



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102977110 A

(43) 申请公布日 2013.03.20

(21) 申请号 201210517696.6

C08G 65/48(2006.01)

(22) 申请日 2012.12.06

A61K 41/00(2006.01)

(71) 申请人 济南大学

A61K 31/409(2006.01)

地址 250022 山东省济南市市中区济微路
106 号

A61K 31/787(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(72) 发明人 朱沛华 马玉翔 王红研 尹慧
阚玲玲 陈学伟 任明亮

(74) 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所
37218

代理人 李桂存

(51) Int. Cl.

C07D 487/22(2006.01)

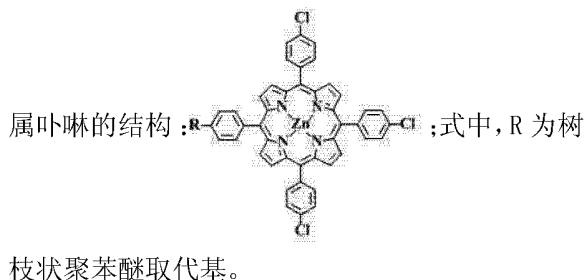
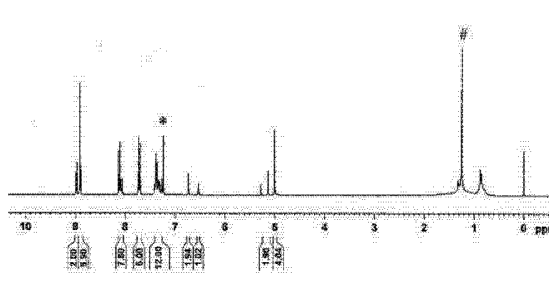
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 5 页

(54) 发明名称

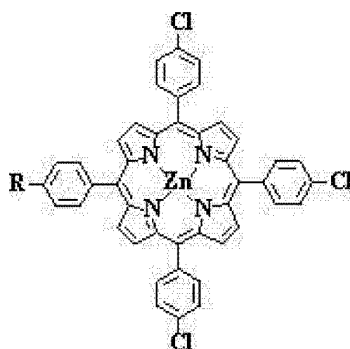
不对称的树枝状金属卟啉及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及不对称的树枝状金属卟啉及其制备方法和应用,属于光动力治疗技术领域。本发明由 5-对羟基苯基-10,15,20-三氯苯基卟啉出发,经过配位、取代反应,首次制备出一种不对称的树枝状金属卟啉。不对称的树枝状金属卟啉与对称的树枝状金属卟啉相比,具有更大的修饰空间;卤素等官能团的引入可以使卟啉具有较高的三线态量子产率和单线态氧量子产率,进而大大提高光动力光动力治疗效果;同时,不对称的树枝状金属卟啉分子具有很强的光细胞毒性,是非常有前途的光动力治疗药物。不对称的树枝状金



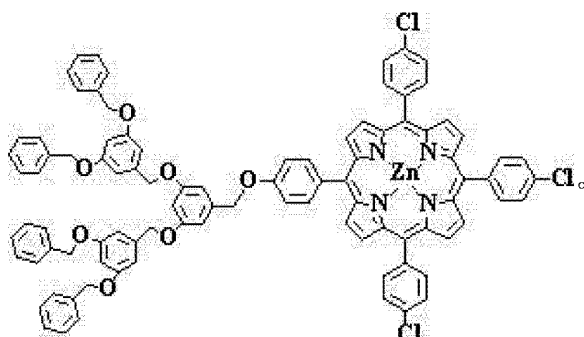
1. 一种不对称的树枝状金属卟啉,其特征在于,简称 Gn-ZnPor,其结构通式为:



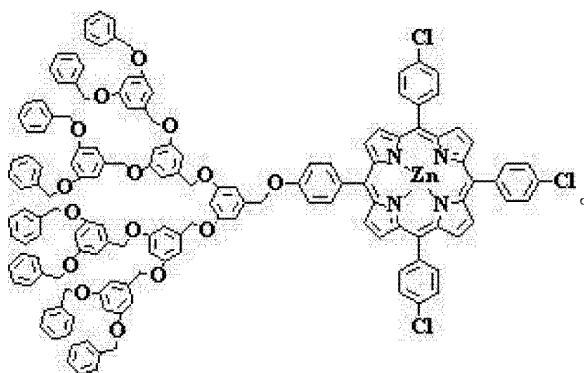
式中,R 为树枝状聚苯醚取代基。

2. 根据权利要求1所述的不对称的树枝状金属卟啉,其特征在于,所述R优选为2-6代树枝状聚苯醚取代基。

3. 根据权利要求1所述的不对称的树枝状金属卟啉,其特征在于,其结构式为:



4. 根据权利要求1所述的不对称的树枝状金属卟啉,其特征在于,其结构式为:



5. 一种权利要求1-4所述的不对称的树枝状金属卟啉的制备方法,其特征在于,包括下述步骤:

(a) 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉与醋酸锌中的锌离子配位,得5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉;

(b) 用[G-n]-Br上的[G-n]取代5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉中的羟基;得不对称的树枝状金属卟啉;

所述[G-n]-Br为树枝状溴代聚苯醚;所述[G-n]为树枝状聚苯醚基。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,步骤(a)包括下述步骤:

(1)按照1:3-4的摩尔比,准备5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉和醋酸锌;将氯仿和甲醇按照1:1.5-2的摩尔比混合,制备氯仿-甲醇液;

(2) 将 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基卟啉用氯仿或 / 和二氯甲烷溶解, 醋酸锌用氯仿 - 甲醇液溶解;

(3) 在 15-35℃ 的温度条件下, 将醋酸锌溶液滴加到 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基卟啉溶液中, 滴加完毕后搅拌 16 -24 小时;

每分钟滴加的醋酸锌溶液中醋酸锌的含量为 0.0057-0.0114mol;

(4) 用蒸馏水洗涤反应液, 取有机相用干燥剂干燥, 旋蒸干, 得 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基锌卟啉;

步骤(b) 包括下述步骤

(5) 按照 1 :1.05 - 1.15 :0.4-0.5 : 1.0 - 1.1 的摩尔比取 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基锌卟啉、树枝状溴代聚苯醚、无水碳酸钾和 18- 冠 -6 醚; 树枝状溴代聚苯醚简称为 [G-n] - Br;

(6) 在 52 -56 °C 温度条件下, 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基锌卟啉和树枝状溴代聚苯醚 [G-n] - Br, 以丙酮为介质、以氮气作为保护气体、在催化剂作用下, 搅拌反应 36 -60 小时; 所述催化剂为无水碳酸钾和 18- 冠 -6 醚;

(7) 用蒸馏水洗涤反应液, 取有机相用氯仿进行萃取, 然后将萃取液旋蒸干、以二氯甲烷作为洗脱液用硅胶柱进行提纯, 既得产品。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(4) 中, 将所得 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基锌卟啉加氯仿溶解, 用甲醇进行重结晶; 氯仿和甲醇的摩尔比为 1 :6-8。

8. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(7) 中将所得产品加氯仿溶解, 用甲醇进行重结晶; 氯仿和甲醇的摩尔比为 1 :6-8。

9. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 所述干燥剂为无水硫酸钠; 步骤(7) 中, 萃取次数为两次以上。

10. 一种权利要求 1-4 所述的不对称的树枝状金属卟啉作为光动力治疗药物。

不对称的树枝状金属卟啉及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及不对称的树枝状金属卟啉及其制备方法和应用,属于光动力治疗技术领域。

背景技术

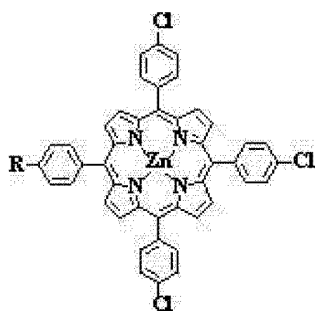
[0002] 光动力治疗 (Photodynamic Therapy, PDT), 又称光化学疗法, 是近年来建立和发展起来的一种治疗癌症的新方法。光敏剂是光动力治疗的关键。为了得到高的量子产率和实现有效的能量吸收, 光敏剂一般需要具有较大的 π 共轭体系, 卟啉就是一种很好的光敏剂。血卟啉衍生物 (HpD) 是第一代光动力治疗药物, 1993 年加拿大首先批准此药物的临床应用 (商品名称为光敏素, Photofrin)。目前血卟啉衍生物在癌症治疗, 尤其在脑瘤治疗中得到了广泛的应用, 但它在理想的光疗窗口 (600–800 nm) 吸收较弱, 成分复杂, 目标组织富集性差。因此, 第二代光动力治疗药物的问世成为必然。目前正在开发的第二代光动力治疗药物包括苯并卟啉类、酞菁类、萘菁类、内源卟啉类、卟啉异构体、初红紫素锡络合物、绿素类、菌绿素类化合物等。其中 Meso- 四 (间 - 二羟基苯基) 二氢卟吩 (m-THPC) 2001 年被欧洲药物协会批准用于头颈部鳞状细胞癌的治疗; A 环上苯并卟啉衍生物单酸 (BPD-MA) 在欧洲、美国和加拿大被批准用于老年性眼黄斑变性和脉络膜黑素瘤的治疗; δ - 氨基乙酰丙酸 (ALA) 被批准用于治疗皮肤光化学性角化病。但是研究发现大多数卟啉光敏剂由于其 π - π 相互作用以及分子憎水特性, 在水溶液中光敏剂分子易于形成庞大的聚集体, 这种聚集体往往会引起自淬灭现象, 影响光动力治疗的效果。

[0003] 树枝状金属卟啉具有规整、精致的树枝状结构, 有效避免了光敏剂分子在水溶液中的聚集, 减少了自淬灭。同时, 由于大分子对癌细胞具有高渗透性, 且癌组织对其代谢能力很差, 易于在癌组织上选择性富集, 实现靶向给药。因此, 树枝状金属卟啉是非常有前途的光动力治疗药物, 已经受到了越来越多的重视。但是对称树枝状金属卟啉的制备工艺比较复杂, 反应不容易控制, 光动力治疗效果还有待提高。

发明内容

[0004] 为了解决对称树枝状金属卟啉存在的上述问题, 本发明由 5- 对羟基苯基 -10, 15, 20- 三氯苯基卟啉出发, 经过配位、取代反应, 首次制备出一种不对称的树枝状金属卟啉。

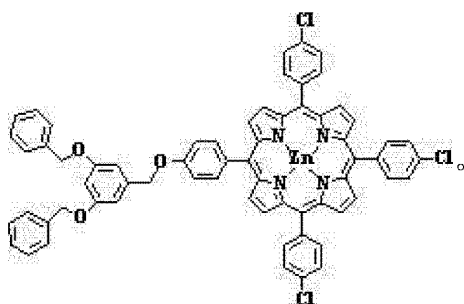
[0005] 一种不对称的树枝状金属卟啉, 简称 Gn-ZnPor, 其结构通式为:



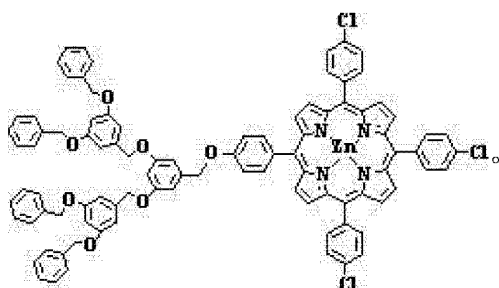
式中, R 为树枝状聚苯醚取代基。

[0006] 上述不对称的树枝状金属卟啉, 所述 R 优选为 2-6 代树枝状聚苯醚取代基。

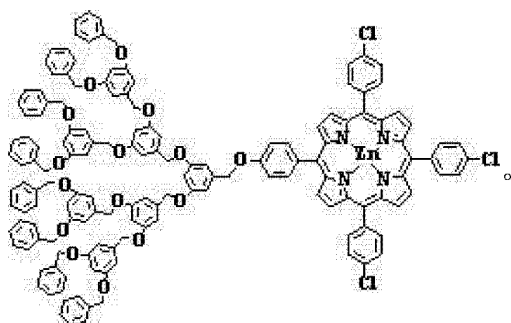
[0007] 上述不对称的树枝状金属卟啉, 优选为 G_2 -ZnPor, 其结构式为:



[0008] 上述不对称的树枝状金属卟啉, 优选为 G_3 -ZnPor, 其结构式为:



[0009] 上述的一种不对称的树枝状金属卟啉为 G_4 -ZnPor, 其结构式为:



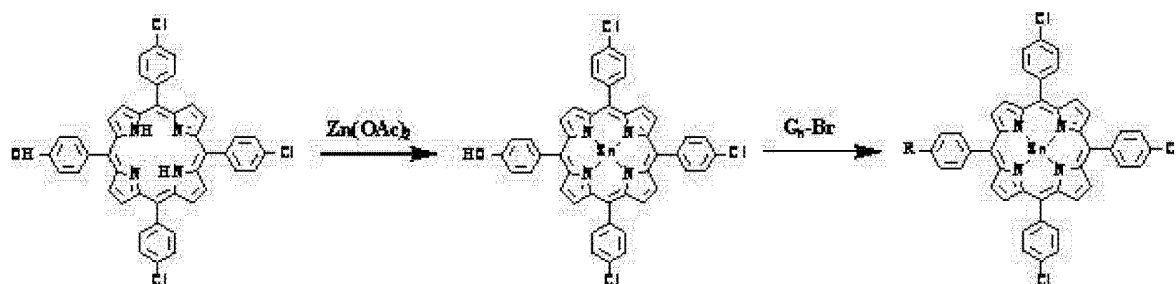
[0010] 本发明还提供了上述不对称的树枝状金属卟啉的制备方法。

[0011] 一种上述不对称的树枝状金属卟啉的制备方法, 包括下述步骤:

(a) 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉与醋酸锌中的锌离子配位, 得 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉;

(b) 用 $[G-n]-Br$ 上的 $[G-n]$ 取代 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉中的羟基; 得不对称的树枝状金属卟啉;

所述 $[G-n]-Br$ 为树枝状溴代聚苯醚; 所述 $[G-n]$ 为树状聚苯醚基。其合成路线如下:



[0012] 上述不对称的树枝状金属卟啉的制备方法,步骤(a)包括下述步骤:

(1)按照 1:3-4 的摩尔比,准备 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉和醋酸锌;将氯仿和甲醇按照 1:1.5-2 的摩尔比混合,制备氯仿-甲醇液;

(2)将 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉用氯仿或 / 和二氯甲烷溶解,将醋酸锌用氯仿-甲醇液溶解;

(3)在 15-35℃ 的温度条件下,将醋酸锌溶液滴加到 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉溶液中,滴加完毕后搅拌 16-24 小时;

每分钟滴加的醋酸锌溶液中醋酸锌的含量为 0.0057-0.0114mol;

(4)用蒸馏水洗涤反应液,取有机相用干燥剂干燥,旋蒸干,得 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉;

步骤(b)包括下述步骤:

(5)按照 1:1.05 - 1.15:0.4-0.5:1.0 - 1.1 的摩尔比取 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉、树枝状溴代聚苯醚、无水碳酸钾和 18-冠-6 醚;树枝状溴代聚苯醚简称为 $[G-n]-Br$;

(6)在 52℃-56℃ 温度条件下,5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉和树枝状溴代聚苯醚 $[G-n]-Br$,以丙酮为介质、以氮气作为保护气体、在催化剂作用下,搅拌反应 36 - 60 小时;所述催化剂为无水碳酸钾和 18-冠-6 醚;

(7)用蒸馏水洗涤反应液,取有机相用氯仿进行萃取,然后将萃取液旋蒸干、以二氯甲烷作为洗脱液用硅胶柱进行提纯,既得产品。

[0013] 上述的不对称的树枝状金属卟啉的制备方法,为了提高 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉的纯度,优选的,步骤(4)中,将所得 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉加氯仿溶解,用甲醇进行重结晶;氯仿和甲醇的摩尔比为 1:6-8。其中,氯仿作为易溶溶剂和甲醇作为不良溶剂。

[0014] 上述的不对称的树枝状金属卟啉的制备方法,所制备的不对称的树枝状金属卟啉中含有反应原料,为了提高不对称的树枝状金属卟啉的纯度,优选的,步骤(7)中将所得产品加氯仿溶解,用甲醇进行重结晶;氯仿和甲醇的摩尔比为 1:6-8。其中,氯仿作为易溶溶剂和甲醇作为不良溶剂。

[0015] 上述的不对称的树枝状金属卟啉的制备方法,优选的,所述干燥剂为无水硫酸钠。

[0016] 上述的不对称的树枝状金属卟啉的制备方法,优选的,步骤(7)中,萃取次数为两次以上。更优选的,萃取 3 次。

[0017] 本发明的目的之三是提供不对称的树枝状金属卟啉的应用。

[0018] 一种上述不对称的树枝状金属卟啉作为光动力治疗药物。

[0019] 有益效果：

(1) 本发明的不对称的树枝状金属卟啉分子具有很强的光细胞毒性,是非常有前途的光动力治疗药物。

[0020] (2) 不对称的树枝状金属卟啉与对称的树枝状金属卟啉相比,具有更大的修饰空间;卤素等官能团的引入可以使卟啉具有较高的三线态量子产率和单线态氧量子产率,进而大大提高光动力治疗效果。

[0021] (3) 本发明由 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉出发,经过配位、取代反应首次制备一系列不对称的树枝状金属卟啉。

[0022] (4) 本发明在合成步骤中加入的无水碳酸钾、18-冠-6 醚,有效提高了取代反应的产率。

[0023] (5) 本发明的制备方法工艺简单,条件温和,易操作。

附图说明

[0024] 图 1 本发明 G_2 -ZnPor 的核磁共振谱图；

图 2 本发明 G_2 -ZnPor 的紫外-可见光吸收光谱图；

图 3 本发明 G_3 -ZnPor 的核磁共振谱图；

图 4 本发明 G_3 -ZnPor 的紫外-可见光吸收光谱图；

图 5 本发明 G_4 -ZnPor 的核磁共振谱图；

图 6 本发明 G_4 -ZnPor 的紫外-可见光吸收谱；

图 7 本发明的 HeLa 细胞生存浓度曲线；

图 7 中, Viability :存活率 ;Concentration :浓度。

具体实施方式

[0025] 现结合实施例进一步说明本发明的技术方案。

[0026] 实施例 1

G_2 -ZnPor 的制备：

将 28 mg (即 0.038 mol) 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉溶于 10ml 氯仿并搅拌；

将 21 mg (即 0.114 mol) 醋酸锌用 10ml 氯仿与 20ml 甲醇的混合液溶解,得醋酸锌溶液；

将醋酸锌溶液置于恒压漏斗中；将恒压漏斗中的醋酸锌溶液滴加到 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基卟啉溶液中；将滴加时间控制在 15min 左右；滴加完毕后,在 25℃ 的温度条件下搅拌 16 小时；

取 30 ml 蒸馏水加入到反应液中,搅拌、静置,待分层后取下层有机相用无水硫酸钠干燥、旋蒸干,得 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉粗品；

将 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉粗品用 10 ml 氯仿溶解后,小心注入 60 ml 甲醇、静置,析出的晶体即为 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉。

[0027] 将 30 mg (即 0.038 mol) 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉和 15 mg (即 0.040 mol) [G-2]Br 溶于 10 ml 干燥的丙酮中；然后加入 2.7 mg (即 0.019 mol) 碳酸

钾和 10 mg (即 0.038 mol) 18-冠-6 醚, 作为催化剂; 在 53 °C 温度条件下, 氮气气氛中, 搅拌反应 48 h。

[0028] 然后, 对反应液进行后处理。先向反应液中加入 20 ml 蒸馏水, 搅拌、静置分层; 然后取下层有机相用 20 ml 氯仿萃取, 重复萃取 3 次, 将萃取液合并后旋蒸干, 减压除去溶剂; 再以二氯甲烷作为洗脱液, 用硅胶柱进行提纯, 得 G_2 -ZnPor 粗品。将 G_2 -ZnPor 粗品用 10 ml 氯仿溶解, 小心注入 60 ml 甲醇、静置, 析出的晶体为 G_2 -ZnPor, 产率 35 %。

[0029] 核磁共振谱 ($CDCl_3$, 300 MHz, 图 1): δ 8.98 (d, 2H, β -H), 8.88 (d, 6H, β -H), 8.10 (m, 8H, ArH), 7.70 (m, 6H, ArH), 7.27-7.42 (m, 12H, PhH+ArH), 6.73 (m, 2H, ArH), 6.53 (m, 1H, ArH), 5.13 (s, 2H, OCH_2), 5.01 (s, 4H, OCH_2)。紫外可见吸收光谱 (λ_{max}/nm , 图 2): 423, 554, 600。

[0030] 实施例 2

G_3 -ZnPor 的制备:

将 30 mg (即 0.038 mol) 实施例 1 制备的 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉和 33 mg (即 0.041 mol) [G-3]Br 溶于 20 ml 干燥的丙酮中; 然后加入 2.4 mg (即 0.017 mol) 碳酸钾和 9.5 mg (即 0.036 mol) 18-冠-6 醚, 作为催化剂; 在 56 °C 温度条件下, 氮气气氛中, 搅拌反应 60 h。

[0031] 然后, 对反应液进行后处理。先向反应液中加入 30 ml 蒸馏水, 搅拌、静置分层; 然后取下层有机相用 20 ml 二氯甲烷萃取, 将萃取液旋蒸干, 减压除去溶剂; 再以二氯甲烷作为洗脱液, 用硅胶柱进行提纯, 得 G_3 -ZnPor 粗品。将 G_3 -ZnPor 粗品用 20 ml 氯仿溶解, 小心注入 120 ml 甲醇、静置, 析出的晶体为 G_3 -ZnPor, 产率 52%。

[0032] 核磁共振谱 ($CDCl_3$, 300 MHz, 图 3): δ 8.98 (d, 2H, β -H), 8.90 (m, 6H, β -H), 8.12 (m, 8H, ArH), 7.68 (m, 6H, ArH), 7.19-7.32 (m, 20H, PhH+ArH), 6.67 (s, 2H, ArH), 6.56 (s, 4H, ArH), 6.44 (s, 3H, ArH), 5.10 (s, 2H, OCH_2), 4.90 (s, 8H, OCH_2), 4.85 (s, 4H, OCH_2)。紫外可见吸收光谱 (λ_{max}/nm , 图 4): 424, 552, 602。

[0033] 实施例 3

G_4 -ZnPor 的制备:

将 30 mg (即 0.038 mol) 实施例 1 制备的 5-对羟基苯基-10, 15, 20-三氯苯基锌卟啉和 77mg (即 0.044 mol) [G-4]Br 溶于 10 ml 干燥的丙酮中; 然后加入 2.0 mg (即 0.015 mol) 碳酸钾和 9.0 mg (即 0.035 mol) 18-冠-6 醚, 作为催化剂; 在 56 °C 下, 氮气气氛中, 搅拌反应 42 h。

[0034] 然后, 对反应液进行后处理。先向反应液中 20 ml 蒸馏水, 搅拌、静置分层; 然后取下层有机相用 20 ml 二氯甲烷萃取, 将萃取液旋蒸干, 减压除去溶剂; 再以二氯甲烷作为洗脱液, 用硅胶柱进行提纯, 得 G_4 -ZnPor 粗品。将 G_4 -ZnPor 粗品用 20 ml 氯仿溶解, 小心注入 120 ml 甲醇、静置, 析出的晶体为 G_4 -ZnPor, 产率 60 %。

[0035] 核磁共振谱 ($CDCl_3$, 300 MHz, 图 5): δ 8.93 (d, 2H, β -H), 8.86 (m, 6H, β -H), 8.02 (m, 8H, ArH), 7.63 (m, 6H, ArH), 7.18-7.20 (m, 42H, PhH+ArH), 6.69 (s, 2H, ArH), 6.53 (s, 4H, ArH), 6.49 (s, 1H, ArH), 6.45 (s, 8H, ArH), 6.37 (s, 2H, ArH), 6.28 (s, 4H, ArH), 5.07 (s, 2H, OCH_2), 4.85 (s, 4H, OCH_2), 4.74 (d, 24H, OCH_2)。紫外可见吸收光谱 (λ_{max}/nm , 图 6): 424, 554, 598。

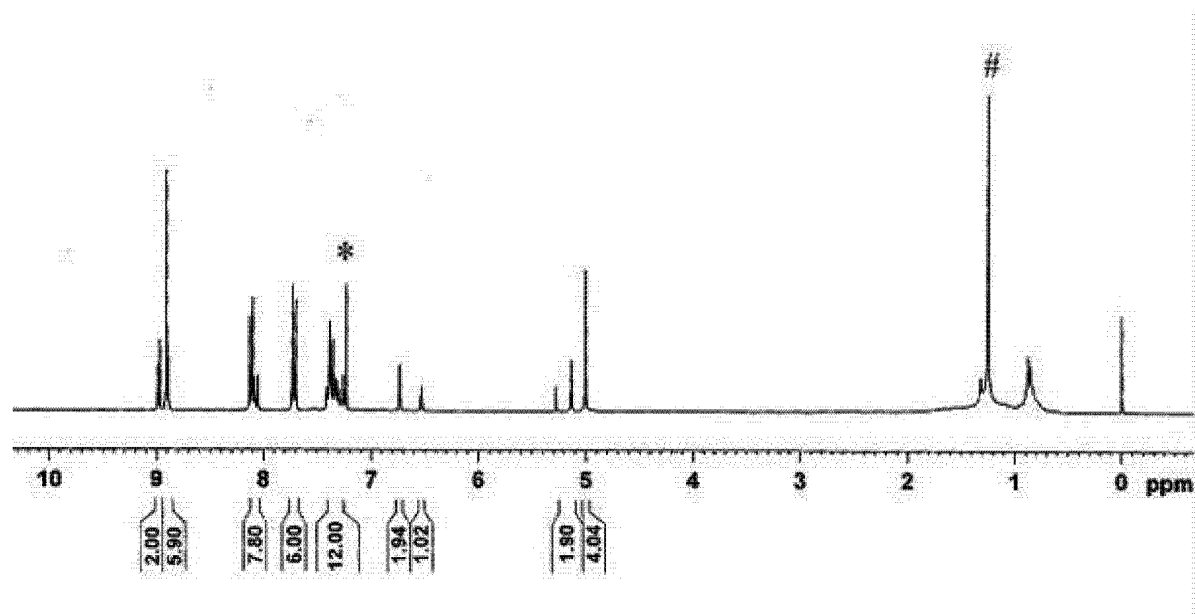


图 1

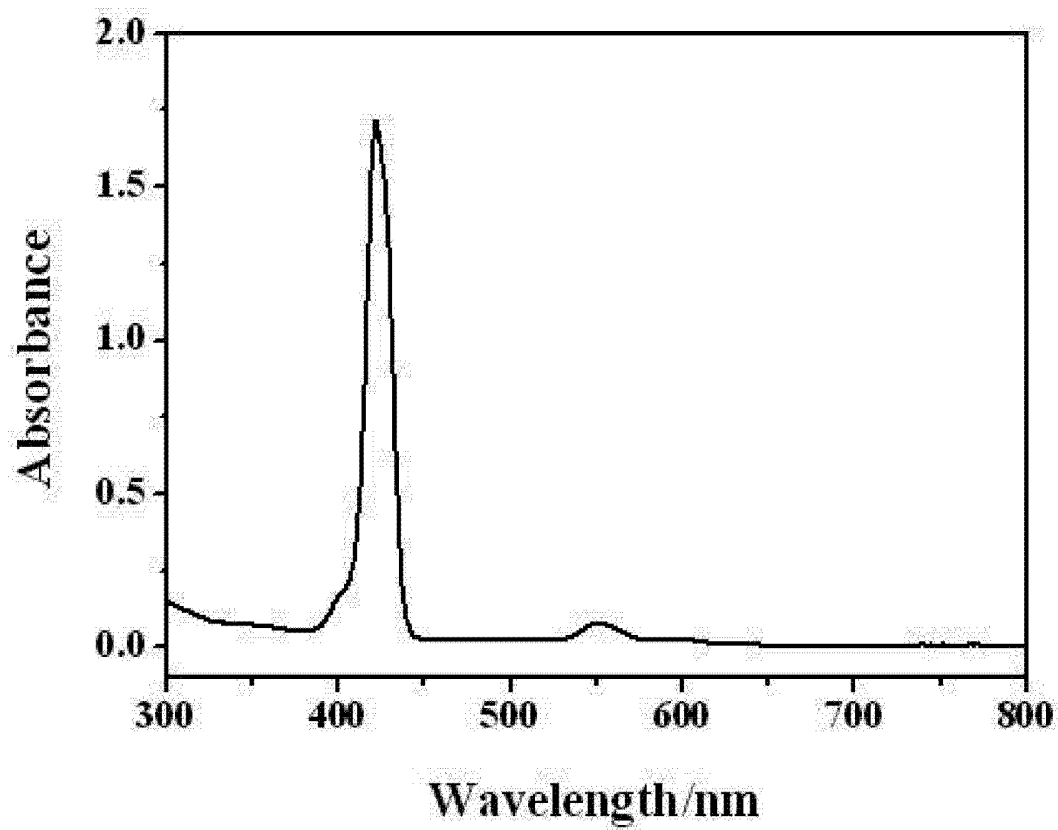


图 2

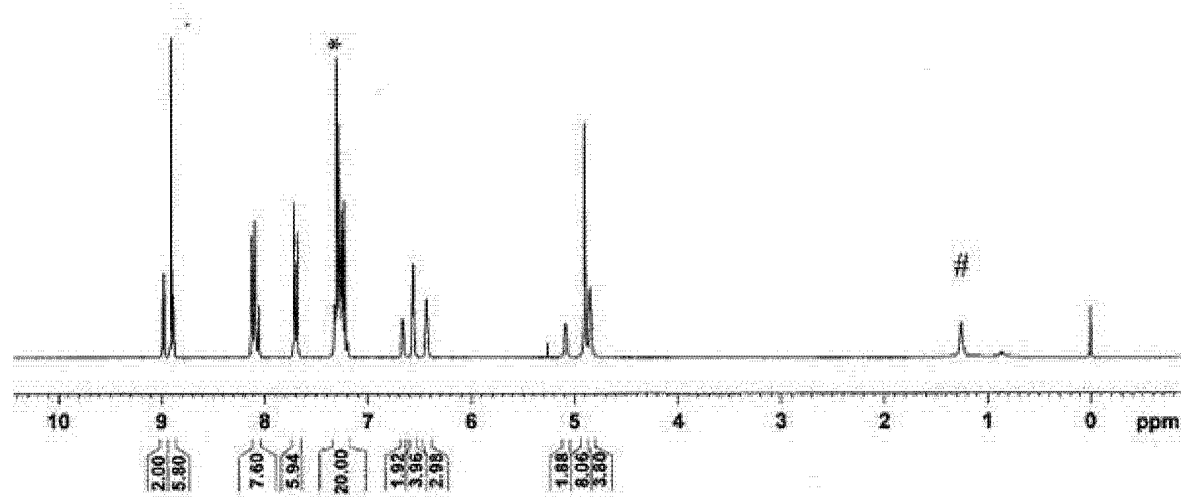


图 3

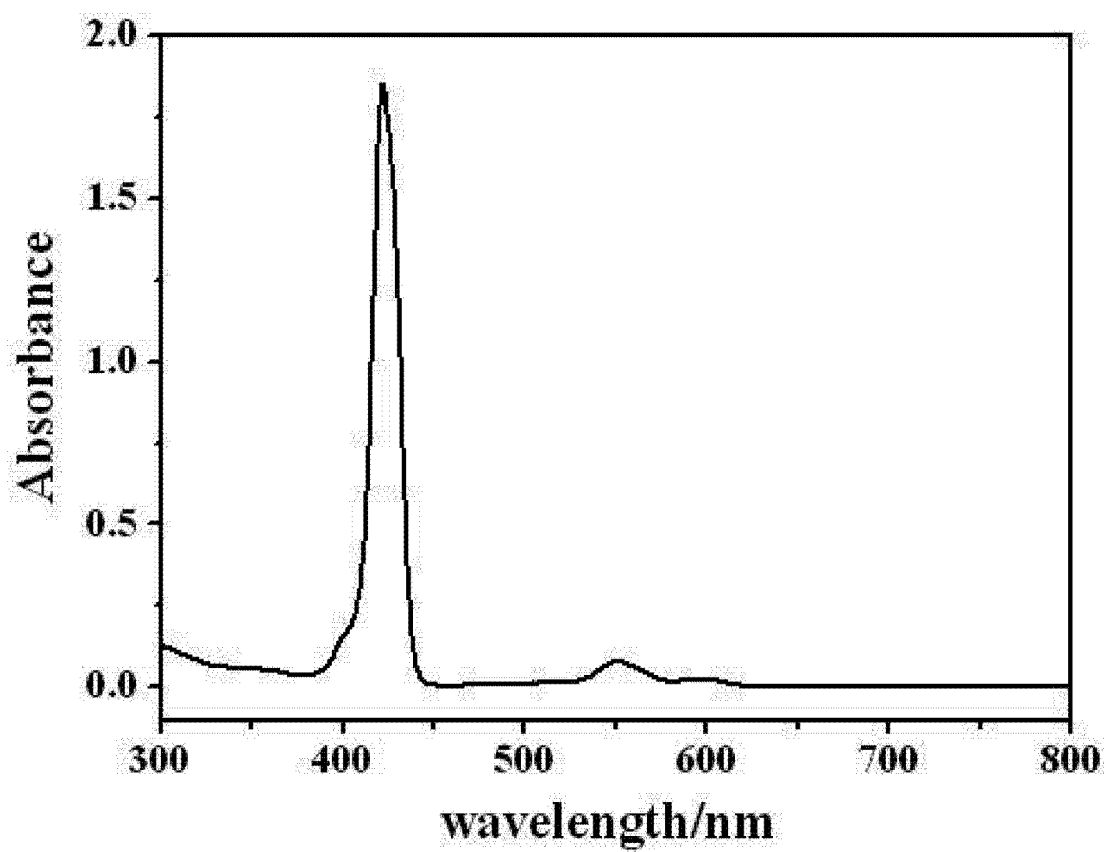


图 4

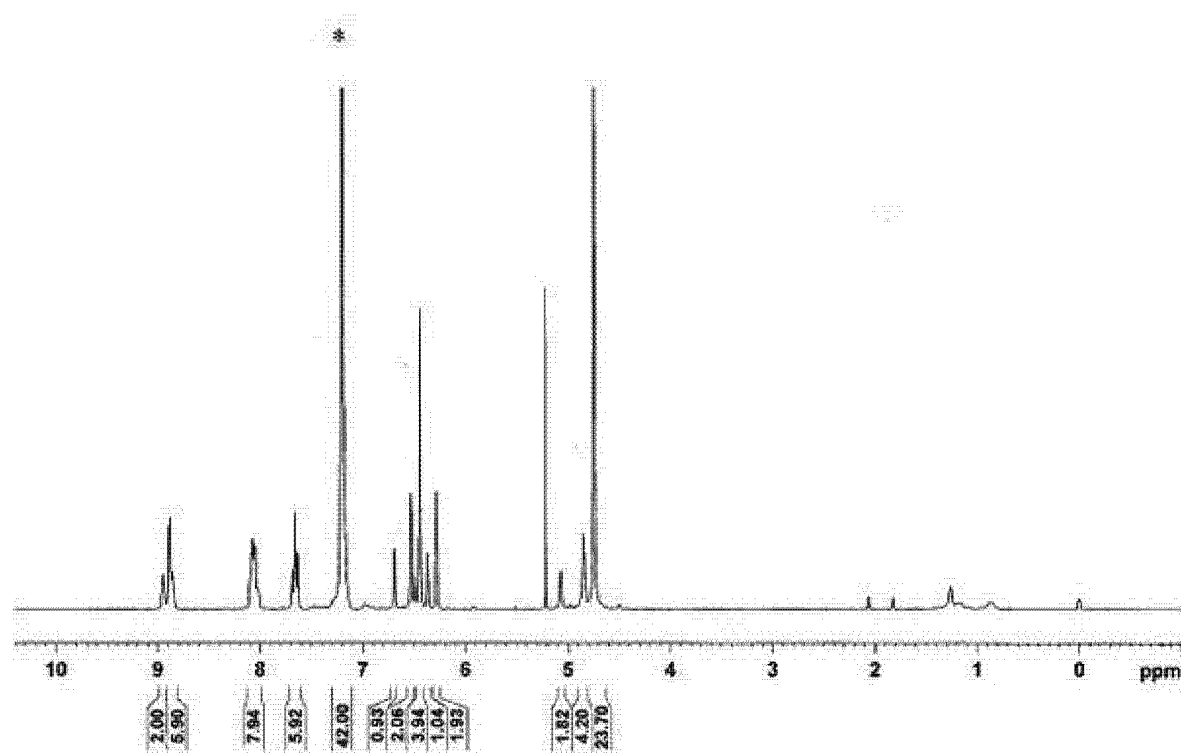


图 5

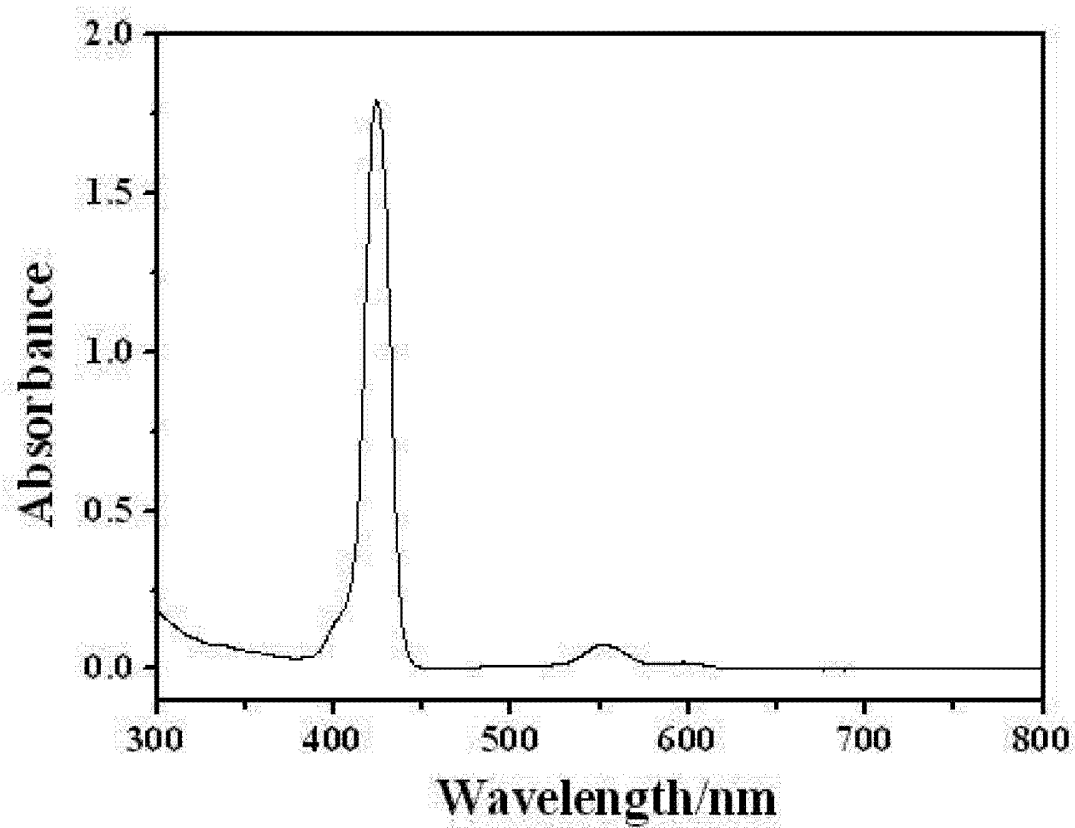


图 6

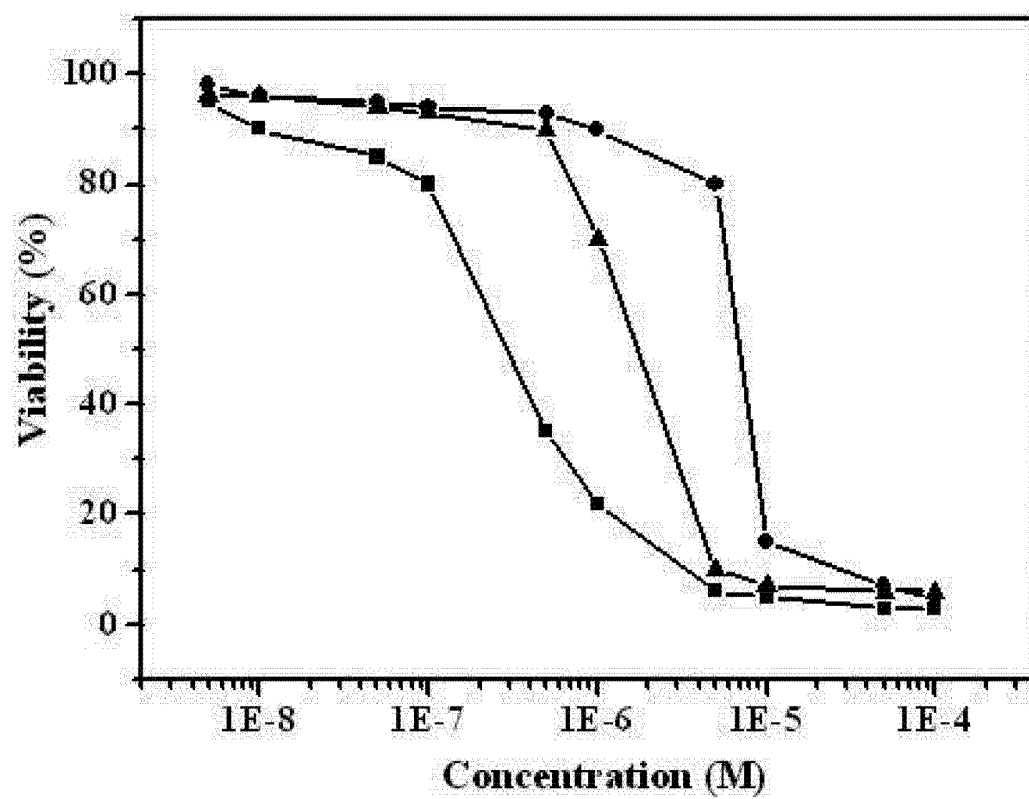


图 7