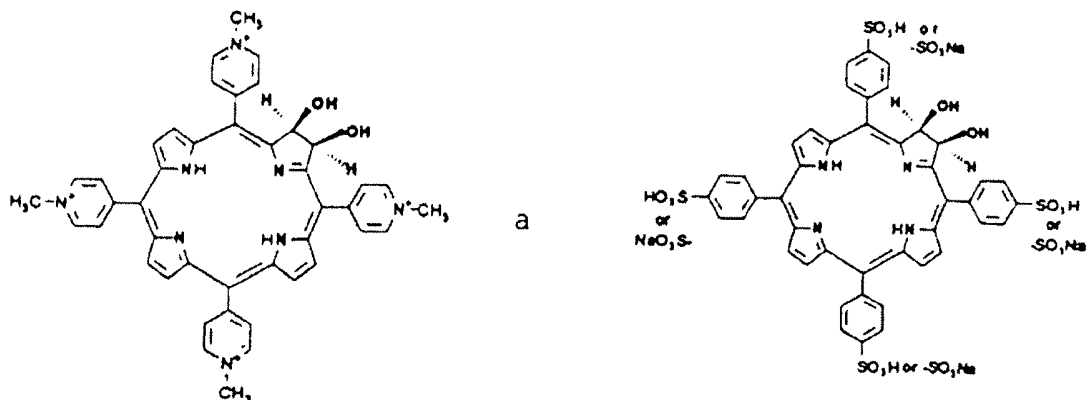
kde R je methyl, ethyl nebo propyl a



Substituent



Příklady kationtových a aniontových ve vodě rozpustných sloučenin jsou:



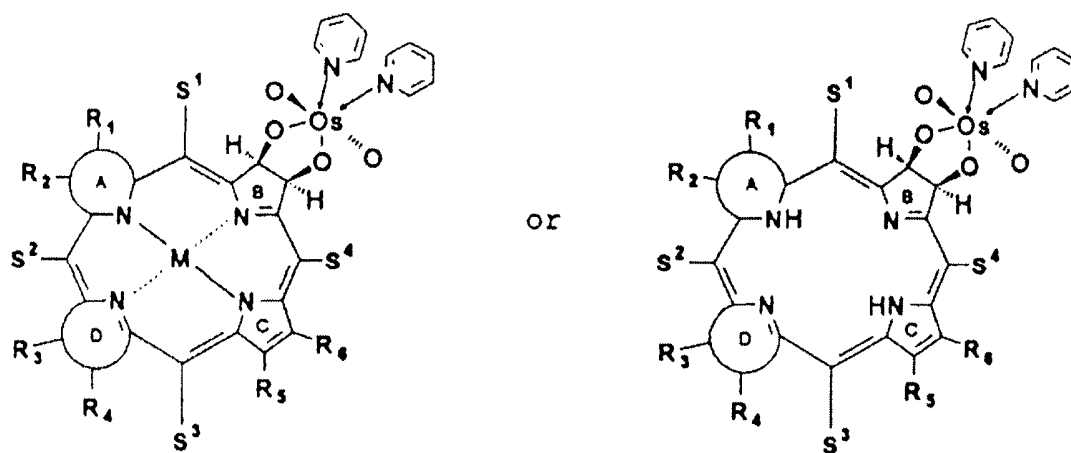
* Stupeň „a“ způsobu výroby sloučenin podle vynálezu zahrnuje osmylaci meso-substituovaného metaloporfyrinu vzorce (III), nebo odpovídajícího demetylovaného porfyrinogenu vzorce (IV), čímž se vytvoří v β, β' -poloze osmiat ester. Výchozí meso-substituovaný metaloporfyrin (III) nebo porfyrin (IV) pro tuto reakci lze připravit jedním ze známých způsobů. Příkladem mohou být následující postupy.

- (1) Pyrol se uvádí do reakce s vhodně substituovanými benzaldehydy Aldlerovou metodou, podle publikace Adler et al. „A Simplified Synthesis of meso-Tetraphenylporphyrin“ *J. Org. Chem.*, **32**, 476 (1967), nebo Lindseyovou, která je popsána v „Investigation of Synthesis of meso-Porphyrins Employing High Concentration Conditions and an Electron Transpatent Chain for Aerobic Oxidation“, *J. Org. Chem.*, **59**, str. 579 až 587 (1994). Pro přípravu meso-tetraalkylované sloučeniny jsou popsány jednoduché reakce v publikaci „Facile Syntheses of Tetraalkylchlorin and Tetraalkylporphyrin Complexes and Comparison of the Structures of Tetramethylchlorin and Tetramethylporphyrin Complexes of Nickel (II)“, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**:6852–54, (1980).
- (2) Kondenzace dipyrrolových sloučenin a jim odpovídajících částí, jak je popsána v Wallace et al., „Rational Tetraphenylporphyrin Syntheses: Tetraarylporphyrins from MacDonald Route“, *J. Org. Chem.*, **58**, str. 5983 až 5993 (1993)
- (3) Manipulace porfyrinu v jeho J- nebo meso poloze je např. popsána v Di Magno et al., „Facile Elaboration of Porphyrins Via Metal Mediated Cross Coupling“ *J. Org. Chem.*, **58**, 5983–93 (1993), nebo Osaka et al., „Synthesis of 5,15-Diaryl-Substituted Oxochlorins from 5,15-Diaryloctearthyl Porphyrin, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **66**, str. 3837 až 3839 (1993), nebo převedením fenylových substituentů na již existující a vhodně substituované mesoporfyriny, popsané v Hombrecher et al., „An Efficient Synthesis of Tetraaryl Porphyrins Substituted with Ester Groups Bearing Long Alkyl Chains“, *Tetrahedron*, **49**:12, str. 2447 až 2456 (1993).

Vše, co je obsaženo na vysvětleno ve shora citovaných publikacích, na které se zde v popisu odkazuje, se tímto začleňuje do popisu jako jeho součást.

S výhodou lze sloučeninu vzorce (III), která se používá jako výchozí materiál ve stupni „a“, připravit pomocí metody autorů Lindsey et al. pro syntézu porfyrinů (viz shora). Obecně lze postup provádění těchto reakcí popsat následovně: Obvykle ekvimolární směs pyrrolu a vhodně substituovaného benzaldehydu se uvede do reakce v dusíkové atmosféře za přítomnosti kyselého katalyzátoru. Oxidace takto vzniklého porfyrinogenu vzhledem nebo působením DDQ, který působí jako oxidační činidlo, poskytne porfyrin, který se pak obvykle čistí chromatografií na koloně.

Osmylační reakce stupně „a“ se provede tak, že se působí na výchozí látku OsO_4 za přítomnosti zásady, obvykle pyridinu, čímž se vytvoří v β, β' -poloze osmiát ester, jak je znázorněno dále:



Množství OsO_4 je obecně stechiometrické a většinou se však pohybuje zhruba mezi 1,0 až 1,5 mol na jeden mol výchozí látky.

- 10 Zásada, která se obvykle používá spolu s OsO_4 , je obecně jedna z těch zásad, které mají schopnost koordinovat s osmiem (IV) v osmiát esteru. Zásada tímto způsobem stabilizuje meziprodukt a urychluje vznik ester osmiátu. Viz například, Schroder, „Osmium Tetroxide Cis hydroxylation of Unsaturated Substrates“, *Chem. Rev.*, 80: str. 187 až 218 (1980). Výhodnými
- 15 zásadami jsou pyridin, imidazol, izochinolin, terc-alkylaminy, jako je trimethylamin, methylsulfonamid a podobně. Množství zásady může velmi kolísat až k plnému nasazení koordinační sféry osmia (VI) v osmiát esteru. Výhodně však používané množství zásady spadá do rozmezí asi 2 až asi 20 ekvivalentů. Některé zásady, jako je pyridin, mohou také hrát roli rozpouštědel a ko-
- 20 přestože je možno přidávat OsO_4 do reakce samotný, je lepší ho předem rozpustit ve vhodném nereaktivním rozpouštědle. Pokud se rozpouštědlo použije, jeho volba závisí na povaze celého souboru substituentů, které obsahuje výchozí porfyrin, neboť ty ovlivňují jeho rozpustnost. Nicméně lze uvést typický výčet předpokládaných rozpouštědel, který zahrnuje aromatická rozpouštědla, jako je pyridin, toluen a benzen, chlorovaná rozpouštědla, jako je CHCl_3 a
- 25 dichlormethan, voda, ethery, jako je diethyleter, tetrahydrofuran, diethylen glykol a glykol dimethylether (ethylen glykol dimethylether), ketony, jako je aceton a methylethylketon, acetonitril, DME, DMF a DMSO, alkoholy, jako je ethanol, methanol a butanol a jejich směsi.

- 30 Pokud je výchozí látka rozpustná ve vodě, vhodným rozpouštědlem je voda. Pokud se používá organické rozpouštědlo, jsou zejména vhodné systémy rozpouštědel, které zahrnují kombinace chlorovaných rozpouštědel, jak je CH_3Cl a dichlormethan, ve směsi s 2 až 25 objemovými % pyridinu.

- 35 Teplota reakční směsi v průběhu stupně „a“ může být velmi různá a obvykle se udržuje na teplotě místnosti nebo se více či méně reakční směs chladí na teplotu v rozmezí od asi -10°C do teploty místnosti. Výhodně se reakce provádí při asi pokojové teplotě.

- 40 Doba, která je nutná pro proběhnutí osmylační reakce stupně „a“, závisí ve značné míře na teplotě, která se používá a na relativní reaktivitě výchozích látek. Zejména pokud mesosubstituenty jsou aryl nebo objemná alkyl skupina, jako je terc-butyl průběh reakce je relativně pomalejší, vzhledem ke sterickému bránění J-polohy proti ataku navazovaného osmia (VIII) v podobě OsO_4 (v komplexu se zásadou jako je pyridin). Proto také di-meso-

substituované systémy reagují, jak bylo zjištěno, relativně rychle, tetra-substituované systémy, pokud mají jeden či více jejich konkrétních substituentů S^1 až S^4 velký objem, tedy například je tímto substituentem terc-butylová skupina, cykloalkylová skupina nebo substituované fenylové jádro, může být k úplnému zreagování potřebný delší čas. Jak je vidět, reakční doba kolísá velmi

5 značně, od 1 hodiny do 7 dnů.

Osmylační reakce se také může provádět při tlaku nad i pod tlakem atmosférickým. Výhodný je, nicméně, tlak přibližně rovný atmosférickému. Reakci lze provádět za přítomnosti směsi plynů o složení zhruba jako má vzduch, avšak pokud se používají příliš reaktivní činidla, může se plynná směs obohatit inertním plynem, jako je dusík, argon a podobně.

10

Osmylační stupeň podle vynálezu se dá provádět za normálních podmínek okolního světla. Vzhledem k povaze výchozích a výsledných sloučenin jsou však také vhodné fotosenzibilátory a vyloučení světla je obecně výhodné pro minimalizaci vedlejších reakcí.

15

Průběh reakce je někdy provázen změnou barvy reakční směsi, například z purpurové do zelené. Pro sledování průběhu reakce lze také použít jiných známých metod, jako jsou různé typy chromatografie, zejména TLC a HPLC, které kontrolují úbytek výchozích látek.

V závěru osmylační reakce vznikne výsledná reakční směs, ze které se diolový produkt oddělí a přečistí jakýmkoliv známým způsobem, obvykle chromatograficky. Výhodně se však v redukčním stupni „b“ používá přímo osmylační reakční směs bez izolace nebo čištění meziprojektu, nezbytného pro druhou reakci, který je přítomen v reakční směsi.

20

Redukce osmylační reakční směsi za účelem přípravy diolu vzorce I se dá provést mnoha používanými redukčními činidly. Příklady těchto redukčních činidel jsou plynný H_2S , HSO_3^- , BH_4^- , AlH_4^- , B_2H_6 , H_2 s katalyzátorem Ni nebo Pd, Zn/H^+ a podobně. Konkrétními vhodnými redukčními činidly jsou H_2S a HSO_3^- , z nichž je H_2S výhodnější.

25

Většina shora uvedených redukčních činidel se používá v kombinaci s vhodnými nereaktivními organickými nebo anorganickými kapalnými látkami, ve kterých není činidlo rozpustné (tzv. „non-solvent“), jako je methanol, ethanol, a podobně, s jehož přidáním se zároveň zvyšuje rozpustnost dihydroxylovaného produktu, zejména pokud má tento produkt aniontový nebo kationtový charakter. Někdy také napomáhá izolaci a čištění produktu ko-rozpouštědlo. Zejména výhodnou kombinací redukčního činidla a ko-rozpouštědla pro stupeň „b“ je H_2S s methanolem.

30

Specifické příklady redukčních činidel, vhodných pro přímé přidávání do reakční směsi na konci osmylačního stupně „a“, bez izolace nebo čištění konkrétní sloučeniny, která je přítomna v osmylační směsi jako meziprodukt, zahrnuje:

40

(1) působení H_2S a methanolem a (2) intenzivní míchání organické fáze spolu s roztokem HSO_3^- v H_2O . V těchto případech může reakce probíhat dostatečnou rychlostí, jak se obecně projevuje při prvním (1) způsobu, nebo může probíhat jako závislá, což však má za následek výrazně nižší reakční rychlost, jak je tomu při druhém (2) způsobu. Rychlost reakce je tudíž ovlivňována

45

povahou redukčního činidla a současně přítomností či nepřítomností ko-rozpouštědla, jehož účelem je odstranit nezreagovaný podíl redukčního činidla jeho převedením do pevné fáze. Teplota reakční směsi v průběhu reakčního stupně „b“ může být použita ve velmi širokém rozmezí v závislosti na to, které redukční činidlo se používá. Tak například pokud se používá jako redukční činidlo plynný H_2S , teplota se ponechává na hodnotě teploty místnosti. Při jiných redukčních činidlech se však může teplota pohybovat v rozmezí 0 až 100 °C.

50

Doba, která je potřebná pro redukční reakci ve stupni „b“, závisí ve značné míře na teplotě a na relativních reaktivitách výchozích materiálů, avšak výhodně je to teplota místnosti. Redukční

stupeň „b“ se může provádět za přítomnosti plynů při tlaku nad i pod atmosférickým tlakem. Nejběžnější je však provádět reakce při zhruba atmosférickém tlaku.

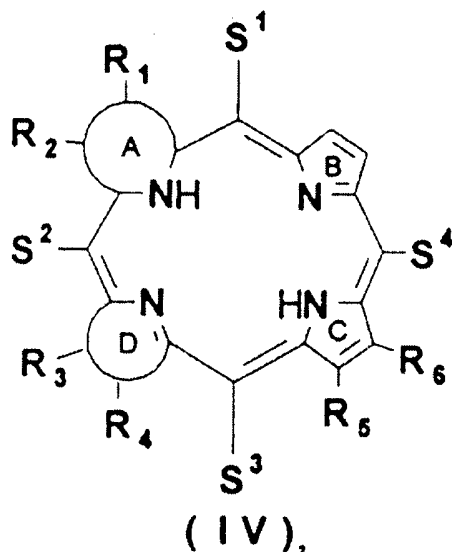
- 5 Výsledný produkt, který je β,β' -dihydroxy mesosubstituovaná chlorinová, bakteriochlorinová nebo izobakteriochlorinová sloučenina vzorce I nebo vzorce II, je možno izolovat jakýmkoliv známým způsobem, jako je oddělení spolu s látkou, která nerozpouští redukční činidlo („non-solvent“), vysrážení, extrakce nemísitelnou kapalinou, odpaření rozpouštědla nebo kombinací těchto nebo jiných známých metod. Obvykle se β,β' -dihydroxy-sloučenina vzorce (I) nebo II
10 může poté přečistit jedním nebo více postupy, jako je rekrystalizace, různé formy kolonové chromatografie, trituration s nerozpouštějící nebo částečně rozpouštějící látkou, metody protiproudé extrakce a podobně.

Obecný postup provádění typické kombinace osmylační a redukční reakce je uveden dále:

- 15 Znamé množství 5,10,15,20-meso-tetrafenylporfyrinu se rozmíchá ve směsi CHCl_3 :pyridin 40:1 a přidá se 1,3 ekvivalentu OsO_4 . Reakční směs se pak rychle ochladí několikaminutovým probubláváním plynného H_2S . Po přidání methanolu se odfiltruje černá sraženina OsS . Filtrát se odpaří do sucha, chromatografuje, což lze provést například s použitím kombinace silika/ CH_2Cl_2 -5% methanol, a dále přečistí rekrystalizací.

- 20 Pokud se vyžaduje demetalace β,β' -dihydroxy-sloučeniny vzorce II, lze ji provést v několika stadiích v průběhu způsobu podle vynálezu. Buď se (1) vychází z demetalované meso-substituované porfyrinogenní sloučeniny vzorce IV, která je znázorněna strukturním vzorcem na následujícím obrázku:

25



- 30 nebo se (2) osmyluje meso-substituovaný metaloporfyrin a kov M se ze sloučenin odstraní úpravou reakční směsi ze stupně „a“ a před redukčním stupněm „b“, nebo se (3) demetulu β,β' -dihydroxy meso-substituovaná sloučenina vzorce (I) po redukčním stupni „b“, čímž se vytvoří sloučenina vzorce (II).

- 35 Přítomnosti kovu M obecně není při provádění osmylačního stupně „a“ nebo redukčního stupně „b“ nutná, avšak v mnoha případech jeho přítomnost zvyšuje rozpustnost výchozích sloučenin, takže lze pracovat při vyšší koncentraci činidel a tím zkrátit reakční dobu. Proto lze považovat za výhodnější, aby byl kov přítomen, a to zejména při provádění osmylačního stupně „a“ způsobu podle vynálezu. Je však také třeba uvést, že kromě kovu mohou výrazně ovlivňovat rozpustnost i mnohé substituenty na meso-substituované sloučenině. I tímto způsobem se tedy může zvýšit koncentrace a zkrátit reakční doba.

Při demetalaci β,β' -dihydroxy sloučeniny vzorce (I) nebo odpovídajících sloučenin po osmylačném stupni „a“ nebo odpovídajících sloučenin po osmylačném stupni „b“ jsou reakční podmínky obvykle shodné nebo velmi podobné. Vhodným demetalačním činidlem pro tuto reakci je jakákoliv kyselina, která je schopna vyvolat demetalaci, ale nepodporuje vznik oxo-

Obvykle se dá použít minerálních kyselin, jako je kyselina sírová a chlorovodíková, neboť tyto kyseliny vesměs způsobují současně s demetalací přesmyk/dehydrataci základního diolu za vzniku příslušného oxo-porfyriu. Demetalační činidlo se výhodně volí ze skupiny, sestávající z CH_3COOH , CF_3COOH , H_2S , 1,3-propandithiolu, zředěné kyseliny chlorovodíkové, přičemž ředicím rozpouštědlem je například voda nebo chloroform, a směsi těchto činidel. Příkladem vhodné směsi demetalačních činidel je (1) zředěná trifluoroctová kyselina, (2) H_2S a (3) dvoufázový systém, sestávající z chloroformu a zředěné (5%) kyseliny chlorovodíkové.

Přestože demetalační reakce jsou odborníkovi z oboru organické syntézy, a to zejména tomu, který se zabývá sloučeninami stejného typu, ke kterému náleží i sloučeniny podle vynálezu, v dostatečné míře známé, takže je může s použitím běžné rutiny provést, lze další informace o této reakci získat v publikaci J.W. Buchler, „Synthesis and Properties of Metalloporphyrins“, The Porphyrins, Díl I, Kapitola 10 (1978). Shora uvedená demetalační činidla se mohou v některých případech také výhodně používat v kombinaci s vhodným nereaktivním rozpouštědlem. Příklady použitelných či vhodných rozpouštědel jsou voda, alkoholy jako je ethanol, methanol, izopropanol a podobné, halogenalkany, jako je methylenchlorid a podobně, dusík obsahující rozpouštědla, jako je DMF, tetrahydrofuran a podobně, relativně nereaktivní aromatické sloučeniny, jako je benzen, toluen a podobně, a ethery, jako je diethylether, diethylen glykol– a glykol-dimethylether.

Teplota reakční směsi v průběhu demetalace může být různá, avšak obvykle se udržuje v rozmezí asi 0 až 120 °C. Například za určitých okolností se může použít jako demetalační činidlo refluxující kyselina octová, takže v takovém případě bude reakční teplota mít hodnotu kolem 118 °C. Demetalace se však ve většině případů a nejvýhodněji provádí při pokojové teplotě nebo pod ní.

Doba, potřebná k provedení demetalační reakce, se pohybuje ve velmi širokém rozmezí, v závislosti na použité teplotě a relativních reaktivitách výchozích sloučenin, zejména na povaze demetalačních činidel a na kovu, který se má z porfyriu odstranit. Tak například pokud se používá při provádění reakce dvoufázového systému 5% vodné kyseliny chlorovodíkové a chloroformu a demetalovanou sloučeninou je porfyriuový komplex zinku, reakce proběhne za několik minut. Pokud se však provádí přesmyk, lze podrobit metalosloučeninu agresivnějším podmínkám silnější kyseliny, jako například působení suchého chlorovodíku v chloroformu, přičemž se může dosáhnout přesmyku, odstranění kovu nebo obojího.

Reakce se dá provádět nad nebo pod atmosférickým tlakem. Výhodně se reakce provádí při tlaku zhruba rovném tlaku atmosférickému.

Pro izolaci demetalovaného produktu se dá použít přímé metody, jako je neutralizace reakční směsi, extrakce nemísitelnou kapalinou, eluce na silikagelové chromatografické koloně nebo jiné typy chromatografie, oddělení v kapalině, ve které se nerozpouští nežádoucí látky, vysrážením nebo krystalizací, odpařením rozpouštědla nebo nějakou kombinací těchto nebo jiných známých metod. Mezi výhodné způsoby izolace vyráběné sloučeniny patří chromatografie a/nebo krystalizace. Pokud je požadováno další čištění demetalovaného produktu, může se podrobit dalším čištěním postupům, jako je rekrystalizace, eluce na silikagelové koloně a kombinace těchto metod.

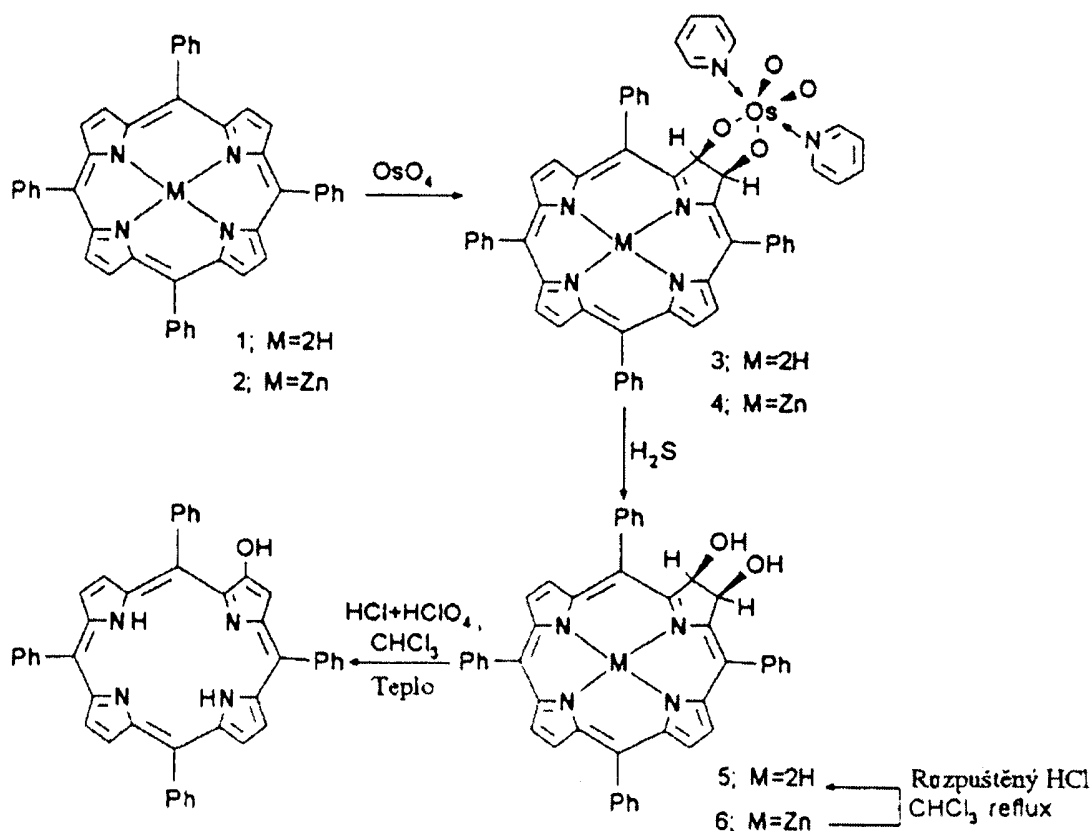
Vzhledem k mechanismu oxidace olefinů OsO_4 jsou výslednými β, β' -dihydroxy sloučeninami, získávanými ve stupni „a“ a stupni „b“, vicinální dioly. zavedení vic-diolu dává sloučenině amfifilní charakter, což je žádoucí vlastnost, která je důležitá při biodistribuci místně-specifických fotochemoterapeutik. Kromě toho konverze porfyrinu na chlorin mění optické vlastnosti

5 žádoucím způsobem (tetrafenylporfyrin má: $S_{\max} [\text{benzen}] = 653 \text{ nm}$ a $\log M = 3,80$, zatímco 2,3-vic-dihydroxytetrafenylporfyrin má $S_{\max} [\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0,1 \% \text{ MeOH}] = 644 \text{ nm}$ a $\log M = 4,38$). Převodem dihydroxychlorinu na tetrahydroxybakteriochlorin se tento efekt ještě zvýrazní (2,3,12,13-tetrahydroxybakteriochlorin ($S_{\max} [\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0,1 \% \text{ MeOH}] = 708 \text{ nm}$ a $\log M = 4,89$). Toto zvýšení hodnot $\log M$ a $S_{\max}$ znamená, že chlorin pohlcuje světlo zhruba 4,0 krát více

10 v červené oblasti spektra než výchozí porfyrin, což je výsledek zesílení Q-vazeb.

Dále je třeba ještě poznamenat, že sloučeniny podle vynálezu jsou překvapivě stabilní vůči dehydrataci a vůči nežádoucí rekonstituci porfyrinového chloroformu. Tak například bylo nyní zjištěno, že k demetalaci chlorinu vzorce I, kde M je Zn, se dá úspěšně použít roztok HCl

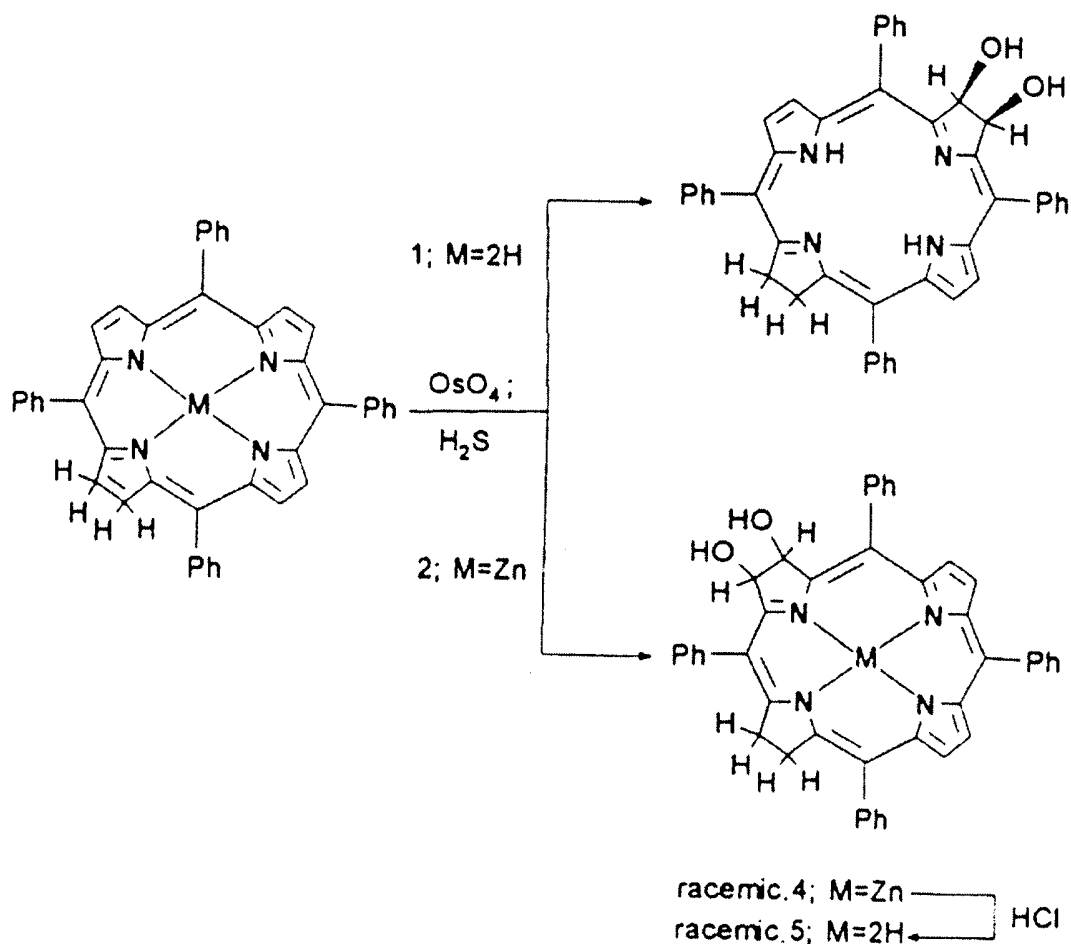
15 v CHCl_3 za refluxních podmínek, aniž by došlo k vyvolání nežádoucích přesmykových reakcí. Aby se dosáhlo očekávané dehydratace a přesmyku na odpovídající oxosloučeninu, je třeba přidat katalytické množství HClO_4 .



Stejným způsobem, jako když se, jak je uvedeno shora působí na meso-tetrafenylchlorin stechiometrickým množstvím OsO_4 s následnou redukcí meziproductu, získá se 2,3-vic-dihydroxy-meso-tetrafenyl-bakteriochlorin. Nicméně zavedení Zn (II) jako kovového iontu do chlorinu má za následek změnu výsledné sloučeniny, místo které vzniká (2,3-vic-dihydroxyizobakteriochlorinato) Zn^{2+} , který lze demetalovat za mírně kyselých podmínek za vzniku 2,3-vic-dihydroxyizobakteriochlorinu. Tato sekvence reakcí je znázorněna na níže uvedeném schématu, pro znázornění řídicího vlivu centrálního kovu, pokud je přítomen.

20

25



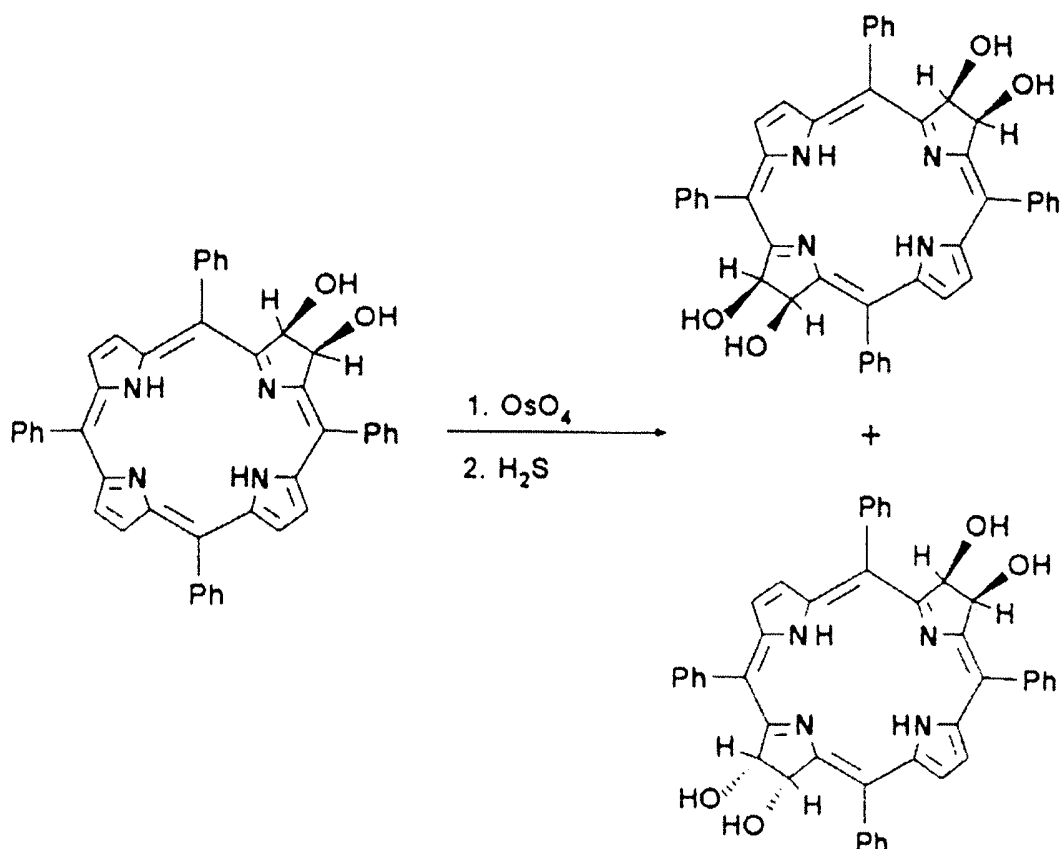
Příčina tohoto jevu není úplně vysvětlena. Některými autory je navrhováno takové vysvětlení, že redukovaná dvojná vazba, přítomná v chlorinové sloučenině, umožňuje cestu pro delokalizaci X-elektronů, které jsou „izolované“ a jsou symetricky umístěny naproti pyrrolové dvojně vazbě. Tento atak je považován za silnější než atak dvojně vazby v přilehlém pyrrolovém jádře a způsobuje minimální ztrátu X-energie, vedoucí k selektivnímu vzniku bakteriochlorinové sloučeniny. Zavedení kovu (nebo protonu) může způsobit změnu výhodně X-lokalizace „izolované“ dvojně vazby na přilehlém pyrrolovém jádru a to má za následek tvorbu metalo-izobakteriochlorinu.

β,β' -dihydroxy meso-substituované chlorinové, bakteriochlorinové a izobakteriochlorinové sloučeniny podle vynálezu lze také znovu podrobit reakčním stupňům „a“ a „b“ a přidat do molekuly druhý pár hydroxyskupin. Relativní poloha, do které se tyto další dvě hydroxyskupiny naváží, závisí na mnoha faktorech, jako je přítomnost kovu, volba kovu, pokud je tento přítomen, relativní objemnost a elektrické vlastnosti meso-substituentů a přítomnost a popřípadě vlastnosti dalších β,β' -substituentů.

Mimořádně zajímavý je, stejně jako v předchozích případech, význam kovu M pro ovlivnění míst navázání druhého páru hydroxyskupin do výhodných poloh. Tak například jestliže se způsobem podle vynálezu osmýluje demetalovaný diol chlorin vzorce II, naváže se druhý pár hydroxyskupiny do β,β' -polohy na protější kruh. Naopak, jestliže metalovanou sloučeninou je látka vzorce I, například taková, ve které M znamená zinek, naváže se druhý pár do β,β' -polohy na vedlejší kruh. Tento jev byl pozorován také analogicky u jiných reakcí, například při diimidové redukci porfyrinů, která je popsána v publikaci Whitlock et al., „Diimid Reduction of Porphyrins“, v časopise *J. Am. Chem. Soc.*, 91, str. 7485 až 7489 (1969), při oxidaci oktaalkyl chlorinů OsO₄,

5 popsané v publikaci autorů Chang et al., v časopise *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, str. 1213 až 1215 (1986), při katalytické redukci feofosbidů Ni^{II} na Raneyově niklu, jak je popsána v publikaci autorů Smith et al. v časopise *J. Am. Chem. Soc.*, 107, str. 4954 až 4955 (1985), a při osmylaci feoforbidů OsO_4 , popsané v publikaci autorů Pandey et al. v časopise *Tetrahedron Letters*, 33, str. 7815 až 7818 (1992).

Pokud se β, β' -dihydroxyluje diol chlorin, vzniká v molárním poměru 1 : 1 směs dvou izomerů 2,3,12,13-bis(vic-dihydroxy)bakteriochlorinů, jak je znázorněno na obrázku dále:



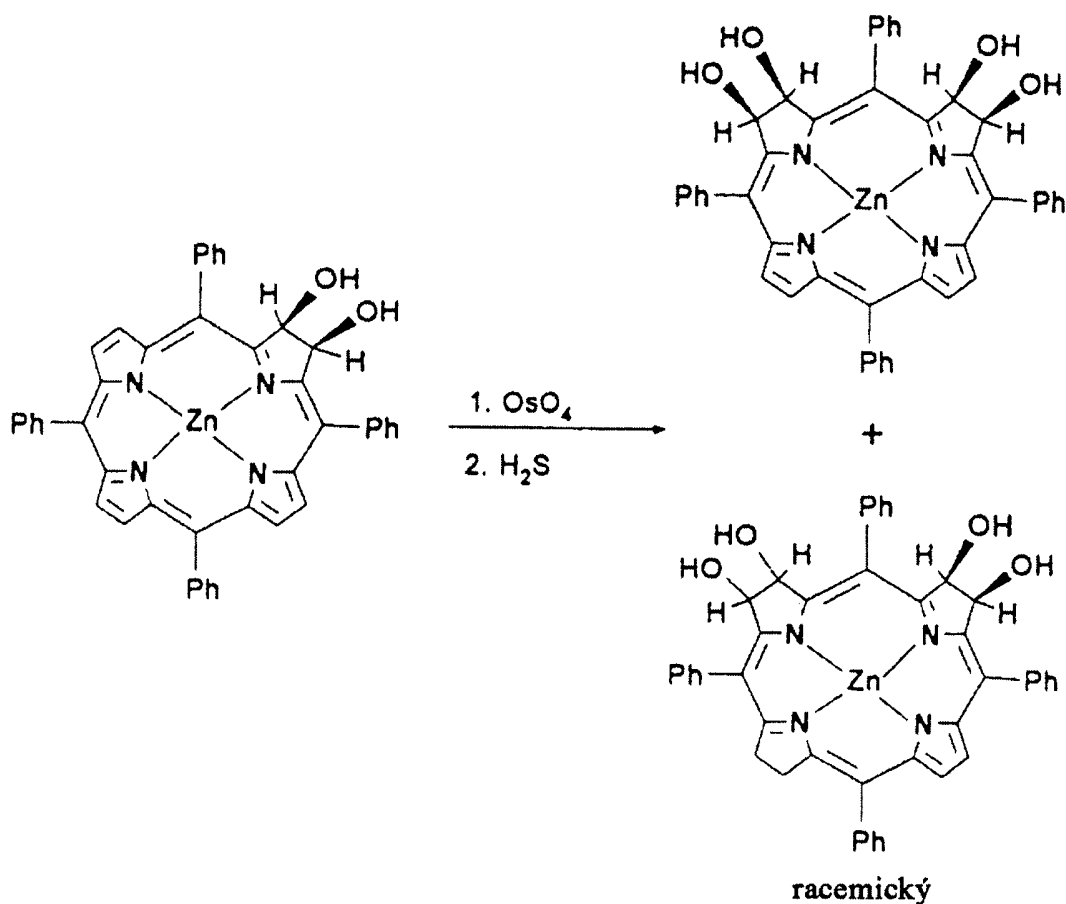
10

15

Izomery nesoucí všechny hydroxylové skupiny na jedné straně porfyrinové struktury se dá oddělit do druhého izomeru vzhledem ke skutečnosti, že mezi jejich molekulami je rozdíl v polaritě, a proto se dá rozdělení provést kolonovou chromatografií. Izomer se všemi hydroxy-

20

Pokud se β, β' -dihydroxyluje zinkem metalovaný diol chlorin, vzniká v molárním poměru 1 : 3 metaloizobakteriochlorinů (níže uvedená struktura převládá), jak je znázorněno na obrázku dále:



Přestože to není v současné době úplně vysvětleno, máme za to, že tuto odchylku od poměru izomerů ve vznikající reakční směsi 1 : 1 způsobují sterické zábrany. Níže uvedená sloučenina (umístění skupin C_2) se projevuje jako racemická směs, zatímco sloučenina podle horního vzorce (C_s umístění skupiny) není chirální.

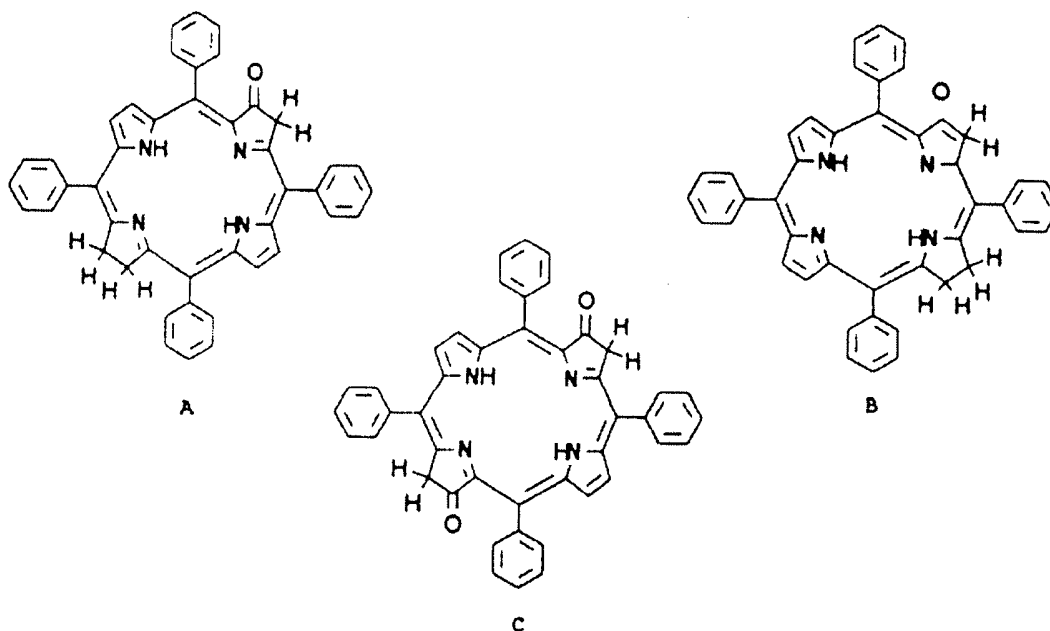
β, β' -dihydroxymesosubstituované chloriny, bakteriochloriny nebo izobakteriochloriny podle vynálezu se také dají dehydratovat s použitím kyselý hydrolyzy za vzniku odpovídajících 2-oxy-(meso-tetrafenyl)porfyrinů, které mohou sloužit za výchozí materiál k nové syntetické cestě tohoto typu sloučenin. Přestože je několik málo z těchto sloučenin přístupných pomocí jiných syntéz, např. Catalano et al., „Efficient Synthesis of 2-Oxy-5,10,15,20-tetrafenylporphyrins by a Novel Multistep Cine-substitution Sequence“, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, str. 1537 až 1538 (1984), mnoho jiných sloučenin se dá připravit pomocí dihydroxylační metody podle vynálezu. Specifické příklady takových sloučenin jsou uvedeny dále:

(A) 2-oxy-12,13-dihydro-meso-tetrafenylporfyrin,

(B) 2-oxy-7,8-dihydro-meso-tetrafenylporfyrin,

a

(C) 2,12-dioxy-meso-tetrafenylporfyrin.



Dalšími syntetickými cestami potenciálního zájmu jsou tvorba izopropylidenketalu, která může být užitečná při jemném doladování rozpustnosti, biodistribučních vlastností a amfilit sloučenin podle vynálezu dokonce bez újmy na kvalitě spektrálních hodnot.

β,β' -dihydroxy meso-substituované chloriny, bakteriochloriny nebo izobakteriochloriny podle vynálezu jsou užitečné jako fotosenzibilizátory a mohou být proto používány ve fotodynamické terapii (PDT) a dále mohou sloužit jako meziprodukty pro výrobu dalších fotosenzibilizátorů. Konkrétně se jedná o fotosenzibilizátory, které se používají pro zvýšení citlivosti neoplastických buněk či jiných abnormálních tkání, aby se dosáhlo jejich destrukce zářením viditelného světla. Při fotoaktivaci se podle teoretických představ fotoaktivací energie přenesou na endogenní kyslík, čímž jej převede na kyslík atomární. Tento atomární kyslík, jak se uvádí, je odpovědný za pozorovaný cytotoxický účinek. Alternativně může nastávat přímý přenos elektronů z fotoaktivované molekuly. Metodou podle van Liera, Photobiological Techniques, 216, str. 85 až 98 (Valenzo et al. editors 1991), lze rozeznat schopnost každé konkrétní sloučeniny vytvářet v efektivním měřítku atomární kyslík, což z ní činí dobrého kandidáta na použití ve fotodynamické terapii. Dále je třeba dodat, že fotoaktivované formy porfyrinu jsou schopny fluoreskovat a tato fluorescence může pomoci při zobrazení tumoru.

Mezi typické indikace, známé u těchto sloučenin v oboru, patří diagnóza a destrukce tumorové tkáně v pevných tumorech, jako je bronchiální, cervikální, esophageální a střevní rakovina, rozpouštění plaků v krevních nádobách (viz např. US patent č. 4 512 672, který se tímto začleňuje formou odkazu), léčení povrchových chorob, jako je akné, atletická noha, bradavice, papilloma a psoriasis a ošetření biologických produktů, jako je krev, pro transfuzi pro zavedení infekce.

Dále, pokud se používají kovy, jako In nebo Tc, mají metalované sloučeniny podle vynálezu použití v nukleární diagnostice. Podobně, pokud M znamená Mn(III) nebo Gd(III), mohou být sloučeniny vhodné pro magnetické rezonanční zobrazování. U těchto aplikací lze také dosáhnout použitím sloučenin podle vynálezu výrazného zlepšení biodistribuce vzhledem k variabilitě, umožněné změnou substituentů na základním skeletu.

Fotosenzibilizátory, vyrobené ze sloučenin podle vynálezu, lze dále přísadami upravovat na farmaceutické prostředky pro podávání živému subjektu nebo aplikovat in vitro s použitím technik, které jsou v oboru obecně známé. Souhrnné údaje o takovýchto farmaceutických kompozicích lze

nalézt například v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA. Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat samostatně, nebo jako komponenty směsí.

Obecně pro diagnózu nebo léčení pevných tumorů se sloučenina podle vynálezu, značená nebo
 5 neznačená, podává systemicky, jako například injekcí. Injekce může být intravenózní, sub-
 kutánní, intramuskulární nebo i intraperitoneální. Pro injekce se používá obvyklých forem kapal-
 ných roztoků nebo suspenzí, pevných forem, vhodných pro převedení do roztoku nebo suspenze
 pro injekci nebo emulzí. Vhodnými přísadami jsou například voda, solanka, dextróza, glycerin a
 10 podobně. Tyto kompozice mohou samozřejmě také obsahovat malá množství netoxických
 pomocných přísad, jako jsou smáčedla, emulgátory, pH pufrů a podobně.

Systematické podávání se dá provádět pomocí implantace systému pro pomalé nebo trvalé
 uvolňování podávané látky, čípků nebo ve vhodné formulaci i orálně. Složení a příprava těchto
 15 formulací jsou obecně známy v oboru a jejich souhrn lze nalézt v již citované Remington's
 Pharmaceutical Sciences (supra).

Pokud má být působení sloučenin lokální, jako například při léčení povrchových tumorů nebo
 kožních chorob, lze sloučeninu použít nanášením ve vhodné kombinaci, jako jsou lotion,
 20 suspenze nebo pasty.

Množství podávaného fotosenzibilátoru závisí na volbě aktivní složky, podmínkách, cestě podá-
 vání, individuálních vlastnostech subjektu a posouzení na základě praktických zkušeností.
 V závislosti na specifických vlastnostech přípravku se používá menších či větších dávek. Pro
 25 kompozice, které jsou vysoce specifické vůči cílovým tkáním, jako je vysoce specifický
 receptorový ligand, jsou doporučené dávky v rozmezí 0,05 až 1 mg/kg. Pro kompozice, které jsou
 méně specifické k cílovým tkáním, mohou být potřebné větší dávky, do 1 až 10 mg/kg. Tato
 uvedená rozmezí mají pouze doporučený charakter, neboť v mnohých individuálních případech
 nelze vyloučit i potřebu dávky dosti výrazně překračující tyto doporučené meze.

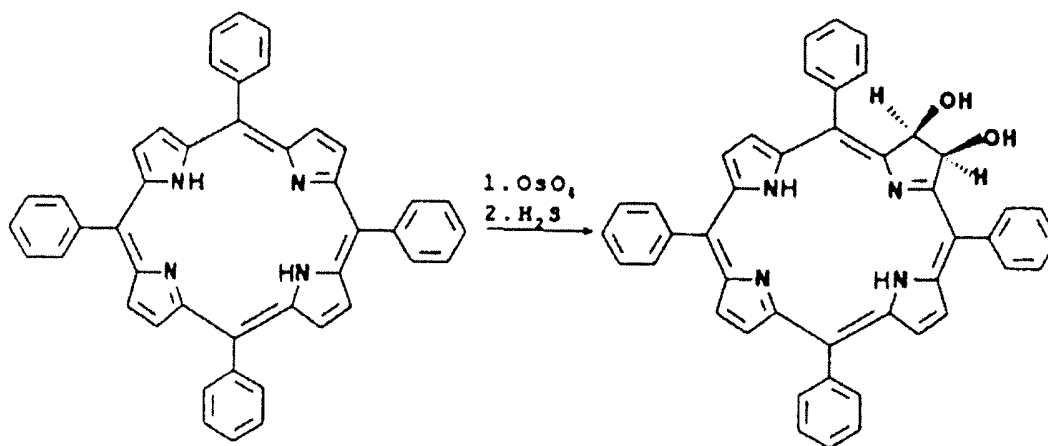
Kromě použití in vivo se mohou sloučeniny, připravené z meziproduktů podle vynálezu, použít
 formou působení na určité substráty in vitro za účelem zničení nebezpečných virů nebo jiných
 infekčních zárodků. Tak například krevní plazma nebo krev pro transfuzi nebo pro uchovávání
 v krevních bankách pro budoucí použití pro transfuzi se může ošetřit přídatkem sloučenin podle
 30 vynálezu a sterilizovat ozářením. Dále se mohou ozařovat za přítomnosti sloučenin podle
 35 vynálezu biologické produkty, získávané z biologických kapalin, jako je například Faktor VIII,
 čímž se v nich značí kontaminanty.

Dále vzhledem k tomu, že skupiny S¹ až S⁴ v meso-polohách mohou být shodné nebo odlišné, či
 substituované dále symetricky nebo asymetricky, lze sloučeniny podle vynálezu „jemně doladit“,
 40 aby získaly požadovanou kombinaci biologických účinků při podávání subjektu za účelem
 fotodynamické terapie. Jako konkrétní příklad „jemného doladění“ rozpustnosti, biodistribuce
 a/nebo amfifilního charakteru sloučenin podle vynálezu lze uvést přípravu příslušného izopro-
 pyliden ketalu. Kromě toho vynález řeší způsoby syntézy takovýchto derivátů sloučenin v účinné
 45 podobě a při relativně malém množství vedlejších produktů nebo izomerních nežádoucích
 nečistot.

Vynález bude dále objasněn následujícími příklady, které jsou míněny jako čistě ilustrativní a
 neomezující rozsah vynálezu:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: β,β' -dihydroxylace tetrafenylporfyrinu za účelem přípravy 3,4-dihydroxy-5,10,15,-
 20-tetrafenylchlorinu:



1,00 g ($1,63 \times 10^{-3}$ mol) 5,10,15,20-meso-tetraphenylporfyrinu bylo rozmícháno v 200 ml čerstvě předestilovaného, ethanolem stabilizovaného CHCl_3 . K získané směsi bylo poté přidáno 5,0 ml čerstvě předestilovaného pyridinu a 540 mg ($2,12 \times 10^{-3}$ mol, 1,3 ekvivalentu) OsO_4 . Reakční

5 baňka byla uzavřena a její obsah byl míchán při pokojové teplotě ve tmě po dobu čtyř dnů. Reakce byla ukončena promýváním plynným H_2S po dobu pěti minut. Po přidání 20 ml etanolu byla odfiltrována černá sraženina OsS na filtru diatomární zeminy (obchodně dostupné pod názvem Cellit). Získaný filtrát se poté odpařil do sucha a zbytek se nanese na silikagelovou

10 kolonu (hmotnost 200 g, zrnitost 280 až 400 mesh), kde se eluoval 1,1-dichlormethanem pro odstranění nezreagovaných výchozích látek (400 mg, 40%). Vyráběný β,β' -dihydrochlorin byl pak vymyt z kolony 1,5% ethanolem v 1,1-dichlormethanu (520 mg, $8,02 \times 10^{-4}$ mol, 49% výtěžek). Na závěr byla 5,0% methanolem v dichlormethanu eluována surová směs tetrahydroxybakteriochlorinů (40 mg, 3,5 %). Vyráběný β,β' -dihydroxychlorin byl rekrystalizován ze směsi CHCl_3 /methanol, a poté měl teplotu tání nad 350°C . UV až vis spektrum takto získaného β,β' -dihydroxychlorinu bylo typické pro chloriny a je znázorněno na obr. 1.

$R_f = 0,68$ (silikagal, CH_2Cl_2 /1,5% methanol),

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = -1,78 (br s, 2H, NH), 3,14 (s, 2H, OH, zaměnitelný s D_2O), 6,36 (s, 2H, pyrrolidin-H), 7,68–7,80 (m, 12H, fenyl-(m,p)-H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, fenyl-H), 8,09 (br s, 4H, o-fenyl-H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, o-fenyl), 8,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, J' -H), 8,48 (s, 2H, J-H), 8,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, J'' -H),

25 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 73,9, 113,2, 123,1, 124,2, 126,7, 127,5, 127,7, 127,9, 128,1, 132,2, 132,7, 133,9, 134,1, 135,5, 140,6, 141,2, 141,8, 153,2, 161,4;

UV-Vis (CH_2Cl_2 -0,1% MeOH): S(nm) (log M) 408 (5,27), 5,18 (4,19), 5,44 (4,19), 592 (3,85), 644 (4,38),

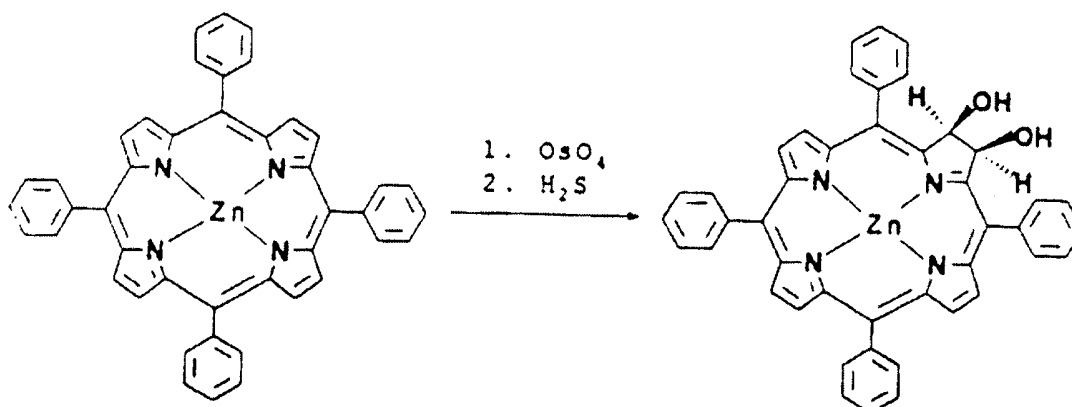
30 Fluorescence při 649 nm (excitační vlnová délka při 408 nm, $1,10 \times 10^{-6}$ M v CH_2Cl_2),

LR-MS (EI, 300°C) m/e (%): 648 (0,5, M^+) 649 (0,9, $\text{M}^+ - 2\text{H}$), 630 (100, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 614 (42,7),

HR-MS (EI, 250°C): vypočteno pro $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$:648,2525
nalezeno:648,2525

Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2/2\text{H}_2\text{O}$: C: 80,34 H: 5,08 N: 8,52
nalezeno:C: 80,26 H: 4,93 N: 8,46.

Příklad 2: β,β' -Dihydroxylace tetrafenylporfyrinu pro přípravu 3,4-dihydroxy-5,10,15,20-tetrafenylchlorinatu zinku(II):



Příprava zinkem metalované sloučeniny analogické sloučeniny podle příkladu 1 shora je založena na postupu podle příkladu 1, který je pouze přizpůsoben vyšší rozpustnosti výchozí metalované sloučeniny, kterou je 5,10,15,20-mesotetrafenylchlorinatu zinek(I), 520 mg ($7,37 \times 10^{-4}$ mol) výchozí sloučeniny bylo rozpouštěno ve 20 ml čerstvě destilovaného ethanolem stabilizovaného CHCl_3 a poté se přidalo 5,0 ml čerstvě předestilovaného pyridinu a 225 mg ($8,84 \times 10^{-4}$ mol, 1,2 ekvivalentu) OsO_4 . Reakční baňka byla uzavřena a její obsah byl míchán při pokojové teplotě ve tmě po dobu čtyř dnů. Reakce byla ukončena promýváním plynným H_2S po dobu pěti minut. Po přidání 3 ml metanolu byla odfiltrována černá sraženina OsO na filtru diatomární zeminy (obchodně dostupné pod názvem Cellit). Filtrát se odpařil do sucha a zbytek se nanese na silikagelovou kolonu (100 g, 280 až 400 mesh), kde se eluoval 1,1-dichlormethanem pro odstranění nezreagovaného výchozího materiálu (55 mg, 11 %). Vyráběný β,β' -dihydroxymetalochlorinový produkt (380 mg, $5,34 \times 10^{-4}$ mol, 72% výtěžek) byl pak vymyt 0,5% methanolem v dichlormethanu. Vyráběný β,β' -dihydroxymetalochlorin byl rekrystalizován ze směsi CHCl_3 /methanol, a poté měl teplotu tání nad 350°C . UV-vis spektrum takto získaného β,β' -dihydroxymetalochlorinu bylo typické pro metalochloriny a je znázorněno na obr. 1.

$R_f = 0,62$ (silikage. CH_2Cl_2 /1,5% methanol).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) L = 5,30 (s, 2H, OH, zaměnitelný s D_2O), 6,12 (s, 2H, pyrrolidin-H), 7,55–7,72 (m, 12H, fenyl-H), 7,81 (dd, $J=1,4, 7,5\text{HZ}$, 2H, fenyl-H), 8,37 (s, 3H, J-H), 8,48 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H, J-H),

$^{13}\text{H NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) L = 50,633 126,482 126,585 126,629 127,226 127,351 127,479 127,684 127,766 127,815 129,307, 132,114 132,523 133,628 133,680 133,789 141,729 142,573 146,516 148,038 154,217 156,279,

UV-Vis (CH_2Cl_2 , 0,1% MeOH): S(nm) (log M) 418 (5,41), 614 (4,71),

Fluorescence při 620 nm (excitační vlnová délka při 418 nm, $1,18 \times 10^{-6} \text{ M}$ v CH_2Cl_2),

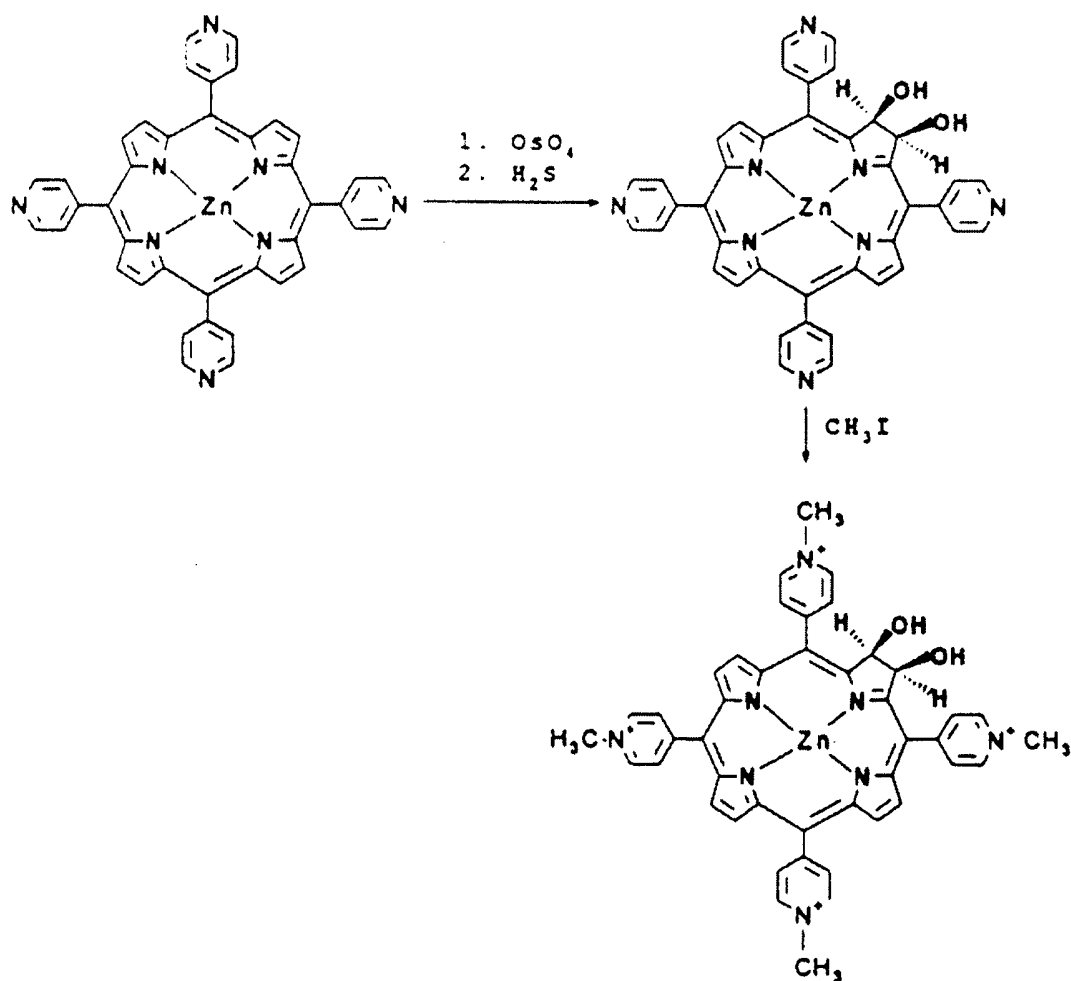
LR-MS (+FAB, 3-NBA) m/e (%): 710 (29,2 M^+), 693 (7,0, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 676 (3,7 ($\text{M}^+ - 2\text{OH}$),

HR-MS (+FAB, 3-NBA): vypočteno pro $\text{C}_{44} \text{H}_{30} \text{N}_4 \text{O}_2 \text{Zn}$: 710,16602
nalezeno:710,16595

Analýza: pro $C_{44}H_{32}N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O \cdot \frac{1}{2} C_5H_5N$:
 vypočteno:.....C: 73,42 H: 4,44 N: 8,29
 nalezeno:.....C: 73,50 H: 4,25 N: 7,87.

5

Příklad 3: Syntéza chlorinu rozpustného ve vodě – 2,3-Dihydroxy-5,10,15,20-tetra-(4-pyridyl)chlorinát zinku (II)



10

Výsledná sloučenina z příkladu 3 byla připravena analogicky jako v obecném postupu podle příkladu 2:

15 $R_f = 0,12$ (silikagel, $CH_2Cl_2/10,0\%$ MeOH/ $2,0\%$ pyridin),

UV-Vis $S_{max} = 408$ (sh), 424 (Soret), 526, 570, 598, 629 nm,

MS (+FAB, thioglycerin) m/e (%): 715 (56, M^+),

20 697 (27, M^+H-H_2O),

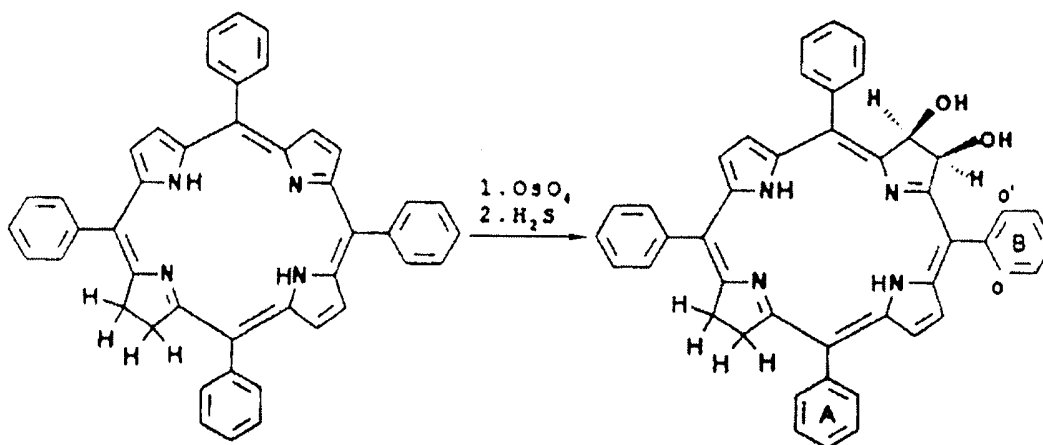
HR-MS (+FAB, thioglycerin):

vypočteno pro $C_{40}H_{26}N_{80} \cdot 2Zn$:.....714,14702

nalezeno:.....710,15401.

25

Příklad 4: Příprava cis-2,3-dihydroxy-tetrafenylbakteriochlorinu



Sloučenina uvedená shora byla připravena podle obecného postupu, uvedeného v příkladu 1. Nejprve byl tedy tetrafenylporfyrin oxidován 1,22 ekvivalenty OsO_4 po dobu dvou dnů. Oxidační reakce byla zastavena H_2S a produkt byl chromatograficky přečištěn. Výtěžek: 53 %:

$R_f = 0,78$ (silikage, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2,5\%$ methanol),

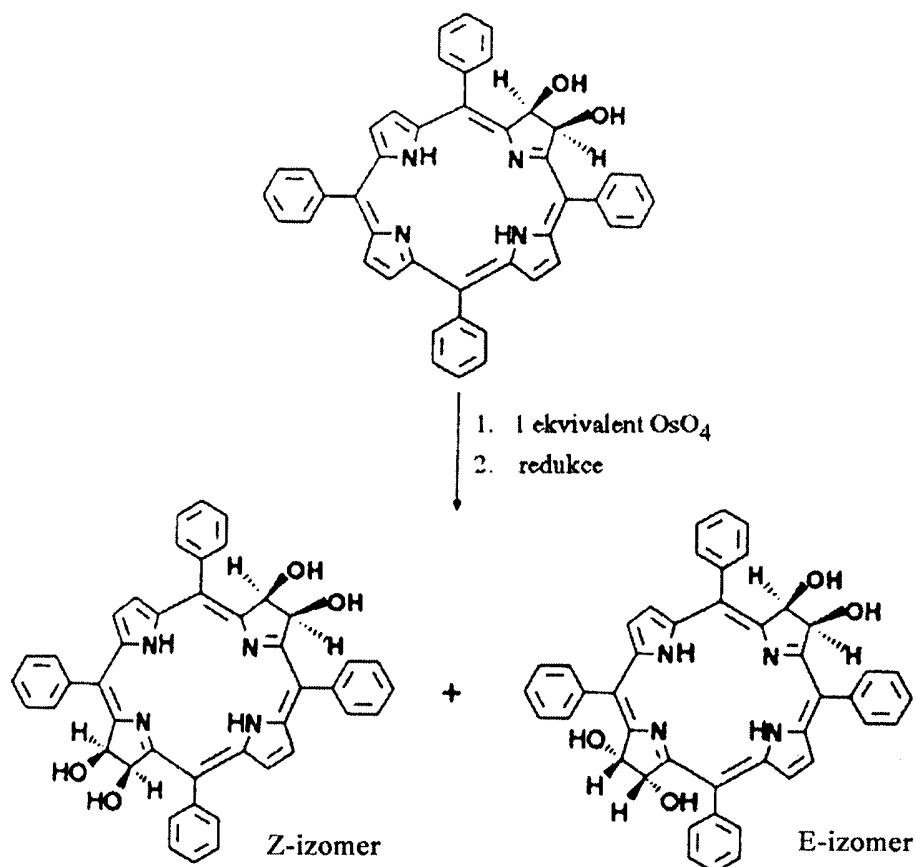
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = -1,58 (s, 2H, NH), 3,00 (s, 2H, OH), 3,94–4,21 2H, (m, 4H, pyrrolin 2, 3H) 6,13 (s, 2H pyrrolin-12, 13-H), 7,58–7,73 (m, 12H), fenyl^{A,B}-(m,p)-H, 7,79 (br tr, $J=6,8$ Hz, 4H, fenyl^A-o-H), 7,86 (br, d, $J=4,4$ Hz, 2H, fenyl^B-o-H), 7,97 (dd, $J=4,8$ 2Hz, 2H, fenyl^B-o'-H), 8,13 (2 překrývání druhého signál), 4H, (J', J'')-H),

UV-Vis (CH_2Cl_2 -0,5% MeOH): S(nm) (log M) 378 (4,96), 5,24 (4,49), 724 (4,71),

LR-MS (+FAB, 3-NBA) m/e (%): 650 (100, M^+), 633 (19,2 $\text{M}^+ - \text{OH}$),

HR-MS (+FAB, 3-NBA): vypočteno pro $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$: 650,26818
nalezeno:.....650,27118.

Příklad 5: Příprava dvou izomerních tetrahydroxytetrafenylbakteriochlorinů:
2R,3S,12R,13S-tetrahydroxy-5,10,15,20-tetrafenylbakteriochlorin a 2R,3S,12S,-
13R-tetrahydroxy-5,10,15,20-tetrafenylbakteriochlorin



100 mg výchozí sloučeniny, uvedené shora ($1,54 \times 10^{-4}$ mol) bylo rozpuštěno v minimálním množství CHCl_3 , obsahujícím 10 % pyridinu (cca 4 ml). K němu bylo přidáno 51 mg OsO_4 (1,3 ekvivalentu) a uzavřený roztok byl míchán při pokojové teplotě, dokud nebyl chlorinový pik 644 nm převážně nahrazen bakteriochlorinovým pikem 708 nm (16 hodin). Oxidační reakce byla poté ukončena probubláním plynného sirovodíku (H_2S) reakční směsí. Po filtraci roztoku za účelem oddělení vzniklé sraženiny bylo rozpouštědlo odpařením odstraněno z filtrátu. Výsledný směs byla rozdělena na TLC destičce (silikagel, 2 mm, 50 MeOH v CH_2Cl_2 jako eluent, dvojitý sloučenina se eluovala rychleji, téměř s prvním podílem elučního činidla, zatímco tmavě růžové bakteriochloriny následovaly při těchto elučních podílech:

E-izomer: R_f (silikagel, 5% MeOH v CH_2Cl_2) = 0,51

Z-izomer: R_f (silikagel, 5% MeOH v CH_2Cl_2) = 0,30

Po izolaci a rekrystalizaci v CH_2Cl_2 /hexan byl souhrnný výtěžek 40 %. Uvedené dva izomery byly získány v poměru 1 : 1 (každý v množství 21 mg).

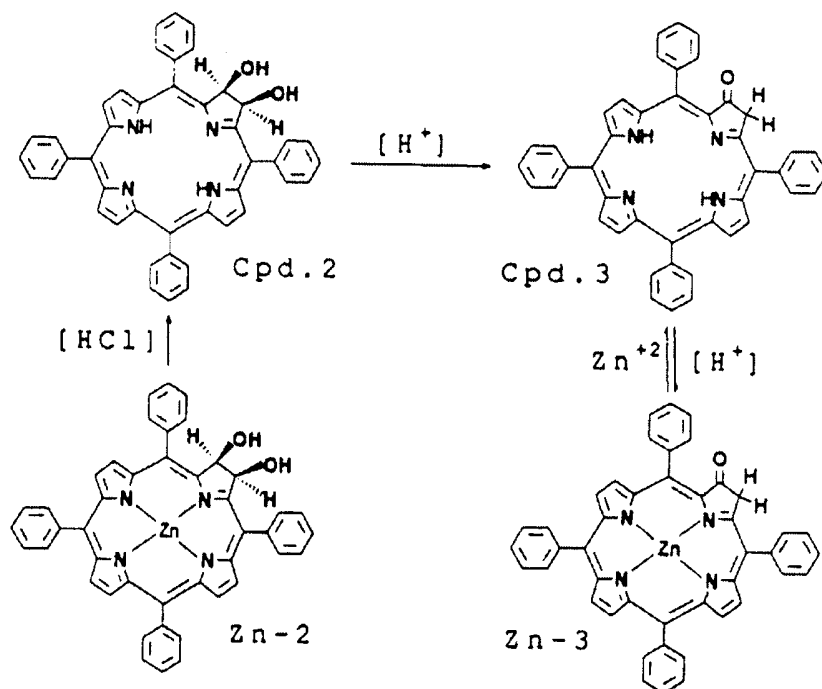
Jelikož symetrické skupiny dvou izomerů C_{2v} a C_{2h} nejsou rozlišitelné pomocí NMR UV-Vis ani MS, byly přiděleny nezávisle konfigurace E- a Z- jednotlivým bakteriochlorinům na základě jejich chromatografického chování. Přitom se vyšlo z předpokladu, že sloučenina s oběma dvojicemi hydroxyskupin na téže straně roviny porfyrinové struktury („Z-izomer“) má polárnější charakter než ta, ve které mají dvojice hydroxyskupin uspořádání na opačných stranách („E-izomer“).

E-izomer:

R_f = 0,51 (silikagel, CH_2Cl_2 /5,0% methanol),

	¹ H NMR	(300 MHz, DMSO-d ₆): L = -1,65 (s, 2H, NH), 4,99 (d, J = 4,9 Hz, 4H, OH), 5,87 (d, J=4,9Hz, 4H, pyrrolidin-H), 7,6 (br m, 12H, fenyl m-, p-H), 7,86 (br (s), 4H, J-H), 7,96 (d, J=1,8Hz, 8H, fenyl-o-H),
5	¹³ H NMR	(75 Hz, DMSO-d ₆): L=73,112 115,631 122,879 127,100 131,537 133,852 136,223 141,217 160,067,
	UV-Vis	(CH ₂ Cl ₂ , 0,5% MeOH): S(nm) (log M) 376 (5,42), 528 (5,08) 708 (4,89),
10	LR-MS	(+FAB, 3-NBA) m/e (%): 682 (100, M ⁺), 655 (31,1, M ⁺ -OH), 648 (5,8, M ⁺ -2OH), 613 (6,4 M ⁺ -4OH-H),
	HR-MS (+FAB, 3-NBA):	vypočteno pro C ₄₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ : 682,258?? nalezeno:.....682,25470.
15	Z-izomer:	
	R _f = 0,30	(silikagel, CH ₂ Cl ₂ /5,0 % methanol),
20	¹ H NMR	(400 MHz, DMSO-d ₆): L = -1,75 (s, 2H, NH), 5,05 (br s, 4H, OH), 5,95 (s, 4H, pyrrolidin-H), 7,65 (br s, 12H, fenyl-p, -m-H), 7,93 (br s, 4H, J-H), 8,09 (s, 8H, fenyl-o-H),
	UV-Vis	(CH ₂ Cl ₂ , 0,5% MeOH): S (nm) (log M) 376 (5,42), 528 (5,08) 708 (4,89),
25	LR-MS	(+FAB, 3-NBA) m/e (%): 682 (19,4, M ⁺), 665 (7,4, M ⁺ -OH), 649 (9,4), 648 (7,5 M ⁺ -2OH), 613 (1,5, M ⁺ -4OH-H),
30	HR-MS (+FAB, 3-NBA):	vypočteno pro C ₄₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ : 682,25797, nalezeno:.....682,25518.

Příklad 6: Pinakolový přesmyk, při kterém se připravuje J-oxotetrafenylporfyrin (sloučenina č. 3) a J-oxotetrafenylporfyrin (Zn-3)



Sloučenina 3: 2,oxo-5,10,15,20-tetrafenylporfyrin: Cpd.3

100 mg ($1,54 \times 10^{-4}$ mol) výchozí sloučeniny, kterou je 3,4-dihydroxy-5,10,15,20-tetrafenylchlorin (slouč. Cpd.2), bylo rozpuštěno v 10 ml CH_2Cl_2 a k tomuto roztoku byly přidány 3 kapky 70% vodného roztoku HClO_4 . Směs byla refluxována 3 minuty. Ukončení reakce bylo potvrzeno přítomností ostrého píku 520 nm a UV-Vis spektru u vzorku, který byl odebrán a před naměřením spektrálních hodnot neutralizován Et_3N po dobu 3 minut. Výsledná průhledná zelená směs byla ochlazena, protřepána s vodným roztokem NH_3 , vysušena bezvodým Na_2SO_4 , odpařena do sucha a chromatografována na oxidu křemičitém (10 g, 280 až 400 mesh) eluentem CH_2Cl_2 . Produkt, kterým je sloučenina 3, byl krystalizován z CH_2Cl_2 /hexan.

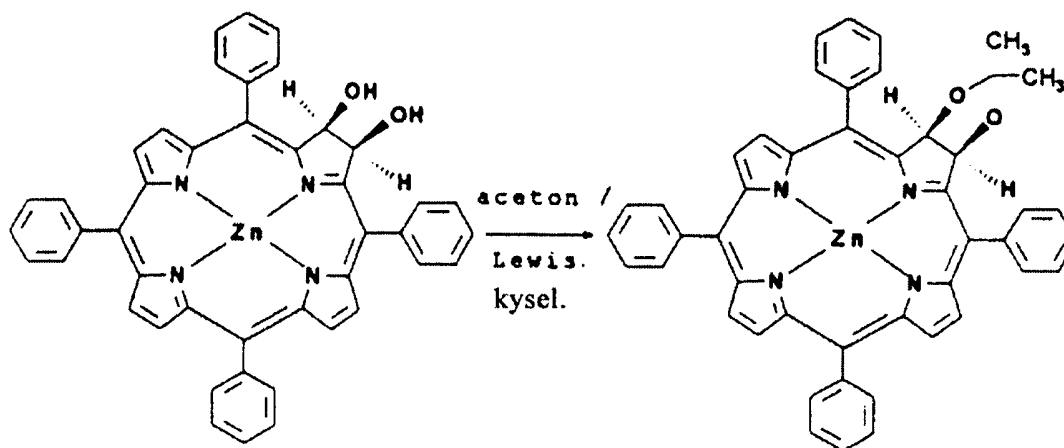
Výtěžek: 92 mg (95 %).

Alternativně byl použit jako výchozí sloučenina chlorid zinečnatý. Za dehydratačních podmínek (refluxování CHCl_3 s kapkou koncentrovaného HClO_4) získaný produkt byl demetalován, čímž byla získána sloučenina 3. Komplexní sloučenina 2, méně labilní v kyselém prostředí, jako je Ni-2 nebo s dvojmocnou Cu-2, byla dehydratována za stejných podmínek bez rušivé demetalace. Při agresivnějších podmínkách (CHCl_3 obsahující kapku koncentrované HCl při pokojové teplotě), byzn Zn-2 demetalován bez dehydratace.

Zn-3: [2-oxo-5,10,15,20-tetrafenylporfyrinato]zinek

Sloučenina 3-byla metalována Zn(II) acetátem ve směsi pyridin/ CHCl_3 , čímž se připraví sloučenina Zn-3, identická se sloučeninou, popsanou v publikaci Crossley et al. *J. Org. Chem.*, 53: 1132-37 (1988).

Příklad 7: Izopropyliden acetal:



30

20 mg [2,3-vic-dihydroxy-tetrafenylporfyrinato]zinku(II) bylo refluxováno 20 minut v 10 ml suchého acetonu se 100 mg čerstvě vysušeného ZnCl_2 . Odpařením do sucha a kolonovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2) bylo získáno 12,5 mg (60 %) [2,3-di-O-izopropyliden)-5,10,15,20-tetrafenylchlorinato]zinku (II).

35

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,61 (s, 3H, CH_3 -a), 1,37 (s, 3H, CH_3 -b), 6,46 (s, 2H pyrrolin-H), 7,55-7,76 (m, 12H, fenyl^{A,B}-(m,p)-H), 8,05 (dd, J =8,0 2,1 Hz, 4H, fenyl-o), 8,12 (skrytý m, 4H, fenyl-o), 8,16 (d, J =6,0Hz, 4H, J'' -H), 8,41 (s, 2H, J -H), 8,53 (d, J =6,0Hz), 2H, J' -H),

40

UV-Vis (CH₂Cl₂): S=418 (Soret), 520, 564, 594 (sh), 612 nm,

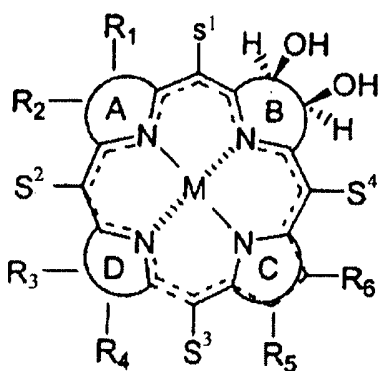
LF-MS (+FAB, 3-NHA) m/e (%): 750 (11, M⁺), 693 (23, M⁺ - 63H₆₀),

5 HR-MS (+FAB, 3-MBA) m/e vypočteno pro C₄₇H₃₄N₄O₂: 750,19732
nalezeno:.....750,19442.

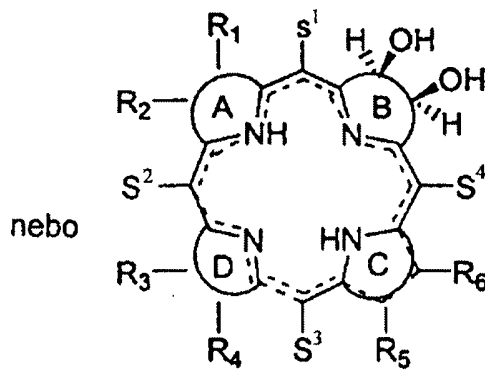
10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. β,β'-Dihydroxy-meso-substituovaná chlorinová bakteriochlorinová nebo izobakterio-
15 chlorinová sloučenina obecného vzorce I nebo II:



(I),



(II),

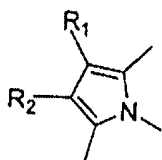
kde:

20

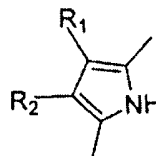
M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc,

25

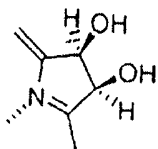
A je kruh, který má strukturu



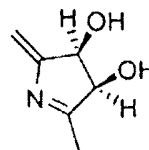
nebo



B je kruh, který má strukturu

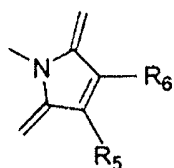


nebo

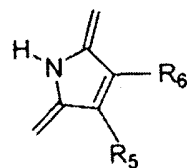


30

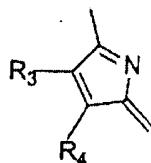
C je kruh, který má strukturu



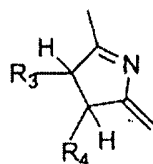
nebo



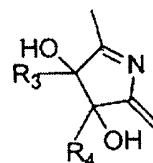
5 D je kruh, který má strukturu



nebo

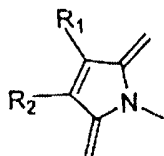


nebo

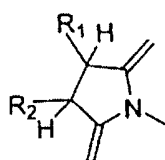


nebo, kde A je kruh, který má strukturu

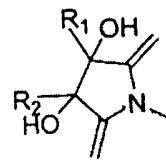
10



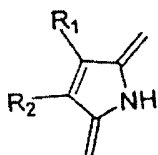
nebo



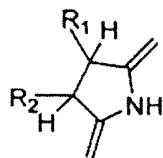
nebo



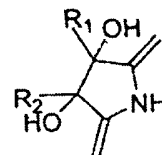
nebo



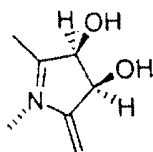
nebo



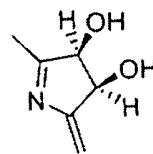
nebo



a B je kruh, který má strukturu

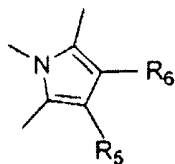


nebo

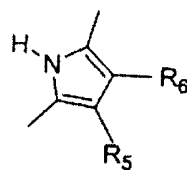


15

a C je kruh, který má strukturu

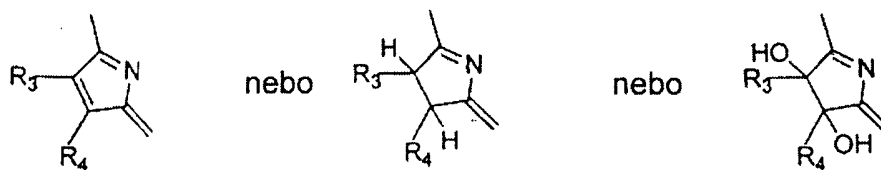


nebo



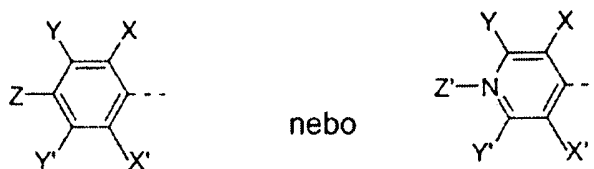
20

a D je kruh, který má strukturu



5 R_1 až R_6 jsou nezávisle vodík, nižší alkylová skupina, mající až 5 atomů uhlíku, zbytek nižší alkylkarboxylové kyseliny nebo zbytek esteru této karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, oxo, hydroxy, nitro, amino skupina, nebo skupina, která spojená s jiným kruhem, substituentem kruhu nebo meso-substituentem, tvoří spojený 5- nebo 6-členný kruh, a

10 S^1 až S^4 jsou H, nesubstituovaná C_1 – C_{12} alkylová skupina, C_1 – C_{12} alkylová skupina substituovaná halogenem, hydroxy skupinou, thiolovou, karbonylovou, amino skupinou, nitrilovou, fosfátovou nebo sulfonátovou skupinou, nesubstituovaná C_3 – C_7 cykloalkylová skupina, C_3 – C_7 cykloalkylová skupina substituovaná halogenem, hydroxy skupinou, thiolovou, karbonylovou, amino skupinou, nitrilovou, fosfátovou nebo sulfonátovou skupinou, C_5 – C_{12} aromatické kruhy nebo struktura



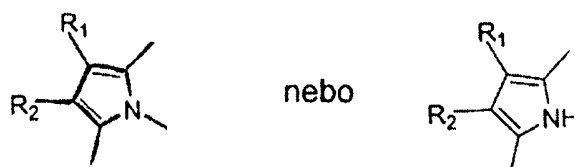
15 kde X, X', Y, Y' a Z znamenají nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkoxyskupinu, mající až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C_1 – C_{12} substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku, které mohou být stejné nebo rozdílné, s podmínkou, že alespoň jeden obecný symbol S^1 až S^4 neznámá H.

25 2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde M je Zn.

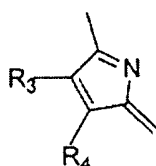
3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce II.

30 4. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I nebo II,

kde A je kruh o struktuře:



35 nebo D je kruh o struktuře



5. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I anebo II, kde R_1 až R_6 znamenají nezávisle vodík, methyl, ethyl nebo zbytek nižšího alkyl esteru, mající až 7 atomů uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I nebo II, kde S^1 až S^4 jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z fenylu, naftylu, pyridinylu a nižších N-alkyl pyridiniových solí, majících až 7 atomů uhlíku v alkylu.

7. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I nebo II, kde alespoň jeden ze substituentů S^1 až S^4 má strukturu:



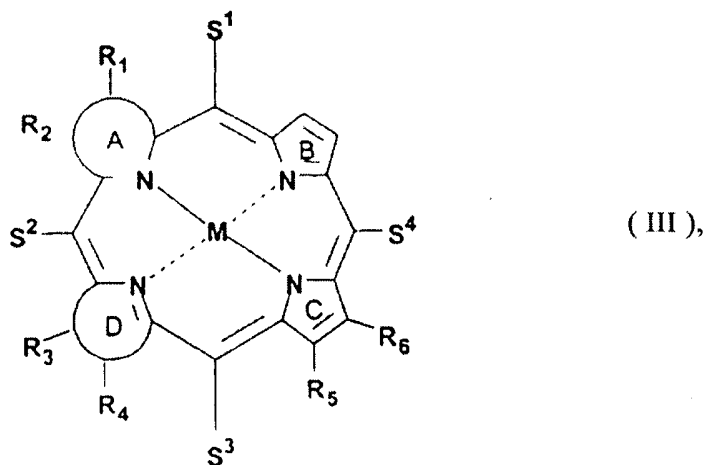
kde X, X', Y, Y' a Z znamená nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkoxy skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C_1 – C_{12} substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku.

8. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I nebo II, kde každý ze substituentů S^1 až S^4 je zvolen ze skupiny, sestávající z fenylu, pyridinylu a N-(nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku) pyridiniových solí.

9. Sloučenina podle nároku 8, obecného vzorce I nebo II, kde S^1 až S^4 jsou navzájem identické.

10. Způsob syntézy β, β' -dihydroxy-meso-substituované chlorinové, bakteriochlorinové nebo izobakteriochlorinové sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 1, kde symboly M, A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

a) osmylaci mesosubstituovaného metaloporfyrinu obecného vzorce III:



kde symboly M, A, B, C, D, R₁ až R₆ a S¹ až S⁴ mají význam uvedený v nároku 1, čímž vznikne osmiát ester alespoň v β,β'-poloze B kruhu, a

- 5 b) redukci uvedeného osmiát esteru, při které vznikne odpovídající β,β'-dihydroxy meso-substituovaný chlorin nebo bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce I.

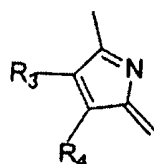
11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že M je Zn.

10 12. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že

A je kruh o struktuře

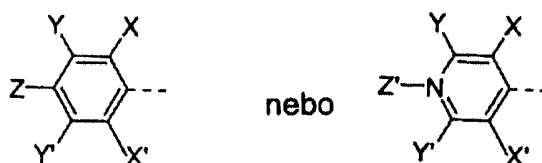


15 nebo D je kruh o struktuře



20 13. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že R₁ až R₆ jsou nezávisle vodík, methyl ethyl nebo zbytek nižšího alkyl esteru, mající až 7 atomů uhlíku.

14. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že alespoň jeden ze zbytků S¹ až S⁴ má strukturu:



25

30 kde X, X', Y, Y' a Z znamenají nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkoxykupinu, mající až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C₁-C₂ substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku.

35 15. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že uvedený osmylační stupeň a) zahrnuje působení alespoň jednoho ekvivalentu OsO₄ na meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce III za přítomnosti zásady.

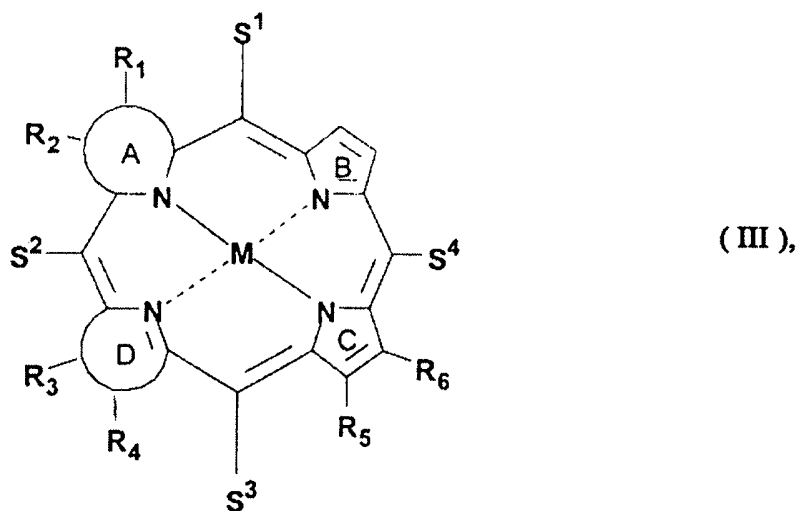
40 16. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že v uvedeném osmylačním stupni a) se nechá reagovat meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce III s OsO₄ po dobu od 10 hodin do 5 dnů.

17. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že uvedený osmylační stupeň a) se provádí při teplotě místnosti a ve tmě.

18. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že při uvedeném redukčním stupni b) se na osmiát působí redukčním činidlem, vybraným ze skupiny, zahrnující H_2SO_3 a H_2S .

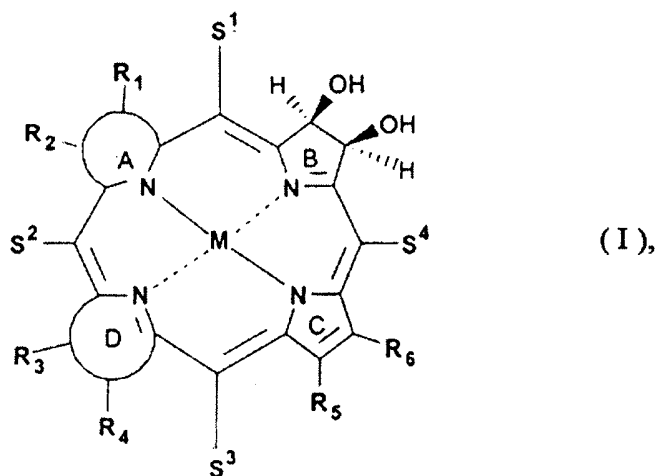
19. Způsob syntézy demetalovaného β, β' -dihydroxy-meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce II podle nároku 1, kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje:

a) osmylaci meso-substituovaného metaloporfyrinu obecného vzorce III,



15 kde M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc, kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1, při které vznikne osmiát alespoň β, β' -poloze B kruhu,

20 b) redukcí osmiát esteru, při které se osmiát ester převede na odpovídající β, β' -dihydroxy meso-substituovaný chlorin nebo bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce I,

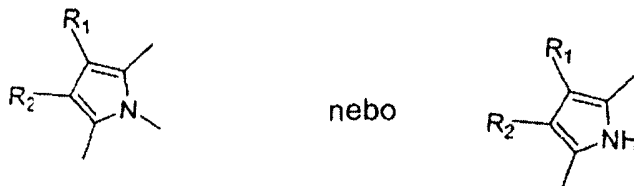


kde symboly M, A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1 a

c) demetalaci β, β' -dihydroxy meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce I z redukčního stupně, při které vznikne demetalovaný β, β' -dihydroxy meso-substituovaný chlorin, bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce II.

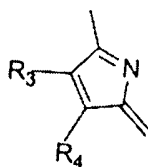
20. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že M je Zn.

21. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že symbol A je kruh o struktuře



10

a D je kruh o struktuře



22. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_1 až R_6 znamenají nezávisle vodík, methyl, ethyl nebo zbytek nižšího alkyl esteru, mající až 7 atomů uhlíku.

23. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že alespoň jeden ze zbytků S^1 až S^4 má strukturu:

20



kde X, X', Y, Y' a Z znamenají nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkokyskupinu, mající až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C_1 - C_{12} substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku.

30

24. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený osmylační stupeň a) zahrnuje působení alespoň jednoho ekvivalentu OsO_4 na meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce III za přítomnosti zásady.

35

25. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v uvedeném osmylačním stupni se nechá reagovat meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce III s OsO_4 po dobu od 10 hodin do 5 dnů.

40

26. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený osmylační stupeň a) se provádí při teplotě místnosti a ve tmě.

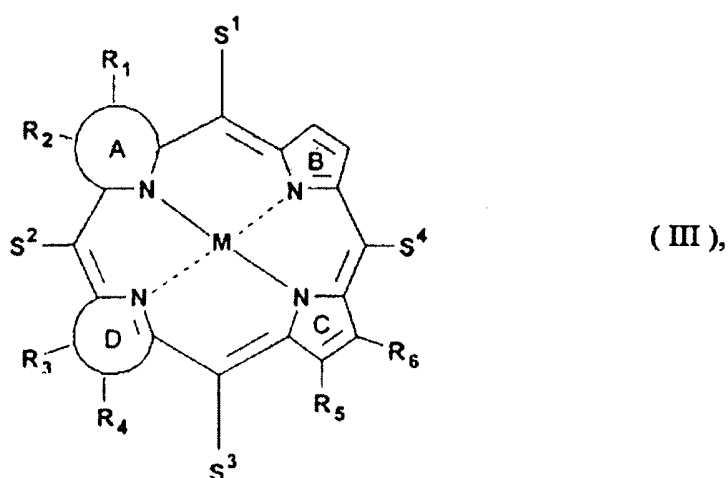
27. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že při uvedeném redukčním stupni b) se na osmiát působí redukčním činidlem, vybraným ze skupiny, zahrnující H_2SO_3 a H_2S .

5 28. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že při uvedeném demetalačním stupni c) se na meso-substituovaný metaloporfyrin vzorce (I) působí demetalačním činidlem, zvoleným ze skupiny, zahrnující CH_3COOH , CF_3COOH , HCl , H_2S , 1,3-propandithiol a jejich směs.

10 29. Způsob syntézy β, β' -dihydroxy- meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce II podle nároku 1, kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

a) osmilaci meso-substituovaného metaloporfyrinu obecného vzorce III

15



kde M je kov vybraný ze skupiny, která sestává z Ni(II), Cu(II), Zn, Sn, Ge, Si, Ga, Al, Mn(III), Gd(III), In a Tc, kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1,

20

při které vznikne osmiát ester alespoň v β, β' -poloze B kruhu,

b) demetalaci metalovaného osmiát esteru, při které vznikne odpovídající β, β' -dihydroxy meso-substituovaný chlorin, bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin osmiát ester, a

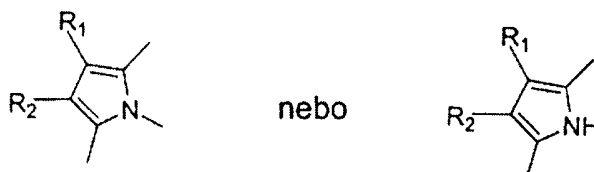
25

c) redukci demetalovaného osmiát esteru, při které se osmiát ester převede na odpovídající β, β' -dihydroxy meso-substituovaný chlorin, bakteriochlorin nebo izobakteriochlorin obecného vzorce II.

30

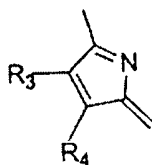
30. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že M je Zn.

31. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že symbol A je kruh o struktuře



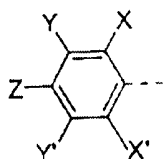
35

nebo D je kruh o struktuře

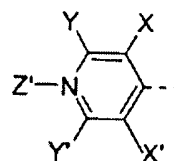


32. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_1 až R_6 znamenají nezávisle vodík, methyl, ethyl nebo zbytek nižšího alkyl esteru, mající až 7 atomů uhlíku.

33. Způsob podle nárok 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že alespoň jeden ze zbytků S^1 až S^4 má strukturu:



nebo



kde X, X', Y, Y' a Z znamenají nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkokyskupinu, mající až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C_1 – C_{12} substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku.

34. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený osmylační stupeň a) zahrnuje působení alespoň jednoho ekvivalentu na OsO_4 meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce III za přítomnosti zásady.

35. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v uvedeném osmylačním stupni a) se nechá reagovat meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce III s OsO_4 po dobu od 10 hodin do 5 dnů.

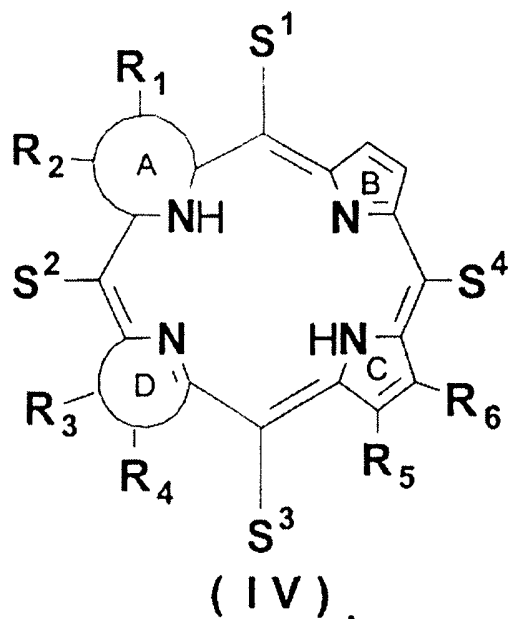
36. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený osmylační stupeň a) se provádí při teplotě místnosti a ve tmě.

37. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že při uvedeném redukčním stupni c) se na osmiát působí redukčním činidlem, vybraným ze skupiny, zahrnující H_2SO_3 a H_2S .

38. Způsob podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že při uvedeném denetalačním stupni b) se na meso-substituovaný metaloporfyrin vzorce (I) působí demetalačním činidlem, zvoleným ze skupiny, zahrnující CH_3COOH , CF_3COOH , H_2SO_4 , HCl , H_2S , 1,3-propandithiol a jejich směs.

39. Způsob syntézy β,β' -dihydroxy-meso-substituovaného chlorinu, bakteriochlorinu nebo izobakteriochlorinu obecného vzorce II podle nároku 1, kde symboly A, B, C, D, S^1 až S^4 , R_1 až R_6 mají význam uvedený v nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

a) osmylaci meso-substituované porfyrinogenní sloučeniny obecného vzorce IV

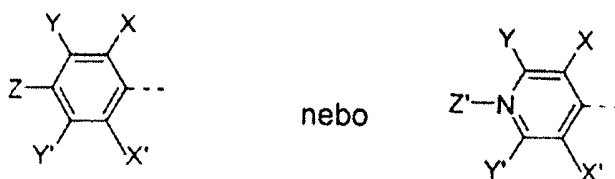


5 kde symboly A, B, C, D, S¹ až S⁴, R₁ až R₆ mají význam uvedený v nároku 1, při které vznikne osmiát ester alespoň v β,β'-poloze B kruhu, a

10 b) redukci získaného osmiát esteru, při které se osmiát ester převede na odpovídající β,β'-dihydroxy meso-substituovanou chlorinovou, bakteriochlorinovou nebo izobakterichlorinovou sloučeninu vzorce II.

40. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R₁ až R₆ znamenají nezávisle vodík, methyl, ethyl nebo zbytek nižšího alkyl esteru, mající až 7 atomů uhlíku.

15 41. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že alespoň jeden ze zbytků S¹ až S⁴ má strukturu:



20 kde X, X', Y, Y' a Z znamenají nezávisle halogen, nižší alkylovou skupinu, mající až 7 atomů uhlíku, nižší alkoxykupinu, mající až 7 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, zbytek karboxylové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru karboxylové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny nebo její soli, mající až 7 atomů uhlíku, zbytek esteru sulfonové kyseliny, mající až 7 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo C₁-C₁₂ substituovanou aminoskupinu, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a substituent Z' je vodík nebo nižší alkyl, mající až 7 atomů uhlíku.

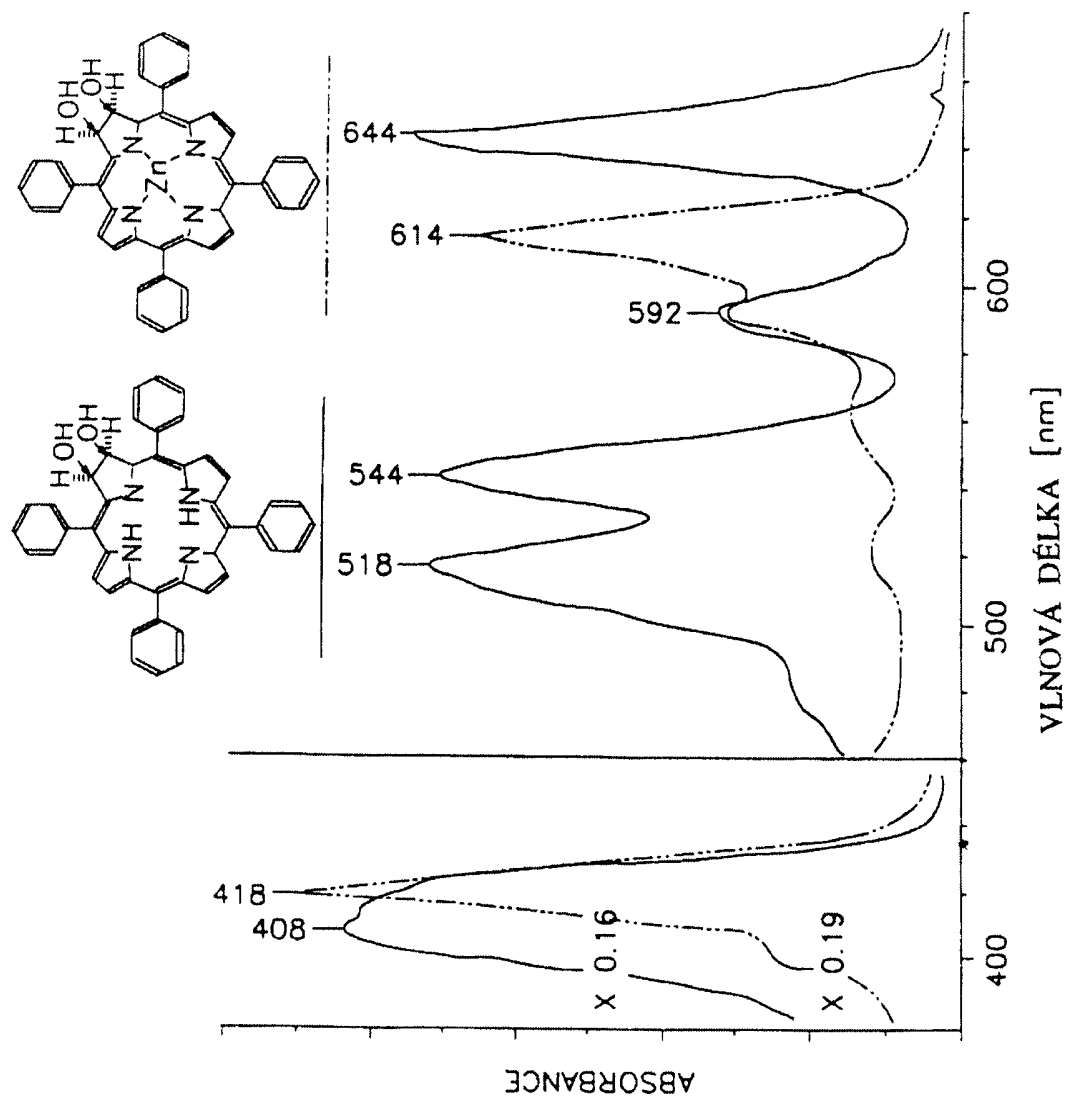
30 42. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený osmylační stupeň a) zahrnuje působení alespoň jednoho ekvivalentu OsO₄ na meso-substituovaný metaloporfyrin obecného vzorce IV za přítomnosti zásady.

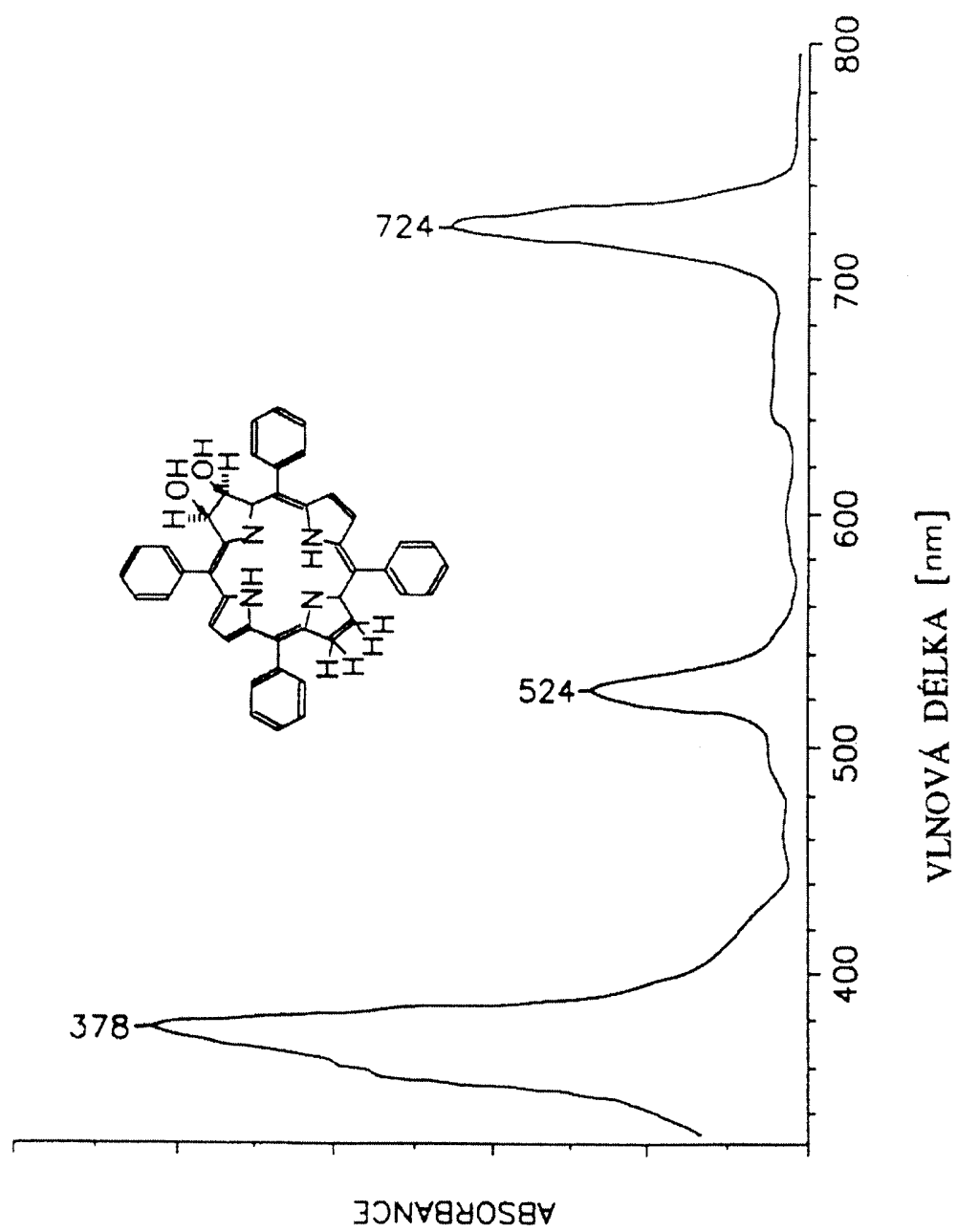
43. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že v uvedeném osmylačním stupni a) se nechá reagovat meso–substituovaná porfyrinogenní sloučenina obecného vzorce IV s OsO_4 po dobu od 10 hodin do 5 dnů.
- 5
44. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený osmylační stupeň a) se provádí při teplotě místnosti a ve tmě.
- 10
45. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že při uvedeném redukčním stupni se na osmiát působí redukčním činidlem, vybraným ze skupiny, zahrnující H_2SO_3 a H_2S .

15

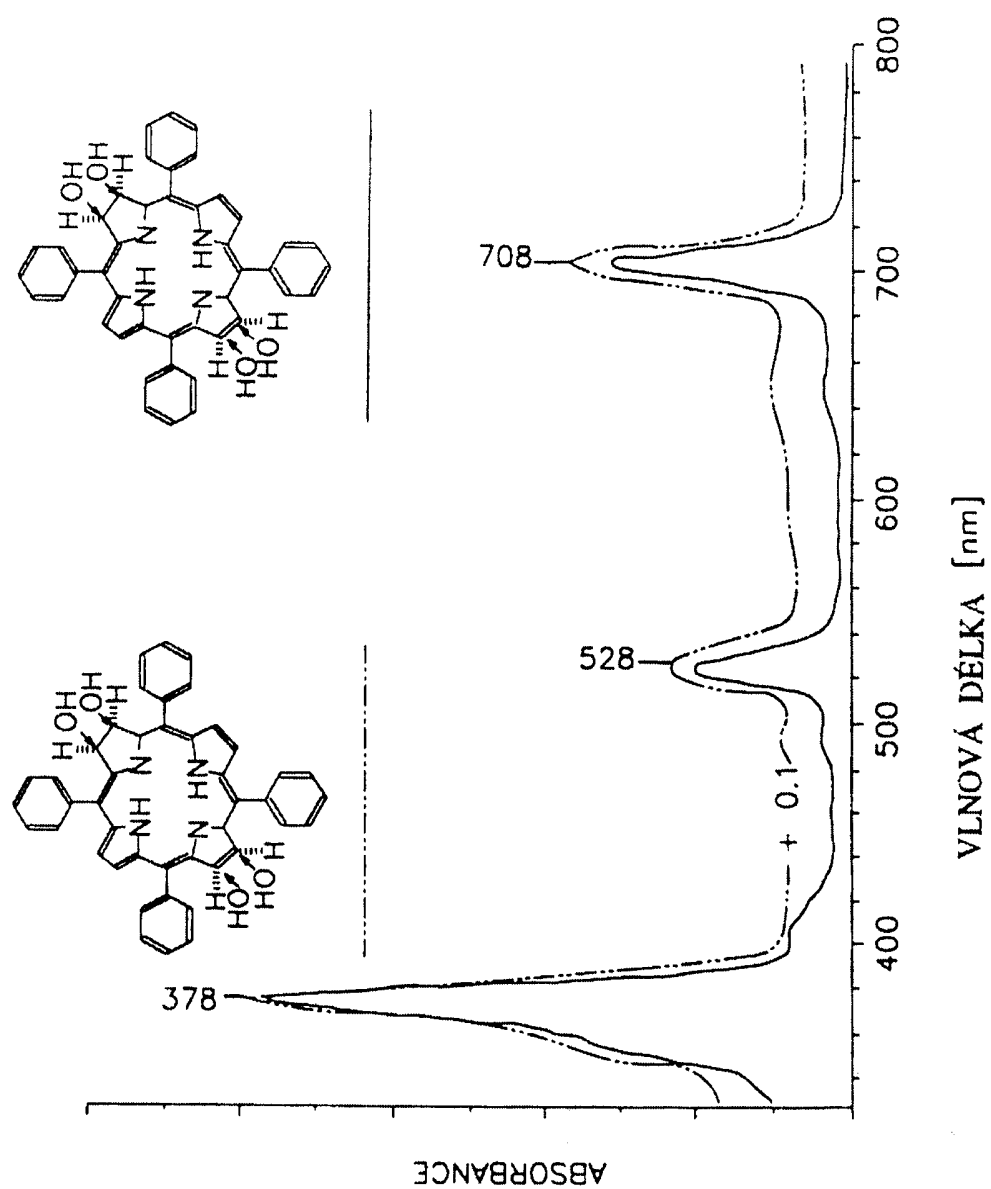
5 výkresů

Obr. I

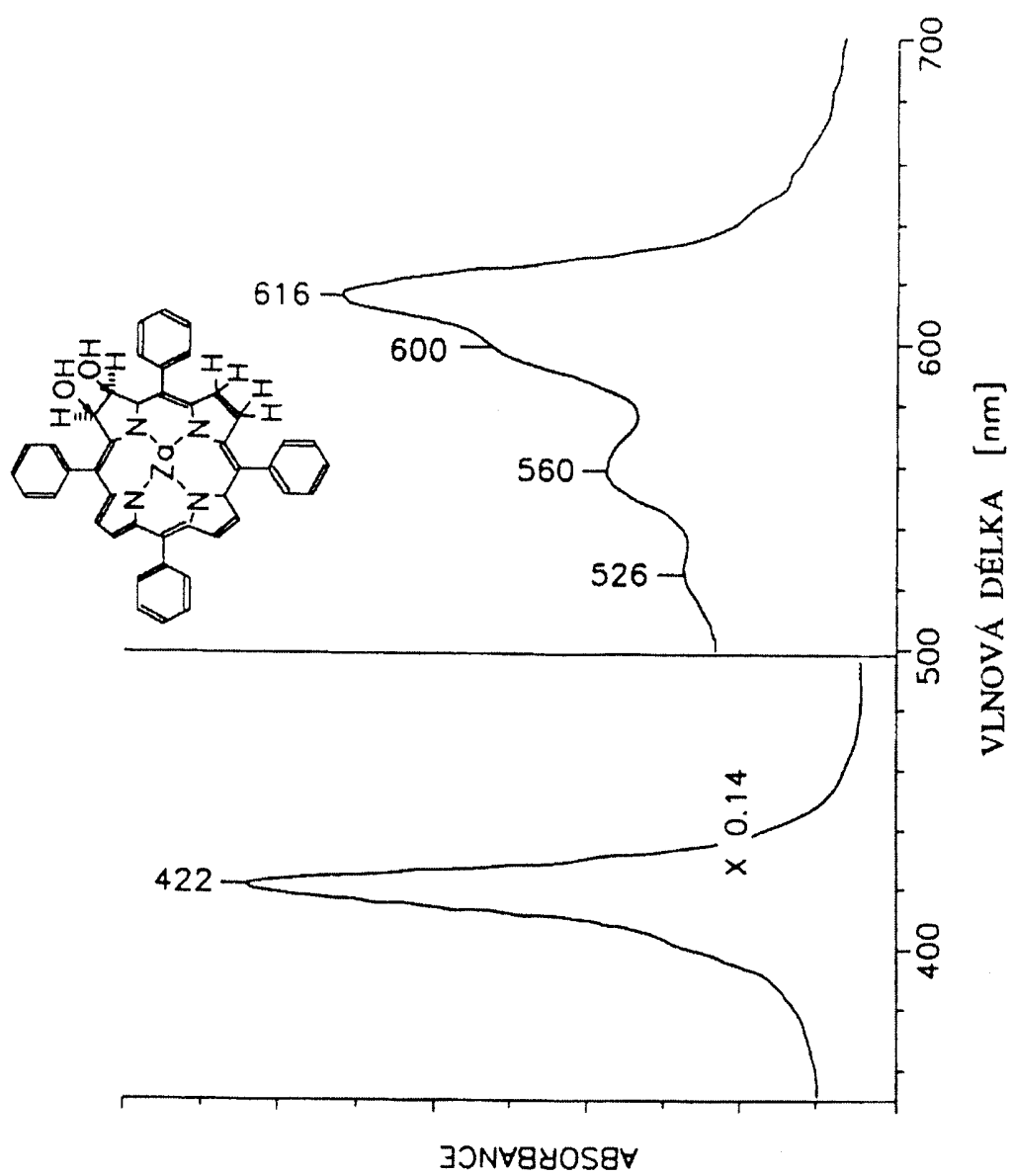




Obr. II

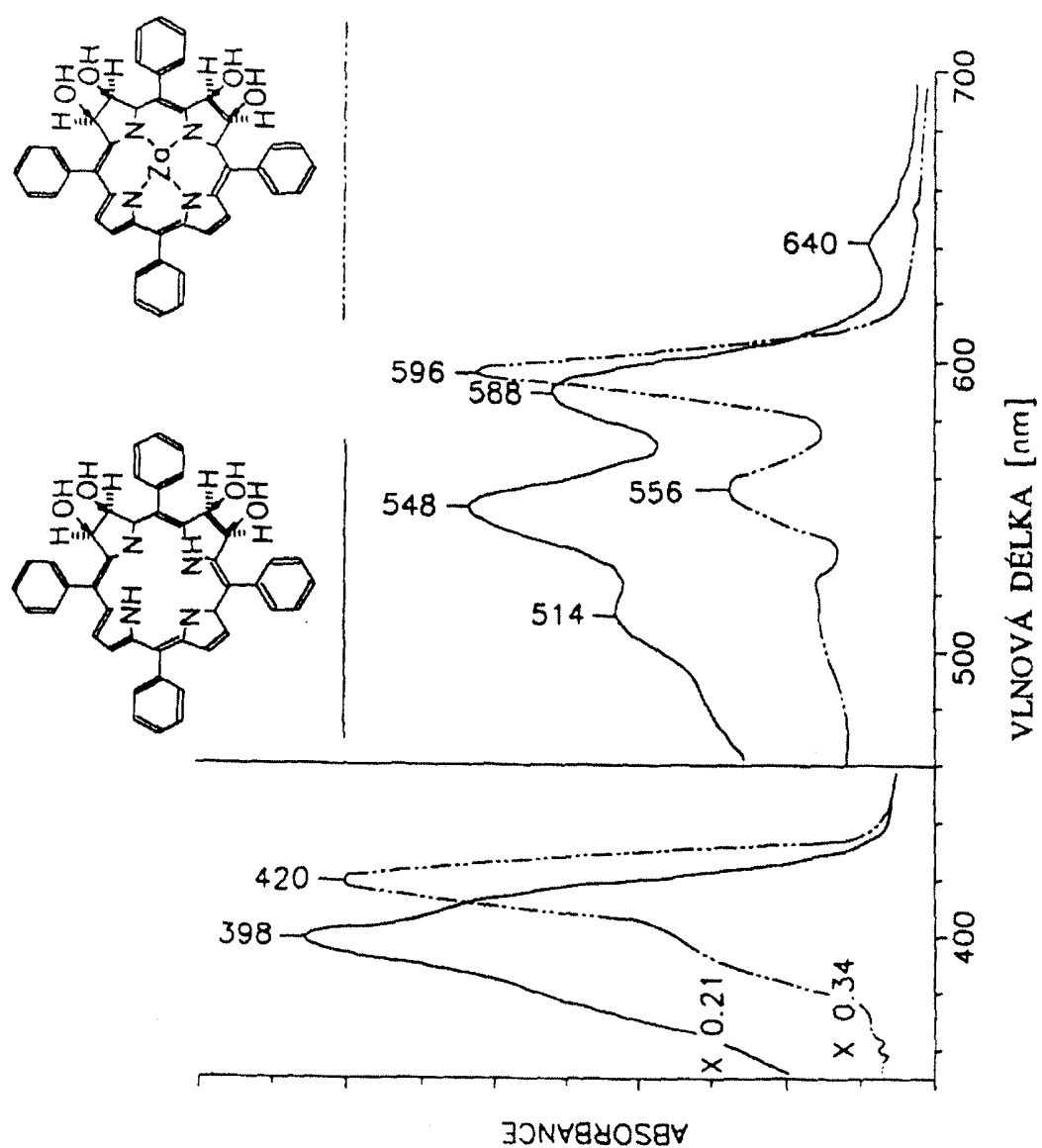


Obr. III



Obr. IV

Obr. V



Konec dokumentu