

二氢卟吩衍生物或其可药用盐、其制备方法、用途、及其与超声医疗系统的组合

技术领域

5 本发明属于生物医疗领域，具体地，本发明涉及一种二氢卟吩衍生物或其可药用盐、其制备方法，包含所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐的抗肿瘤组合物，所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐在制备抗肿瘤药物中的用途，以及二氢卟吩衍生物或其可药用盐与超声医疗系统的组合，用于对患者进行全方位治疗。

10

背景技术

光动力学治疗（Photodynamic therapy, PDT）与声动力学治疗（Sonodynamic therapy, SDT），分别是通过光敏剂（photosensitizer）或声敏剂（sonosensitizer）经光或超声波激发，从而引发生化学反应
15 杀死肿瘤细胞的近代医疗技术。

光动力学治疗（PDT）是用光敏药物和激光活化治疗肿瘤或其他疾病的一种新方法，其是在有氧存在的环境中，利用光敏剂在特定波长辐照下产生单线态氧（ $^1\text{O}_2$ ），和自由基等以杀伤肿瘤细胞。与外科手术、化学治疗、放射治疗等传统的治疗方法相比，PDT 具有对机体
20 副作用小、内脏器官无损伤等优点，但在针对体内深部肿瘤的治疗上力不从心。目前，试验研究中某些光敏型化合物也有超声敏感作用。

声动力学治疗（SDT）是在光动力学治疗（PDT）的基础上发展起来的一种用于恶性、深部肿瘤临床治疗的新疗法。超声波具有可穿透机体、无创伤及非侵入等特点。使用的声敏感分子具有肿瘤组织靶向性，如同分子机器，给予超声动力后产生应答，高效运转，发挥抗肿瘤药效。以超声波为动力，在声敏感药剂富集的肿瘤部位形成超声
25 空化、产生具有肿瘤细胞杀伤力的单线态氧及生化反应等作用，引发肿瘤细胞凋亡或死亡，并且对化学治疗、光动力治疗等有叠加作用。

与光动力治疗相比，声动力治疗具有以下优点：1.它不仅能治疗人体表浅肿瘤，而且可治疗人体任何部位的深部肿瘤，对深部肿瘤的治疗无须通过内窥镜，治疗时采用体外超声辐照，患者无痛苦；2.患者治疗后无需避光，可随时重复治疗；3.可有效防止恶性肿瘤发生转移，是杀死恶性肿瘤的有效途径。

迄今报道的光、声敏感剂呈现对肿瘤细胞选择性差异大，照射波长较短，治疗窗口偏窄，生理条件下溶解性较差以及在体内清除速率较慢，难以体现临床价值等缺点。此外，目前在进行声动力治疗时，所采用的治疗系统结构单一，体积小，仅能作用于患者的局部，而不能对患者进行全方位的治疗，无法有效杀死目前医疗设备和仪器还未能检测到的人体中已经发生病变的极微小恶性肿瘤。因此，对于恶性肿瘤已经发生全身转移的患者，或者对于癌症手术后，恶性肿瘤正在发生全身转移的患者，现有的治疗系统无法对其进行及时有效治疗。由于现有的超声治疗系统的都是单头换能器，并且对同一患者的不同部位的病灶，医生不能根据治疗的需要对其进行同时治疗和对超声换能器进行选择。而且，采用单头超声换能器对患者进行全身治疗，需要连续工作几十小时以上才能完成，因此极大地增加了医生的工作量，既造成患者无法承受的治疗时间又错过了最佳的治疗时机。所以，医学界人士希望有一种能对人体躯干进行全面辐照，其能量超过光的能量，可达到人体深部，激活药物杀死人体深部的癌细胞的设备。

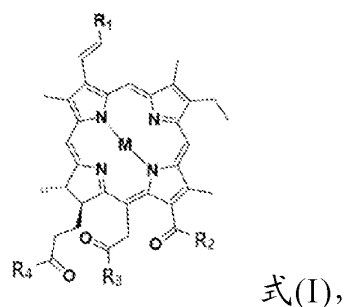
因此，亟需开发一类具有较长的吸收波长且水溶性良好的光声敏感剂，并利用该光声敏感剂作为声敏剂时的用途将其与超声医疗系统组合，来对患者进行全方位声动力治疗，以推动光动力学治疗与声动力学治疗的发展。

发明内容

有鉴于此，本发明设计并合成了一种二氢卟吩衍生物或其可药用盐，并且将其用作光声敏感剂，从而将其应用到肿瘤的治疗中。此外，本发明还将该光声敏感剂作为声敏剂与超声医疗系统组合，以对患者

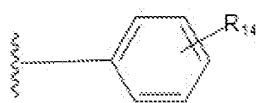
进行全方位声动力治疗。具体而言, 根据该组合, 可以先行让患者服用本发明的二氢卟吩衍生物或其可药用盐, 然后再对患者进行全方位声动力治疗, 并且在此过程中可以根据患者身体各部位的治疗需要和患者的感受随时修改各部位超声换能器治疗参数, 从而达到最佳疗效的超声医疗系统。

根据本发明的第一方面, 本发明提供了一种二氢卟吩衍生物或其可药用盐, 具有下式(I)所示的结构:



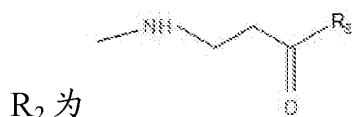
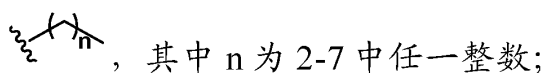
其中,

10 R_1 为:



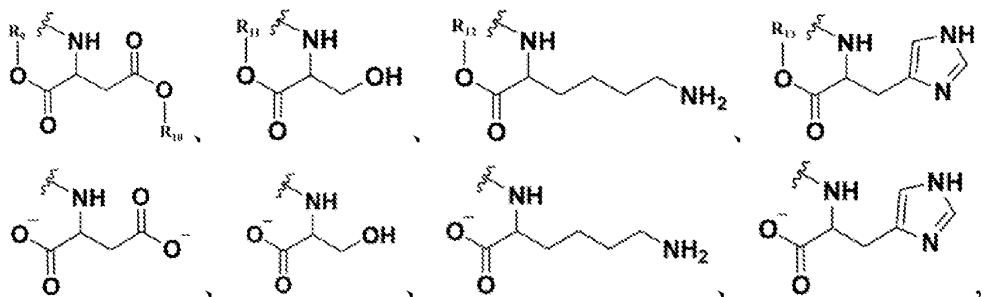
, 其中 R_{14} 为-H、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

或

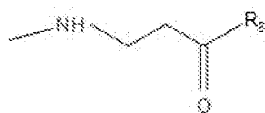


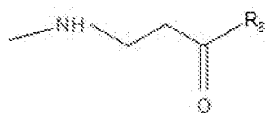
R_2 为 C_1 - C_6 烷氧基或 -OH, 其中, R_8 为以下任

15 一基团:

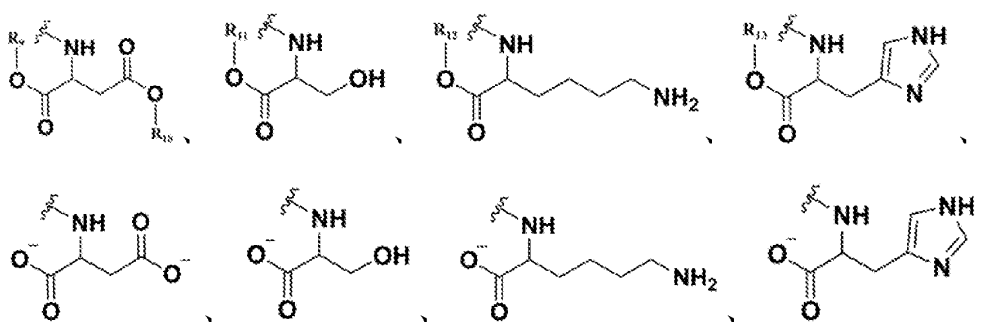


其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 可以相同或者不同，并且各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基，并且



在 R_2 为  时， R_3 和 R_4 各自独立地为 C_1 - C_6 烷氧基或 -OH；

- 5 在 R_2 为 C_1 - C_6 烷氧基或 -OH 时， R_3 和 R_4 中的一个为以下任一基团：

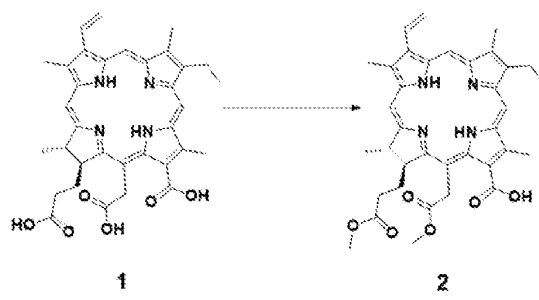


- 其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如上定义，
10 并且 R_3 和 R_4 中的另一个为 C_1 - C_6 烷氧基或 -OH；

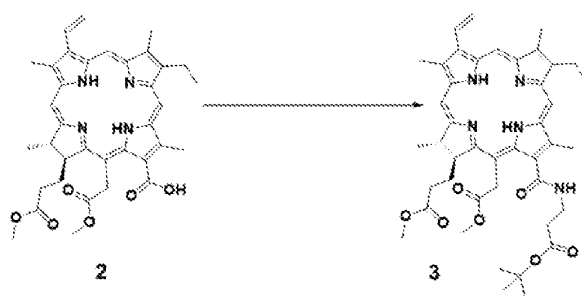
M 为 2H 或者金属离子，例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} 。

根据本发明的第二方面，本发明提供了一种制备本发明第一方面的二氢卟吩衍生物或其可药用盐的方法，其中，所述方法包括：

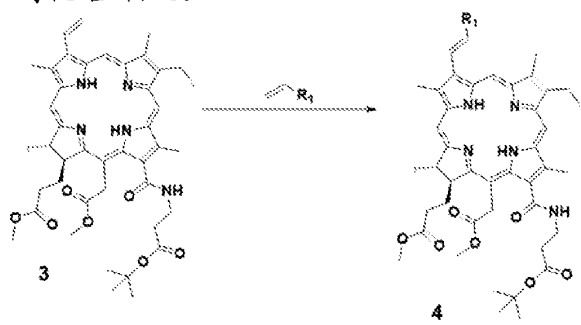
- 15 a₁: 使化合物 1 即二氢卟吩 e6 与醇发生酯化反应，得到化合物 2:



b₁: 在缩合剂的作用下，使化合物 2 与 β -丙氨酸叔丁酯盐酸盐发生缩合反应，得到化合物 3:

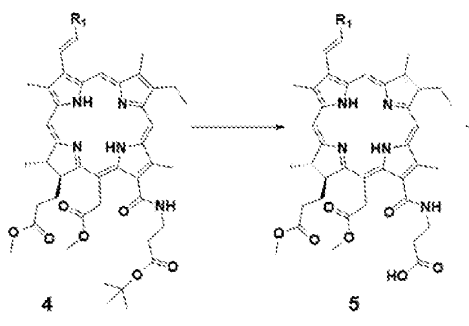


c₁: 在催化剂的作用下, 使化合物 **3** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{R}_1$ 发生烯烃的复分解反应, 得到化合物 **4**:

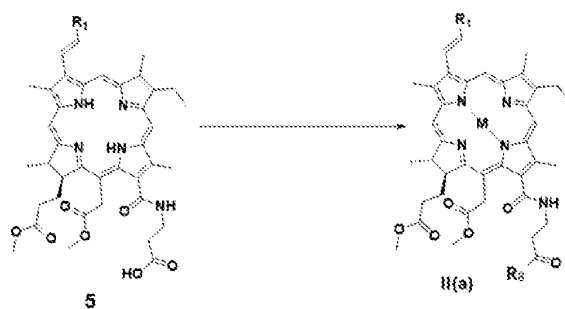


5 其中 R_1 为 C_6H_5 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ 或 $(\text{CH}_2)_n$, 其中 n 为 2-7 中任一整数;

d₁: 化合物 **4** 发生水解反应, 得到化合物 **5**:



e₁: 在缩合剂的作用下, 化合物 **5** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应, 得到式 II(a) 化合物:



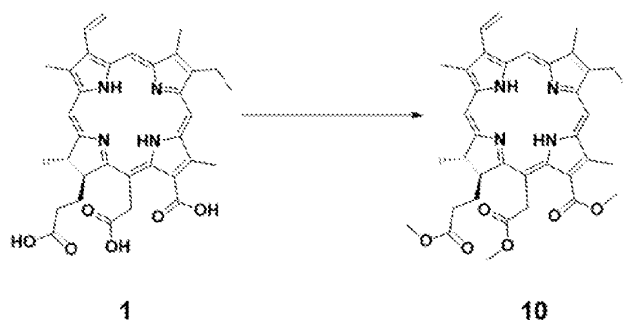
其中 M 为 2H，或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子，例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} ，其中 R_8

5 如本发明第一方面所定义；

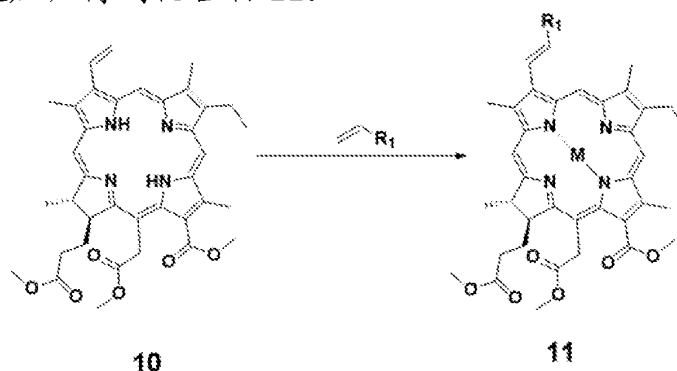
可选地，在碱性条件下，使式 II(a) 化合物发生水解反应，生成相应的盐，即式 II(b) 化合物；

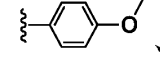
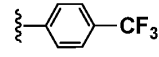
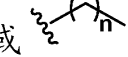
或

a_2 ：在碱性条件下，使化合物 1 即二氢卟吩 e6 与卤代烷反应，得
10 到化合物 10：



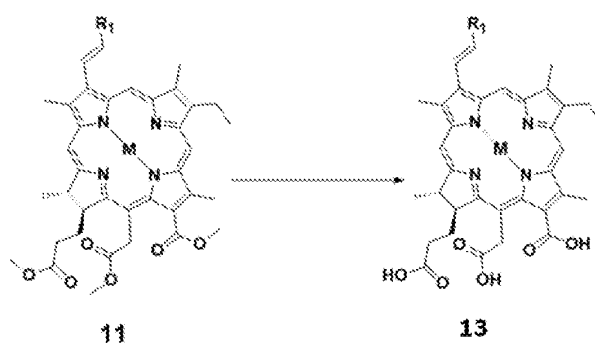
b_2 ：在催化剂的作用下，化合物 10 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{R}_1$ 发生烯烃的复分解反应，得到化合物 11：



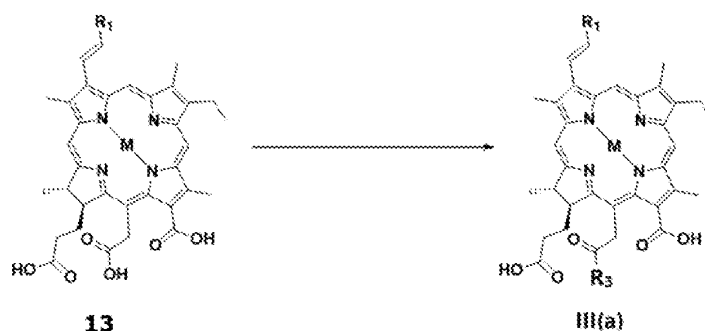
其中 R_1 为 、、 或 ，其中 n 为 2-7 中任一整数；

其中 M 为 $2H$ ，或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子，例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、
5 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} ；

c_2 : 在碱性条件下，使化合物 **11** 发生水解反应，得到化合物 **13**:



d_2 : 使化合物 **13** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应，得到式 III(a) 化合物:



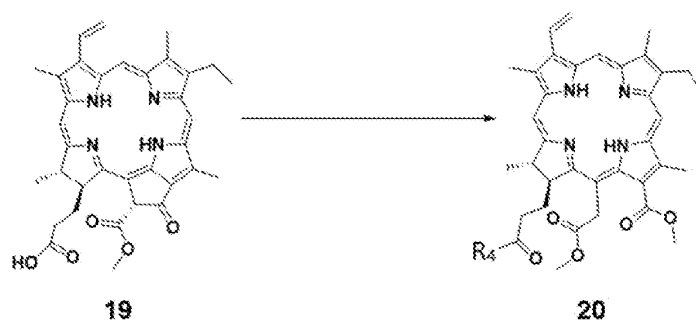
10

其中 M 为 $2H$ ，或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子，例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、
 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} ，其中 R_3 如本发明第一方面所定义；

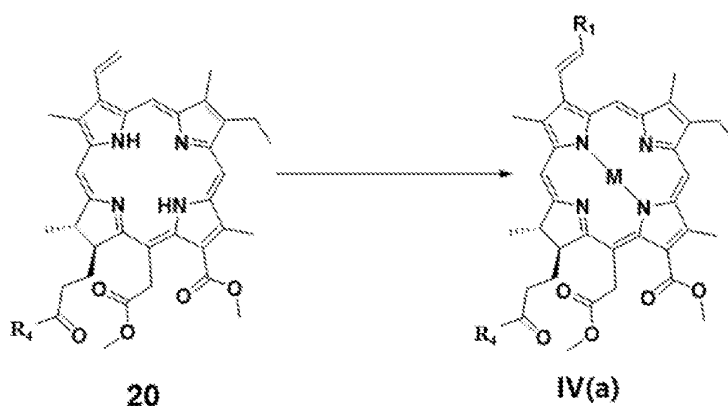
15 可选地，在碱性条件下，式 III(a) 化合物发生水解反应，生成相应的盐，即式 III(b) 化合物；

或

a_3 : 在缩合剂的作用下，化合物 **19** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应，得到化合物 **20**;



b₃: 在催化剂的作用下, 使化合物 **20** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}_1$ 发生烯烃的复分解反应, 得到式 IV(a) 化合物:



5 其中 R_1 为 C_6H_5 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 为 2-7 中任一整数,

其中 M 为 2H , 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} , 其中, R_4 如本发明第一方面所定义;

10

可选地, 在碱性条件下, 式 IV(a) 化合物发生水解反应, 生成相应的盐, 即 IV(b) 化合物。

根据本发明的第三方面, 本发明提供了一种抗肿瘤组合物, 所述抗肿瘤组合物包含: 本发明的第一方面的二氢卟吩衍生物或其可药用盐、以及药学上可接受的赋形剂; 优选地, 所述抗肿瘤组合物为注射制剂。

15

根据本发明的第四方面, 本发明提供了本发明的第一方面的二氢

卟吩衍生物或其可药用盐在制备抗肿瘤药物中的用途。

根据本发明的第五方面，本发明提供了本发明的第一方面所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐与超声医疗系统的组合，所述超声医疗系统包括换能器声床和接触剂，其中，所述换能器声床包括底部和从底部向上延伸的壁部；所述底部在与目标的头、躯干和四肢相对应的位置处分别具有至少一个超声换能器，以用于向位于其上方的目标发射超声波；所述壁部在其与目标头部和四肢相对应的位置处分别具有至少一个超声换能器，以用于向目标发射超声波；所述接触剂用于在所述目标与所述超声换能器之间传递超声波。

10

本发明的有益效果：

本发明通过对二氢卟吩 e6 进行修饰，提供了一系列的二氢卟吩衍生物或其可药用盐，并将其用作光声敏感剂，从而用于肿瘤的抑制和治疗中。

15 本发明通过对二氢卟吩 e6 进行修饰得到二氢卟吩衍生物以及相应的可药用盐，在保留二氢卟吩 e6 的基本结构以用作光声敏感剂的同时，极大地提高了其水溶性，本发明提供的二氢卟吩衍生物或其可药用盐可作用注射剂来用于肿瘤的治疗中。

此外，本发明提供的二氢卟吩衍生物或其可药用盐具有较长的吸收波长，这使得其在作为光声敏感剂时，对组织穿透力增强，活性氧产率增高，暗毒性减弱，治疗效果增强。

此外，本发明提供的二氢卟吩衍生物或其可药用盐在光照的作用下，能够产生大量的单线态氧，这使得其对肿瘤细胞具有较强的杀伤能力。此外，二氢卟吩衍生物或其可药用盐在用作光声敏感剂时，还能够减小肿瘤的体积和重量，抑制原发性肿瘤的转移，对肿瘤的抑制和治疗具有良好的效果。

25 本发明提供的全方位超声医疗系统有效解决了肿瘤患者特别是恶性肿瘤患者由于肿瘤扩散转移导致死亡的难题，可全方位辐照人体的

超声波不仅可以达到人体的深部组织而且可以穿透人体，其能量可成功激活声敏剂二氢卟吩衍生物或其可药用盐，使其杀死人体各个部位的肿瘤。

并且，本发明在声动力治疗过程中可灵活地对超声换能器工作参数进行选择，从而增加了医生在治疗时的便利性，极大地缩短了患者的治疗时间。本发明是通过体外超声，对人体正常组织无任何损伤，而且是在无痛的情况下杀死恶性肿瘤，是一种选择性好、副作用小的恶性肿瘤治疗新系统。

此外，本发明提供的二氢卟吩衍生物或其可药用盐在用作声敏剂时可与上述全方位超声医疗系统组合使用，从而有效地减小肿瘤的体积和重量，抑制原发性肿瘤的转移，并且极大地提高了对肿瘤细胞的杀伤能力，对肿瘤的抑制和治疗具有良好的效果。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案，下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他的实施方案。

图 1 是示出根据本发明的化合物 **9-BA (Pd)** 治疗和超声治疗单独地或者组合地对原发性乳腺癌小鼠中的肿瘤组织的重量影响的柱状图(*P<0.01~0.001)。

图 2 是示出根据本发明的化合物 **9-BA (Pd)** 治疗和超声治疗单独地或者组合地对原发性乳腺癌肺转移的抑制作用的照片。

图 3 是示出根据本发明的化合物 **17-MPA** 治疗和超声治疗单独地或者组合地对结肠癌肿瘤肝转移的抑制作用的照片。

图 4 是示出根据本发明的化合物 **17-MPA** 治疗和超声治疗单独地或者组合地对小鼠肝脏重量的影响的柱状图(*P<0.01~0.001)。

图 5 示出在有或没有光辐射的情况下单独使用根据本发明的化合物 **26-tFPL(Pd)**与 CHC 对细胞存活情况的影响。

图 6 是示出在骨架分子二氢卟吩 (CHC) 和根据本发明的化合物 **26-tFPL(Pd)**存在下产生的细胞内单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 的图像。

5 图 7 是静脉注射根据本发明的化合物 **26-tFPL(Pd)**后在肿瘤部位的荧光成像。

图 8 是示出根据本发明的 **26-tFPL(Pd)**和光辐射治疗单独地或者组合地对小鼠肿瘤体积影响的照片。

图 9 示出根据本发明的化合物 **26-tFPL(Pd)**和光辐射治疗单独或
10 组合地对肿瘤组织的重量影响的柱状图 ($p<0.05(*)$ 、 $p<0.005(**)$ 和 $p<0.05(*)$)。

图 10 示出了根据本发明的一个实施方案的换能器声床 1 的俯视图。

图 11 示出了根据本发明的另一个实施方案的换能器声床 2 的俯
15 视图。

图 12 示出了根据本发明的一个实施方案的换能器模组 3 的侧视图。

图 13 示出了根据本发明的另一实施方案的带有二维数控运动装置的换能器模组 4 的侧视图。

20 图 14 示出了根据本发明的一个实施方案的超声医疗系统 100 的俯视图。

图 15 示出了根据本发明的另一实施方案的超声医疗系统 300 的俯视图。

图 16 示出了根据本发明的又一实施方案的带有 PLC 自动控制系
25 统的超声医疗系统 500 的框图。

图 17 示出了根据本发明的一个实施方案的超声换能器 8 的换能头。

图 18 示出了根据本发明的一个实施方案的超声医疗系统 100 的工作流程图。

图 19 示出了根据本发明的另一实施方案的超声医疗系统 300 的工作流程图。

5 图 20 示出了根据本发明的又一实施方案的带有 PLC 自动控制系统的超声医疗系统 500 的工作流程图。

图 21 示出了根据本发明的 PLC 自动控制系统的主画面的人机界面。

10 图 22 示出了根据本发明的 PLC 自动控制系统的患者治疗区域选择的人机界面。

图 23 示出了根据本发明的 PLC 自动控制系统的工作方式以及声强设置的人机界面。

图 24 示出了根据本发明的超声医疗系统所生成的病灶信息。

15 具体实施方式

下面将结合本发明的实施方案和附图，对本发明进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施方案仅仅是本发明的一部分实施方案，而不是全部的实施方案。基于本发明中的实施方案，本领域普通技术人员可以获得的所有其他实施方案，都属于本发明保护的范围。

20 本发明所用的术语“烷基”是指具有指定数目碳原子的直链或支链烷基。在本发明中，“烷基”的说明性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基等。

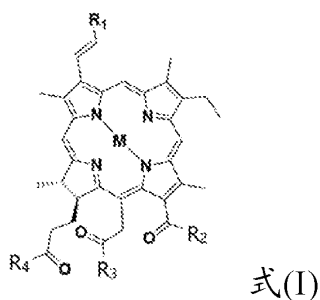
本发明所用的术语“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢原子被卤素诸如 F、Cl、Br、I 取代后生成的基团。根据卤原子种类不同，
25 本发明的“卤代烷基”包括氟代烷基、氯代烷基、溴代烷基和碘代烷基。根据卤原子数不同，本发明的“卤代烷基”包括一卤代烷基、二卤代烷基、多卤代烷基。在本发明中，“卤代烷基”的说明性实例包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟正丙基、三氟正丁基等。

本发明所用的术语“烷氧基”是指具有指定数目碳原子的直链或支链烷基与氧连接并通过氧与分子的其他部分连接的基团。“烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基等。

- 5 本发明所用的术语“取代端烯”是指碳碳双键($-\text{C}=\text{C}-$)位于末端的烯烃。在本发明中，“取代端烯”的实例包括丙烯、1-己烯、对甲氧基苯乙烯、对三氟甲基苯乙烯等。

- 在光声动力治疗中，光声敏感剂作为反应的桥梁起着重要的作用。在光声动力治疗肿瘤领域，二氢卟吩 e6 是一种很重要的光声敏感剂，其是叶绿素降解衍生物中的一种，具有理想的肿瘤光声动力效应。二氢卟吩 e6 作为光声敏感剂具有肿瘤特异性聚集性高、肿瘤部位吸收快、体内清除的速度快、毒副作用小等诸多优点。同时，二氢卟吩 e6 在作为光声敏感剂时也存在水溶性差、活性相对较低等缺点。本发明通过对二氢卟吩 e6 结构进行一些功能基团的修饰来改善其光声动力活性和水溶性等。

因此，根据本发明的第一方面，本发明提供了一种二氢卟吩衍生物或其可药用盐，所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐具有下式(I)所示的结构：

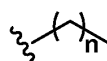


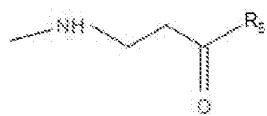
- 20 其中，

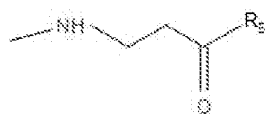
R_1 为：

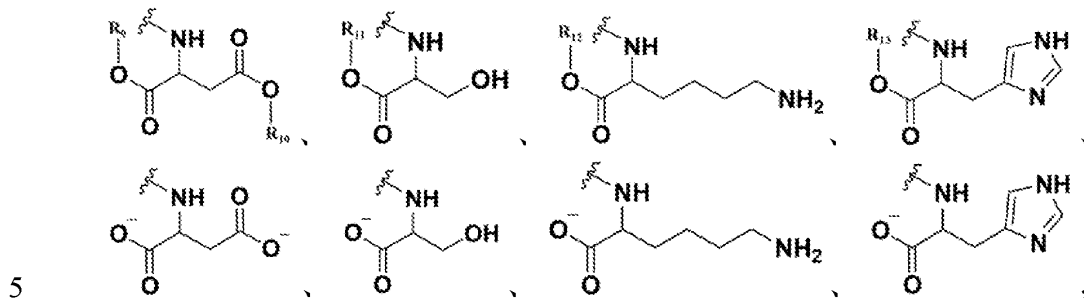


或
，其中 R_{14} 为 -H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基；

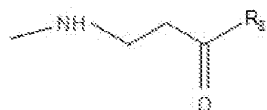
，其中 n 为 2-7 中任一整数；

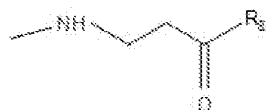


R₂ 为 、C₁-C₆ 烷氧基或者-OH，其中，R₈ 为以下任一基团：

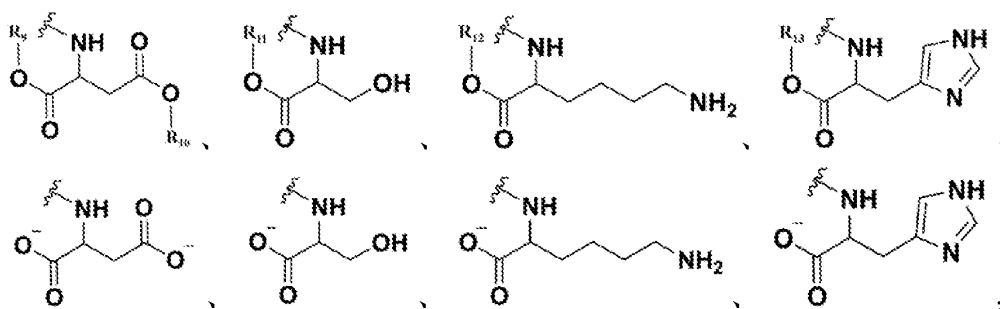


其中 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 可以相同或者不同，并且各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基，并且



在 R₂ 为  时，R₃ 和 R₄ 各自独立地为 C₁-C₆ 烷氧基或-OH；

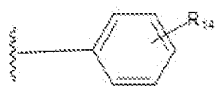
10 在 R₂ 为 C₁-C₆ 烷氧基或者-OH 时，R₃ 和 R₄ 中的一个为以下任一基团：



其中 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 如上定义，

15 并且 R₃ 和 R₄ 中的另一个为 C₁-C₆ 烷氧基或-OH；

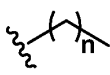
M 为 2H 或者金属离子，例如二价金属离子如 Cu²⁺、Fe²⁺、Zn²⁺、Mg²⁺、Ni²⁺、Co²⁺、Pt²⁺、Pd²⁺、或者四价金属离子如 Sn⁴⁺ 或 Ti⁴⁺。



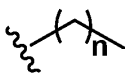
在本发明中，表示 R_{14} 可以为苯基上的任一位置例如邻位、间位或对位的取代基。优选地， R_{14} 为对位取代基。

在本发明中， C_1 - C_6 烷氧基是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基与氧原子连接后得到的基团。因此，在式(I)所示的结构中，在 R_{14} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 为 C_1 - C_6 烷氧基时，可以具体为例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基等。优选地， R_{14} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 为甲氧基 ($-OCH_3$)。

在本发明中， C_1 - C_4 卤代烷基是指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基且其中的一个或多个氢原子被卤素诸如 F、Cl、Br、I 取代后得到的基团。因此，在式(I)所示的结构中，在 R_{14} 为 C_1 - C_4 卤代烷基时，可以为例如，一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟正丙基、三氟正丁基等。优选地， R_{14} 为三氟甲基 ($-CF_3$)。



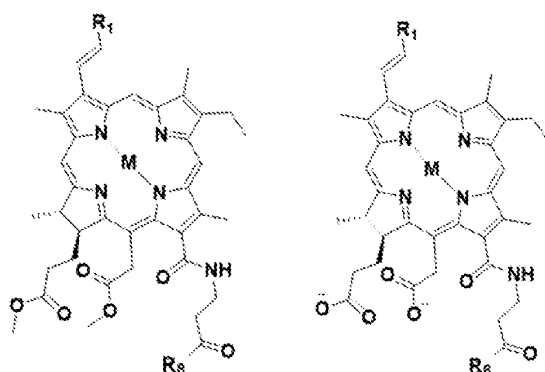
在本发明中，是指具有 n 个碳原子的直链烷基，其中 n 为 2-7 中任一整数，例如，2、3、4、5、6、或 7。因此，在式(I)所示的

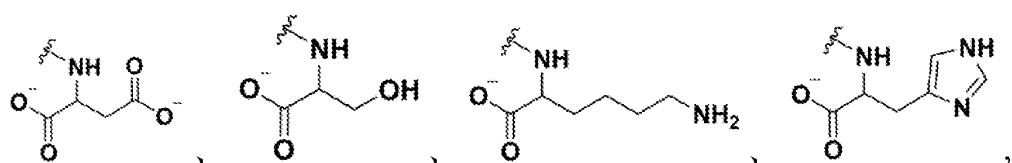


结构中，在 R_{14} 为时，可以具体例如为乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、或正庚基。优选地， R_{14} 为正丁基。

在本发明中，二氢卟吩衍生物的可药用盐为与二氢卟吩衍生物中的羧酸根相对应的钠盐或钾盐，或者任何其他合适的可药用盐形式。

在一个实施方案中，所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐为：

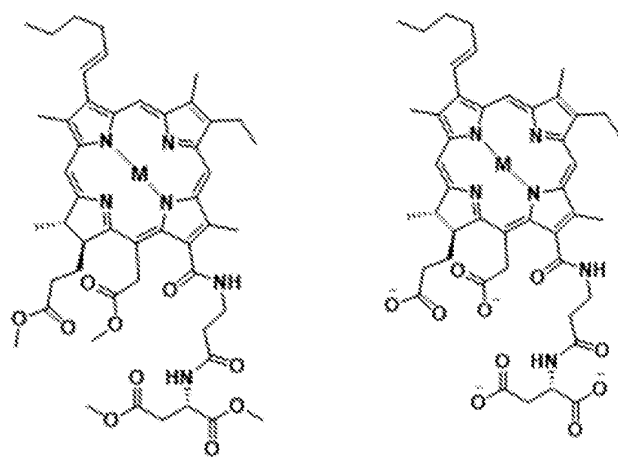




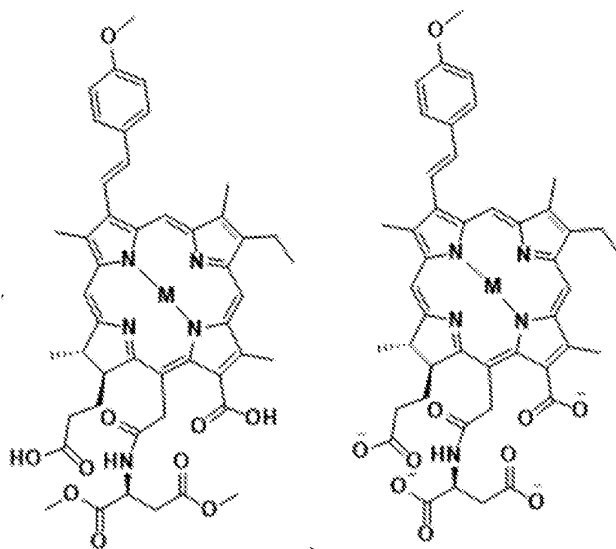
其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如上所定义；

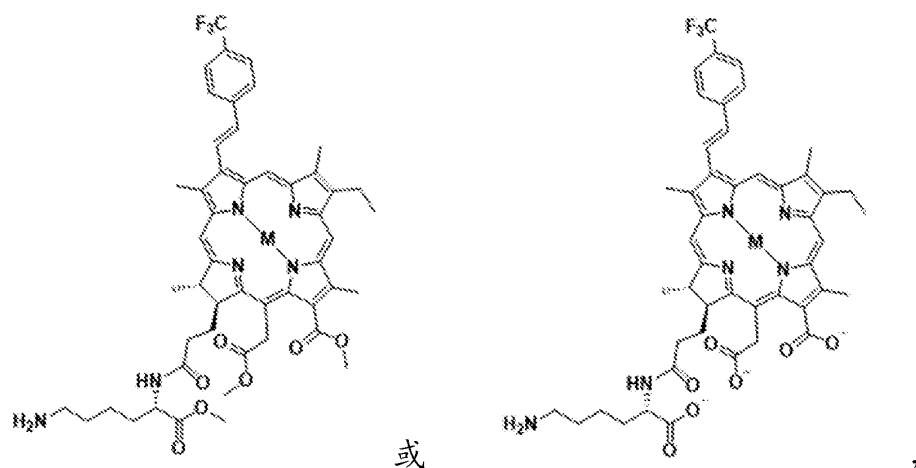
M 如上所定义。

在一个实施方案中，所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐为：



5

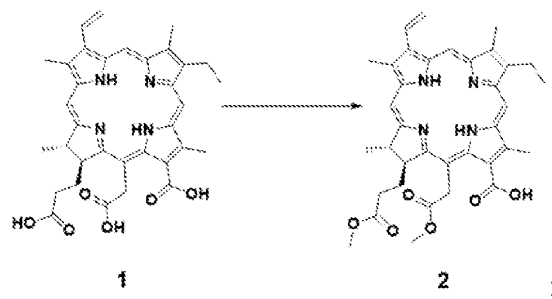




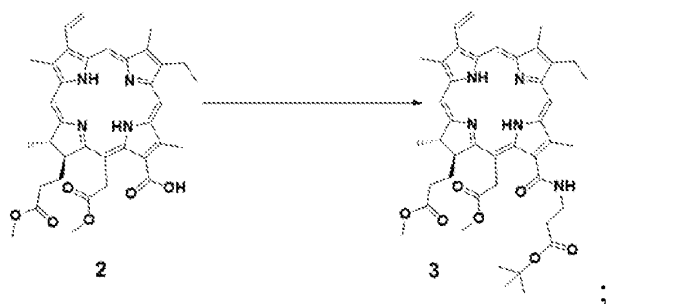
其中 M 如上所定义。

根据本发明的第二方面，本发明提供了一种制备二氢卟吩衍生物或其可药用盐的方法，其中，所述方法包括：

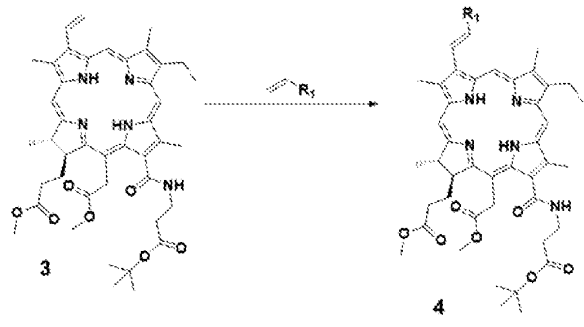
- 5 a₁: 使化合物 **1** 即二氢卟吩 e6 与醇发生酯化反应，得到化合物 **2**:



- b₁: 在缩合剂的作用下，使化合物 **2** 与 β-丙氨酸叔丁酯盐酸盐 (H-β-Ala-OtBu·HCl) 发生缩合反应，得到化合物 **3**:

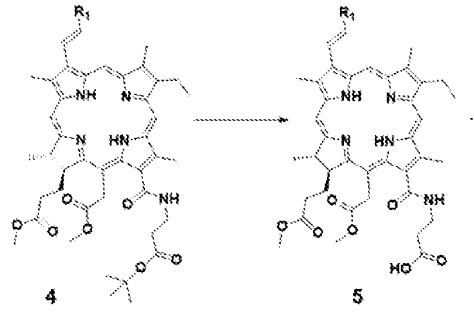


- 10 c₁: 在催化剂的作用下，使化合物 **3** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{CH-R}_1$ 发生烯烃的复分解反应，得到化合物 **4**:



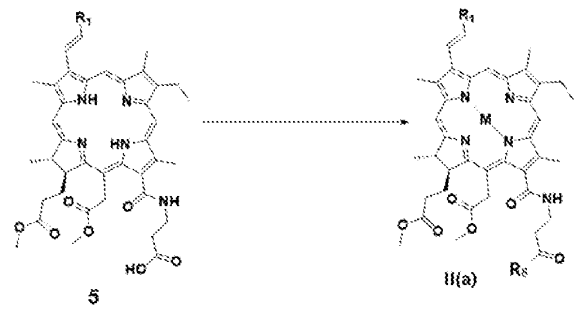
其中 R_1 为 $\text{---}\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---O---}$ 、 $\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CF}_3$ 或 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ ，其中 n 为 2-7 中任一整数；

d_1 : 化合物 4 发生水解反应，得到化合物 5:



5

e_1 : 在缩合剂的作用下，化合物 5 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应，得到式 II(a) 化合物:

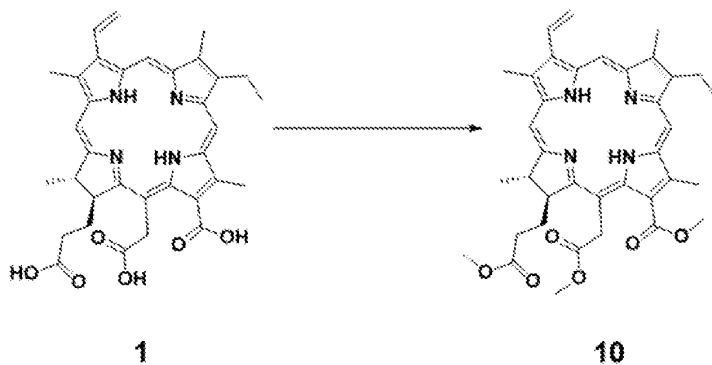


其中 M 为 $2H$ ，或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子，例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} ，其中 R_8 如上所定义；

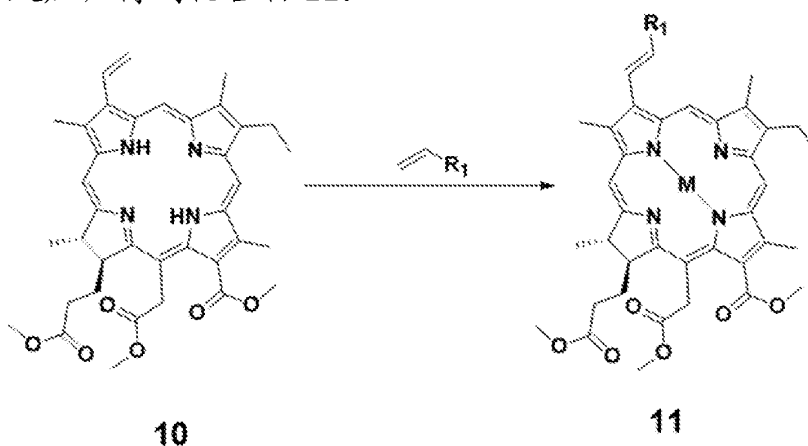
可选地，在碱性条件下，使式 II(a) 化合物发生水解反应，生成相应的盐，即式 II(b) 化合物；

或

a₂: 在碱性条件下, 使化合物 **1** 即二氢卟吩 e6 与卤代烷反应, 得到化合物 **10**:



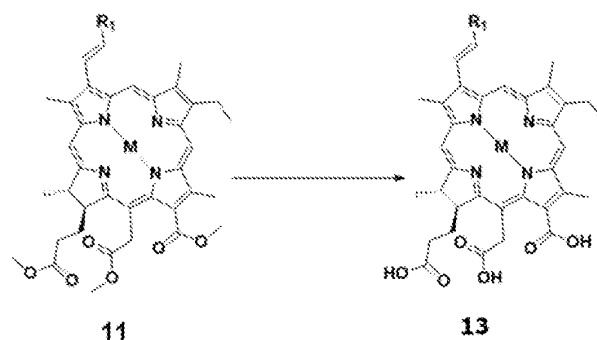
b₂: 在催化剂的作用下, 化合物 **10** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{CH-R}_1$ 发生烯烃的复分解反应, 得到化合物 **11**:



其中 R_1 为 C_6H_5 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, 其中 n 为 2-7 中任一整数;

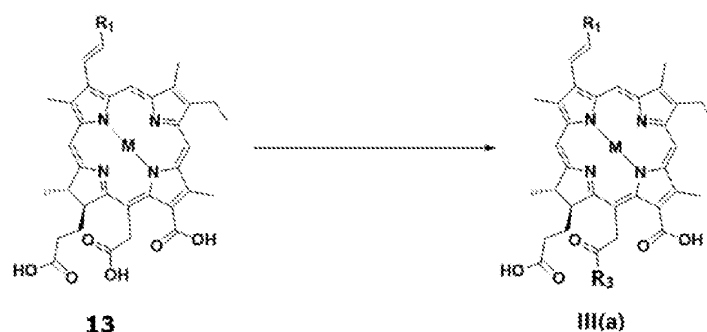
其中 M 为 2H^+ , 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} ;

c₂: 在碱性条件下, 使化合物 **11** 发生水解反应, 得到化合物 **13**:



;

d₂: 使化合物 **13** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应, 得到式 III(a) 化合物:



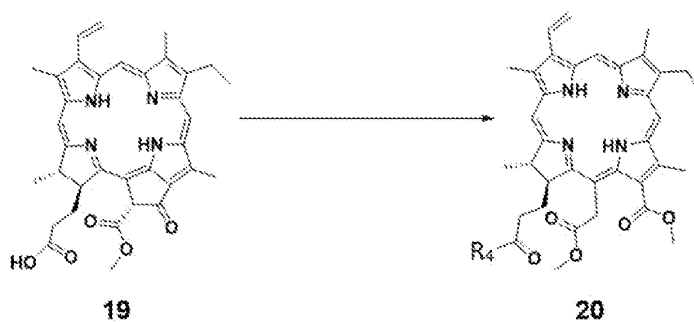
,

- 5 其中 M 为 2H, 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} , 其中 R_3 如上所定义;

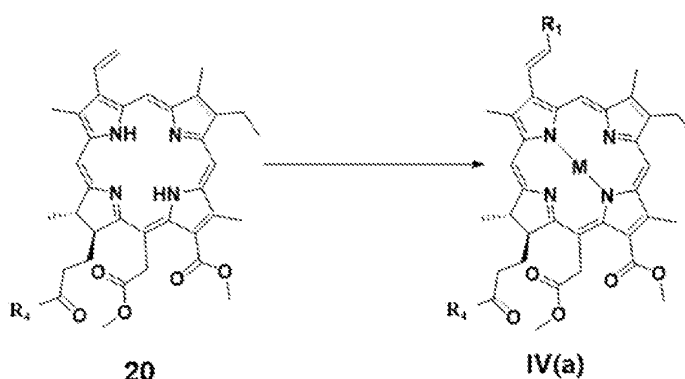
10 可选地, 在碱性条件下, 式 III(a) 化合物发生水解反应, 生成相应的盐, 即式 III(b) 化合物;

或

a₃: 在缩合剂的作用下, 化合物 **19** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应, 得到化合物 **20**:



b₃: 在催化剂的作用下, 使化合物 20 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{R}_1$ 发生烯烃的复分解反应, 得到式 IV(a) 化合物:



5 其中 R_1 为 $\text{---C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{---C}_6\text{H}_4\text{---O---}$ 、 $\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CF}_3$ 或 $\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---}$, 其中 n 为 2-7 中任一整数,

其中 M 为 2H , 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} , 其中 R_4
 10 如上所定义;

可选地, 在碱性条件下, 式 IV(a) 化合物发生水解反应, 生成相应的盐, 即 IV(b) 化合物。

根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢卟吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 a₁ 中, 在 5% 的硫酸甲醇 (MeOH) 溶液
 15 中, 使二氢卟吩 e6 与甲醇发生酯化反应, 得到化合物 2。

根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢卟吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 b₁ 中, 反应溶剂为二甲基甲酰胺 (DMF), 缩合剂为苯并三氮唑-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

(HBTU)、和/或 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA)。在一个进一步优选的实施方案中, 化合物 **2** 与 HBTU、DIEA、 β -丙氨酸叔丁酯盐酸盐的摩尔比为 1:1-2:2-5:2-3。

5 根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 c₁ 中, 催化剂为格拉布斯催化剂 (Grubbs' Catalyst), 反应溶剂为二氯甲烷 (DCM)。在一个进一步优选的实施方案中, 化合物 **3** 与取代端烯的摩尔比为 1:10-30。

10 根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 d₁ 中, 在三氟乙酸 (TFA) 的二氯甲烷 (DCM) 溶液中发生水解反应。在一个进一步优选的实施方案中, 所述溶液的体积分数为 20%-30%。在一个更进一步优选的实施方案中, 所述溶液的体积分数为 25%。

15 根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 e₁ 中, 氨基酸酯盐酸盐为氨基酸甲酯盐酸盐, 反应溶剂为 DMF, 缩合剂为 HBTU 和/或 DIEA。在一个进一步优选的实施方案中, 氨基酸甲酯盐酸盐可以为天冬氨酸甲酯盐酸盐、丝氨酸甲酯盐酸盐、赖氨酸甲酯盐酸盐或组氨酸甲酯盐酸盐。在一个进一步优选的实施方案中, 将化合物 **5** 溶于 DMF 中, 加入 HBTU 与 DIEA 后, 搅拌反应, 然后加入氨基酸甲酯盐酸盐与 DIEA, 继续反应, 20 得到化合物 **6**。在一个更进一步优选的实施方案中, 化合物 **5** 与 HBTU、DIEA、氨基酸酯盐酸盐的摩尔比为 1:1-2:2-5:2-3。

25 根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 a₂ 中, 将二氢吡吩溶解于 DMF 中, 加入碘甲烷和无水碳酸钾, 反应后得到化合物 **10**。在一个进一步优选的实施方案中, 二氢吡吩: 卤代烷: 无水碳酸钾的摩尔比为 1:2-10:2-10。

根据本发明的一个优选实施方案, 在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中, 在步骤 b₂ 中, 催化剂为格拉布斯催化剂, 反应溶剂为 DCM。在一个进一步优选的实施方案中, 化合物 **10** 与取代端烯的摩尔比为 1:10-30。

根据本发明的一个优选实施方案，在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中，在步骤 c₂ 中，反应溶液为四氢呋喃和 KOH 水溶液。在一个进一步优选的实施方案中，KOH 水溶液的浓度为 1M。在一个进一步优选的实施方案中，四氢呋喃与 1 M 的 KOH 水溶液的
5 体积比为 1:1。

根据本发明的一个优选实施方案，在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中，在步骤 d₂ 中，氨基酸酯盐酸盐为氨基酸甲酯盐酸盐，反应溶剂为 DMF，缩合剂为 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺 (EDCI) 和/或 DIEA。在一个进一步优选的实施方案中，化合物 13:
10 EDCI: 氨基酸酯盐酸盐: DIEA 的摩尔比为 1:1-2:1-2:0.1-0.5。

根据本发明的一个优选实施方案，在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中，在步骤 a₃ 中，氨基酸酯盐酸盐为氨基酸甲酯盐酸盐，反应溶剂为 DMF，缩合剂为 HBTU 和/或 DIEA。在一个进一步优选的实施方案中，将化合物 19 溶于 DMF 中，加入 HBTU 与 DIEA
15 后，搅拌反应，然后加入氨基酸甲酯盐酸盐与 DIEA，继续反应，得到化合物 20。在一个进一步优选的实施方案中，化合物 19 与 HBTU、DIEA、氨基酸酯盐酸盐的摩尔比为 1:1-2:2-5:2-3。

根据本发明的一个优选实施方案，在所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法中，在步骤 b₃ 中，催化剂为格拉布斯催化剂，反应
20 溶剂为 DCM。在一个进一步优选的实施方案中，化合物 20 与取代端烯的摩尔比为 1:10-30。

在一个任选的实施方案中，其中 M 为 2H 形式的式 II(a)、式 II(b)、式 III(a)、式 III(b)、式 IV(a)或式 IV(b)化合物可以通过与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应，从而得到其中 M 为金属离子形式的相应化
25 合物。

在另一个任选的实施方案中，在碱性条件下，式 II(a)、式 III(a)、或式 IV(a)化合物可以发生水解反应，从而生成相应的盐形式，即式 II(b)、式 III(b)、或式 IV(b)化合物。

如上所述，所述盐形式可以为钠盐或钾盐，或者任何其他合适的

可药用盐形式。

当然，在上述制备方法的各个步骤中，也可以使用本领域已知的能够实现上述反应的其他溶剂、溶液、缩合剂、催化剂等，本发明不在此作进一步的限定。

- 5 在一个具体的实施方案中，所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法包括如下步骤：

a₁: 以自制化合物 **1**-二氢吡吩 e6 (Chenghai Chlorin, CHC, 等同市售二氢吡吩 e6) 为原料，溶于 5% 的硫酸甲醇溶液中，浓度 0.1 M，反应 10 小时后减压浓缩，所得酸液用等体积的 DCM 稀释，水洗多次
10 除去硫酸，收集有机相，干燥，浓缩得到化合物 **2**；

b₁: 将化合物 **2** 溶于 DMF 中，浓度 0.1M，加入 HBTU 和 DIEA，搅拌 0.5-1 小时后，依次加入 β-丙氨酸叔丁酯盐酸盐与 DIEA，其中化合物 **2** 与 HBTU、DIEA、β-丙氨酸叔丁酯盐酸盐的摩尔比为 1:1-2:2-5:2-3，继续反应 1-2 小时，反应结束后，加入 DCM 稀释反应液，先
15 后水洗多次，收集有机相，浓缩，硅胶柱层析得到化合物 **3**；

c₁: 将化合物 **3** 与 10-30 倍摩尔量选定的取代端烯溶于 DCM 中，浓度 0.02-0.1 M，加入格拉布斯催化剂后回流反应 16-24 小时，反应液过滤后滤液转移至分液漏斗中，水溶液洗多次，收集有机相，浓缩，硅胶柱层析得到一系列化合物 **4**；

20 d₁: 化合物 **4** 溶于体积分数为 25% 的 TFA 的 DCM 溶液中，浓度 0.1 M，搅拌反应 2-5 小时后浓缩反应液，残渣 DCM 溶解，水洗，收集有机相，浓缩得到一系列化合物 **5**；

e₁: 将化合物 **5** 溶于 DMF，浓度 0.1 M，加入 HBTU 与 DIEA 后，搅拌反应 0.5-1 小时后加入所选氨基酸甲酯盐酸盐与 DIEA，其中化合物 **5** 与 HBTU、DIEA、氨基酸甲酯盐酸盐的摩尔比为 1:1-2:2-5:2-3 继续反应 1-2 小时，反应结束后，加入 DCM 稀释反应液，先后水洗多次，
25 收集有机相，浓缩，硅胶柱层析得到化合物 **6**，为式 (I) 所示的二氢吡吩衍生物，其中 M 为 2H；

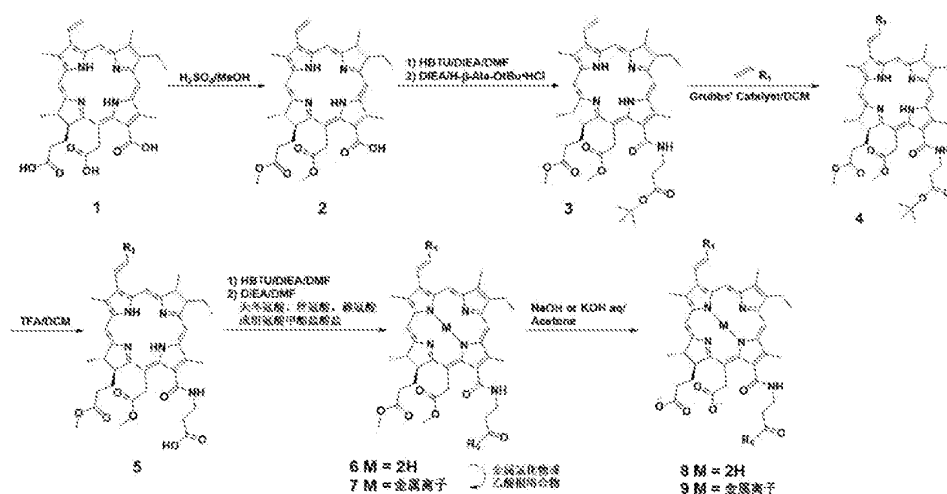
e₁₁: 将化合物 **6** 溶于 DCM 中, 浓度为 0.1 M, 加入所选金属的氯化物或者乙酸根络合物, 其中, 化合物 **6** 与金属氯化物或乙酸根络合物的摩尔比为 1:1-6, 加热回流反应 2-8 小时, 反应液水洗, 收集有机层, 浓缩得到相应的化合物 **7**, 其中 M 为如上文所定义金属离子;

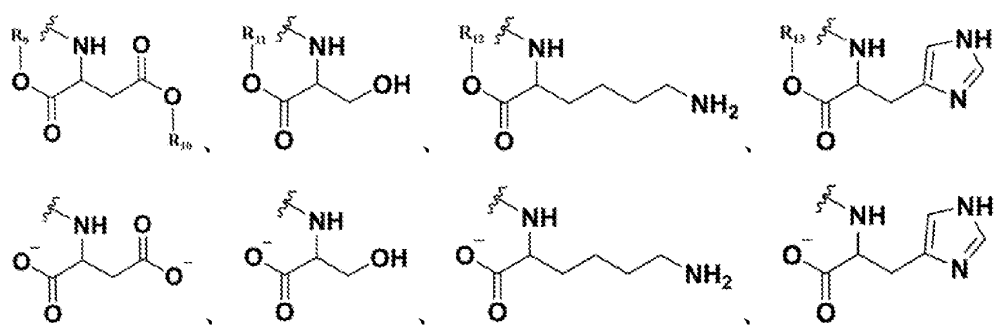
- 5 f₁: 再将化合物 **6** 溶于丙酮中, 浓度 0.03 M, 加入等体积的 0.5 N 的 NaOH 或者 KOH 水溶液, 搅拌反应 2-10 小时后, 向反应液中加入无水乙醇, 析出固体, 过滤得到化合物 **8**, 即为与化合物 **6** 相对应的羧酸钠盐或者钾盐形式, 其中 M 为 2H;

- 10 f₁₁: 以上述制得的化合物 **7** 为原料, 按照化合物 **8** 的合成方法, 合成得到化合物 **9**, 即为与化合物 **7** 相对应的羧酸钠盐或者钾盐形式, 其中 M 为如上文所定义金属离子。

在这里, 化合物 **6** 和 **7** 即为式 II(a) 化合物, 而化合物 **8** 和 **9** 即为式 II(b) 化合物。

在上述制备方法中, 具体的反应过程如下所示:





其中 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 可以相同或者不同，并且各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基；

5 M 为 2H 或者金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} 。

在另一个具体的实施方案中，所述制备二氢卟吩衍生物或其可药用盐的方法包括如下步骤：

a₂: 将化合物 **1**-二氢吡吩 **e6** 溶解于 DMF 中, 浓度为 0.1 M, 加入
10 碘甲烷和无水碳酸钾, 其中, 化合物 **1**: 碘甲烷: 无水碳酸钾的摩尔
比为 1: 2-10: 2-10, 搅拌反应 1-4 小时后, DCM 稀释反应液, 水洗,
收集有机相, 浓缩, 硅胶柱层析得到化合物 **10**;

b₂: 将化合物 **10** 与 10-30 倍摩尔量选定的取代端烯溶于 DCM 中, 浓度 0.02-0.1 M, 加入格拉布斯催化剂后回流反应 16-24 小时, 反应液
15 过滤后滤液转移至分液漏斗中, 水洗, 收集有机相, 浓缩, 硅胶柱层析得到一系列化合物 **11**, 其中 M 为 2H;

b₂₁: 将化合物 **11** 溶于 DCM 中, 浓度为 0.1 M, 加入所选金属的氯化物或者乙酸根络合物, 其中, 化合物 **11** 与金属氯化物或乙酸根络合物的摩尔比为 1:1-6, 加热回流反应 2-8 小时, 反应液水洗, 收集有机层, 浓缩得到相应的化合物 **12**, 其中 M 为如上文所定义金属离子;

c₂: 将化合物 **11** 溶于体积比为 1:1 的 THF 与 1 M 的 KOH 水溶液中, 浓度 0.05 M, 反应 2-5 小时后, 减压浓缩除去 THF, 加水稀释剩余碱液, 调节 pH5-6, 固体析出, 过滤得到一系列化合物 **13**, 其中 M 为 2H;

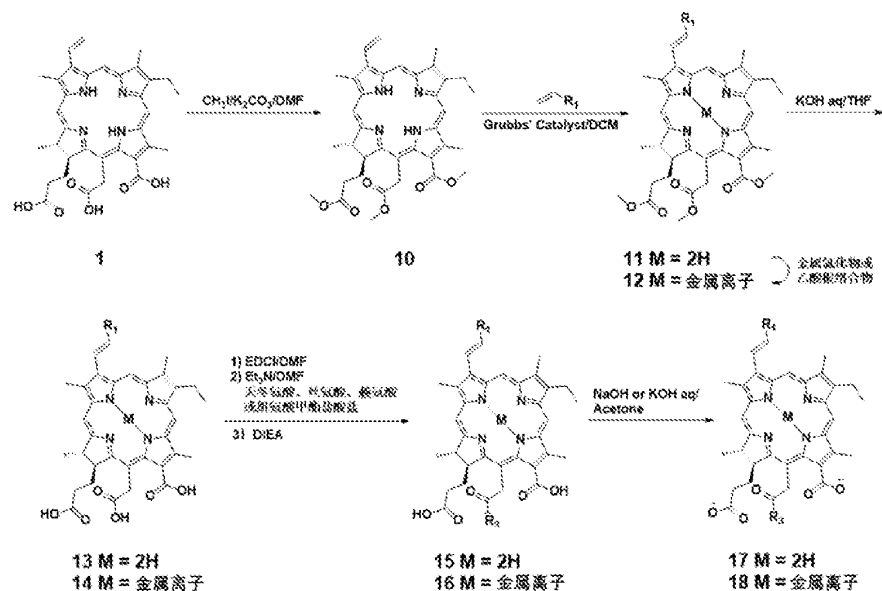
d₂: 化合物 **13** 溶于 DMF 中, 浓度 0.1 M, 再依次加入 EDCI、氨基酸甲酯盐酸盐、三乙胺 (Et₃N) 和 DIEA, 化合物 **13**: EDCI: 氨基酸甲酯盐酸盐: DIEA 的摩尔比为 1:1-2:1-2:0.1-0.5, 搅拌反应 0.5-2 小时, 加入甲酸水溶液, 产物析出, 过滤, 硅胶柱层析得到一系列化合物 **15**, 其中 M 为 2H;

e₂: 将化合物 **15** 溶于丙酮中, 浓度 0.03 M, 加入等体积的 0.5 N 的 NaOH 或者 KOH 水溶液, 搅拌反应 2-10 小时后, 向反应液中加入无水乙醇, 析出固体, 过滤得到一系列化合物 **17**, 即为与化合物 **15** 相对应的羧酸钠盐或者钾盐形式, 其中 M 为 2H;

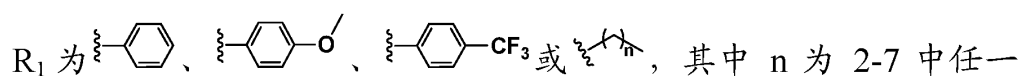
e₂₁: 以上述制得的化合物 **12** 为原料, 按照化合物 **15** 和 **17** 的合成方法, 合成得到化合物 **16** 和 **18**, 其中化合物 **18** 为与化合物 **16** 相对应的羧酸钠盐或者钾盐形式, 并且其中 M 为如上文所定义的金属离子。

在这里, 化合物 **15** 和 **16** 即为式 III(a) 化合物, 而化合物 **17** 和 **18** 即为式 III(b) 化合物。

在上述制备方法中, 具体的反应过程如下所示:

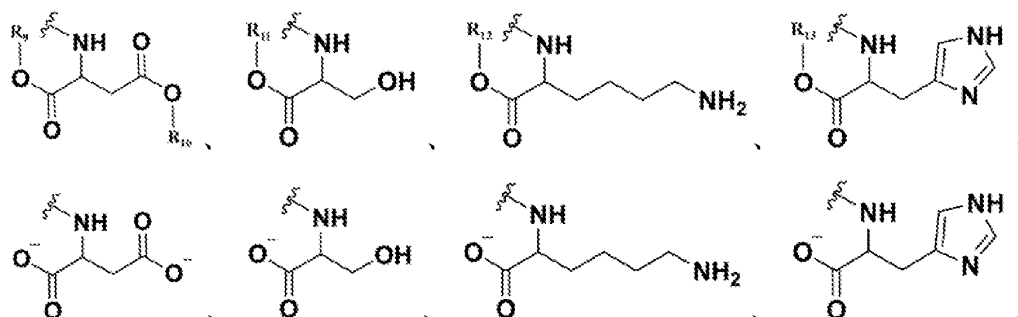


其中,



整数;

R_3 为以下任一基团:



- 5 其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 可以相同或者不同, 并且各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基;

M 为 $2H$ 或者金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} 。

- 10 在又一个具体的实施方案中, 所述制备二氢吡吩衍生物或其可药用盐的方法包括如下步骤:

- a_3 : 以化合物 **19** 为原料, 将化合物 **19** 溶于 DMF 中, 浓度 0.1 M, 加入 HBTU 与 DIEA 后, 搅拌反应 0.5-1 小时后加入所选氨基酸甲酯盐酸盐与 DIEA, 继续反应 1-2 小时, 其中化合物 **19** 与 HBTU、DIEA、氨基酸甲酯盐酸盐的摩尔比为 1:1-2:2-5:2-3, 将反应液用 DCM 稀释后, 15 水洗, 浓缩, 所得残渣溶于 1% 的甲醇钠的甲醇溶液中, 搅拌反应 5-10 小时, 调节 $pH=6-7$, 减压浓缩除去甲醇, DCM 溶解残渣后, 水洗, 收集有机相, 浓缩, 硅胶柱层析得到一系列化合物 **20**;

- b_3 : 将化合物 **20** 与 10-30 倍摩尔量选定的取代端烯溶于 DCM 中, 浓度 0.02-0.1 M, 加入格拉布斯催化剂后回流反应 16-24 小时, 反应液 20 过滤后滤液转移至分液漏斗中, 水溶液洗多次, 收集有机相, 浓缩, 硅胶柱层析得到一系列化合物 **21**, 其中 M 为 $2H$;

- b_{31} : 将化合物 **21** 溶于 DCM 中, 浓度为 0.1 M, 加入所选金属的氯化物或者乙酸根络合物, 其中, 化合物 **21** 与金属氯化物或乙酸根络合物的摩尔比为 1:1-6, 加热回流反应 2-8 小时, 反应液水洗, 收集有 25 机层, 浓缩得到相应的金属络合物 **22**, 其中 M 为如上文所定义金属

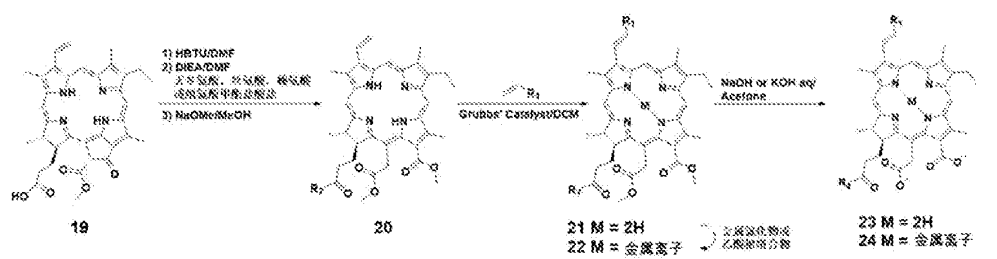
离子;

c₃: 将化合物 **21** 溶于丙酮中, 浓度 0.03 M, 加入等体积的 0.5 N 的 NaOH 或者 KOH 水溶液, 搅拌反应 2-10 小时后, 向反应液中加入无水乙醇, 析出固体, 过滤得到化合物 **23**, 即为与化合物 **21** 相对应的羧酸钠盐或者钾盐形式, 其中 M 为 2H;

c₃₁: 以上述制得的化合物 **22** 为原料, 按照化合物 **23** 的合成方法, 合成得到化合物 **24**, 即为与化合物 **22** 相对应的钠盐或者钾盐形式, 其中 M 为如上文所定义的金属离子。

在这里, 化合物 **21** 和 **22** 即为式 IV(a) 化合物, 而化合物 **23** 和 **24** 即为式 IV(b) 化合物。

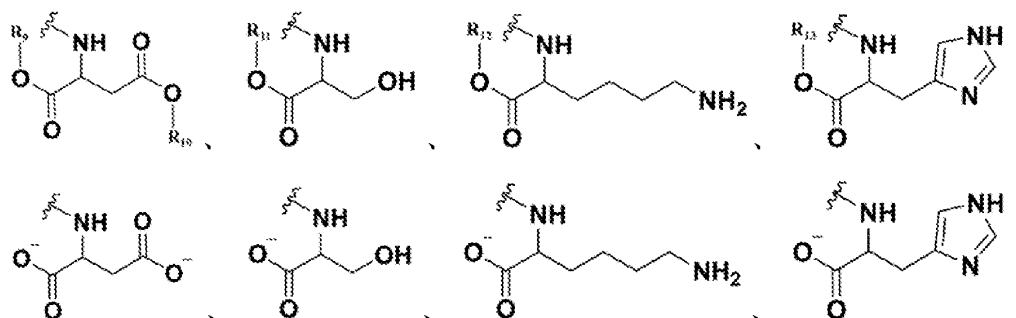
在上述制备方法中, 具体的反应过程如下所示:



其中,

R₁ 为 , 其中 n 为 2-7 中任一整数;

R₄ 为以下任一基团:



其中 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 可以相同或者不同, 并且各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基;

M 为 2H 或者金属离子, 例如二价金属离子如 Cu²⁺、Fe²⁺、Zn²⁺、

Mg²⁺、Ni²⁺、Co²⁺、Pt²⁺、Pd²⁺、或者四价金属离子如 Sn⁴⁺或 Ti⁴⁺。

此外，本发明第一方面的二氢卟吩衍生物或其可药用盐还可以用作光声敏感剂。

在本发明中，“光声敏剂”具体指光敏剂和/或声敏剂。

- 5 所谓“光敏剂”是指能够吸收一定波长光源后激活一系列光化学、光物理反应、从而生成荧光或能杀伤细胞的氧活性物质的化合物。理想的光敏剂选择性高，在病变/正常组织中具有较高的分布比，在靶组织中分布均匀，所匹配的光源穿透组织能力强，给药后光敏剂短时间内能在靶组织中达到高峰，照光后光动力反应效率高，照光后能很快地被代谢、清除。

10 在实践中，光敏剂常常用于光动力治疗中。光动力治疗是一种相对新颖的肿瘤无创治疗方法，依靠特定波长光源照射激活肿瘤组织中的光敏剂而产生具有生物毒性的单态氧等活性氧物质（Reactive oxygen species, ROS），进而氧化损伤肿瘤，达到抑制肿瘤生长或者消除肿瘤的目的。

20 所谓“声敏剂”是指这样的一类物质，该物质在超声辐射下会被活化，并且在活化之后会与周围的氧分子发生一系列反应，从而产生具有高氧化活性的活性物质如单线态氧。单线态氧是具有很强活性的氧自由基，具有细胞毒性作用，以细胞膜、线粒体等部位对其最为敏感，能与细胞中多种生物大分子发生作用，通过与大分子结合造成细胞膜系统的损伤。

25 在实践中，声敏剂常常用于声动力治疗中。声动力治疗是用光敏剂和超声波治疗肿瘤疾病的一种新方法。该治疗利用超声波在生物组织中穿透能力强、无创及超声可准确聚焦传递能量的特点，将能量传递到肿瘤部位，激活预先与肿瘤组织特异结合的声敏剂，引发化学反应产生化学能，从而破坏肿瘤，达到进一步降低肿瘤生存率的目的。

 如上所述，本发明的二氢卟吩衍生物或其可药用盐是通过对二氢卟吩 e6 的结构进行改造而获得的，所述改造的目的是为了获得相对于二氢卟吩 e6 性能得到进一步改进（例如肿瘤选择性更强、吸收波长更

长、水溶性好)的二氢卟吩衍生物,并且在下文实施例中也进一步证实了其性能得到改善,并且依然保留了二氢卟吩 e6 原有的光敏性能和声敏性能。因此,本发明的二氢卟吩衍生物或其可药用盐可以用于光动力治疗和声动力治疗中。

- 5 根据本发明的第三方面,提供了一种抗肿瘤组合物,包含:本发明第一方面的二氢卟吩衍生物或其可药用盐,以及药学上可接受的赋形剂;优选地,所述抗肿瘤组合物为注射制剂。

所谓“抗肿瘤组合物”是指治疗肿瘤疾病的一类药物,这里提及的治疗是抑制受试者体内肿瘤的生长或转移、或者消除受试者体内肿瘤的过程。

10

在本文中,术语“肿瘤”包括良性肿瘤和恶性肿瘤,而恶性肿瘤又包括原位癌和癌转移。因此,在一个实施方案中,所述肿瘤可以包括良性肿瘤和恶性肿瘤,例如原位癌和癌转移。在一个进一步的实施方案中,所述原位癌包括乳腺癌、肝癌、肺癌、结直肠癌;所述癌转移

15 移包括乳腺癌转移、肝癌转移、肺癌转移、结直肠癌转移。

如上所述,本发明的二氢卟吩衍生物或其可药用盐,由于具有光敏性和声敏性,因此可以用于光动力治疗和声动力治疗中,从而抑制体内肿瘤的生长或转移,和/或消除体内肿瘤。由此,本发明的二氢卟吩衍生物或其可药用盐作为抗肿瘤药物使用。

- 20 另外,除了包括本发明的二氢卟吩衍生物或其可药用盐外,本发明的抗肿瘤组合物还可以包含药学上可接受的赋形剂。

术语“药学上可接受的赋形剂”旨在包括溶剂、稳定剂、表面活性剂、填充剂、防腐剂、分散介质、缓冲剂、等渗剂、吸收延迟剂等等。可将本发明的抗肿瘤组合物加工为固体形式,例如,加工为在给予受试者之前用合适液体(例如盐水或水)复原的冻干或真空干燥的粉末。或者,可将本发明的抗肿瘤组合物直接配制为溶液形式。此种药学上可接受的赋形剂在活性药物成分中的用途是本领域熟知的。除非任何常规的药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂与活性药物成分不相容,否则可预期其在本发明的抗肿瘤组合物中的应用。

25

在本发明中，可以先将所述抗肿瘤组合物配制为注射制剂，然后注射到受试者体内，之后再进行相应的治疗。因此，在一个实施方案中，所述抗肿瘤组合物可以为注射制剂。

5 鉴于本发明的光声敏感剂和抗肿瘤药物内在的性能，本领域技术人员可以理解，可以将其与氧和光辐射或超声一起用于光动力治疗或声动力治疗中。

根据本发明的第四方面，提供了本发明第一方面的二氢卟吩衍生物或其可药用盐在制备抗肿瘤药物中的用途。

10 在一个实施方案中，所述肿瘤可以包括良性肿瘤和恶性肿瘤，例如原位癌和癌转移。在一个进一步的实施方案中，所述原位癌包括乳腺癌、肝癌、肺癌、结直肠癌；所述癌转移包括乳腺癌转移、肝癌转移、肺癌转移、结直肠癌转移。

同样地，所述抗肿瘤药物可以为注射制剂。

15 同样地，鉴于本发明光声敏感剂和抗肿瘤药物的性能，本领域技术人员可以理解，可以将其与氧和光辐射或超声一起用于光动力治疗或声动力治疗中。因此，在一个实施方案中，所述抗肿瘤药物可以用于光动力治疗或声动力治疗中。

在一个实施方案中，光动力治疗中采用波长为 600-800nm 例如 660nm 的光波，所述声动力治疗采用强度为 1.88 W/cm² 的超声。

20 根据本发明的第五方面，本发明提供了本发明的第一方面所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐与超声医疗系统的组合，所述超声医疗系统包括换能器声床和接触剂，其中，所述换能器声床包括底部和从底部向上延伸的壁部；所述底部在与目标的头、躯干和四肢相对应的位置处分别具有至少一个超声换能器，以用于向位于其上方的目标发
25 射超声波；所述壁部在其与目标头部和四肢相对应的位置处分别具有至少一个超声换能器，以用于向目标发射超声波；所述接触剂用于在所述目标与所述超声换能器之间传递超声波。

在一个实施方案中，所述超声医疗系统还包括换能器模组，其中，

所述换能器模组安装在所述换能器声床的上方，包括至少一个超声换能器，用于向位于其下方的目标发射超声波，所述接触剂也用于在所述目标与所述至少一个超声换能器之间传递超声波。

5 在一个实施方案中，所述换能器模组还包括数控运动装置，用于控制所述换能器模组在水平和/或竖直方向移动。

在一个实施方案中，所述超声波为脉冲波或连续波。

在一个实施方案中，所述超声波频率为 0.3-3MHz；优选地，所述超声波的声强为 0.1-3W/cm²。

10 在一个实施方案中，所述接触剂是水和真空脱气冷/热水中的至少一种。

15 在一个实施方案中，所述超声医疗系统还包括可编程序逻辑控制器自动控制系统和接触剂供应系统，其中，所述接触剂供应系统与换能器声床相连接，用于向所述换能器声床供应接触剂；所述可编程序逻辑控制器自动控制系统分别与所述换能器声床、所述换能器模组以及所述接触剂供应系统相连接，用于控制以所述接触剂供应系统向所述换能器声床供应接触剂，并用于控制所述换能器声床和所述换能器模组中的至少一部分超声换能器的操作。

20 在一个实施方案中，所述可编程序逻辑控制器自动控制系统还包括监视系统，用于显示至少以下内容之一：a.所述换能器声床和所述换能器模组中的至少一部分超声换能器的工作参数；b.目标内的病灶信息。

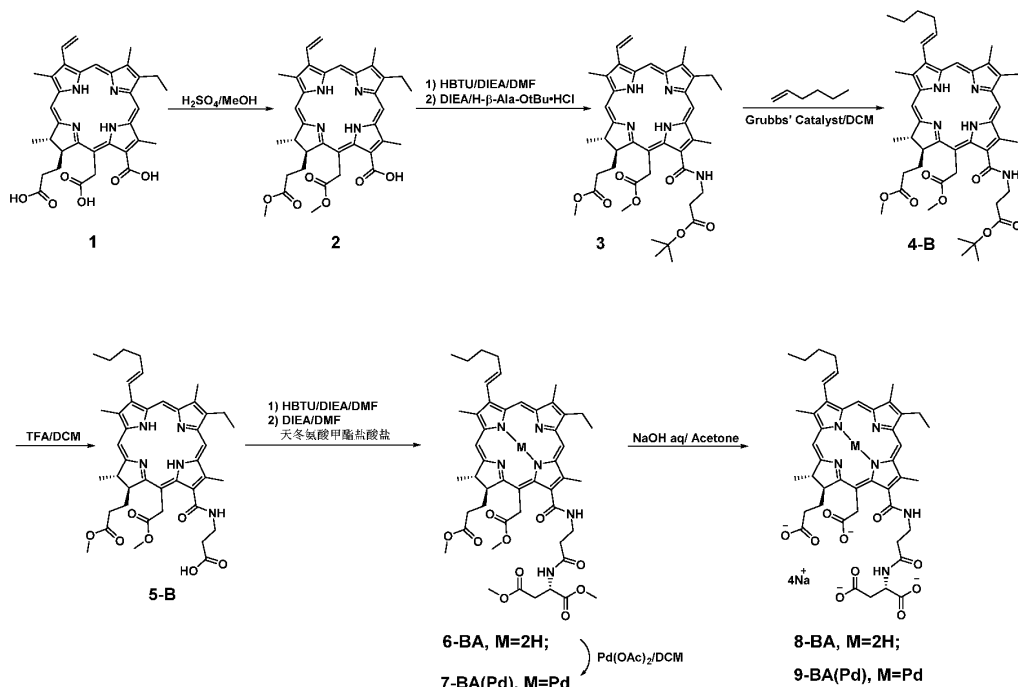
在一个实施方案中，所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐通过本发明的第二方面所述的方法制备获得。

25 下面结合具体实施例进一步详细地描述本发明。

实施例

实施例 1. 化合物 8-BA 和 9-BA(Pd) 的制备

化合物 8-BA 和 9-BA(Pd) 的合成路线如下:



上述合成路线中的各个步骤具体如下:

- 5 将 541 mg 化合物 **1** 溶于 5% 的硫酸甲醇溶液中, 浓度 0.1 M, 反应 10 小时后减压浓缩, 所得酸用等体积的二氯甲烷 (DCM) 稀释, 水洗, 收集有机相, 浓缩得到化合物 **2**, 不经分离直接用于下步反应。

- 将上步产物化合物 **2** 溶于二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 浓度 0.1M, 加入 435 mg 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU) 和 189 μ L N,N-二异丙基乙胺 (DIEA), 搅拌 0.5-1 小时后, 依次加入 417 mg β -丙氨酸叔丁酯盐酸盐与 379 μ L DIEA, 继续反应 1-2 小时, 反应结束后, 用二氯甲烷 (DCM) 稀释反应液, 水洗, 收集有机相, 浓缩, 200-300 目硅胶柱层析, 石油醚/丙酮=3:1 洗脱, 得到 545 mg 化合物 **3**, 两步收率 80%。

- 15 化合物 **3** ($C_{43}H_{55}N_6O_7$, MW=766.4127) : 1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.59 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.14 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J = 11.6, 17.8$ Hz), 6.35 (1H, m), 6.25 (1H, dd, $J = 1.3, 17.8$ Hz),

6.98 (1H, dd, $J = 1.3, 17.8$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 4.65 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.56 (2H, m), 3.54 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.26 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.70 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.59 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.44 (9H, s), -1.66 (1H, s), -1.95 (1H, s)。ESI-MS m/z : $C_{43}H_{55}N_6O_7$ $[M+H]^+$, 计算值 767.4127, 实测值 767.4143。

500 mg 化合物 **3** 与 1.660 mL 1-己烯溶于二氯甲烷 (DCM) 中, 浓度 0.03 M, 加入 169 mg 第二代格拉布斯催化剂后回流反应 20 小时, 反应液过滤后滤液转移至分液漏斗中, 饱和氯化铵水溶液洗, 收集有机相, 浓缩, 200-300 目硅胶柱层析, 石油醚/丙酮=9:2 洗脱, 得到 376 mg 化合物 **4-B** ($C_{47}H_{61}N_5O_7$, MW=807.4571): 1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 9.59 (1H, s), 9.55 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 11.6, 17.8$ Hz), 6.31 (1H, m), 6.22 (1H, dd, $J = 1.3, 17.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 1.3, 17.8$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 4.59 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.49 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.54 (2H, m), 3.51 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.68 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.57 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.38 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.98 (3H, m), -1.65 (1H, s), -1.93 (1H, s)。ESI-MS m/z : $C_{47}H_{62}N_5O_7$ $[M+H]^+$, 计算值 808.4571, 实测值 808.4577。

300 mg 化合物 **4** 溶于体积分数为 25% 的三氟乙酸 (TFA) 的二氯甲烷 (DCM) 溶液中, 浓度 0.1 M, 搅拌反应 2-5 小时后浓缩反应液, 残渣 DCM 溶解, 水洗涤, 收集有机相浓缩, 得到 279 mg 化合物 **5-B**。

直接称取 250 mg 化合物 **5-B** 溶于二甲基甲酰胺 (DMF), 浓度 0.1 M, 加入 189 mg 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU) 与 87 μ L N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 后, 搅拌反应 0.5-1 小时后加入 197 mg L-天冬氨酸甲酯盐酸盐与 174 μ L N,N-二异丙基乙胺 (DIEA), 继续反应 1 小时, 反应结束后, 加入二氯甲烷 (DCM) 稀

释反应液，水洗多次，收集有机相，浓缩，200-300 目硅胶柱层析，石油醚/丙酮=1:1 洗脱，得到 253 mg 化合物 **6-BA** ($C_{49}H_{62}N_6O_{10}$, MW=894.4527)，收率 85%；化合物 **6-BA**: 1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 8.41 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 11.6, 17.8$ Hz), 6.31 (1H, m), 6.22 (1H, dd, $J = 1.3, 17.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 1.3, 17.8$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 5.03 (1H, m), 4.59 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.49 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.66 (6H, s), 3.54 (2H, m), 3.51 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.04 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.68 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.57 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.98 (3H, m), -1.65 (1H, s), -1.93 (1H, s)。ESI-MS m/z : $C_{49}H_{61}N_6O_{10} [M-H]^-$ ，计算值 893.4527，实测值 893.4523。

将 200 mg 化合物 **6-BA** 溶于二氯甲烷 (DCM) 中，浓度为 0.1 M，加入 79 mg 二氯化钯，加热回流反应 5 小时，反应水洗，收集有机层，浓缩，200-300 目硅胶柱层析，石油醚/丙酮=3:1 洗脱，得到 239 mg 金属络合物 **7-BA**，在水中易溶，收率 90%。

分别将 200 mg 化合物 **6-BA** 和 **7-BA** 溶于丙酮 (acetone) 中，浓度 0.03 M，加入等体积的 0.5 N 的 NaOH 水溶液，搅拌反应 5 小时后，向反应液中加入无水乙醇，析出固体，过滤，得到 205 mg 化合物 **8-BA** 和 206 mg **9-BA(Pd)**。化合物 **9-BA(Pd)**: $C_{45}H_{48}N_6Na_4O_{19}Pd$, MW=1030.2058。 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 19.1$ Hz), 5.03 (1H, m), 4.30 (1H, s), 3.90 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.79 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.38 (2H, m), 1.29 (2H, m), 0.93 (3H, m), 0.89 (3H, m), 0.86 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)。HRMS (ESI) m/z : $C_{45}H_{48}N_6Na_2O_{19}Pd[M-2Na]^+$ ，计算值 984.2262，实测值 984.2269。

实施例 2. 化合物 9-BA(Pd)对乳腺癌及乳腺癌转移的影响

以实施例 1 中合成的水溶性二氢卟吩衍生物 9-BA(Pd)作为超声敏感剂 (简称声敏剂), 在超声场中对乳腺癌肺转移荷瘤小鼠的声动力治疗进行评价。

5 将水溶性二氢卟吩衍生物 9-BA(Pd)溶于生理盐水中, 制备成用于给药的药液。将 4T1 小鼠乳腺癌细胞接种于 Balb/c (雌性, 18~22g) 小鼠左侧第二对乳头正下方, 构建小鼠乳腺癌肺转移模型, 接种第 7 天开始记录肿瘤体积以及小鼠体重, 隔天测量一次。将荷瘤小鼠随机分为 4 组: (1) a 对照组 (单用生理盐水), (2) b 超声组 (单用超声波), (3) c 给药 (9-BA(Pd)) 组, (4) d 给药+超声 (9-BA(Pd)+超声) 10 组 (即声动力治疗组)。分别在肿瘤接种的第 12、14、18、20、24、26 天进行给药超声治疗。小鼠尾静脉注射 16mg/kg 的声敏剂, 给药后 2h 后, 进行超声治疗; 隔 24h 后再次给药, 并在 2h 后再次进行超声治疗, 所述超声治疗是用 $1.88\text{W}/\text{cm}^2$ 超声辐照 30min 进行治疗。解剖肿瘤组织分析、记录重量。肺组织使用 Bouin's 固定液进行染色, 乙醇脱色后, 记录肺结节数量并统计数据。

通过观察发现, 对照组和超声组小鼠肿瘤的平均体积增长速度较快; 而单纯声敏剂 9-BA(Pd)给药组对肿瘤的生长产生轻微的抑制作用, 声动力治疗组对肿瘤的抑制作用最为明显, 肿瘤生长也最为缓慢 (与 20 其余各组比较, $P < 0.01$)。

实验结束后, 对剥离出来的肿瘤组织称重计量。图 1 示出各处理组对原发性乳腺癌小鼠中的肿瘤组织的重量的影响。从图 1 中可以看出, 施用化合物 9-BA(Pd)联合超声处理 (即声动力治疗组) 后, 相对于其他各组, 肿瘤组织重量减轻, 且具有显著性差异。相应地, 通过 25 观察剥离出来的肿瘤组织亦可发现声动力治疗组中, 肿瘤明显缩小, 统计学分析 $P < 0.01 \sim 0.001$ 。

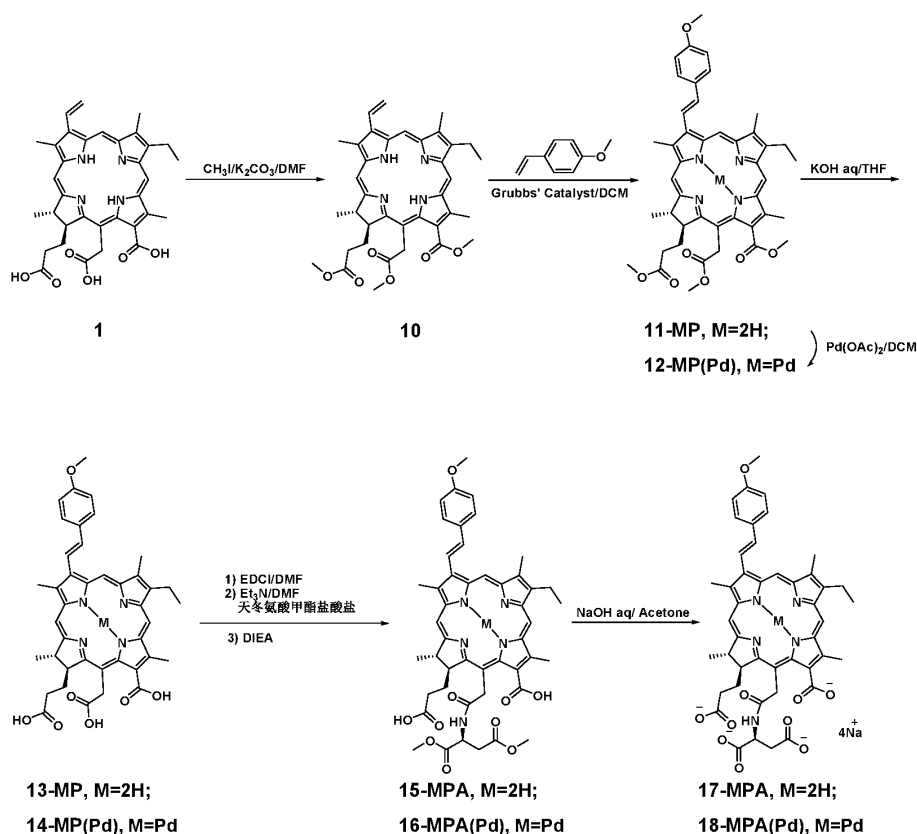
图 2 是示出各处理组对原发性乳腺癌肺转移的抑制作用的照片。从图 2 可以看出, 各处理组中的荷瘤小鼠均发生不同程度的肿瘤肺转移, 对照组小鼠肺转移的程度较为严重, 肺部肿瘤结节数量较多。经

治疗后，小鼠肺部肿瘤结节的数目有所减少，其中声动力治疗组中，肿瘤肺转移的程度明显减轻，这说明施用化合物 **9-BA(Pd)**联合自由场超声可以抑制乳腺肿瘤的肺转移。

5 综上，在本发明中，化合物 **9-BA(Pd)**等系列水溶性二氢卟吩类声敏感剂与超声相结合从而进行超声动力治疗，对肿瘤及肿瘤组织具有显著的抑制作用，同时可以抑制小鼠原发性乳腺癌肺转移，展示出临床价值。

实施例 3. 化合物 17-MPA 和 18-MPA(Pd)的制备

10 化合物 **17-MPA** 和 **18-MPA(Pd)**的合成路线如下：



上述合成路线中的各个步骤具体如下：

1000 mg 化合物 **1**-二氢卟吩 e6 溶解于二甲基甲酰胺 (DMF) 中，浓度为 0.1 M，加入 1043 μ L 碘甲烷和 4633 mg 无水碳酸钾，搅拌反应

2 小时后，二氯甲烷（DCM）稀释反应液，以水洗涤，收集有机相浓缩，200-300 目硅胶柱层析，乙酸乙酯/二氯甲烷=1:100 洗脱，得到 962 mg 化合物 **10**，收率 90%。

5 取 800 mg 化合物 **10** 与 675 μ L 的对甲氧基苯乙烯溶于二氯甲烷（DCM）中，浓度 0.03 M，加入 319 mg 格拉布斯催化剂后回流反应 20 小时，反应液过滤后滤液转移至分液漏斗中，水溶液洗多次，收集有机相，浓缩，200-300 目硅胶柱层析，乙酸乙酯/二氯甲烷=1:100 洗脱，得到 654 mg 化合物 **11-MP**，收率 70%。

10 将 500 mg 化合物 **11-MP** 溶于二氯甲烷（DCM）中，浓度为 0.1 M，加入 79 mg 醋酸钯，加热回流反应 5 小时，反应液水洗，收集有机层浓缩，200-300 目硅胶柱层析，石油醚/丙酮=5:1 洗脱，得到 490 mg 金属络合物 **12-MP(Pd)**，收率 86%。

15 分别将 400 mg 化合物 **11-MP** 和金属络合物 **12-MP(Pd)** 溶于体积比为 1:1 的四氢呋喃（THF）与 1 M 的 KOH 水溶液中，浓度 0.05 M，反应 4 小时后，减压浓缩除去 THF，加水，调节 pH5-6，固体析出，过滤得 350 mg 化合物 **13-MP** 和 345 mg 化合物 **14-MP(Pd)**，不经分离直接用于下步反应。

20 分别将上述化合物 **13-MP** 和 **14-MP(Pd)** 溶于二甲基甲酰胺（DMF）中，浓度 0.1 M，再依次加入 170 mg 1-乙基-3(3-二甲基丙胺)碳二亚胺（EDCI）、318 mg 天冬氨酸甲酯盐酸盐、452 μ L Et₃N 和 466 μ L N,N-二异丙基乙胺（DIEA），搅拌反应 1 小时，逐步加入甲酸水溶液，析出固体，过滤，所得残渣 200-300 目硅胶柱层析，甲醇/二氯甲烷=1:20 洗脱，得到 215 mg 化合物 **15-MPA** 和 210 mg 化合物 **16-MPA(Pd)**。

25 分别将 200 mg 化合物 **15-MPA** 和 **16-MPA(Pd)** 溶于丙酮中，浓度 0.03 M，加入等体积的 0.5 N 的 NaOH 水溶液，反应 10 小时后，向反应液中加入无水乙醇，析出固体，过滤得到 180 mg 化合物 **17-MPA** 和 175 mg 化合物 **18-MPA(Pd)**，二个化合物均易溶于水。

化合物 **17-MPA**: C₄₅H₄₃N₅Na₄O₁₀, MW:=905.2601. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H),
5 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.61 (m, 4H), -1.81 (1H, s), -2.10 (1H, s)。HRMS (ESI) m/z : C₄₅H₄₆N₅O₁₀[M-4Na-H]⁺, 计算值 816.3250, 实测值 816.3255。

实施例 4. 化合物 17-MPA 对结直肠癌及结直肠癌转移的影响

以实施例 3 中合成的水溶性二氢卟吩衍生物 **17-MPA** 为声敏剂,
10 在超声场中对结肠癌肝转移荷瘤小鼠的声动力治疗进行评价。

将水溶性二氢卟吩衍生物 **17-MPA** 溶于生理盐水中, 制备成用于给药的药液。本方案中使用 CT26 鼠结肠癌细胞, 接种于 Balb/c (雌性, 18~22g) 小鼠的半脾中, 构建小鼠半脾转移肝癌模型, 接种第 7 天开始记录小鼠体重, 隔天测量一次。将肝癌小鼠随机分为 4 组: (1) 对照
15 组 (单用生理盐水), (2) 给药 (**17-MPA**) 组, (3) 超声组 (单用超声波), (4) 给药+超声 (**17-MPA**+超声) 组, (5) 以他拉泊芬 (Talaporfin sodium, 一种光动力治疗药) 作为对照药组。在接种的第 12 天, 小鼠尾静脉注射 16mg/kg 的 **17-MPA**, 4h 后采用 1.88W/cm² 超声辐照 30min。连续给药并进行超声处理, 3 天为一个疗程。分别在
20 17 和 22 天进行第二个和第三个疗程的治疗。评估化合物 **17-MPA** 介导的声动力治疗 (SDT) 对动物体内深部肿瘤的作用。

图 3 的图像显示: 对照组以及超声组的小鼠存在大量肉眼可见的肿瘤肝转移, 给药 (**17-MPA**) 组的肿瘤组织略有减少, 而给药+超声 (**17-MPA**+超声) 组的转移性病变显著减少。

25 图 4 示出了各处理组的肝脏平均重量。由图 4 可以看出, **17-MPA**+超声组的肝脏的平均重量显著低于对照组, 并且也显著低于给药组、超声组和对照药组。

通过以上实验可知, 化合物 **17-MPA** 可以与超声联合用于超声动力治疗, 用于有效地降低和/或治愈结肠癌转移。

实施例 5. 化合物 17-MPA 的药代动力学实验研究

应用高效液相色谱法研究化合物 17-MPA 在 SD 大鼠体内的药代动力学性质以及 17-MPA 在 ICR 荷瘤小鼠内的分布情况，以为药效学研究中的连续给药时间以及声、光动力治疗的介入时间提供依据。

建立高效液相色谱法检测血浆样品的日间日内精密度、稳定性（室温储存、低温保存、反复冻融）。得到的血浆样品的日间日内精密度实验以及稳定性实验的精密度均小于 15%，准确度在 $\pm 20\%$ 之内。检测到 17-MPA 在血浆中的高、中、低以及最低检测下限浓度的提取回收率分别为 $65.89 \pm 2.38\%$ 、 $69.71 \pm 0.22\%$ 、 $74.39 \pm 1.13\%$ 以及 $80.73 \pm 0.35\%$ ，内标的提取回收率为 $68.10 \pm 0.99\%$ 。在建立的定量分析方法的基础上检测尾静脉注射给药后 SD 大鼠血浆中的药物浓度，确定 17-MPA 在 SD 大鼠中的药代动力学房室模型符合二室模型，分布半衰期（ $t_{1/2\alpha}$ ）为 0.627 ± 0.256 h，消除半衰期（ $t_{1/2\beta}$ ）为 7.421 ± 0.802 h。此外，采用平衡透析法测定 DYSP-C07 与 SD 大鼠血浆蛋白的结合率，最终得到高、中、低浓度的 DYSP-C07 与 SD 大鼠血浆蛋白结合率分别是 $90.94 \pm 1.90\%$ 、 $92.25 \pm 1.40\%$ 、 $95.78 \pm 1.20\%$ 。17-MPA 在 ICR 荷瘤小鼠的心脏、肝脏、脾脏、肺部、肾脏以及肿瘤组织中均能检测到，其中 17-MPA 在肝脏与肾脏组织中显示高浓度，在肿瘤组织中逐渐聚集，并在 6 h ~ 12 h 维持一个较高的浓度。

通过药代动力学实验的研究，验证了化合物 17-MPA 在 SD 大鼠体内的药代动力学符合二室模型，化合物与 SD 大鼠血浆蛋白结合量高，在 ICR 荷瘤小鼠的肝脏与肾脏中聚集程度较高，在肿瘤组织中呈逐渐聚集趋势。最终建立了高效液相色谱/紫外检测法应用于 17-MPA 静脉注射给药后在鼠体内的动力学及组织分布的研究。根据所得到的药代动力学数据，建议以化合物 17-MPA 的消除半衰期为光辐射治疗时间的参考起始研究点，对化合物 17-MPA 进行系统的药效学评价。

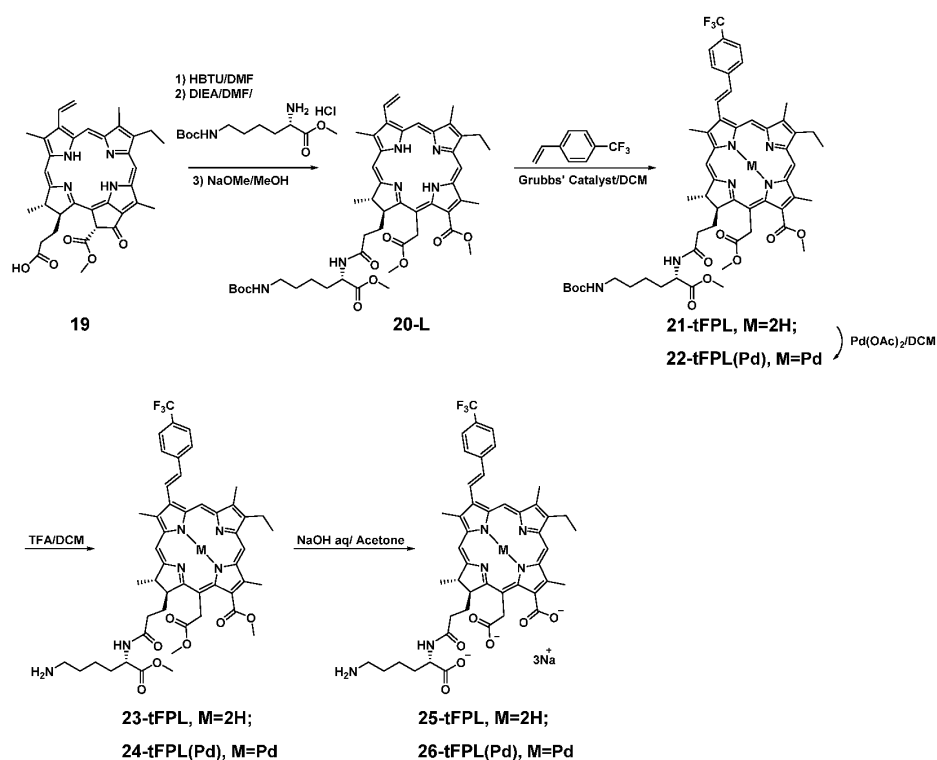
小鼠在尾静脉给予 16 mg/kg 的化合物 17-MPA，并检测 1 h 至 12 h 各时间段里化合物 17-MPA 在 ICR 小鼠各组织中的分布及各时间点

组织中化合物 **17-MPA** 浓度情况。结果如下:

- 1 h: 肾脏 > 肺 > 脾脏、心脏 > 肿瘤、肝脏;
- 2 h: 肝脏 > 肾脏 > 肺、心脏、脾脏 > 肿瘤;
- 4 h: 肝脏 > 肾脏 > 肺、心脏、脾脏、肿瘤;
- 5 6 h: 肝脏 > 肾脏 > 肿瘤、肺、脾脏、心脏;
- 8 h: 肝脏 > 肾脏 > 脾脏、肿瘤、心脏、肺;
- 12 h: 肝脏 > 肾脏 > 肿瘤、肺、脾脏、心脏;

实施例 6. 化合物 **25-tFPL** 和 **26-tFPL(Pd)** 的制备

10 化合物 **25-tFPL** 和 **26-tFPL(Pd)** 的合成路线如下:



上述合成路线中的各个步骤具体如下:

以化合物 **19** 为原料, 将 500 mg 化合物 **19** 溶于二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 浓度 0.1 M, 加入 479 mg 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基

脲六氟磷酸盐 (HBTU) 与 220 μL N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 后, 搅拌反应 0.5 小时后加入 393 mg 赖氨酸甲酯盐酸盐与 293 μL N,N-二异丙基乙胺 (DIEA), 继续反应 1 小时, 将反应液用二氯甲烷 (DCM) 稀释后, 水洗, 浓缩, 所得残渣溶于 1% 的甲醇钠的甲醇溶液中, 搅拌反应 8 小时, 调节 pH=6-7, 减压浓缩, 二氯甲烷 (DCM) 溶解残渣后, 水洗, 收集有机相浓缩, 200-300 目硅胶柱层析, 甲醇/二氯甲烷=1:15 洗脱, 得到 550 mg 化合物 **20-L**, 收率 85%。

将 400 mg 化合物 **20-L** 与 1540 μL 的对三氟甲基苯乙烯溶于二氯甲烷 (DCM) 中, 浓度 0.03 M, 加入 133mg 格拉布斯催化剂后回流反应 24 小时, 反应液过滤后滤液转移至分液漏斗中, 水溶液洗多次, 收集有机相, 浓缩, 200-300 目硅胶柱层析, 甲醇/二氯甲烷=1:15 洗脱, 得到 309 mg 化合物 **21-tFPL**, 收率 65%。

将 200 mg 化合物 **21-tFPL** 溶于 DCM 中, 浓度为 0.1 M, 加入 79 mg 醋酸钯, 加热回流反应 5 小时, 反应液经水洗, 收集有机层浓缩, 200-300 目硅胶柱层析, 石油醚/丙酮=3:1 洗脱, 得到 205 mg 金属络合物 **22-tFPL(Pd)**, 收率 93%。

将 200 mg 化合物 **21-tFPL** 和 **22-tFPL(Pd)** 分别溶于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 中, 加入 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 搅拌反应 1 h, 反应液减压浓缩至干, 分别得到 190 mg 化合物 **23-tFPL** 和 185 mg 化合物 **24-tFPL(Pd)** 粗品 (TFA 盐)。

分别将 150 mg 化合物 **23-tFPL** 和 **24-tFPL(Pd)** 溶于丙酮中, 浓度 0.03 M, 加入等体积的 0.5 N 的 NaOH 水溶液, 搅拌反应 5 小时后, 向反应液中加入无水乙醇, 析出固体, 过滤, 分别得到 140 mg 化合物 **25-tFPL** 和 143 mg 水溶性化合物 **26-tFPL(Pd)**。

化合物 **26-tFPL(Pd)** $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_6\text{Na}_3\text{O}_7\text{Pd}$, MW= 1038.2108: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.07 (m,

1H), 2.59 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)。HRMS (ESI) m/z : $C_{47}H_{46}F_3N_6Na_2O_7Pd[M-Na]^+$, 计算值 1015.2216, 实测值 1015.2221。

5 实施例 7. 化合物 26-tFPL(Pd)对肝癌的影响

(1) 体外癌细胞存活率实验:

在本实验中, 以 CHC (二氢卟吩 e6) 作为对照化合物, 采用 MTT 法评价化合物 26-tFPL(Pd)对于 HepG2 细胞的暗毒性与光毒性。具体地, HepG2 细胞在添加 10% (v/v) 胎牛血清 (FBS)、100 IU·mL⁻¹ 盘尼西林和 100 mg·mL⁻¹ 链霉素的 DMEM 培养基中培养, 以 5×10^3 个细胞/孔的密度接种于 96 孔板。实验开始前, 细胞在 37°C、5% CO₂ 的培养箱中培养 24h。评估不同浓度药物(0~25 μ M)的暗毒性。在细胞中加入不同剂量的二氢卟吩 e6 (CHC) 和化合物 26-tFPL(Pd), 24 小时后用 3-(4,5-二甲基噻唑 2-基)-2,5-二苯基四氮唑-溴化铵(MTT)分光光度法立即测定细胞存活率。每个实验重复三次。不同浓度(0~25 μ M)药物的光毒性评价过程与暗毒性评价过程相似。具体地, 在与药物孵育 24 小时后, 将细胞置于 660 nm 波长的 LED 光辐照 10 min, 光强为 1.7 J·cm⁻²。治疗 2 小时后用 MTT 法测定细胞存活率, 实验重复三次。

图 5 示出根据本发明的化合物 26-tFPL(Pd)与 CHC 在光辐照前后的细胞存活情况。结果表明, 在无光辐射的情况下, 当化合物 26-tFPL(Pd)的浓度为 0~25 μ M 时, 细胞的存活率在 80%以上。在光照后 (1.7 J·cm⁻², 660 nm, 10 min), 随着浓度的增加, 化合物 26-tFPL(Pd)的治疗效能增强。当浓度为 1 μ M 时, 化合物 26-tFPL(Pd)+光辐射治疗的细胞存活率仅有 10%, 而加入 CHC 的细胞存活率仍然在 80%以上。以上数据表明, 化合物 26-tFPL(Pd)作为光敏剂, 在光照下, 能有效地杀死癌细胞。

(2) 细胞内单线态氧 (¹O₂) 测定:

在将化合物 26-tFPL(Pd)与 HepG2 细胞共培养后, 置于 660 nm 波长的 LED 光照射 0、1、3、5 和 10 分钟(660 nm, 25 mW·cm⁻²), 使用

了镧系稀土荧光探针 ATTA-EU3⁺, 该探针与细胞内 ¹O₂ 结合后能产生具有较大 stokes 位移的长寿命荧光信号。用时间分辨荧光显微镜检测活细胞的 ¹O₂ 水平。

图 6 示出了细胞内单线态氧 (¹O₂) 测定的实验结果。由图 6 可以看出, 与原始分子骨架 CHC 相比, 化合物 **26-tFPL(Pd)** 在细胞中的 ¹O₂ 产率明显更高。

(2) 荷瘤小鼠光动力治疗:

采用小鼠肝癌 H22 细胞系进行体外细胞培养, 其后在 ICR 雄性小鼠的右侧背部注射 3×10⁵ 个 H22 细胞。接种第八天 (肿瘤生长至 200 mm³), 进行光动力治疗。

将水溶性二氢卟吩衍生物 **26-tFPL(Pd)** 溶于生理盐水中, 制备成用于给药的药液。将小鼠随机分为四组, 分别是对照组、给药 (**26-tFPL(Pd)**) 组、光辐射组与给药 (**26-tFPL(Pd)**) + 光辐射组 (PDT 组)。PDT 组的小鼠在尾静脉注射给药后 (8 mg·kg⁻¹) 的 4h 进行光辐射治疗。光辐射的强度为 20 mW·cm⁻², 光照时间为 5 min, 最终光照剂量为 6 J·cm⁻²。对照组不做处理, 给药 (**26-tFPL(Pd)**) 组的给药剂量同 PDT 组, 光辐射组的光辐射强度与光照时间同 PDT 组。处理后, 记录各组小鼠的体重以及肿瘤体积。

小鼠尾静脉注射化合物 **26-tFPL(Pd)** 后, 通过活体动物光学成像仪 (NightOWL II LB983) 采集瘤体部位见到化合物 **26-tFPL (Pd)** 富集后的荧光成像。图 7 示出了所述荧光成像的一个实例。

图 8 显示了对照组、给药 (**26-tFPL(Pd)**) 组、光辐射组以及 **26-tFPL(Pd)** + 光辐射组的肿瘤体积的变化。由图 8 可知, 与对照组、给药组、光辐射组相比, **26-tFPL(Pd)** + 光辐射组的肿瘤体积显著缩小。如图 9 所示, 统计学差异分析显示, **26-tFPL(Pd)** + 光辐射组与其他各组的处理后肿瘤重量具有显著性差异: **26-tFPL(Pd)** + 光辐射组与对照组经统计学分析 p<0.05、与光辐射组对比分析 p<0.05、与给药组对比 p<0.005。

实施例 8. 超声医疗系统

图 10 示出了根据本发明的一个实施方案的换能器声床 1 的俯视图。如图 10 所示，换能器声床 1 包括底部 10 和从底部 10 向上延伸的壁部 11。底部 10 按人体的形状分为头 12、躯干 13 和四肢 14 三个区域，在该三个区域中分别布置有若干个超声换能器 8。虽然图 10 具体示出了超声换能器 8 的数量，但是这仅是出于示例的目的，而不是为了限制。根据所需的治疗效果和换能器声床 1 的机械强度，可以增加或减少各个区域中的所布置的超声换能器 8 的数量。优选地，在底部 10 均匀布置 127 个超声换能器 8。另外，图 10 中所示的换能器声床 1 的底部 10 是一个躯干 13 和四肢 14 区域略低于其他区域的平坦的区域，但是本领域技术人员所熟知的能使病人置于其上接受超声波辐射的其他形状的底部也是适合的，例如凹形、曲面、甚至波浪形等。虽然未在图中示出，但换能器声床 1 底部也可以具有与人体形状相适应的凹陷，以便于人体置放于其中。而此情况下，上述多个超声换能器 8 优选地设置在该凹陷中。

图 11 示出了根据本发明的另一个实施方案的换能器声床 2 的俯视图。如图 11 所示，换能器声床 2 包括底部 20 和从底部 20 向上延伸的壁部 21。底部 20 和壁部 21 都布置有超声换能器 8，由于底部 20 的布置方式和形状与图 10 的底部 10 相同，因此，出于简洁的目的，不再赘述。在壁部 21 上，根据人体的形状分为头顶部 212、肩部 2141 和脚底部 2142 三个区域，在该三个区域中分别布置有若干个超声换能器 8，虽然图 11 具体示出了超声换能器 8 的数量，但是这仅是出于示例的目的，而不是为了限制，根据所需的治疗效果和换能器声床 2 的机械强度，可以增加或减少各个区域中的所布置的超声换能器 8 的数量。优选地，在头顶部 212、肩部 2141 和脚底部 2142 上布置的超声换能器 8 的数量分别是 2、2 和 4。

应当指出，虽然图 10 和 11 中示出的换能器声床基本为矩形的浴缸形式，但换能器声床也可以采用其他形状，例如椭圆形等。换能器声床的壁部相对于竖直方向的倾斜角度也可以变化，而且也可以是曲面等各种形状。这些变化都应被认为是本发明的范围之内。

图 12 示出了根据本发明的一个实施方案的换能器模组 3 的侧视

图。如图 12 所示，换能器模组 3 包括上表面 31 和下表面 32，上表面 31 布置散热电风扇，33 侧用于与固定装置连接，该固定方式可为本领域中任何所熟知的可适合固定换能器模组 3 的方式。在下表面 32 上，布置有若干个超声换能器 8。根据所需的治疗效果和换能器模组 3 的机械强度，可以增加或减少所布置的超声换能器 8 的数量。优选地，在下表面 32 上均匀布置 28 个超声换能器 8。

虽然图 12 中示出的换能器模组 3 为矩形结构，并具有平坦的下表面 32，但应当理解的是，换能器模组不局限于该结构和形状，也可以是门形结构，其下表面也可以是弧形面或其他形状。

10 图 13 示出了根据本发明的另一实施方案的带有二维数控运动装置 40 的换能器模组 4 的侧视图。如图 13 所示，二维数控运动装置 40 通过安装于其上的悬臂 41 与换能器模块 42 相连接。在工作时，换能器模块 42 能够在二维数控运动装置 40 的控制下，沿 X 轴和 Y 轴移动。此处 X 轴是指与换能器声床纵向平行的水平方向延伸的轴，而 Y 轴是指与换能器声床的水平面垂直的竖直方向延伸的轴。在该示例性实施方案中，换能器模块 42 的形状和超声换能器 8 的布置方式与图 12 中所示的换能器模组 3 相同，因此，出于简洁的目的，不再赘述。

应当指出，虽然在图 13 中示出的换能器模块 42 在水平方向只沿换能器声床纵向移动，但根据需要，比如换能器声床横向尺寸比较大，例如同时治疗多个目标的时候，可以将换能器模块 42 设计成也可以在换能器声床横向移动的形式。此时二维数控运动装置 40 将由三维数控运动装置替代。

25 图 14 示出了根据本发明的一个实施方案的超声医疗系统 100 的俯视图。如图 14 所示，超声医疗系统 100 包括换能器声床 1 和接触剂 9，超声换能器 8 浸泡在接触剂 9 中。接触剂 9 可以为其声阻介于超声换能器 8 与人体组织之间形成声学界面的耦合物质(接触剂)，可以是水、真空脱气(冷、热)水等。优选地，使用真空脱气(冷、热)水。由于上文已详细描述了换能器声床 1，因此，出于简洁的目的，不再赘述。替代地，可以用换能器声床 2 替换换能器声床 1。

图 15 示出了根据本发明的另一实施方案的超声医疗系统 300 的俯视图。如图 15 所示，超声医疗系统 300 包括换能器声床 1、换能器模组 4 和接触剂 9，换能器模块 42 位于换能器声床 1 的上方，超声换能器 8 浸泡在接触剂 9 中。由于上文已详细描述了换能器声床 1、换能器模组 4 和接触剂 9，在此，出于简洁的目的，不再赘述。替代地，可以用换能器声床 2 替换换能器声床 1，或用换能器模组 3 替换换能器模组 4 或者将上述两者均替换。

图 16 示出了根据本发明的又一实施方案的带有 PLC 自动控制系统的超声医疗系统 500 的框图。如图 16 所示，超声医疗系统 500 包括换能器声床 5001、接触剂供应系统 5003、换能器模组 5005 以及 PLC 自动控制系统 5007。PLC 自动控制系统 5007 分别与换能器声床 5001、接触剂供应系统 5003、换能器模组 5005 相连接，以根据治疗需要来控制后三者之间的协同工作。接触剂供应系统 5003 连接到换能器声床 5001，以便于在 PLC 自动控制系统 5007 的控制下，向换能器声床 5001 供应接触剂 9。其中，所述连接可以是有线连接，也可以是无线连接。所述换能器声床 5001 可以是换能器声床 1 或 2，也可以是其他任何合适的换能器声床 1 或 2 的变体。所述换能器模组 5005 可以是换能器模组 3 或 4，也可以是其他任何合适的换能器模组 3 或 4 的变体。

优选地，PLC 自动控制系统 5007 还包括监视系统 5008(未示出)。监视系统 5008 包括监视器 5009，例如 10.4 触摸屏，用于显示所述换能器声床和所述换能器模组中的至少一部分超声换能器的工作参数，该工作参数可以如图 22 所示的患者治疗区域选择，如图 23 所示的工作方式和声强设置等。更优选地，监视器 5009 还能够显示人体内的病灶信息，该病灶信息可以是如图 24 所示的患者治疗方案等，从而达到治疗时，视患者的感受随时修改治疗参数，从而达到最佳疗效。

图 17 示出了根据本发明的一个实施方案的超声换能器 8 的换能头。如图 17 所示，将晶片 807 放入晶片座内腔，晶片的外球面与晶片座内腔面紧密接触，两者之间形成导体和限位，在晶片的内表面侧放入 O 型橡胶圈 806，并将一个上部焊有导线 810 的压缩弹簧 808 放入紧固铜螺栓 811 的内孔后，再将铜螺栓 811 与晶片座 805 拧紧。将组

装好的晶片座 805 放入换能器声床 1 或 2 的壁部 11 或 21 上的预留的换能头圆孔内，二者之间放入橡胶平垫圈 804，同时铜螺栓 811 还具有与换能器声床 1 或 2 连接固定的功能，在其上放入密封橡胶圈 803、平垫圈 802 后，将圆螺母 809 旋入铜螺栓 811 上，将换能头与换能器
5 声床 1 或 2 的壁部 11 或 21 锁紧。

上文具体描述了超声医疗系统中的各个组成部分，接下来将通过举例的方式描述超声医疗系统的具体工作流程。

图 18 示出了超声医疗系统 100 的工作流程图。如图 18 所示，在步骤 901，向换能器声床中注入接触剂，使得接触剂淹没换能器声床上的所有超声换能器。在步骤 903，将人体置于换能器声床的底部上。步骤 905，打开超声换能器，向人体发射超声波，超声波的声强应当处于人体能够承受并且有效激活声敏剂的范围，例如声强的设置范围为 $0.1-3\text{W}/\text{cm}^2$ ，间隔为 $0.1\text{W}/\text{cm}^2$ ，例如为 0.1、0.2、0.3、.....、1.0、1.1、1.2、.....、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、 $3.0\text{W}/\text{cm}^2$ ，波形为连续
10 波或脉冲波。优选地，向换能器声床中注入足够多的接触剂，以便于使人体能够漂浮于其中，并由此产生轻微的横向漂移，此漂浮和横向漂移可以使得人体在换能器声床中受到更密集的超声波辐照。优选地，接触剂为真空脱气(冷、热)水。优选地，所发射的超声波是频率为 0.3MHz 至 3MHz 的脉冲波。优选地，从换能器声床的壁部和底部同时
15 向人体发射超声波。

图 19 示出了超声医疗系统 300 的工作流程图。如图 19 所示，在步骤 1001，向换能器声床中注入接触剂，使得接触剂淹没换能器声床上的所有超声换能器。在步骤 1003，将人体置于换能器声床的底部上。在步骤 1005，向下移动换能器模组，使其浸入接触剂中。在步骤
25 1007，打开超声换能器，向人体发射超声波，从超声换能器和换能器模组发射的超声波的频率为 0.3-3MHz，波形为连续波或脉冲波。优选地，向换能器声床中注入足够多的接触剂，以便于使人体能够漂浮于其中，并由此产生轻微的横向漂移，此漂浮和横向漂移可以使得人体在换能器声床中受到更密集的超声波辐照。优选地，接触剂为真空脱气(冷、热)水。优选地，从换能器声床所发射的超声波为 1MHz
30

的脉冲波。优选地，从换能器模组所发射的超声波为 1MHz 的连续波。优选地，从换能器声床的壁部和底部同时向人体发射超声波。优选地，换能器模组在水平移动中向人体发射超声波。

- 图 20 示出了超声医疗系统 500 的工作流程图。如图 20 所示，
- 5 步骤 1101，启动 PLC 自动控制系统，通过 PLC 自动控制系统的人机界面，例如如图 21 所示的彩色触摸屏来对该医疗系统进行远程控制。在步骤 1103，启动接触剂供应系统。在步骤 1105，接触剂供应系统开始向换能器声床中注入接触剂。在步骤 1107，判断换能器声床中的接触剂的液面高度是否达到预定高度，如果偏低，则转入步骤 1105，
- 10 对换能器声床继续注入接触剂；否则，进入步骤 1109，将人体置于换能器声床的底部上。在步骤 1111，对患者的治疗区域进行选择，如图 22 所示，例如可以根据患者的病情选择局部区域进行治疗，也可以选择全身治疗。在步骤 1113，设置所选的治疗区域的超声波的强度，例如设置声强为 $0.1\text{--}3\text{W}/\text{cm}^2$ 范围，间隔为 $0.1\text{W}/\text{cm}^2$ ，例如 0.1、0.2、
- 15 0.3、.....、1.0、1.1、1.2、.....、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、 $3.0\text{W}/\text{cm}^2$ 。在步骤 1115，设置所选的治疗区域的超声波的波形，例如为脉冲波或连续波。在步骤 1117，如图 23 所示，设置所选的治疗区域所需的治疗时间，例如为 30 分钟。在步骤 1119，判断是否需要继续设置，如果需要继续设置，则可以重新跳转到步骤 1111，对其余部位进行设置；
- 20 否则，进入步骤 1121。在步骤 1121，向下移动换能器模组，使其浸入接触剂中。在步骤 1123，打开所选的治疗区域以及换能器模组上的超声换能器，向人体发射超声波。

- 在上述治疗过程中，可以利用 PLC 自动控制系统随时暂停治疗，从而重新进行步骤 1111 至步骤 1117 的操作，修改相应的设置，即时
- 25 适应患者的治疗需要。在步骤 1111，进行选择治疗区域时，可以根据患者的病情需要，仅选择换能器声床上的超声换能器工作，或者选择换能器模组的超声换能器工作，或者选择两者都工作。更优选地，可以选择换能器声床底面上的一部分超声换能器工作，或者换能器声床壁部的一部分超声换能器工作，或底部的一部分超声换能器和壁部
- 30 的一部分超声换能器一起工作，或者只选择换能器模组的一部分超声

换能器工作，或者换能器模组的一部分超声换能器和换能器声床底面和/或壁部上的一部分超声换能器一起工作。具体的选择依照治疗需要而定。在步骤 1113，设置超声波的强度时，可根据每个所选的治疗区域的不同情况，选择相同或不同的声强，声强范围为 $0.1-3\text{W}/\text{cm}^2$ 。

- 5 在步骤 1115，设置超声波的波形时，可根据每个所选的治疗区域的不同情况，选择脉冲或连续，其中脉冲方式可以是治疗时间的 1%-99%，优选为 30%、50% 或 75%。在步骤 1117，设置治疗时间时，可根据每个所选的治疗区域的不同情况，选择治疗时间为 5-30 分钟。在步骤 1123，换能器模组上的超声换能器工作时，可以固定在人体上方的某一位置处向人体发射超声波，也可以在人体上方的水平方向上均匀移动，向人体移动发射超声波，移动的速度为人体身高与治疗时间的比值。

更优选地，PLC 自动控制系统还可以构造为使得位于不同区域的超声换能器以不同的强度对人体进行照射。

- 15 应当理解，换能器模组也可以构造成上盖的形状，或构形为换能器声床的上盖的一部分。此时换能器模组的多个超声换能器可以以各种形式分布于上盖上。上盖可以在治疗目标置于换能器声床上后，盖在换能器声床上。此时超声换能器发射频率为 0.3MHz-3MHz，优选地为 0.5、1、1.5MHz。

- 20 利用本系统可有效解决了恶性肿瘤患者由于恶性肿瘤扩散转移导致死亡的难题，可全方位辐照人体的超声波不仅可以达到人体的深部组织而且可以穿透人体，其能量可成功激活声敏剂，使其杀死人体各个部位的恶性肿瘤。并且，本系统在声动力治疗过程中可灵活地对超声换能器进行选择，从而增加了医生在治疗时的便利性，极大地缩短了患者的治疗时间。本发明是通过体外超声，对人体正常组织无任何损伤，而且是在无痛的情况下杀死恶性肿瘤，是一种选择性好、副
- 25 作用小的恶性肿瘤治疗新系统。

尽管本发明已结合优选实施方案和特定实施例进行了描述，但并不意旨本发明的范围被前文中特定的实施方案所限制，因为此处的

实施方案在所有方面均为描述而不为了限制。例如，在上述实施方案中，所描述的换能器模组是一个小于换能器声床的矩形部件，但是也可以将换能器模组制造成与换能器声床互补的结构，或者其他任何能够满足治疗需要的合适的结构。另外，除非特别说明，此处提出的任何5 何工作流程均不应被解释成需要以实施方案中所列举的特定顺序来执行其步骤。显然，本发明除了对人体治疗之外，也可应用于动物或其他需要治疗的目标。

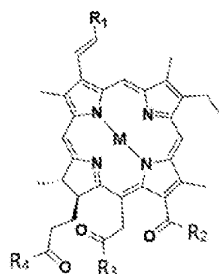
虽然在本说明书中仅举出了利用二氢卟吩衍生物或其可药用盐与本超声医疗系统的组合来治疗恶性肿瘤，但是对于药物激活、心脑血管10 血管治疗、美体以及理疗等方面，本发明所提供的超声医疗系统也适用。

以上仅为本发明的较佳实施方案，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

15

权 利 要 求 书

1. 一种二氢卟吩衍生物或其可药用盐，具有下式(I)所示的结构：



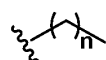
式(I)

5 其中，

R_1 为：



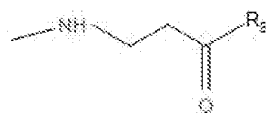
，其中 R_{14} 为-H、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_4 卤代烷基；或



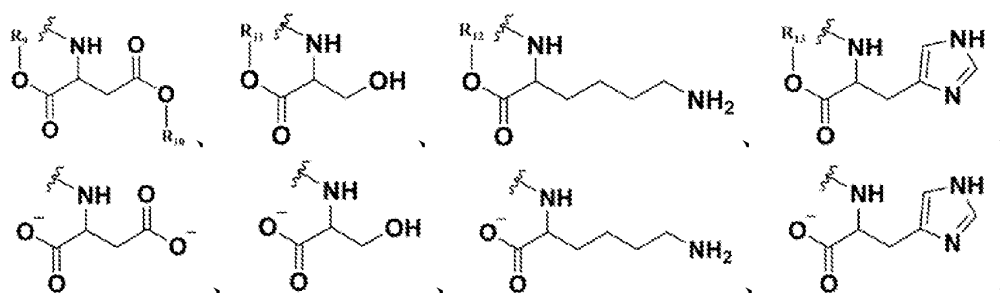
，其中 n 为 2-7 中任一整数；

10

R_2 为



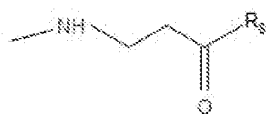
、 C_1 - C_6 烷氧基或-OH，其中， R_8 为以下任一基团：



其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 可以相同或者不同，并且各

15

自独立地选自 C_1 - C_6 烷基，并且

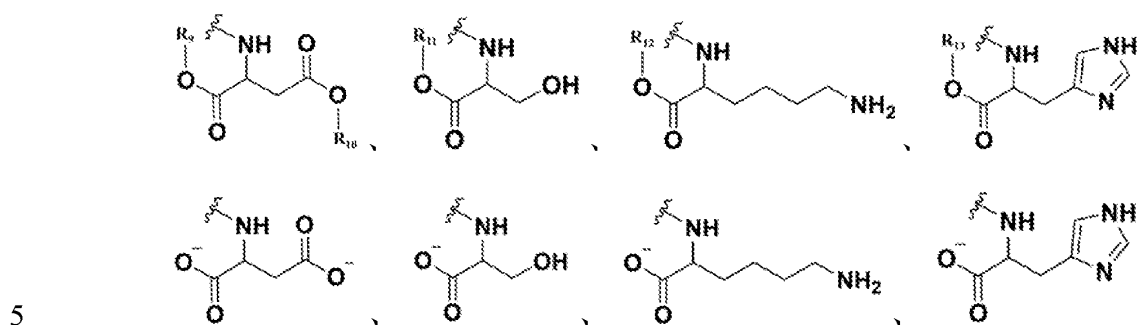


在 R_2 为

时， R_3 和 R_4 各自独立地为 C_1 - C_6

烷氧基或-OH;

在 R_2 为 C_1 - C_6 烷氧基或-OH 时, R_3 和 R_4 中的一个为以下任一基团:



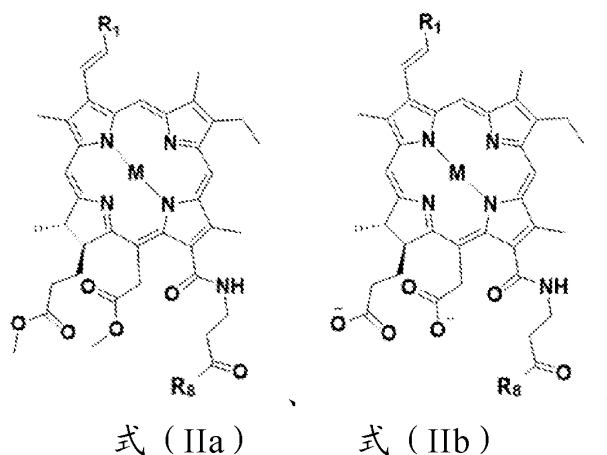
其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如上定义,

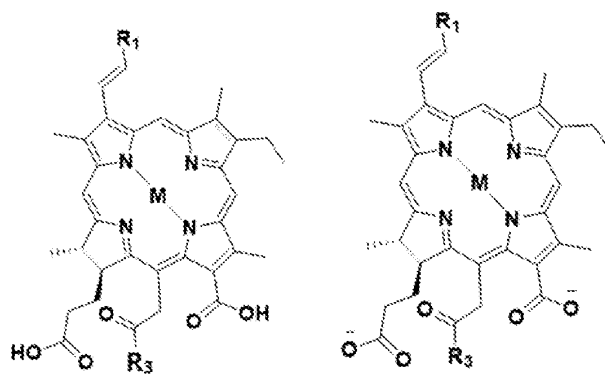
并且 R_3 和 R_4 中的另一个为 C_1 - C_6 烷氧基或-OH;

M 为 $2H$ 或者金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} 。

10

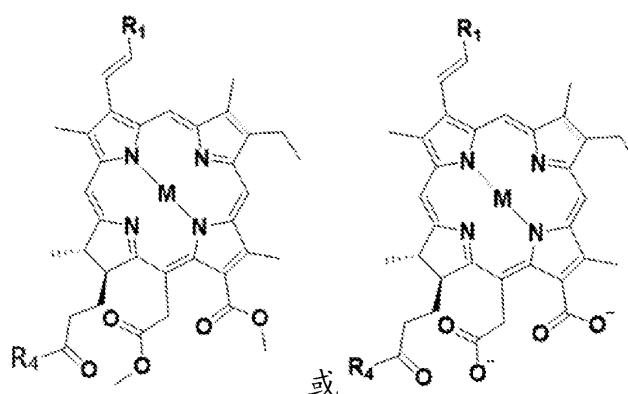
2. 根据权利要求 1 所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐, 其中, 所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐为:





式 (IIIa)

式 (IIIb)



式 (IVa)

式 (IVb)

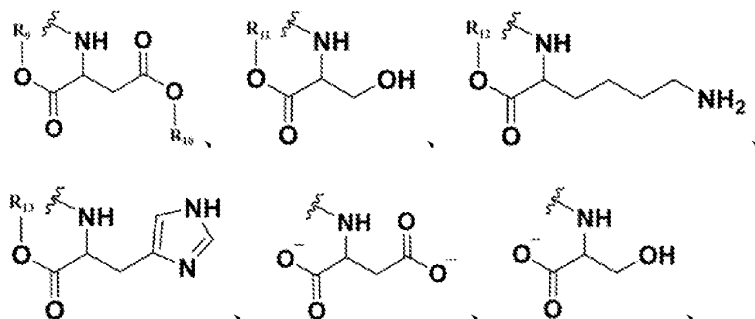
5

其中,

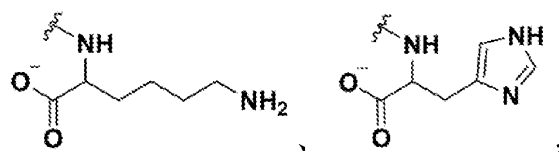
R_1 为 , , 或 , 其中 n 为 2-7

中任一整数,

R_3 、 R_4 和 R_8 为以下任一基团:



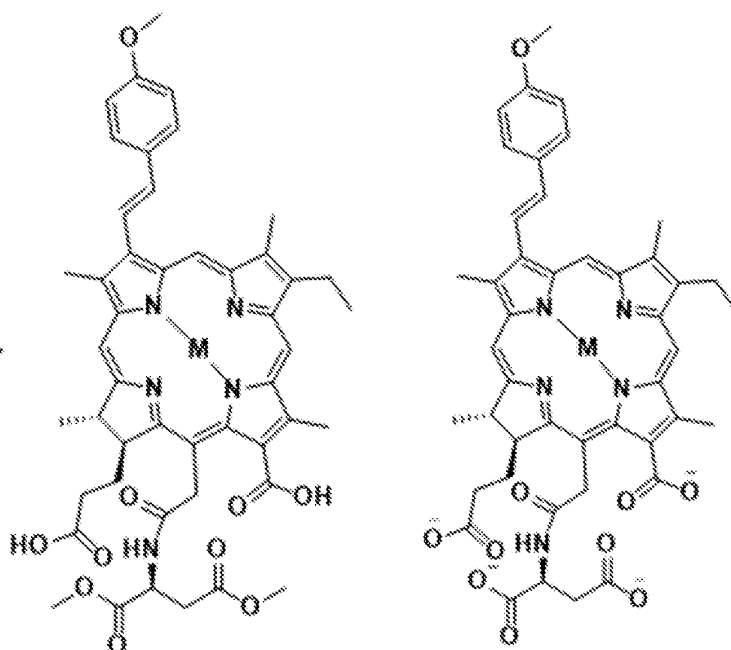
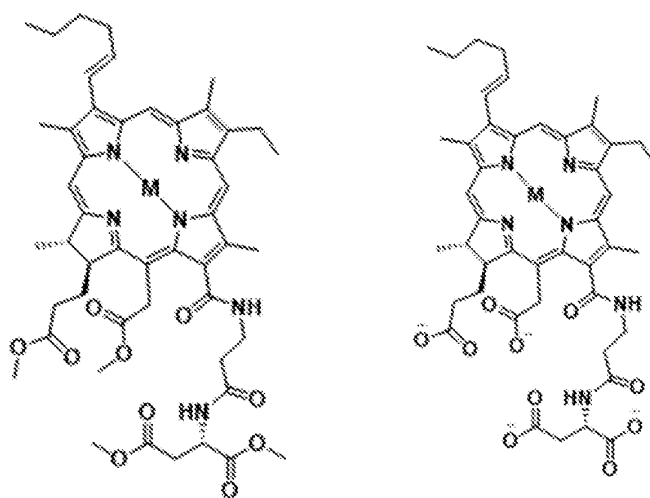
10

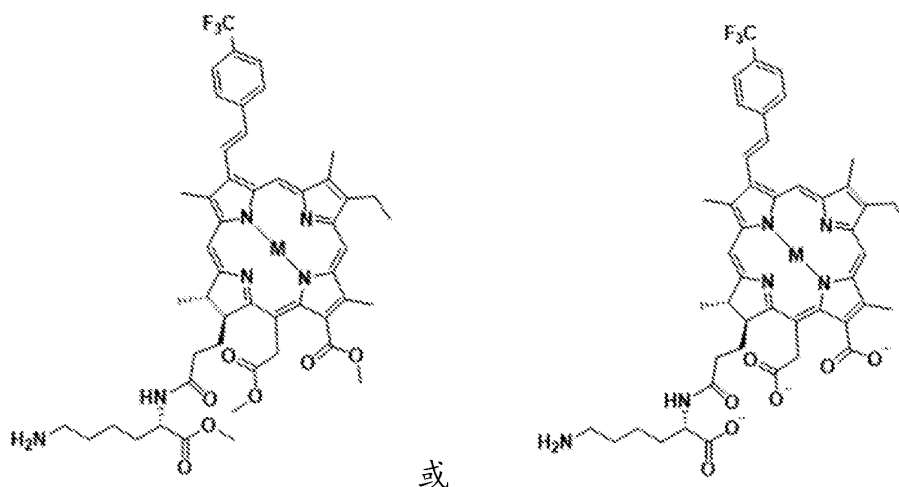


其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如权利要求 1 定义；

M 如权利要求 1 定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐，其中
5 中所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐为：

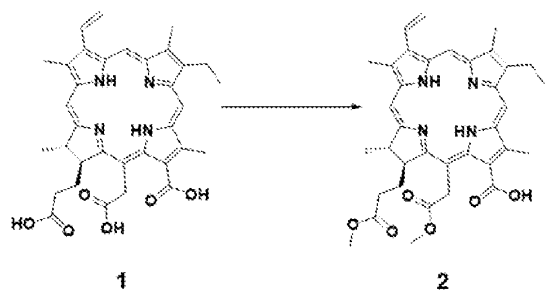




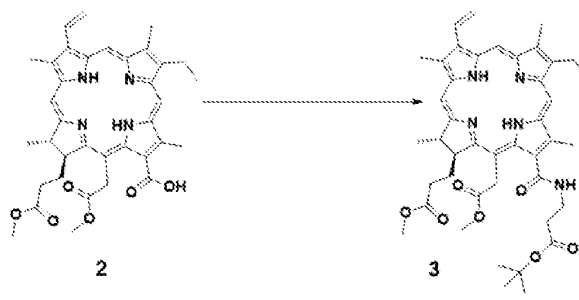
其中 M 如权利要求 1 所定义。

4. 一种制备权利要求 1-3 中任一项所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐的方法，其中，所述方法包括：

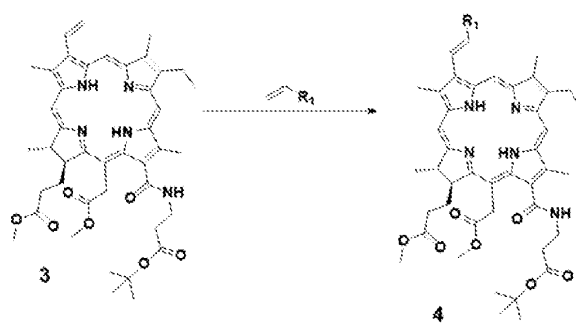
5 a₁: 使化合物 **1** 即二氢卟吩 e6 与醇发生酯化反应，得到化合物 **2**：

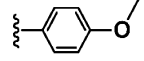
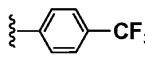


b₁: 在缩合剂的作用下，使化合物 **2** 与 β-丙氨酸叔丁酯盐酸盐发生缩合反应，得到化合物 **3**：

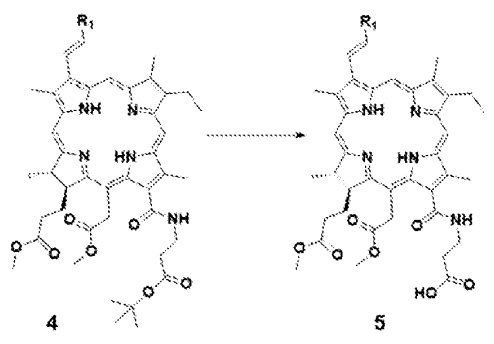


c₁: 在催化剂的作用下，使化合物 **3** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{CH-R}_1$ 发生烯烃的复分解反应，得到化合物 **4**：



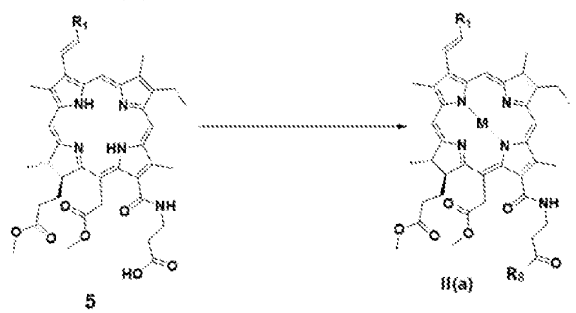
其中 R_1 为 , ,  或 , 其中 n 为 2-7 中任一整数;

d_1 : 化合物 **4** 发生水解反应, 得到化合物 **5**:



5

e_1 : 在缩合剂的作用下, 化合物 **5** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应, 得到式 II(a) 化合物:

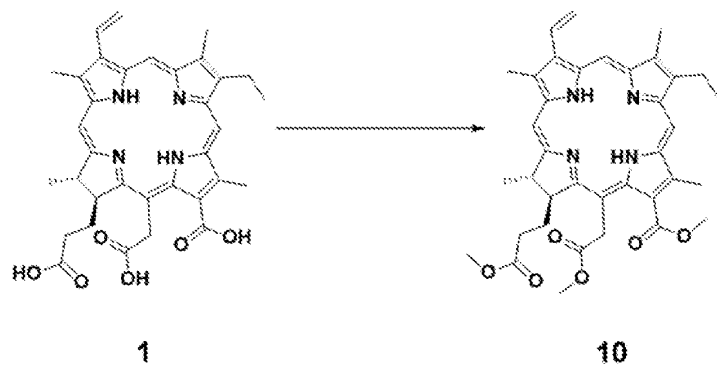


其中 M 为 $2H$, 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} , 其中 R_8 如权利要求 1 所定义;

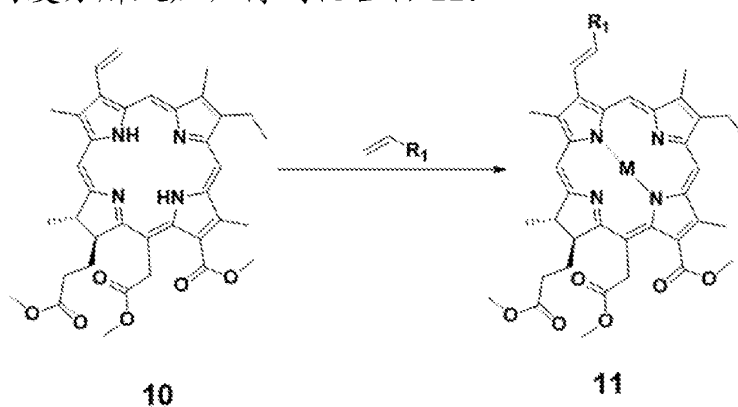
可选地, 在碱性条件下, 使式 II(a) 化合物发生水解反应, 生成相应的盐, 即式 II(b) 化合物;

15 或

a₂: 在碱性条件下, 使化合物 **1** 即二氢卟吩 e6 与卤代烷反应, 得到化合物 **10**:



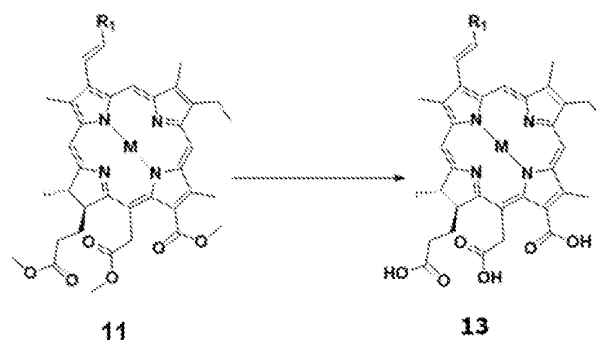
b₂: 在催化剂的作用下, 化合物 **10** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{CH-R}_1$ 发生烯烃的复分解反应, 得到化合物 **11**:



其中 R_1 为 C_6H_5 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, 其中 n 为 2-7 中任一整数;

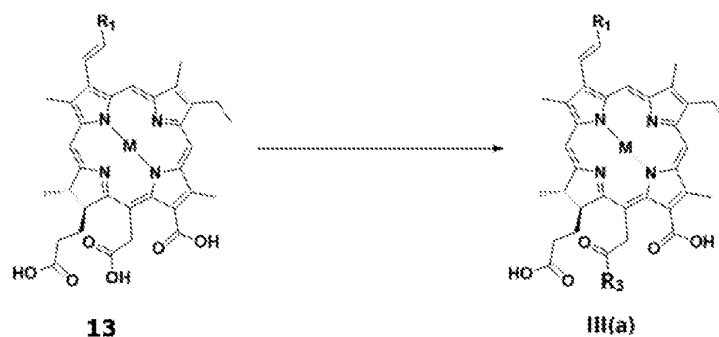
其中 M 为 2H , 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} ;

c₂: 在碱性条件下, 使化合物 **11** 发生水解反应, 得到化合物 **13**:



;

d₂: 使化合物 **13** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应, 得到式 III(a) 化合物:



,

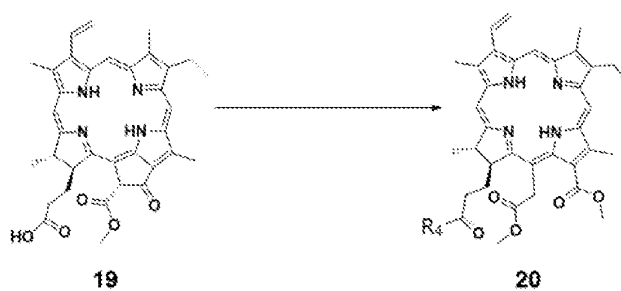
5 其中 M 为 2H, 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu²⁺、Fe²⁺、Zn²⁺、Mg²⁺、Ni²⁺、Co²⁺、Pt²⁺、Pd²⁺、或者四价金属离子如 Sn⁴⁺ 或 Ti⁴⁺,

其中 R₃ 如权利要求 1 所定义;

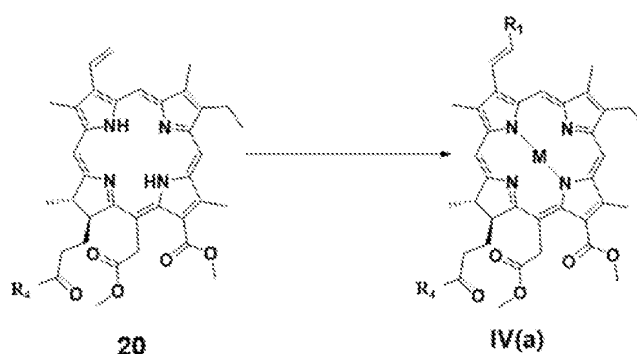
10 可选地, 在碱性条件下, 式 III(a) 化合物发生水解反应, 生成相应的盐, 即式 III(b) 化合物;

或

a₃: 在缩合剂的作用下, 化合物 **19** 与氨基酸酯盐酸盐发生缩合反应, 得到化合物 **20**:



b₃: 在催化剂的作用下, 使化合物 **20** 与取代端烯 $\text{CH}_2=\text{CH-R}_1$ 发生烯烃的复分解反应, 得到式 IV(a) 化合物:



5 其中 R_1 为 C_6H_5 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, 其中 n 为 2-7 中任一整数,

其中 M 为 2H , 或者在与金属氯化物或乙酸根络合物发生反应后而成为金属离子, 例如二价金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{2+} 、或者四价金属离子如 Sn^{4+} 或 Ti^{4+} , 其中 R_4

10 如权利要求 1 所定义;

可选地, 在碱性条件下, 式 IV(a) 化合物发生水解反应, 生成相应的盐, 即 IV(b) 化合物。

5. 一种抗肿瘤组合物, 包含: 权利要求 1-3 中任一项所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐、以及药学上可接受的赋形剂; 优选地,
- 15 所述抗肿瘤组合物为注射制剂。
6. 根据权利要求 5 所述的抗肿瘤组合物, 其中, 所述肿瘤包括良性肿瘤和恶性肿瘤; 所述恶性肿瘤包括例如原位癌和癌转移; 所述原位癌包括例如乳腺癌、肝癌、肺癌、结直肠癌; 所述癌转移包括例如乳腺癌转移、肝癌转移、肺癌转移、结直肠癌转移。

7. 权利要求 1-3 中任一项所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐在制备抗肿瘤药物中的用途；优选地，所述抗肿瘤药物为注射制剂。
8. 根据权利要求 7 所述的用途，其中，所述肿瘤包括良性肿瘤和恶性肿瘤；所述恶性肿瘤包括例如原位癌和癌转移；所述原位癌包
5 括例如乳腺癌、肝癌、肺癌、结直肠癌；所述癌转移包括例如乳腺癌转移、肝癌转移、肺癌转移、结直肠癌转移。
9. 根据权利要求 7 或 8 所述的用途，其中所述抗肿瘤药物用于光动力治疗或者声动力治疗中。
10. 根据权利要求 9 所述的用途，其中所述光动力治疗中采用波长为
10 600-800nm 例如 660nm 的光波，所述声动力治疗采用强度为 1.88 W/cm² 的超声。
11. 一种二氢卟吩衍生物或其可药用盐与超声医疗系统的组合，其特征在于，所述二氢卟吩衍生物或其可药用盐为权利要求 1-3 中任
15 一项所述的二氢卟吩衍生物或其可药用盐，
所述超声医疗系统包括换能器声床和接触剂，其中，所述换能器声床包括底部和从底部向上延伸的壁部；所述底部在与目标的头、躯干和四肢相对应的位置处分别具有至少一个超声换能器，以用于向位于其上方的目标发射超声波；所述壁部在其与目标头部和四肢相对应的位置处分别具有至少一个超声换能器，以用于向目
20 标发射超声波；所述接触剂用于在所述目标与所述超声换能器之间传递超声波。
12. 根据权利要求 11 所述的组合，其特征在于，所述超声医疗系统还包括换能器模组，其中，所述换能器模组安装在所述换能器声床的上方，包括至少一个超声换能器，用于向位于其下方的目标发
25 射超声波，所述接触剂也用于在所述目标与所述至少一个超声换能器之间传递超声波。
13. 根据权利要求 12 所述的组合，其特征在于，所述换能器模组还包括数控运动装置，用于控制所述换能器模组在水平和/或竖直方向移动。
- 30 14. 根据权利要求 10-13 中任一项所述的组合，其特征在于，所述超声波为脉冲波或连续波，优选地，所述超声波频率为 0.3-3MHz；

优选地，所述超声波的声强为为 $0.1-3\text{W}/\text{cm}^2$ 。

15. 根据权利要求 10-14 中任一项所述的组合，其特征在于，所述接触剂是水和真空脱气冷/热水中的至少一种。
16. 根据权利要求 10-15 中任一项所述的组合，其特征在于，所述超声医疗系统还包括可编程序逻辑控制器自动控制系统和接触剂供应系统，其中：
- 5 所述接触剂供应系统与换能器声床相连接，用于向所述换能器声床供应接触剂；
- 10 所述可编程序逻辑控制器自动控制系统分别与所述换能器声床、所述换能器模组以及所述接触剂供应系统相连接，用于控制经由所述接触剂供应系统向所述换能器声床供应接触剂，并用于控制所述换能器声床和所述换能器模组中的至少一部分超声换能器的操作。
17. 根据权利要求 16 所述的组合，其特征在于，所述可编程序逻辑控制器自动控制系统还包括监视系统，用于显示至少以下内容之一：
- 15 a. 所述换能器声床和所述换能器模组中的至少一部分超声换能器的工作参数；
- b. 目标内的病灶信息。
18. 根据权利要求 10-17 中任一项所述的组合，其特征在于，所述二
- 20 氢卟吩衍生物或其可药用盐通过权利要求 4 所述的方法制备获得。