



(10) 授权公告号 CN 112236432 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 25

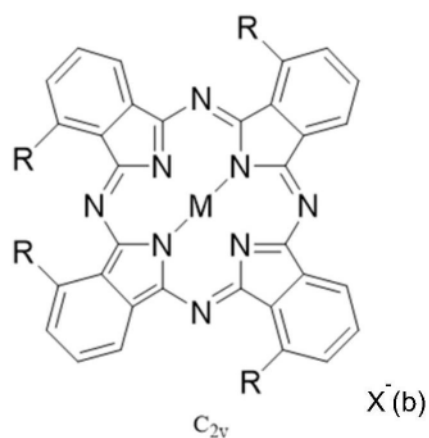
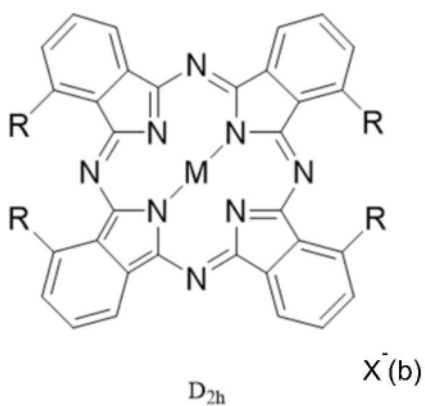
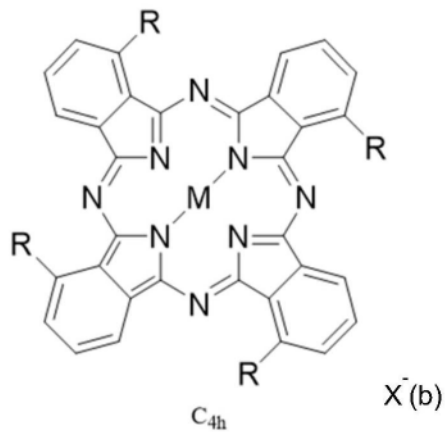
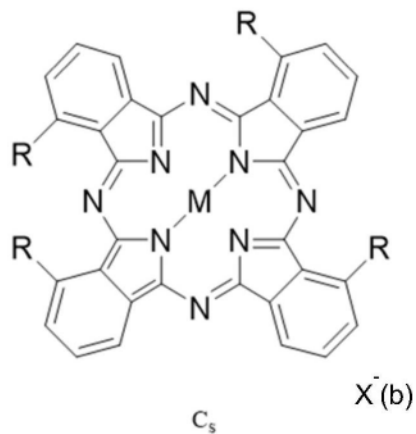
(21) 申请号 201980024746.7
(22) 申请日 2019.04.09
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112236432 A
(43) 申请公布日 2021.01.15
(30) 优先权数据
 18166408.7 2018.04.09 EP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.10.09
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2019/058986 2019.04.09
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/197419 EN 2019.10.17
(73) 专利权人 BMG公司
 地址 英国剑桥郡
(72) 发明人 P·怀特
(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
 专利代理师 颜芳
(51) Int.Cl.
 C07D 487/22 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)
A01N 59/06 (2006.01)
A01N 59/16 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
A41D 19/015 (2006.01)
A41D 31/30 (2019.01)
A61B 42/10 (2016.01)
A61L 31/16 (2006.01)
C11D 3/48 (2006.01)
(56) 对比文件
 EP 0906758 A1, 1999.04.07
 WO 2017148957 A1, 2017.09.08
 US 5965598 A, 1999.10.12
 Mahmut Durmus et al..The synthesis,
 fluorescence behaviour and singlet oxygen
 studies of new water-soluble cationic
 gallium(III) phthalocyanines.《Inorganic
 Chemistry Communications》.2006,第10卷
 刘宏等.芳氧基取代酞菁锌的合成及光物理
 化学性质.《无机化学学报》.2013,第29卷(第3
 期),第487页图1,第487页左栏,第491页右栏.
 审查员 祝智慧
 权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称
 抗微生物和抗癌阳离子型酞菁化合物
(57) 摘要

 用于生成单线态氧的取代酞菁,其中一个或多个取代基带有带阳离子电荷的N-烷基化吡啶。

1. 化合物群组,其包含根据以下式 C_s 、 C_{4h} 、 D_{2h} 和 C_{2v} 中的一种或多种的化合物:

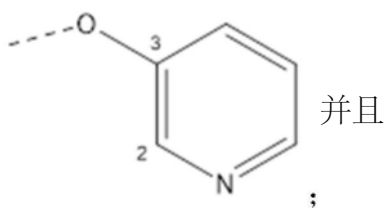


其中在式 C_s 、 C_{4h} 、 D_{2h} 和 C_{2v} 中的每一个中:

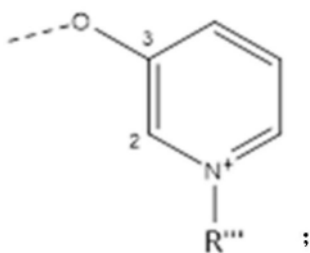
R选自R'或R'',

其中:

R' 是3-氧连接的吡啶基,即:



R'' 是3-氧连接的N-烷基化吡啶鎓,即:



M选自铝或锌,

各式中有平均(a)个R'基团和(b)个R''基团,其中:,

- $a+b=4$;
 $b=1$ 至 3.9 ;
 $X=Cl^-、Br^-、I^-、$ 甲磺酸根、乙磺酸根、甲酸根、乙酸根或其他无机或有机反离子或其混合物;并且
其中 R'' 是任选地分支的C1-C8烷基。
2. 根据权利要求1所述的化合物群组,其中 b 为2至3。
 3. 根据权利要求1或2所述的化合物群组,其中 b 为2.5至3。
 4. 根据权利要求1或2所述的化合物群组,其中所述化合物吸收600至800nm的波长的电磁辐射。
 5. 抗微生物表面,其包含根据权利要求1-4中任一项所述的化合物群组。
 6. 根据权利要求5所述的抗微生物表面,其中所述化合物被包含在所述表面所包含的聚合物、金属或纺织品中。
 7. 根据权利要求6所述的表面,其中所述表面是弹性体或腈乳胶表面。
 8. 腈手套,其包含根据权利要求1-4中任一项所述的化合物群组。
 9. 制造根据权利要求8所述的腈手套的方法,其中所述方法包括将所述化合物群组溶解在水性凝结剂中,然后浸入腈分散液中。
 10. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物在制备用于治疗人体或动物体的药物中的用途。
 11. 根据权利要求10所述的用途,所述用途是在制备用于治疗皮肤或皮下癌症的药物中的用途。
 12. 用于去除表面上的污渍的方法,其中所述方法包括使受污表面与根据权利要求1至4中任一项所述的化合物群组的水性组合物接触,和在所述接触步骤期间或之后使所述表面暴露于光。
 13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述表面是织物、水泥、石材、砖或玻璃中的任一种的表面。
 14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述光是阳光。

抗微生物和抗癌阳离子型酞菁化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及抗微生物化合物、包含该化合物的抗微生物表面、包含该化合物的医用手套以及该化合物的医疗和非医疗用途。

背景技术

[0002] 已知单线态氧发生器会破坏微生物。单线态氧比基态三线态氧具有更大的能量。氧的单线态和三线态的区别在于单线态具有反平行自旋的两个电子,而三线态具有平行自旋的一对解耦电子。单线态氧区别于三线态氧还因为其寿命为几微秒到几百微秒的高反应性物种。在其生命期间,单线态氧具有在失活之前发生反应的潜力,因此具有多种应用,包括抗微生物应用,如医用手套。

[0003] 医用手套是在医疗检查和程序中使用的有助于防止感染传播的一次性手套。其在检查开始时被医务人员穿戴,在程序结束时被丢弃并销毁。其通过在医疗实践人员和患者之间建立防止感染性微生物在两方之间转移的物理屏障而起作用。手套本身不是无菌的,并且总是存在手套可能撕裂以使微生物在患者和实践人员之间转移的危险。

[0004] US2011/0145975描述了如何用抗菌剂涂覆手套。为了使手套的外部被涂覆,其必须在“离线工艺”中进行涂覆——通过完成手套的准备工作,将其从手套模型(glove former)上剥离,然后将其放入配有喷雾器的滚筒式干燥机中,该喷雾器用抗菌剂涂覆手套,然后进行聚合物涂覆。需要聚合物涂覆是因为抗菌剂是粘性的,因此需要对手套涂一些物料以使其可用。缺点是抗菌剂具有致癌性,并且由于其在使用时会从手套浸出而不待在手套上。其还为制造过程添加了单独的工艺。

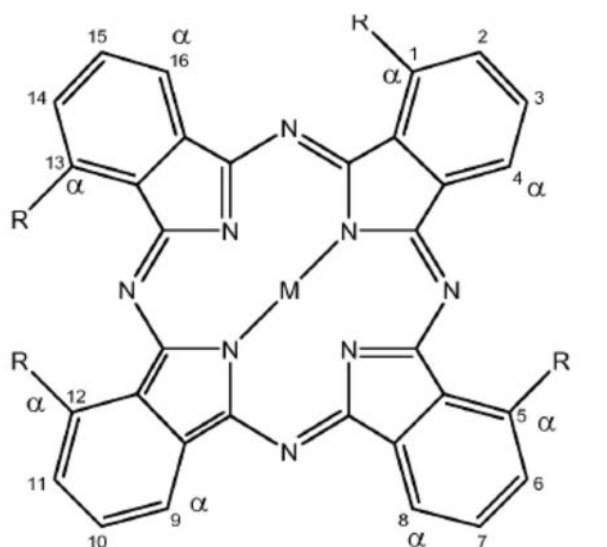
[0005] 无论何种制造方法,常用的单线态氧发生器仍可呈现溶解、集聚、单线态氧生成效率、总体抗微生物活性和稳定性总体差强人意的的问题。

[0006] 因此,需要克服这些问题并优化合成简易性、产品保质期、有效和高效抗微生物活性以及使用者安全性。

发明内容

[0007] 本发明提供了根据式1的化合物:

[0008]

X⁻(b)

式1

[0009] R=R' (a) 或R'' (b)

[0010] R' 3-氧连接的吡啶基

[0011] R'' 3-氧连接的N-烷基化吡啶鎓

[0012] 其中:

[0013] M选自铝或锌,

[0014] R'' 通过氧原子连接至吡啶基,其中至少一个吡啶基带有阳离子电荷,其余外围碳原子为未取代的有机自由基,

[0015] a+b=4,

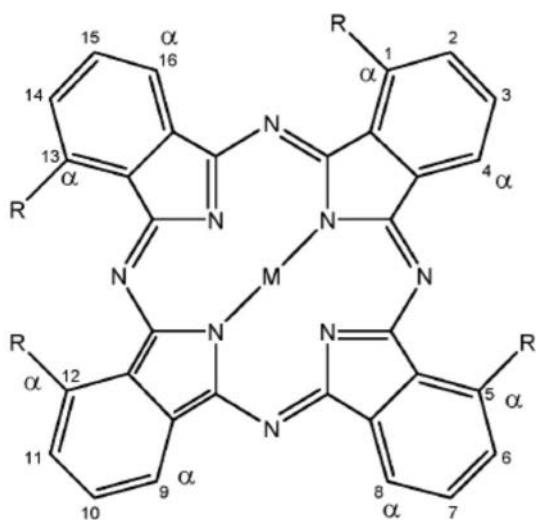
[0016] b=1-4,优选1-3.9,

[0017] X=Cl⁻、Br⁻、I⁻、甲磺酸根、乙磺酸根、甲酸根、乙酸根或其他无机或有机反离子或其混合物;

[0018] 其中吡啶氮上的烷基化是任选地分支的C1-C8烷基。

[0019] 根据本发明的优选化合物是:

[0020]



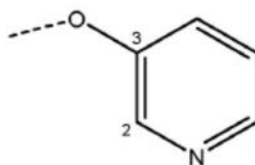
式4

X⁻(b)

R'(a)或R''(b)

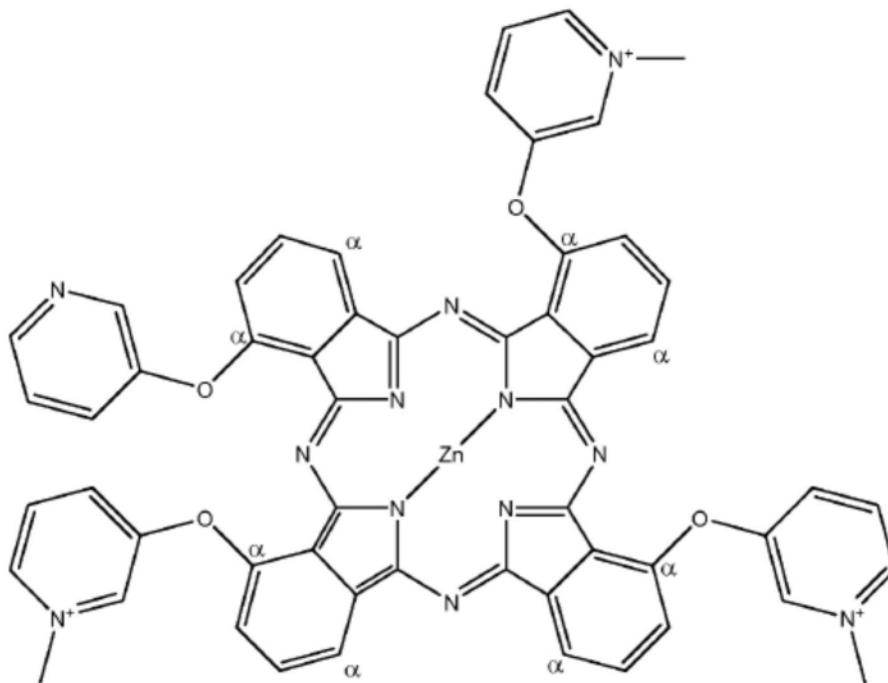
R' 3-氧连接的吡啶基

R'' 3-氧连接的N-烷基化吡啶鎓



[0021] 并且,具体地:

[0022]

X⁻(2-4)

式5

[0023] 本发明还提供了包含所述化合物的抗微生物表面或腈手套。

[0024] 本发明还提供了用于治疗性治疗方法(如皮肤和皮下癌症中)的化合物。

[0025] 本发明进一步提供了去除污渍的方法,其中该方法包括使受污表面与化合物的水性组合物接触。

[0026] 本发明的化合物不仅具有有效用于医疗检查手套的抗微生物活性,而且还具有多种其他应用,如表面消毒灭菌、清洁和人体健康。

具体实施方式

[0027] 本发明提供了可用于生成单线态氧的新型多取代酞菁化合物。酞菁核可以是铝或锌。如果使用铝,则铝可以进一步被烷基、芳基、烷氧基、羟基或卤素取代。

[0028] 选择铝和锌是因为其比其他金属(如铜或镍)更有效生成单线态氧,并且其相当小,因此可以容易地通过在空气中进行反应以高收率插入酞菁,与其他金属(如使用 SiCl_4)相反,并且容易批量获得。中心金属原子还影响酞菁的最大吸收的位置,并且在化合物中优选锌和铝,因为其吸收在光谱的可见区域内,特别是600-700nm之间。本文所述的锌化合物是特别优选的。

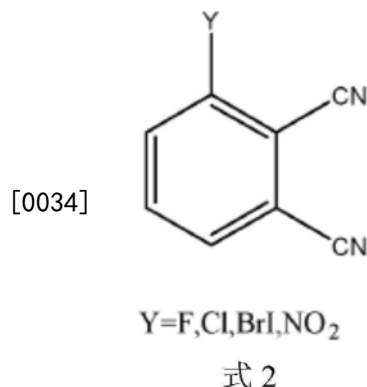
[0029] 对于本发明的酞菁,经由氧连接至酞菁核的各有机侧自由基独立地选自N-烷基化吡啶鎓,使得任何一个酞菁核可以带有两个或更多个不同的有机自由基。N-烷基化吡啶的实例是3-羟基-1-甲基吡啶-1-鎓、3-羟基-1-乙基吡啶-1-鎓、3-羟基-1-丙基吡啶-1-鎓。

[0030] 此外,用于本发明的酞菁在 α 位置具有酞菁核的取代基,与酞菁核相邻。该 α 取代减少了酞菁的集聚。已知集聚降低了单线态氧生成效率,因此这种结构防止集聚并提高单线态氧生成效率,从而提高抗微生物和其他活性。另外,在广泛研究之后,本发明人已经认识到本文所述的分子具有其他期望的性质。其比市售类似物如Tinolux BBS和Tinolux BMC更加热稳定和对于自由基降解更加稳定。

[0031] 在优选的一组化合物中,阳离子取代基(b)的总数为2至3.9,更优选2.5至3.5。本文所述的化合物可具有至少+1并且上至+3.9的电荷,优选+2至+3.9,最优选+2.5至+3.5。适于N-烷基化吡啶的反离子包括但不限于碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根、乙酸根和六氟磷酸根。

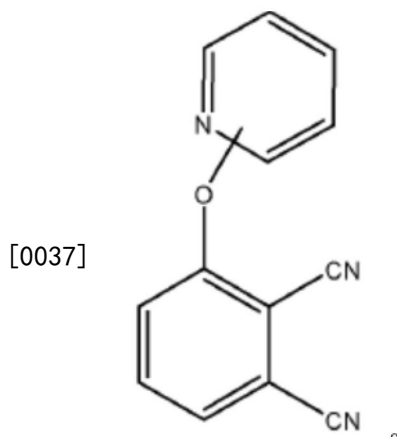
[0032] 式1的酞菁可以通过使(1)与(2)反应制备:

[0033] (1) 式2的取代1,2-二氰基苯:



[0035] 其中Z选自氯、溴和碘或硝基,并且相对于其中一个CN基团在3位(α)上,

[0036] (2) 化合物吡啶-OH, 基团Z通过其被吡啶-O基团取代以形成式(3)的化合物:



式 3

[0038] 其然后可以接着是式3的一种或多种1,2-二氰基苯化合物或式3的一种或多种化合物和1,2-二氰基苯的组合与合适的金属或金属盐任选在惰性液体中在升高的温度下反应以形成式1的酞菁。

[0039] 这种反应在GB 1489394、GB 2200650和DE 2455675中被充分描述。

[0040] 在制造过程中,最后进行吡啶基团的烷基化。如果该过程没有进行到完成,一些吡啶基取代基可以保持未烷基化和不带电荷。该过程可以通过温度和化学计量改动,以得到较高或较低程度的最终烷基化。

[0041] 本发明还提供了通过在本发明的取代酞菁化合物的氧的存在下通过进行辐射而生成单线态氧的方法,其中酞菁核的第1或4、5或8、9或12、13或16(α)位的外围碳原子中的至少一个(例如式1所示)是阳离子的。合适的电磁辐射源包括阳光、钨丝灯、荧光灯、LED灯和在600至800nm区域内发射的激光。

[0042] 本发明的优选酞菁是那些当暴露于电磁光谱的600至800nm区域,特别是630至770nm区域的辐射时促进单线态氧生成的酞菁。

[0043] 单线态氧的反应性可用于广泛的应用中,包括光漂白、光除臭、光动力疗法(PDT)、细菌、病毒、酵母和其他微生物的光动力灭活、一定材料表面范围内可见污渍的处理,表面包括织物、水泥、石材、砖、玻璃等,杀生物、塑料降解、纸张和纸浆漂白、环境清洁、对纤维的抗微生物行为、掺入各种产品(例如在织物中用作除臭剂),掺入漆料或薄膜处理以破坏微生物或污染物、掺入水泥产品、玻璃产品和漆料以赋予自清洁性质、泳池灭菌、和作为防止纸张泛黄/变色的表面处理。对于光漂白和光除臭应用,可以将本发明的酞菁化合物掺入用于广泛清洁应用的洗涤剂制剂中。

[0044] 本发明的化合物还可以用于产生抗微生物聚合物,特别是弹性体,特别是通过在模型上凝结天然或合成乳胶。制备抗微生物手套的方法可以包括将化合物溶解在水性凝结剂中,然后浸入腈分散液中。

[0045] 手套通过将手样塑形的手套模型浸入液体乳胶和混合化学剂的池中而制成。乳胶可以包含用于固化橡胶的硫化剂,并且产生干燥的橡胶膜。首先对模型预先涂覆凝结剂,以使乳胶胶凝和便于之后从模型移除手套。然后将预先涂覆的模型浸入化学剂池中以制成手套。在仍处于模型上时,乳胶手套也可以进行一次或多次冲洗,以滤出蛋白质和残留的化学

剂。将湿凝胶在加热的烘箱中干燥并固化,然后将乳胶手套在模型上固化,然后再将其从模具反向剥离,包装和/或灭菌。

[0046] 在本发明的制造方法中,单线态氧生成化合物被设计以溶解在上述方法的水性凝结相中。凝结剂可包含10至20%的硝酸钙以使乳胶凝结。一般的染料在此过程中有几个缺点,例如,其通常在钙²⁺离子的强溶液中缺乏溶解性。本发明的上述染料化合物,例如式1、4和5中所述,具有多个特征使其能够在这种环境下操作。其由于多个阳离子电荷而可溶于钙盐。另外,多种乳胶,尤其是腈乳胶,通过阴离子羧基而稳定化。本发明的染料化合物可以交联到阴离子腈聚合物中,与其非常牢固地键合,使其不可浸出。另外,乳胶在高温下通过自由基固化而被固化,并且多种已知的酞菁染料,如Tinolux BBS和Tinolux BMC,在这些条件下会通过自由基反应而降解。本发明的染料化合物比Tinolux分子更加热稳定并且在自由基条件下更加稳定,因此不会因手套形成过程而被降解。

[0047] 式1的染料也可以简单地被溶解在手套形成过程的凝结剂水溶液中,通过该凝结剂水溶液其在浸渍时被转移到模型的表面——转移到弹性体,与之不可逆地结合,并在固化和干燥后形成光活化的抗微生物表面。

[0048] 本发明的医用手套可以由天然或优选地腈橡胶乳胶制成。

[0049] 本发明的化合物还可以用于人体或动物体的治疗性处理,具体地通过光动力疗法治疗皮肤、皮下癌症、微生物感染或其他疾病。在这种治疗中,可以将本发明的化合物引入患病组织中,然后用600至800nm,优选650至770nm区域中电磁辐射进行辐射,以生成单线态氧,其破坏患病细胞。如上所述,本发明的酞菁化合物可以在电磁辐射(具体地,600至770nm区域中)的影响下促进单线态氧的形成,并且能够促进局部化区域中单线态氧的形成。

[0050] 激光激发后三线态氧产率和单线态氧发射产率的测量允许计算单线态氧生成效率($S\Delta$)。这些测量的实验细节被更充分描述于Gorman et al, Journal of the American Chemical Society[1987], 109, 3091; Gorman et al, Journal of the American Chemical Society[1989], 111, 1876; 和Gorman et al, Photochemistry and Photobiology[1987] 45 (2), 215。

[0051] 在这些材料的合成中,获得了异构体结构的混合物,甚至来自单一酞腈(邻苯二甲腈, phthalonitrile)。点组对称性为C_{4h}、D_{2h}、C_{2v}和C_s (J. Mater. Chem. C, 2015, 3, 10705-10714)。

[0052] 下面显示的那些一般按1:1:2:4的比例产生。这些结构全部并入本文。

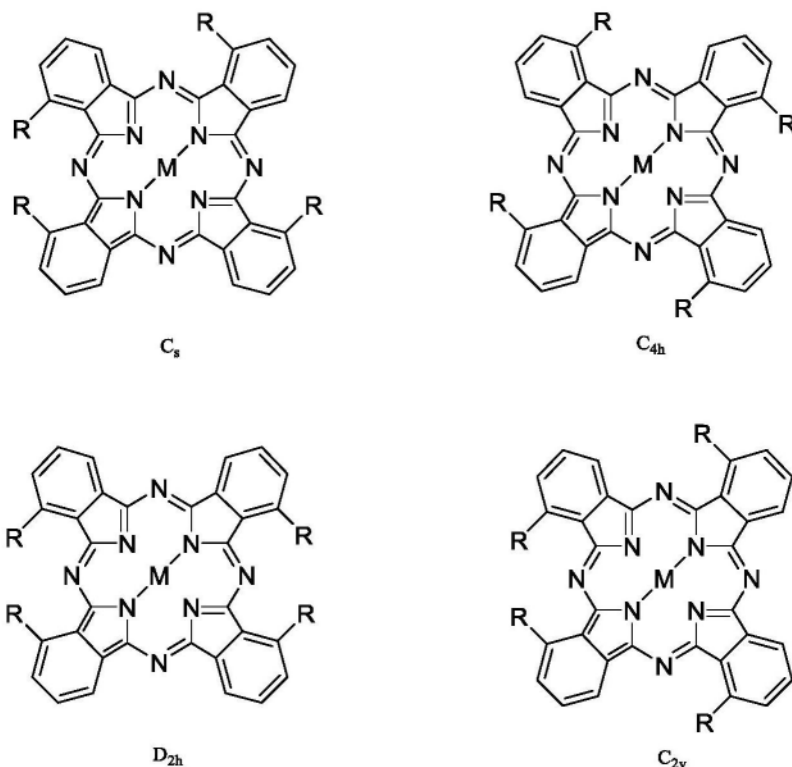


图 2

[0054] 现在将通过参考以下实施例说明本发明,但本发明不以任何方式受限于以下实施例。

[0055] 实施例

[0056] 实施例1-酞菁四吡啶鎇锌的制备

[0057] (i) 3-(吡啶-3基氧)酞腈的制备

[0058] 在10份DMF中,将3-硝基酞腈(3-硝基邻苯二甲腈,3-nitrophthalonitrile) (1.82份) 与3-羟基吡啶和碳酸钾(2.9份)一起搅拌,加热至90°C1小时。将混合物倒入水中,并滤出绿色固体。

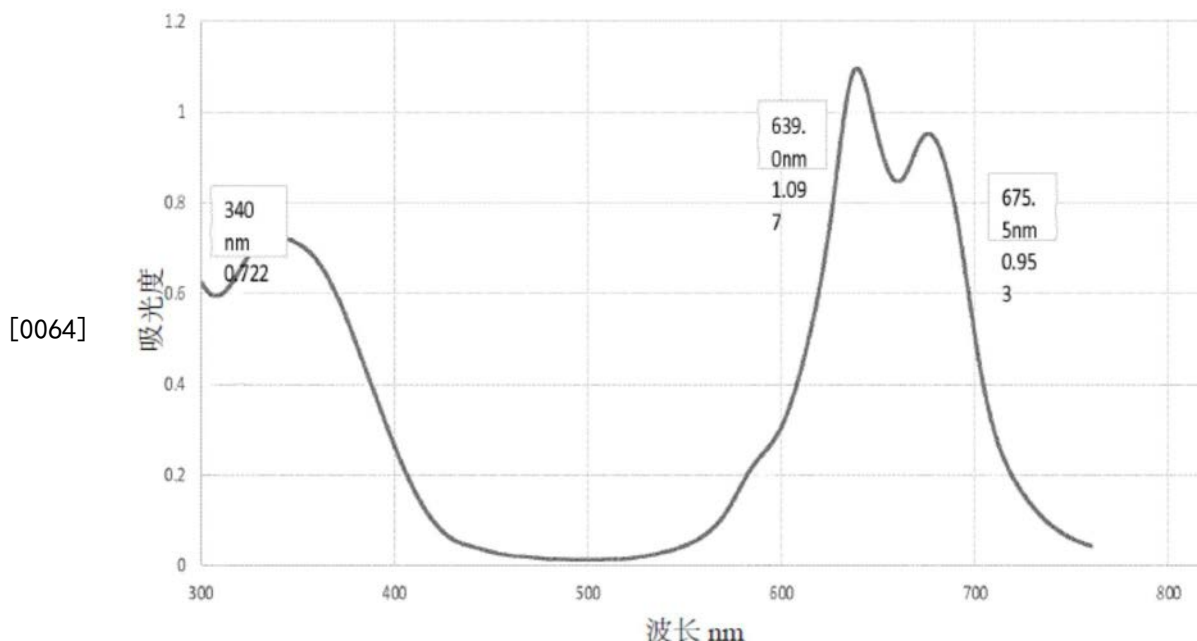
[0059] (ii) 酞菁四吡啶锌的制备

[0060] 将3-(吡啶-3-基氧)酞腈(22份)与氯化锌(3.4份)、尿素(1.5份)、钼酸铵(0.04份)和DBU(3份)充分混合。将混合物在搅拌下加热至180°C30分钟,倒入水中,将绿色固体过滤,并用水洗涤。

[0061] (iii) 酞菁四吡啶鎇锌碘化物盐的制备

[0062] 将上述产生的酞菁四吡啶锌(12.5份)与过量(10份)的甲苯磺酸甲酯在70°C下在DMSO中加热3小时。将反应物料加入水中,产生粘性物料。将反应物料与碘化锂(8份)一起搅拌,得到碘化物盐,将其滤出,为绿色固体。NMR显示约3:1的季铵化吡啶:非季铵化吡啶。

[0063] 通过将24mg化合物溶于1000ml水中并在Hach-Lange DR3900上的1cm光程长度单元中进行测量,来获得UV可见光谱,如下所示:



[0065] 实施例2-酞菁四吡啶鎓铝的制备

[0066] (i) 3-(吡啶-3-基氧)酞腈的制备

[0067] 如上所述制备3-(吡啶-3-基氧)酞腈。

[0068] (ii) 酞菁四吡啶铝的制备

[0069] 将3-(吡啶-3-基氧)酞腈(3份)与过量的氯化铝(1份)和DBU(0.5份)在正戊醇(10份)中充分混合。将混合物在搅拌下在140℃下加热回流12小时,倒入水:甲醇1:1(10份)中,并过滤绿色固体。

[0070] (iii) 酞菁四吡啶鎓铝碘化物盐的制备

[0071] 将上述制备的酞菁四吡啶铝(12.5份)在DMSO中在70℃下与过量(10份)甲苯磺酸甲酯一起加热3小时。将反应物料加入水中,产生粘性物料。将反应物料与碘化锂(8份)一起搅拌,得到碘化物盐,将其滤出,为绿色固体。NMR显示约3:1的季铵化吡啶:非季铵化吡啶。

[0072] 实施例3-抗微生物弹性体的制备

[0073] 将0.25份的实施例1的化合物溶于含有1500份硝酸钙的5100份水中。向混合物加入0.8份硬脂酸钙脱模剂。将加热到150℃的瓷模型浸入凝结剂,并在150℃的烘箱中干燥15分钟。将干燥的模型浸入腈乳胶悬浮液(Nantex 672)中,固化并干燥。将手套从模型剥离,并根据ASTM D7907测试手套表面。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)在5分钟内减少了>log 5。手套制造过程被更充分描述于美国专利8936843 B2及其中公开的参考文献中。

[0074] 实施例4-酞菁四吡啶鎓锌的替代性制备

[0075] (i) 3-(吡啶-3-基氧)酞腈的制备

[0076] 如J Organomet Chem.2009May 1;694(11):1607-1611所述制备3-(吡啶-3-基氧)酞腈。

[0077] (ii) 酞菁四吡啶锌的制备

[0078] 向2-乙基己醇(242份)添加3-(吡啶-3-基氧)酞腈(145份),然后添加氯化锌(21份)和DBU(份数Kg)。将反应加热至150℃以引起成环,然后冷却并用异丙醇(1600份)结晶。

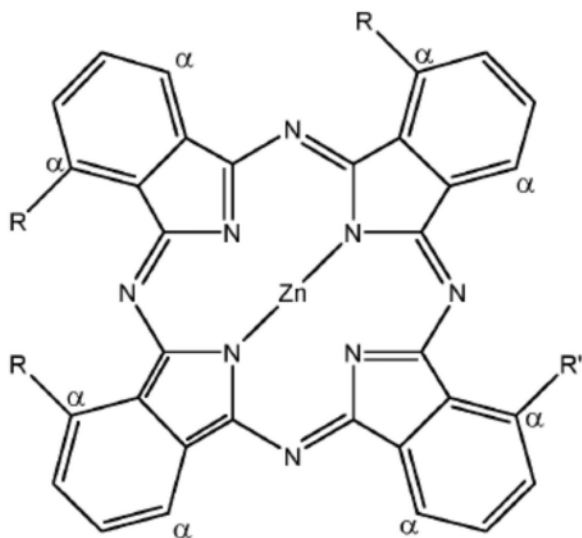
将产物过滤,进一步用异丙醇洗涤,和干燥,以得到酞菁吡啶氧基锌。

[0079] (iii) 酞菁四吡啶鎇锌碘化物盐的制备

[0080] 向N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)加入酞菁吡啶氧基锌(140份)和甲苯磺酸甲酯(120份)。加热该混合物以引起季铵化,然后冷却并与含有碘化锂(160份)的异丙醇(3100份)混合。将产物过滤,进一步用异丙醇洗涤,和干燥,得到季铵化的酞菁锌,主要为碘化物盐。

[0081] 还制备了如下所示的进一步实例:

[0082]



[0083]

实例	4	5	6	7	8	9
金属	Zn	Zn	Zn	Al	Al	Al
R						
R'						
	a=1, b=3	a=1, b=3	a=1, b=3	a=1, b=3	a=1, b=3	a=1, b=3