



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0036168

(51)⁷ A61K 31/409; A61P 17/00; C07D (13) B
487/04; A61P 31/20; A61P 35/00; A61K
41/00; A61P 27/02

(21) 1-2019-01998

(22) 28/12/2016

(86) PCT/CN2016/112586 28/12/2016

(87) WO2018/076526 A1 03/05/2018

(30) 201610946874.5 26/10/2016 CN

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/07/2019 376A

(73) LIU, Hui (CN)

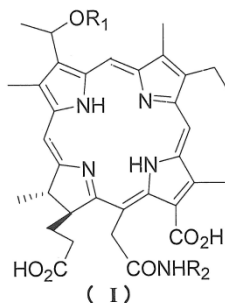
No. 1002, F5 Building, Yunshu Yuan, Guihua Cheng No. 508, Changsha Road,
Yuhua District Changsha, Hunan 410014, China

(72) SHANG, Hua (CN).

(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE
CO.,LTD.)

(54) CÁC DẪN XUẤT CLORIN E6, MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA CÁC DẪN XUẤT
NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CÁC DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất clorin e6 và muối dược dụng của các dẫn xuất này, cũng như quy trình điều chế các dẫn xuất clorin e6. Các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin có công thức cấu trúc chung I và các đồng phân quang học của nó. Quy trình điều chế bao gồm việc ete hóa 3-vinyl trong clorin e6, peptit được sản xuất từ 15-carboxyletyl và axit amin. Các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin và muối dược dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc chống khối u quang động. So với Talaporfin - chất nhạy quang tương tự trước đây được sử dụng trong y học, các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin theo sáng chế có các hoạt tính chống khối u quang động được cải thiện và tỷ lệ độc tính tối-độc tính quang cao. Thuốc chống khối u quang động được điều chế bao gồm thuốc chống ung thư quang động, thuốc điều trị quang động cho các bệnh mạch máu lạnh tính, chẳng hạn như thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi và novit đỏ lửa, và thuốc điều trị quang động bệnh sùi mào gà.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học, cụ thể là đề cập đến chất nhạy quang clorin, các dẫn xuất clorin este của axit amin và muối được dùng của các dẫn xuất này, quy trình điều chế và việc sử dụng trong điều chế thuốc chống khối u, v.v.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Liệu pháp quang động (Photodynamic therapy - PDT) đã phát triển thành phương pháp điều trị mới cho các khối u từ đầu những năm 1980. Phác đồ của phương pháp này là chiếu xạ mô (khối u) tập trung mà chất nhạy quang đã được tiêm vào đó bằng laze có bước sóng đặc biệt. Oxy nguyên tố (O_2) tồn tại trong mô được kích thích bởi chất nhạy quang để tạo ra loại ôxi phản ứng (reactive oxygen species - ROS), chẳng hạn như ôxi nhóm đơn (1O_2). Do đó, sự chết rụng tế bào hoặc hoại tử tế bào khối u xảy ra và khối u được điều trị. Vì vậy, bước sóng được gọi là bước sóng đặc biệt có nghĩa là bước sóng hấp thụ lớn nhất của chất nhạy quang trong vùng màu đỏ (> 600 nm). PDT cụ thể chỉ chiếu xạ các mô khối u và phá hủy có chọn lọc các tế bào khối u, nhưng ít hoặc không gây tổn hại cho các mô hoặc cơ quan bình thường. Đây là liệu pháp không xâm lấn đối với cơ thể người, ít có tác dụng phụ (không có chấn thương và không gây đau do phẫu thuật, không gây nôn, buồn nôn và ức chế miễn dịch do xạ trị và hóa trị liệu), và liệu pháp này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các liệu pháp khác trong nhiều lần.

Ánh sáng, ôxi trong các mô và chất nhạy quang là ba yếu tố chính cho PDT. Ngoài ra, chất nhạy quang đóng vai trò quan trọng. Thế hệ đầu tiên của chất nhạy quang porphyrin, chẳng hạn như natri porfimer được sử dụng thành công trong việc điều trị khối u trong y học, và đạt được hiệu quả rõ rệt. Tuy nhiên, có một số nhược điểm rõ ràng, 1) việc thiếu bước sóng hấp thụ (630nm) ở vùng màu đỏ khiến cho bước sóng và tia laze phù hợp không thể xuyên qua đủ sâu để tiêu diệt khối u và hệ số hấp thụ phân tử nhỏ (ϵ). Do đó, hoạt động quang hoạt thấp hơn. 2) Chúng là hỗn hợp của porphyrin đa

thành phần. 3) Tốc độ loại bỏ trong vivo là chậm và độc tính quang giữ lại lớn. Sau khi được điều trị, bệnh nhân cần được bảo vệ tránh ánh sáng trong thời gian 4-8 tuần. Bệnh nhân cảm thấy đau đớn về mặt tâm lý rất lớn. Do đó, kể từ cuối những năm 1990, các nhà nghiên cứu đã tuyên bố các nghiên cứu về thể hệ thứ hai của chất nhạy quang được thể hiện bởi các chất nhạy quang clorin, chẳng hạn như các dẫn xuất của benzopocphyrin (benzoporphyrin derivative - BPD), điệp lục là các dẫn xuất thoái hóa và bacterioclorin. Do cấu trúc của chất nhạy quang clorin rõ ràng và đơn giản, bước sóng hấp thụ lớn nhất ở vùng đỏ (> 600 nm) được thay đổi thành 660-690 nm so với thể hệ chất nhạy quang pocphyrin đầu tiên, tia laze của bước sóng này có độ sâu tốt nhất để tiêu diệt khối u. Ngoài ra, hệ số hấp thụ phân tử (ϵ) của chất nhạy quang clorin cao hơn thể hệ đầu tiên của chất nhạy quang pocphyrin theo một thứ tự cường độ. Hoạt động quang hoạt mạnh mẽ, quá trình trao đổi chất trong cơ thể diễn ra nhanh chóng và độc tính quang bị giữ lại là nhỏ. Đó là điểm nóng trong nghiên cứu đối với các chất nhạy quang mới. Báo cáo về chất nhạy quang clorin đang tăng lên (ví dụ, Zhu Guohua và các cộng sự, Quy trình tổng hợp 13^2 -N-(2-hydroxyetyl)- 15^3 -N-(2-hydroxyetyl)- 17^3 -methoxycarbonyl clorin $e6$ - 13^1 , 15^2 -diamit và các nghiên cứu về tính chất quang học. Kỹ sư Hóa học, 2015, 235(4): 1-5; Fang ying, và các cộng sự, Sự biến chất của điệp lục phân tâm và sự tổng hợp các dẫn xuất clorin $e6$ ete, hóa học hữu cơ, 1995, 15 (5): 493-498; Xiuhuan Guo và các cộng sự, Tổng hợp các dẫn xuất clorin mới có chứa nhóm chức maleimit và đánh giá hoạt động quang động của chúng. Ký hiệu Hoá Sinh & Hoá Dược, 2015, 25(19): 4078-4081; Gushchina, O. I., và các cộng sự, Tổng hợp các dẫn xuất amit của clorin $e6$ và kiểm tra hoạt động sinh học của chúng. Tạp chí Quang hóa và Quang sinh học B: Sinh học, 2015, 153: 76-81; Kwitniewski, M., và các cộng sự, Các dẫn xuất axit diamine của PpIX đóng vai trò là chất nhạy quang tiềm năng trong liệu pháp quang động đối với ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư tuyến tiền liệt: nghiên cứu trong ống nghiệm. Tạp chí Quang hóa và Quang sinh học B: Sinh học, 2009, 94, 214-222; Serra, V. V., Liên hợp axit amin pocphyrin mới: tổng hợp và hiệu ứng quang động trong các tế bào biểu mô của con người. Hóa sinh và Hóa dược, 2010, 18, 6170-6178; Wang, H. M., Pocphyrin với các gốc axit amin: chất quang nhạy. Tương tác Sinh hóa 2008, 172, 154-158; Smith, K. M. và các cộng sự. Tổng hợp và điều tra tế bào của các dẫn xuất axit amin 17^3 , 15^2 , và 13^1 của clorin $e6$. Tạp chí Hóa dược, 2011, 54: 7464-7476; Yao jianzong và các cộng sự, Khả

năng tổng hợp và nhạy sáng cũng như các hoạt động quang sinh học khối u của ete metyl F Clorin. Acta Pharmaceutica Sinica, 2000, 35(1): 63-66, 2001, 39(1): 1-4; Pandey, R. K. và các cộng sự, Các dẫn xuất của clorin và pocphyrin đóng vai trò là các chất nhạy quang tiềm năng trong liệu pháp quang động. Quang hóa và Quang sinh học, 1991, 53(1): 65-72). Mặc dù hiệu quả tiềm năng của hầu hết các sản phẩm được tối ưu hóa là tốt hơn, nhưng hầu hết các sản phẩm này có dữ liệu hoạt động không lý tưởng, độc tính cao hơn, tổng hợp khó hơn hoặc hiệu suất thấp hơn. Vì vậy, việc sử dụng chúng là khó đạt được.

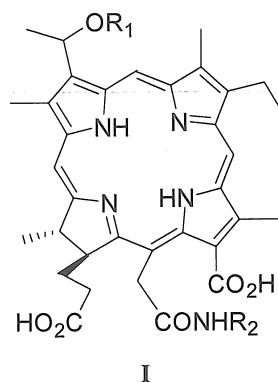
Sau năm 2000, một số chất nhạy quang được sử dụng thành công trong y học, trong đó verteporfin xuất hiện trên thị trường vào năm 2000. Temoporfirin có mặt trên thị trường năm 2001. Talaporfin có mặt trên thị trường năm 2004. Ngoài ra, việc thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I và II của pyropheophorbide, một ete n-hexyl [HPPH, có tên thương mại: Photochlor] đã được thực hiện bởi Công ty Dược phẩm Hisun. Sản phẩm này có thể được sử dụng để điều trị ung thư đầu và cổ. Tuy nhiên, thuốc để điều trị khối u rất ít, bệnh nhân có quá ít sự lựa chọn. Ngoài ra, hiệu quả điều trị cũng cần phải được tăng cường và độc tính có thể giảm. Do đó, theo sáng chế, clorin e6 được sử dụng làm nguyên liệu thô, cấu trúc của nó được biến đổi và tối ưu hóa để phát triển chất nhạy quang clorin mới có hiệu quả cao và độc tính thấp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục các nhược điểm của giải pháp kỹ thuật đã biết, sáng chế đề xuất các dẫn xuất clorin e6 mới và muối được dụng của các dẫn xuất này, quy trình điều chế và việc sử dụng các dẫn xuất này. Sáng chế hướng đến việc tìm kiếm thuốc chống khối u quang động có cấu trúc mới, hoạt tính chống khối u mạnh, độc tính thấp hơn và chỉ số điều trị cao.

Mục đích của sáng chế đạt được bằng các giải pháp kỹ thuật sau.

Các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng của các dẫn xuất này được đề xuất. Các dẫn xuất clorin e6 là các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin. Các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin có công thức cấu trúc chung I và đồng phân quang học có công thức cấu trúc chung.



Trong công thức cấu trúc chung I nêu trên,

R_1 là H, alkyl thấp hơn, alkyl cao hơn, $(CH_2)_mOR_3$ hoặc $(CH_2CH_2O)_kR_4$, trong đó alkyl cao hơn là alkyl tuyến tính hoặc phân nhánh chứa 7-18 nguyên tử cacbon, R_3 và R_4 độc lập là H, alkyl thấp hơn, m và k độc lập là số nguyên bất kỳ giữa 2 và 6, trong R_1 , R_3 và R_4 , alkyl thấp hơn là alkyl tuyến tính hoặc phân nhánh có chứa 1-6 nguyên tử cacbon,

R_2 là gốc axit amin.

Ngoài ra, tốt hơn là trong công thức cấu trúc chung I, R_1 là CH_3 , C_3H_7 , C_6H_{13} , $(CH_2)_2OCH_3$, $(CH_2)_2OC_3H_7$, $(CH_2)_3OCH_3$, $(CH_2)_4OCH_3$, $(CH_2CH_2O)_2CH_3$ hoặc $(CH_2CH_2O)_3CH_3$.

Tốt hơn nữa là, trong công thức cấu trúc chung I, R_2 là axit aspartic, axit glutamic hoặc gốc lyzin.

Tốt hơn nữa là, liên quan đến cấu trúc của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin và muối được dụng của các dẫn xuất này, công thức cấu trúc chung I có thể được chọn từ bất kỳ một trong số I_1 - I_{27} , trong I_1 - I_{27} , cấu trúc của R_1 và R_2 được thể hiện một cách tương ứng như sau. Đó là, sự kết hợp ưu tiên của các sản phẩm thay thế R_1 và R_2 được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Một phần các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin I_1 - I_{27}

Hợp chất	R_1	R_2
I_1	CH_3	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_2	$n-C_3H_7$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_3	$n-C_6H_{13}$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_4	$(CH_2)_2OCH_3$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_5	$(CH_2)_2O-n-C_3H_7$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_6	$(CH_2)_3OCH_3$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_7	$(CH_2)_4OCH_3$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$

I ₈	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H
I ₉	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H
I ₁₀	CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₁	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₂	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₄	(CH ₂) ₂ O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₅	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₆	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₇	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₈	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₉	CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₀	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₁	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₂	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₃	(CH ₂) ₂ O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₄	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₅	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₆	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₇	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂

trong đó, *n* là “normal-” (bình thường).

Ngoài ra, muối được dụng của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin là muối kiềm vô cơ, tốt hơn là muối natri của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin.

Quy trình điều chế các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin cũng được đề xuất, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

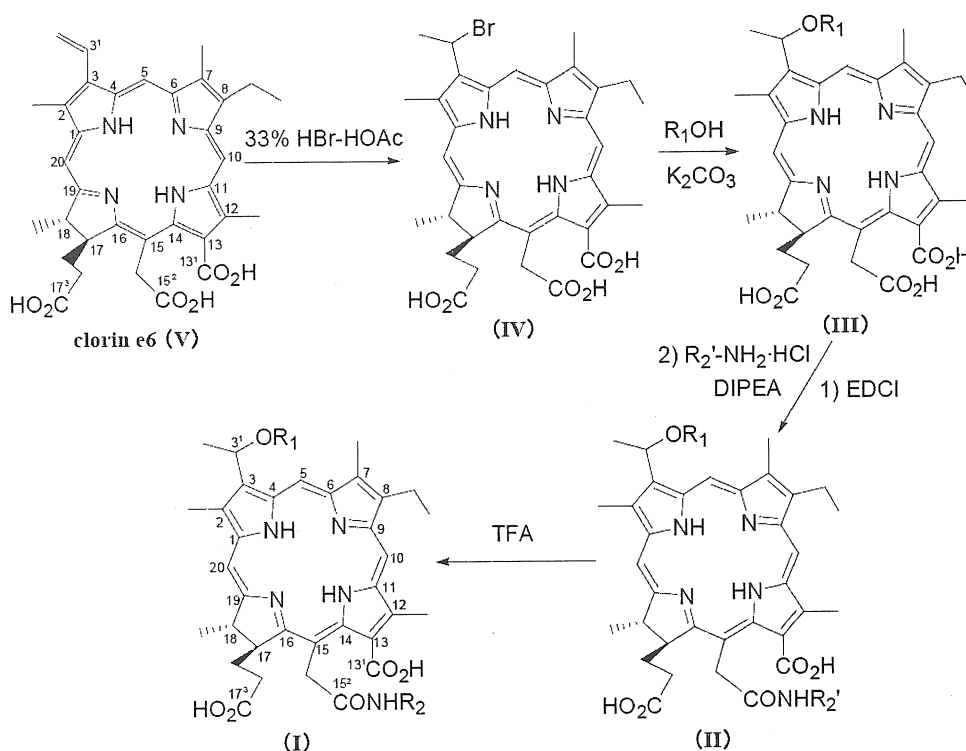
S11: Clorin e6 (clorin e6, V) được sử dụng làm nguyên liệu thô. Clorin e6 có sẵn trên thị trường. Theo lựa chọn, clorin e6 có thể được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo (Ma jiafu, Yao jianzong và các cộng sự, Tối ưu hóa quy trình tổng hợp của chất nhạy quang clorin e6 bằng các thí nghiệm trực giao. Tạp chí Dược phẩm Trung Quốc, 2005, 40(20): 1589-1591.).

S12: Phản ứng cộng được tiến hành giữa 3-vinyl trong clorin e6 và halogen hydrua, sau đó làm cồn hóa sản phẩm cộng bằng rượu (R₁OH),

S13: Phản ứng ngưng tụ peptit giữa 15-carboxyl etyl trong clorin e6 và axit amin để tạo ra các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin I.

Tốt hơn nữa là, ở bước S13, 15-carboxyletyl trong clorin e6 được cho phản ứng với 1-(3-dimetylamin propyl)-3-etyl carbodiimit hydroclorua (EDCI) và một số hydroclorua của L-axit amin $R_2'NH_2 \cdot HCl$ được bảo vệ carboxyl tert-butyl/ được bảo vệ amin không phải α - t-butyloxycarbonyl để sản xuất các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin được bảo vệ carboxyl và amin, sau đó các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin được bảo vệ carboxyl và amin được tất bảo vệ tert-butyl/t-butyloxycarbonyl để tạo ra các hợp chất mục tiêu là các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin.

Tốt hơn nữa là, quy trình điều chế các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin bao gồm:



S1: clorin e6 (V) được cho phản ứng với HBr 33% dư trong axit axetic đóng băng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10-30 giờ để tạo ra 3-(1-bromoetyl) -3-devinyl clorin e6, tức là, hợp chất IV,

S2: hợp chất IV được cho phản ứng với rượu (R_1OH) với sự có mặt của K_2CO_3 dư để tạo ra hợp chất III,

S3: trong N khô hoặc khan, N-dimethylfocmamit (DMF), hợp chất III được cho phản ứng với 1-(3-dimetylamin propyl)-3-etyl carbodiimit hydroclorua (EDCI) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2-6 giờ, sau đó với sự có mặt của N, amin N-dimetyl isopropyl

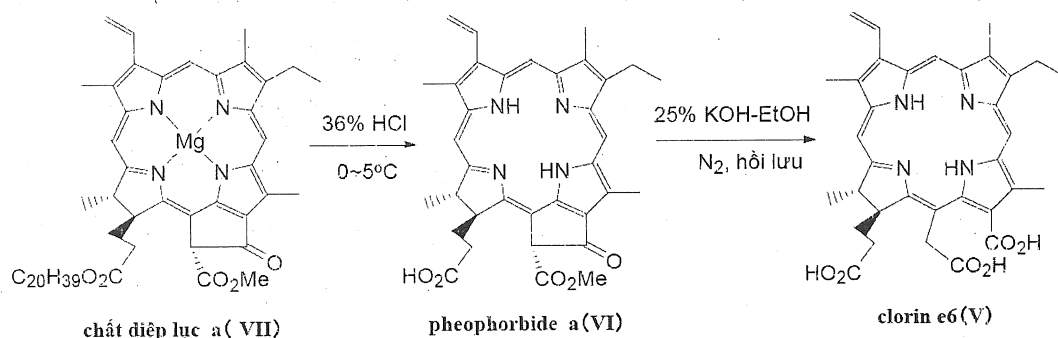
(DIPEA) phản ứng với nhiều loại hydroclorua của L-axit amin ($R_2'NH_2 \cdot HCl$) được bảo vệ carboxyl tert-butyl/được bảo vệ amin không phải α - t-butyloxycarbonyl để tạo ra các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin được bảo vệ carboxyl và axit amin II,

S4: hợp chất II được tắt bảo vệ của tert-butyl/t-butyloxycarbonyl bằng axit trifloaxetic (TFA) để tạo ra hợp chất mục tiêu I, đó là, các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin.

Tốt hơn nữa là, clorin e6 nêu trên có thể được điều chế bằng chất diệt lục a thông qua sự thoái biến axit hoặc kiềm. Chất diệt lục a có thể là chất diệt lục a trong phân tằm hoặc thực vật phù du biển, ví dụ như, tảo, chẳng hạn như tảo xoắn.

Hàm lượng chất diệt lục a trong phân tằm và tảo xoắn lần lượt là 0,75% và 1% -2% trên cơ sở trọng lượng khô của chúng. Do đó, cả hai đều là nguồn diệt lục dồi dào và giá thành rẻ. Các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin từ phân tằm hoặc tảo có thể mở rộng việc sử dụng y học của phân tằm hoặc tảo.

Quy trình điều chế clorin e6 (clorin e6, V) sử dụng chất diệt lục a (diệt lục a, VII) làm nguyên liệu thô được đề xuất như sau:



a. Chất diệt lục a (diệt lục nhão) chiết xuất thô từ phân tằm có bán trên thị trường hoặc chiết xuất thô từ tảo diệt lục a trong etyl ete được cho phản ứng với thể tích tương đương của axit clorinhidric đậm đặc ở nhiệt độ 0-5°C trong khi khuấy trong thời gian 1 giờ để tạo ra pheophorbide a (pheophorbide a VI);

b. Hợp chất VI được cho phản ứng với 25% kali hydroxit trong etanol khi hồi lưu, có khí nitơ trong 20 phút để tạo ra hợp chất V.

Ngoài ra, quy trình điều chế muối được dùng của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin bao gồm các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin được sử dụng để tổng hợp một muối kiềm vô cơ của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin. Cụ thể, các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin có thể phản ứng với hydroxit của kiềm vô cơ hoặc kiềm vô cơ để tạo

ra muối kiềm vô cơ của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin. Ví dụ, nó có thể phản ứng với natri hydroxit để tạo ra muối natri.

Việc sử dụng các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng trong việc điều chế thuốc điều trị khối u được đề xuất.

Việc sử dụng các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng trong việc điều chế thuốc điều trị các bệnh mạch máu lạnh tính được đề xuất. Các bệnh mạch máu lạnh tính bao gồm thoái hóa điểm vàng và novu đỏ lửa.

Việc sử dụng các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng trong việc điều chế thuốc điều trị bệnh sùi mào gà được đề xuất.

Sáng chế đề xuất các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng của các dẫn xuất này, quy trình điều chế các dẫn xuất này và việc sử dụng các dẫn xuất này.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

a. Các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin mới được sản xuất trong sáng chế bằng cách tối ưu hóa cấu trúc của clorin e6, trong đó 3-vinyl được ete hóa bởi các rượu và 15-carboxyletyl và các axit amin tạo ra cấu trúc của một peptit. Sự ete hóa 3-vinyl trong clorin e6 cải thiện hiệu quả điều trị của nó. Ngoài ra, độc tính của nó được giảm bằng cách kết hợp các axit amin vào 15 carboxyletyl. Cụ thể, các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin hoặc muối của các dẫn xuất này có tác dụng tiêu diệt quang động tốt đối với tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người A549 và tế bào u ác tính B16-F10 ở chuột. Ưu điểm của các dẫn xuất này là hiệu quả cao và độc tính thấp, điều này chứng tỏ rằng các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các loại thuốc chống khối u quang động mới, v.v.

So với thể hệ thứ hai của chất nhạy quang Talaporfin được sử dụng trong y học, các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin và muối của các dẫn xuất này theo sáng chế, hoạt động chống khối ung thư mạnh hơn và tỷ lệ độc tính tối-quang độc tính cao hơn. Chúng có thể được sử dụng để điều chế thuốc chống ung thư mới, thuốc quang động để điều trị các bệnh mạch máu lạnh tính, chẳng hạn như thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (bệnh tăng sinh mao mạch ở võng mạc) và novu đỏ lửa (bất thường bẩm sinh của mao mạch da) và thuốc để điều trị quang động bệnh sùi mào gà (bệnh nhiễm vi rút u nhú ở người).

b. Các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin hoặc muối được dụng của các dẫn xuất

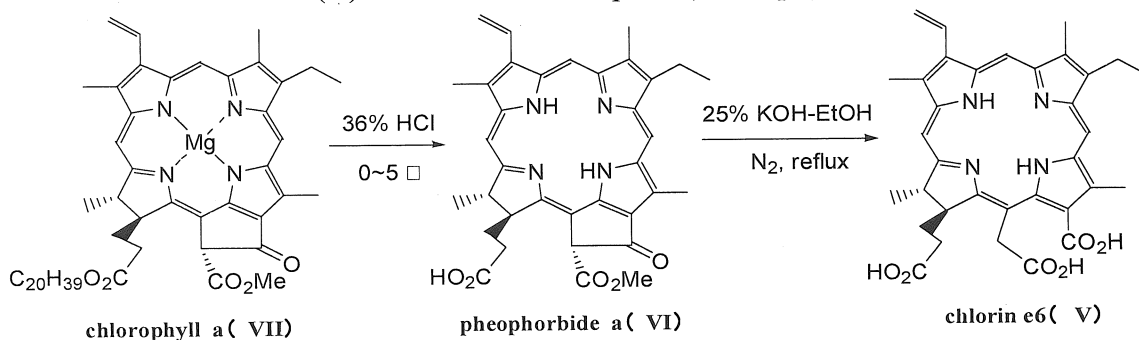
này theo sáng chế là chất nhạy quang mới, với quy trình điều chế đơn giản, độc tính thấp, nguyên liệu dồi dào, yêu cầu thiết bị thấp và điều kiện phản ứng nhẹ, có thể được áp dụng một cách thích hợp trong sản xuất công nghiệp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các giải pháp kỹ thuật theo các phương án của sáng chế được mô tả rõ ràng và đầy đủ như sau. Rõ ràng là, các phương án được mô tả chỉ là một số, chứ không phải tất cả, các phương án của sáng chế. Phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án của sáng chế như được đề xuất dưới đây, mà chỉ là các phương án được chọn của sáng chế. Dựa trên các phương án của sáng chế, các phương án khác mà có thể thu được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng mà không cần phải thực hiện bất kỳ công việc sáng tạo nào đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Tất cả các thuốc thử và nguyên liệu thô được sử dụng trong sáng chế đều có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các tài liệu tham khảo. Theo các phương án sau đây, các thí nghiệm không có điều kiện chỉ định cụ thể được tiến hành trong các điều kiện chung hoặc các điều kiện được đề xuất bởi nhà sản xuất.

Điều chế chlorin e6 (V) từ các dẫn xuất diệp lục (chlorophyllin) a (VII)

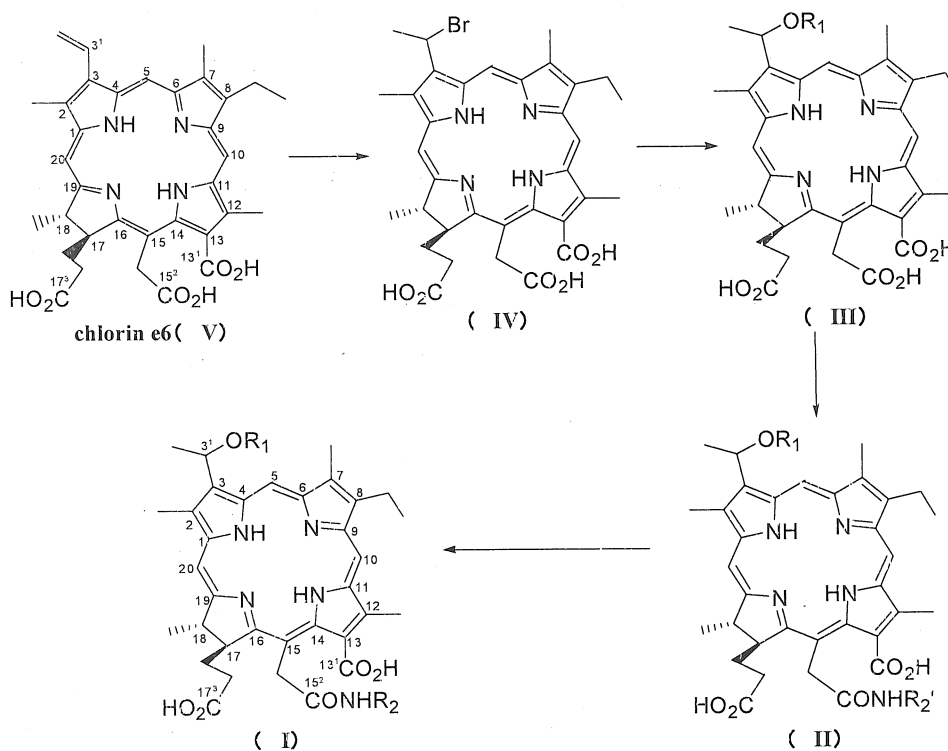


100g chiết xuất thô của diệp lục phân tằm a (VII) (Zhejiang Haining Fengming yelvesu Ltd) đã được hòa tan trong 500 ml ete etyl. Sau đó, thêm một lượng tương đương axit clorinhidric đậm đặc ở nhiệt độ 0-5°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Rượu axit được tách ra và chiết xuất ở lớp dưới. Thêm vào một lượng nước gấp 2 lần để pha loãng dung dịch axit. Dung dịch axit được trung hòa đến độ pH từ 5-6 bằng 10 mol.L⁻¹ NaOH. Sau đó, quá trình lọc hút được tiến hành và sấy khô bằng P₂O₅ trong chân không để tạo ra 15g bột sản phẩm thô màu đen của hợp chất VI (độ tinh khiết được phát hiện bởi chuẩn

hóa HPLC là 55%).

360 mL kali hydroxit 25% (w/v) trong etanol được thêm vào sản phẩm thô nêu trên của hợp chất VI (15 g, chứa khoảng 8,25 g hợp chất VI), được hồi lưu dưới khí nitơ trong thời gian 20 phút, rồi dừng phản ứng. Việc lọc được tiến hành. Thêm một lượng nước bằng 2 lần vào dịch lọc để pha loãng. Axit sulfuric 10% đã được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến 5-6, được lọc, sấy khô trong chân không bằng P_2O_5 , được phân tách bằng sắc ký cột silica gel H để tạo ra 4,6g bột màu đen, tức là clorin e6 (V), với năng suất 55,4%.

Các phương án 1-27 sau đây là quy trình cụ thể để tổng hợp các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin (I) với các chất thay thế khác nhau. Quy trình này được thể hiện như sau:



Phương án 1: Điều chế axit N-[3-(1-methoxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₁)

S1: điều chế 3- (1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV)

Thêm 200mL HBr 33% trong axit axetic đóng băng ở nhiệt độ phòng vào các hợp chất V (5,0g), bịt kín và khuấy trong 24 giờ. Axit axetic đóng băng và HBr dư được bốc hơi trong chân không để tạo ra 5,6g hợp chất rắn màu xanh đậm IV, tức là 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6, mà không cần tinh chế thêm trước khi sử dụng ở bước tiếp theo.

S2: điều chế 3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6 (III₁)

Hợp chất IV (1,12g) được hòa tan trong 25ml acetone khan. Thêm 2g K₂CO₃ và 2mL metanol khan vào, hồi lưu sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm một lượng nước bằng 10 lần, K₂CO₃ dư được trung hòa bằng 10% H₂SO₄ và điều chỉnh độ pH đến 5-6, được lọc, sấy khô trong chân không bằng P₂O₅, được tách qua sắc ký cột silica gel H để tạo ra 0,58g bột màu đen III₁, tức là 3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6, với hiệu suất 55,0%.

Dữ liệu sắc ký của 3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6 (III₁) là MS (ESI⁺) *m/z*: 629,72 [M + H]⁺(100%).

S3: điều chế sản phẩm este di-tert-butyl axit N-[3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₁).

Hợp chất III₁ (135 mg, 0,215 mmol) được hòa tan trong 15 ml DMF khan. EDCI (42 mg, 0,215 mmol) đã được thêm vào ở nhiệt độ phòng và phản ứng dưới điều kiện khuấy trong thời gian 5 giờ. Hydroclorua este di-tert-butyl axit L-aspartic (73 mg; 0,258 mmol; 1,2 eq.) và DIPEA (86μL; 0,516 mmol; 2,4 eq.) đã được thêm vào ở nhiệt độ phòng và phản ứng dưới điều kiện khuấy. Sau khi phản ứng hoàn thành khi theo dõi bằng TLC, thêm một lượng bằng 4 lần CH₂Cl₂ vào để pha loãng. Chất lỏng phản ứng đã được rửa một lần tương ứng bằng axit xitric 5% (phần trăm khối lượng), 5% NaHCO₃ (nồng độ khối lượng), nước và dung dịch muối bão hòa, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Các dung môi được thu hồi dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký để tạo ra 130 mg bột màu đen I₁, với hiệu suất 70,7%.

Dữ liệu sắc ký của este di-tert-butyl (II₁) axit N-[3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic là MS (ESI⁺) *m/z*: 856,52 [M + H]⁺(100%).

S4: điều chế axit N-[3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₁)

Hợp chất II₁ (50 mg, 0,0585 mmol) được hòa tan trong 5mL CH₂Cl₂ khan. 5 ml axit trifloaxetic (TFA) được thêm vào và phản ứng dưới điều kiện khuấy trong bể nước đá. Sau khi phản ứng hoàn thành khi theo dõi bằng TLC, các dung môi được thu hồi dưới áp suất giảm và được phân tách bằng sắc ký để tạo ra 36 mg bột màu đen I₁, với hiệu suất 82.9%.

Dữ liệu sắc ký của axit N-[3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₁) là MS (ESI⁺) *m/z*: 744,64 (M+H, 100%).

Phương án 2: Điều chế axit N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₂)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: điều chế 3-(1-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6 (III₂): theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 ml n-propanol khan để tạo ra 0,56 g chất rắn màu đen III₂, với hiệu suất 50,9 %.

Dữ liệu sắc ký của 3-(1-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6 (III₂) là MS (ESI⁺) *m/z*: 657,78 [M + H]⁺(100%).

S3: điều chế este di-tert-butyl axit N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₂).

Theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₂ (140 mg, 0,213 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 125 mg bột màu đen II₂, với hiệu suất 66,3%.

Dữ liệu sắc ký của este di-tert-butyl axit N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₁) là MS (ESI⁺) *m/z*: 884,63 [M + H]⁺(100%).

S4: điều chế axit N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₂).

Theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂ (50 mg, 0,0566 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 35 mg bột màu đen I₂, với hiệu suất 80,2%.

Dữ liệu sắc ký của axit N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₂) là MS (ESI⁺) *m/z*: 772,66 [M + H]⁺(100%).

Phương án 3: Điều chế axit N-[3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₃)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: điều chế 3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6 (III₃): theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 ml rượu hexyl khan để tạo ra 0,48 g chất rắn màu đen III₃, với hiệu suất 41,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₃ là MS (ESI⁺) *m/z*: 699,68 [M + H]⁺(100%).

S3: điều chế este di-tert-butyl axit N-[3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₃):theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₃ (150 mg, 0,215 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-aspartic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 120 mg bột màu đen II₃, với hiệu suất 60,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₃ là: ¹H NMR (600 MHz, CD₃COCD₃, δ, ppm): 10,01 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,50 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 4,70-4,66 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,85 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,78-2,63 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,25 (s, 9H), 1,16-1,12 (m, 6H), 0,74 (t, J = 6,8 Hz, 3H), -1,37 (s, 1H), -1,58 (s, 1H), MS (ESI⁺) m/z: 926,55 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₃ (50 mg, 0,0541 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 34 mg bột màu đen, tức là axit N-[3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₃), với hiệu suất 77,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₃ là: UV-vis λ_{max} (CH₃OH, nm) (ε / M⁻¹ cm⁻¹): 396 (89500), 497 (10200), 653 (36900), ¹H NMR (600 MHz, CH₃OD, δ, ppm): 10,25 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 5,69 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 2H), 3,85 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H), 2,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,67 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22-1,08 (m, 6H), 0,70 (t, J = 7,0 Hz, 3H), MS (ESI⁺) m/z: 814,52 [M + H]⁺(100%).

Phương án 4: Điều chế este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₄)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 mL ete etylen glycol monometyl khan để tạo ra 0,54 g chất rắn màu đen 3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6 (III₄), với hiệu suất 47,9 %.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₄ là MS (ESI⁺) m/z : 673,72 [M + H]⁺(100%).

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₄ (150 mg, 0,223 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 126 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₄), với hiệu suất 62,8%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₄ là MS (ESI⁺) m/z : 900,54 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₄ (50 mg, 0,0556 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 35 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₄), với hiệu suất 80,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₄ là MS (ESI⁺) m/z : 788,58 [M + H]⁺(100%).

Phương án 5: Điều chế axit N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₅)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 mL ete etylen glycol mono n-Propyl khan để tạo ra 0,49 g chất rắn màu đen 3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6 (III₅), với hiệu suất 41,7 %.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₅ là MS (ESI⁺) m/z : 701,62 [M + H]⁺(100%).

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₅ (150 mg, 0,214 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-aspartic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 110 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₅), với hiệu suất 55,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₅ là MS (ESI⁺) m/z : 928,68 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₅ (50 mg, 0,0539 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 33 mg bột màu đen axit N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₅), với hiệu suất 75,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₅ là MS (ESI⁺) m/z : 816,64 [M + H]⁺(100%).

Phương án 6: Điều chế axit N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₆)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 mL ete 1,3-propanediol monometyl khan để tạo ra 0,51 g chất rắn màu đen 3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6 (III₆), với hiệu suất 44,3 %.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₆ là MS (ESI⁺) m/z : 687,58 [M + H]⁺(100%).

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₆ (150 mg, 0,219 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-aspartic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₆) 115 mg, với hiệu suất 57,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₆ là MS (ESI⁺) m/z : 914,58 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₆ (50 mg, 0,0548 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 34 mg bột màu đen N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₆), với hiệu suất 77,5%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₆ là MS (ESI⁺) m/z : 802,62 [M + H]⁺(100%).

Phương án 7: Điều chế axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₇)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 mL ete 1,4-butanediol monometyl khan để tạo ra 0,47 g chất rắn màu đen 3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6 (III₇), với hiệu suất 40,0 %.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₇ là MS (ESI⁺) m/z : 701,62 [M + H]⁺(100%).

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₇ (150 mg, 0,214 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 112 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin

e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₇), với hiệu suất 56,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₇ là MS (ESI⁺) m/z : 928,66 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₇ (50 mg, 0,0539 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 32 mg bột màu đen axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₇), với hiệu suất 72,8%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₇ là MS (ESI⁺) m/z : 816,52 [M + H]⁺(100%).

Phương án 8: Điều chế axit N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₈)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 mL ete dietylen glycol monometyl khan để tạo ra 0,49 g chất rắn màu đen 3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6 (III₈), với hiệu suất 40,7 %.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₈ là MS (ESI⁺) m/z : 717,59 [M + H]⁺(100%).

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₈ (150 mg, 0,209 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-aspartic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 100 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₈), với hiệu suất 50,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₈ là MS (ESI⁺) m/z : 944,52 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₈ (50 mg, 0,0530 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 30 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₈), với hiệu suất 68,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₈ là MS (ESI⁺) m/z : 832,60 [M + H]⁺(100%).

Phương án 9: Điều chế axit N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₉)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1

của Phương án 1.

S2: theo bước S2 theo Phương án 1, hợp chất IV (1,12 g) đã được cho phản ứng với 2 mL ete trietylen glycol monometyl khan để tạo ra 0,42 g chất rắn màu đen 3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6 (III₉), với hiệu suất 33,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất III₉ là MS (ESI⁺) m/z : 761,66 [M + H]⁺(100%).

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₉ (150 mg, 0,197 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 90 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (II₉), với hiệu suất 46,2%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₉ là MS (ESI⁺) m/z : 988,64 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₉ (50 mg, 0,0507 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 30 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-aspartic (I₉), với hiệu suất 67,7%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₉ là MS (ESI⁺) m/z : 876,68 [M + H]⁺(100%).

Phương án 10: Điều chế axit N-[3-(1-methoxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₀)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: hợp chất III₁ được điều chế theo cùng bước S2 của phương án 1.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₁ (150 mg, 0,239 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 135 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-(1-methoxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₀), với hiệu suất 65,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₀ là MS (ESI⁺) m/z : 870,58 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₀ (50 mg, 0,0575 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 38 mg bột màu đen axit

N-[3-(1-methoxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₀), với hiệu suất 87,2%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₀ là MS (ESI⁺) m/z : 758,55 [M + H]⁺(100%).

Phương án 11: Điều chế axit N-[3-(1-n-propoxyl)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₁)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoethyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₂ giống như bước S2 của Phương án 2.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₂ (150 mg, 0,229 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 126 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-(1-n-propoxyl)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₁), với hiệu suất 61,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₁ là MS (ESI⁺) m/z : 898,62 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₁ (50 mg, 0,0557 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 36 mg bột màu đen axit N-[3-(1-n-propoxyl)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₁), với hiệu suất 82,3%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₁ là MS (ESI⁺) m/z : 786,57 [M + H]⁺(100%).

Phương án 12: Điều chế axit N-[3-(1-n-hexyloxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₂)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoethyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₃, giống như bước S2 của Phương án 3.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₃ (150 mg, 0,215 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua est di-tert-butyl axi L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 117 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-(1-n-hexyloxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₂), với hiệu suất 58,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₂ là: ¹H NMR (600 MHz, CD₃COCD₃, δ, ppm): 10,02 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,52 (d, J = 18,4 Hz, 1H),

5,39 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,85 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,7-3,71 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,46-2,25 (m, 4H), 2,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,25-1,18 (m, 15H), 0,74 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), -1,39 (s, 1H), -1,60 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z : 940,72 [$M + H$]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₂ (50 mg, 0,0532 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 35 mg bột màu đen axit N-[3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₂), với hiệu suất 79,5%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₂ là: UV-vis $\lambda_{\max}$ (CH₃OH, nm) ($\epsilon / M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 397 (87100), 497 (9200), 653 (33100). ¹H NMR (600 MHz, CH₃OD, δ , ppm): 10,30 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 6,04-5,98 (m, 1H), 5,73 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,67-4,62 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,20-1,03 (m, 6H), 0,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) m/z : 828,62 [$M + H$]⁺(100%).

Phương án 13: Điều chế axit N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₃)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₄ giống như bước S2 của Phương án 4.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₄ (150 mg, 0,223 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 120 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₃), với hiệu suất 58,9%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₃ là MS (ESI⁺) m/z : 914,56 [$M + H$]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₃ (50 mg, 0,0548 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 34 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₃), với hiệu suất 77,5%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₃ là MS (ESI⁺) m/z : 802,65 [M + H]⁺(100%).

Phương án 14: Điều chế axit N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₄)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₅ giống như bước S2 của Phương án 5.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₅ (150 mg, 0,214 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 102 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₄), với hiệu suất 50,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₄ là MS (ESI⁺) m/z : 942,66 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₄ (50 mg, 0,0531 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 32 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₄), với hiệu suất 72,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₄ là MS (ESI⁺) m/z : 830,62 [M + H]⁺(100%).

Phương án 15: Điều chế axit N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₅)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₆ giống như bước S2 của Phương án 6.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₆ (150 mg, 0,219 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 107 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₅), với hiệu suất 52,8%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₅ là MS (ESI⁺) m/z : 928,62 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₅ (50 mg, 0,0539 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 33 mg bột màu đen N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₅), với

hiệu suất 75,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₅ là MS (ESI⁺) m/z : 816,71 [M + H]⁺(100%).

Phương án 16: Điều chế este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₆)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₇ giống như bước S2 của Phương án 7.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₇ (150 mg, 0,214 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 103 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₆), với hiệu suất 51,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₆ là MS (ESI⁺) m/z : 942,68 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₆ (50 mg, 0,0531 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 31 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₆), với hiệu suất 70,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₆ là MS (ESI⁺) m/z : 830,59 [M + H]⁺(100%).

Phương án 17: Điều chế axit N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I₁₇)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₈ giống như bước S2 của Phương án 8.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₈ (150 mg, 0,209 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 93 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II₁₇), với hiệu suất 46,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₇ là MS (ESI⁺) m/z : 958,54 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₇ (50 mg, 0,0522 mmol) đã được cho

phản ứng với CH_2Cl_2 -TFA (1:1, v/v) để tạo ra 30 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I_{17}), với hiệu suất 68,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I_{17} là MS (ESI^+) m/z : 846,74 $[\text{M} + \text{H}]^+(100\%)$.

Phương án 18: Điều chế axit N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I_{18})

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III_9 giống như bước S2 của Phương án 9.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III_9 (150 mg, 0,197 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este di-tert-butyl axit L-glutamic tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 85 mg bột màu đen este di-tert-butyl axit N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (II_{18}), với hiệu suất 43,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II_{18} là MS (ESI^+) m/z : 1002,72 $[\text{M} + \text{H}]^+(100\%)$.

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II_{18} (50 mg, 0,050 mmol) đã được cho phản ứng với CH_2Cl_2 -TFA (1:1, v/v) để tạo ra 30 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-glutamic (I_{18}), với hiệu suất 67,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I_{18} là MS (ESI^+) m/z : 890,68 $[\text{M} + \text{H}]^+(100\%)$.

Phương án 19: Điều chế axit N^α-[3-(1-methoxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I_{19})

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III_1 giống như bước S2 của Phương án 1.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III_1 (150 mg, 0,239 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 138 mg bột màu đen este tert-butyl N^α-[3-(1-methoxy)etyl-3-devinyl

clorin e6-15²-axyl]-N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin (II₁₉), với hiệu suất 63,4%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₁₉ là MS (ESI⁺) m/z : 913,56 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₁₉ (50 mg, 0,0548 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 33 mg bột màu đen N^a-[3-(1-methoxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₁₉), với hiệu suất 79,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₁₉ là MS (ESI⁺) m/z : 757,58 [M + H]⁺(100%).

Phương án 20: Điều chế axit N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₀)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₂ giống như bước S2 của Phương án 2.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₂ (150 mg, 0,229 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 130 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin (II₂₀), với hiệu suất 60,5%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₀ là MS (ESI⁺) m/z : 941,60 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₀ (50 mg, 0,0532 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 30 mg bột màu đen N-[3-(1-n-propoxyl)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₀), với hiệu suất 71,9%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₂₀ là MS (ESI⁺) m/z : 785,62 [M + H]⁺(100%).

Phương án 21: Điều chế axit N-[3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₁)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₃ giống như bước S2 của Phương án 3.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₃ (150 mg, 0,215 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 116 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-(1-n-hexyloxy)etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin (II₂₁), với hiệu suất 55,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₁ là: ¹H NMR (600 MHz, CD₃COCD₃, δ, ppm): 10,01 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,69-4,64 (m, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,84 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,53-2,31 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,72 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (s, 9H), 1,30-1,17 (m, 12H), 0,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), -1,38 (s, 1H), -1,60 (s, 1H). MS (ESI⁺) *m/z*: 983,58 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₁ (50 mg, 0,0509 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 28 mg bột màu đen N-[3-(1-n-hexyloxy)ethyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₁), với hiệu suất 66,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₂₁ là: UV-vis λ_{max} (CH₃OH, nm) (ε / M⁻¹ cm⁻¹): 395 (67600), 497 (6300), 652 (23500). ¹H NMR (600 MHz, CH₃OD, δ, ppm): 10,45 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,90 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,50-2,28 (m, 3H), 2,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,51-1,32 (m, 4H), 1,21-1,06 (m, 6H), 0,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI⁺) *m/z*: 827,64 [M + H]⁺(100%).

Phương án 22: Điều chế axit N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₂)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₄ giống như bước S2 của Phương án 4.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₄ (150 mg, 0,223 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 120 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin (II₂₂), với hiệu suất 56,2%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₂ là MS (ESI⁺) *m/z*: 957,52 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₂ (50 mg, 0,0523 mmol) đã được cho

phản ứng với CH_2Cl_2 -TFA (1:1, v/v) để tạo ra 26 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-methoxy)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I_{22}), với hiệu suất 62,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I_{22} là MS (ESI^+) m/z : 801,62 $[\text{M} + \text{H}]^+(100\%)$.

Phương án 23: Điều chế axit N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I_{23})

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III_5 giống như bước S2 của Phương án 5.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III_5 (150 mg, 0,214 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 105 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin (II_{23}), với hiệu suất 49,8%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II_{23} là MS (ESI^+) m/z : 985,54 $[\text{M} + \text{H}]^+(100\%)$.

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II_{23} (50 mg, 0,0508 mmol) đã được cho phản ứng với CH_2Cl_2 -TFA (1:1, v/v) để tạo ra bột màu đen N-[3-[1-(2-propoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I_{23}) 24 mg, với hiệu suất 57,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I_{23} là MS (ESI^+) m/z : 829,65 $[\text{M} + \text{H}]^+(100\%)$.

Phương án 24: Điều chế axit N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I_{24})

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III_6 , giống như bước S2 của Phương án 6.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III_6 (150 mg, 0,219 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^e-t-butyloxycarboryl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 108 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin

e6-15²-axyl]-N^t-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin (II₂₄), với hiệu suất 50,9%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₄ là MS (ESI⁺) m/z : 971,52 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₄ (50 mg, 0,0515 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 25 mg bột màu đen N-[3-[1-(3-methoxy)propoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₄), với hiệu suất 59,6%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₂₄ là MS (ESI⁺) m/z : 815,66 [M + H]⁺(100%).

Phương án 25: Điều chế axit N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₅)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₇ giống như bước S2 của Phương án 7.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₇ (150 mg, 0,214 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^t-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 105 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^t-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin (II₂₅), với hiệu suất 49,8%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₅ là MS (ESI⁺) m/z : 985,58 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₅ (50 mg, 0,0508 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 23 mg bột màu đen N-[3-[1-(4-methoxy)butoxy]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₅), với hiệu suất 54,7%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₂₅ là MS (ESI⁺) m/z : 829,68 [M + H]⁺(100%).

Phương án 26: Điều chế axit N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₆)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₈ giống như bước S2 của Phương án 8.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₈ (150 mg, 0,209 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl

N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 95 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin (II₂₆), với hiệu suất 45,3%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₆ là MS (ESI⁺) m/z : 1001,54 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₆ (50 mg, 0,05 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 22 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₆), với hiệu suất 52,1%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₂₆ là MS (ESI⁺) m/z : 845,64 [M + H]⁺(100%).

Phương án 27: Điều chế axit N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₇)

S1: quy trình điều chế 3-(1-bromoetyl)-3-devinyl clorin e6 (IV) giống như bước S1 của Phương án 1.

S2: quy trình điều chế hợp chất III₉ giống như bước S2 của Phương án 9.

S3: theo bước S3 của Phương án 1, hợp chất III₉ (150 mg, 0,197 mmol) đã được cho phản ứng với cùng loại EDCI tương đương, 1,2 lần hydroclorua este tert-butyl N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin tương đương và 2,4 lần DIPEA tương đương trong DMF khan để tạo ra 86 mg bột màu đen este tert-butyl N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lyzin (II₂₇), với hiệu suất 41,7%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất II₂₇ là MS (ESI⁺) m/z : 1045,56 [M + H]⁺(100%).

S4: theo bước S4 của Phương án 1, hợp chất II₂₇ (50 mg, 0,0479 mmol) đã được cho phản ứng với CH₂Cl₂-TFA (1:1, v/v) để tạo ra 20 mg bột màu đen N-[3-[1-(2-(2-(2-methoxy)etyoxyl)etyoxyl)etyoxyl]etyl-3-devinyl clorin e6-15²-axyl]-L-lyzin (I₂₇), với hiệu suất 47,0%.

Dữ liệu sắc ký của hợp chất I₂₇ là MS (ESI⁺) m/z : 889,58 [M + H]⁺(100%).

Phương án 28: Hoạt tính chống khối u PDT trong ống nghiệm của các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin

1. Nguyên vật liệu

Tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người A549 và tế bào u ác tính ở chuột B16-F10 do Ngân hàng Tế bào Thượng Hải cung cấp tại Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc đã được chọn làm chủng tế bào.

Các thiết bị trị liệu lazer bán dẫn 660 nm được sản xuất bởi Công ty Y Sinh học Baifei của Thượng Hải đã được chọn làm nguồn sáng lazer, với công suất đầu ra lớn nhất là 2W.

2. Phương pháp

1) Các chủng tế bào của khối u: nuôi cấy tế bào ung thư phổi không phải là tế bào nhỏ ở người (A549) và tế bào u ác tính ở chuột (B16-F10): các tế bào đông lạnh được lấy ra khỏi nitơ lỏng, được đặt trong bể nước ở nhiệt độ 42°C. Các tế bào đã được đã băng nhanh chóng, được chuyển vào môi trường chứa huyết thanh bò thai tươi [RPMI 1640 hoặc DMEM + 10% (v/v) FBS + 10% (v/v) + 1% (v/v) kháng kép (penixilin + streptomycin), và được đặt trong lồng ấp chứa CO₂ ở nhiệt độ 37°C để ủ. Môi trường đã được thay mới hai ngày một lần.

2) Điều chế thuốc thử: các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm và thuốc kiểm soát dương tính Talaporfin đã được hòa tan trong một lượng NaOH 0,1 M thích hợp, điều chỉnh độ pH đến 7,4 bằng HCl 0,1 M. Thêm nước muối thông thường vào để điều chế dung dịch thuốc ở nồng độ thích hợp.

3) Phát hiện tác dụng tiêu diệt của độc tính tối và PDT đối với hai tế bào khối u của các hợp chất được thử nghiệm và thuốc kiểm soát dương tính: 100 µL 5×10^3 /mL dịch huyết phù tế bào được thêm vào từng ngăn của đĩa 96 ngăn, được đặt trong tủ ẩm ở 37°C, 5% CO₂ trong thời gian 24 giờ. Sau khi loại bỏ môi trường tế bào, môi trường mới chứa nồng độ mẫu khác nhau được thêm vào, mở ra với ba lỗ liên hợp và được ủ trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ (nồng độ thể tích). Sau khi bổ sung môi trường mới, không sử dụng tia lazer chiếu xạ (độc tính tối) hoặc bước sóng 660 nm để chiếu xạ (liều ánh sáng là 8 J/cm²) (độc tính quang). Các tế bào được ủ trong thời gian 24 giờ nữa. Môi trường tế bào chứa thuốc đã được loại bỏ và môi trường mới được thêm vào. Môi trường 200 µL chứa 10% (v/v) CCK-8 (Phòng thí nghiệm Dojindo, Nhật Bản) đã được thêm vào từng ngăn và được ủ trong thời gian 1,5 giờ. Đầu đọc vi bản (Tecan, Thụy Sĩ) đã được sử dụng để đo độ hấp thụ của từng ngăn ở bước sóng 450nm.

3. Kết quả

Các tác dụng tiêu diệt của độc tính tối và PDT đối với các tế bào khối u trong ống nghiệm của các bộ phận của các hợp chất mục tiêu thích hợp ưu tiên theo sáng chế được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Nồng độ ức chế trung bình IC₅₀ (μM) đối với các tế bào khối u của các bộ phận của các hợp chất mục tiêu

Hợp chất	A549			B16-F10		
	Độc tính tối (IC ₅₀ , μM)	Độc tính quang (IC ₅₀ , μM)	Tỷ lệ giữa độc tính tối và độc tính quang	Độc tính tối (IC ₅₀ , μM)	Độc tính quang (IC ₅₀ , μM)	Tỷ lệ giữa độc tính tối và độc tính quang
I ₁	> 300	1,32	> 227,27	210,82	2,06	102,34
I ₂	> 300	1,04	> 288,46	186,08	1,48	125,73
I ₃	284,92	0,65	438,34	191,93	0,89	215,65
I ₄	298,56	1,17	255,18	183,40	1,61	113,91
I ₇	273,38	0,86	317,88	165,75	1,04	159,38
I ₈	286,82	1,01	283,98	174,56	1,43	122,07
I ₁₀	> 300	1,63	> 184,05	189,31	2,15	88,05
I ₁₁	278,22	1,12	248,41	172,67	1,63	105,93
I ₁₂	256,40	0,72	356,11	180,72	0,93	194,32
I ₁₃	267,37	1,25	213,90	159,84	1,72	92,93
I ₁₆	249,78	0,97	257,51	153,29	1,09	140,63
I ₁₇	264,69	1,10	240,63	168,78	1,52	111,04
I ₁₉	> 300	1,92	> 156,25	192,46	2,28	84,41
I ₂₀	> 300	1,33	> 225,56	162,53	1,75	92,87
I ₂₁	292,54	0,79	370,30	179,88	1,05	171,31
I ₂₂	258,36	1,47	175,76	170,44	1,91	89,24
I ₂₅	239,83	1,08	222,06	162,57	1,16	140,15
I ₂₆	247,98	1,23	201,61	175,69	1,67	105,20
Talaporphin	276,54	8,86	31,21	169,80	10,74	15,81

Kết quả trong Bảng 2 cho thấy dưới liều ánh sáng 8 J/cm², tất cả các hợp chất được thử nghiệm cho thấy hoạt động chống ung thư PDT tốt đối với hai chủng tế bào khối u.

Ngoài ra, cả hoạt tính (độc tính quang) và tỷ lệ độc tính tối - độc tính quang (chỉ số điều trị) đều tốt hơn so với chất nhạy quang tương tự Talaporfin. Điều đã được chứng minh là so với Talaporfin, độc tính và hoạt tính của các hợp chất mới này được cách nhiệt và có chỉ số điều trị tốt hơn.

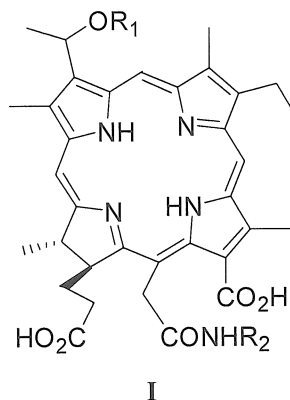
Mối quan hệ chức năng-cấu trúc ban đầu cho thấy hoạt tính chống ung thư PDT của các hợp chất mục tiêu được thử nghiệm đều tăng so với chiều dài chuỗi cacbon của ete, với chiều dài 6 nguyên tử cacbon là tốt nhất. Nghĩa là, hoạt tính của các dẫn xuất axit amin của clorin e6 ete n-hexyl (I_3 , I_{12} và I_{21}) là tốt nhất. Ngoài ra, khi metylen trong chuỗi cacbon của ete được thay thế bằng nguyên tử ôxi, hoạt tính giảm xuống. Liên quan đến độc tính quang đối với hai chủng tế bào khối u: $I_7 < I_3$, $I_{16} < I_{12}$, $I_{25} < I_{21}$. Ngoài ra, loại axit amin có thể có một số ảnh hưởng đến hoạt động và độc tính tối, trong đó axit aspartic là tốt nhất. Nghĩa là, các dẫn xuất axit aspartic của clorin e6 ete n-hexyl I_3 có hoạt tính chống khối u PDT cao nhất và tỷ lệ giữa độc tính tối-độc tính quang. Hoạt tính chống khối u của PDT đối với tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người A549 và tế bào u ác tính ở chuột B16-F10 lần lượt là 13,63 và 12,07 lần so với Talaporfin. Ngoài ra, tỷ lệ giữ độc tính tối-độc tính quang của hai tế bào khối u nêu trên lần lượt là 14,04 và 13,64 lần so với Talaporfin.

Do đó, khả năng đã có thể xảy ra là các dẫn xuất clorin e6 ete của axit amin theo sáng chế có thể là thuốc chống khối u với hiệu quả điều trị tốt hơn và độc tính thấp hơn Talaporfin.

Cần lưu ý rằng các phương án nêu trên được đề xuất chỉ là để giải thích các giải pháp kỹ thuật của sáng chế, chứ không phải để giới hạn phạm vi của sáng chế. Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết thông qua các phương án nêu trên, nhưng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể hiểu rằng các giải pháp kỹ thuật được bộc lộ theo các phương án nêu trên có thể được cải biến hoặc thay thế. Tuy nhiên, những cải biến và thay thế này vẫn nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế mà không nằm ngoài nguyên lý của các giải pháp kỹ thuật theo các phương án nêu trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng của các dẫn xuất này, trong đó các dẫn xuất clorin e6 có công thức cấu trúc chung I và các đồng phân quang học có công thức cấu trúc chung I,



trong công thức cấu trúc chung I nêu trên,

R_1 là H, alkyl thấp hơn, alkyl cao hơn, $(CH_2)_mOR_3$ hoặc $(CH_2CH_2O)_kR_4$, trong đó alkyl cao hơn là alkyl tuyến tính hoặc phân nhánh chứa 7-18 nguyên tử cacbon, R_3 và R_4 độc lập là H, alkyl thấp hơn, m và k độc lập là số nguyên bất kỳ giữa 2 và 6, trong R_1 , R_3 và R_4 , alkyl thấp hơn là alkyl tuyến tính hoặc phân nhánh có chứa 1-6 nguyên tử cacbon,

R_2 là gốc axit amin.

2. Các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng của các dẫn xuất này theo điểm 1, trong đó trong công thức cấu trúc chung I, R_1 là CH_3 , C_3H_7 , C_6H_{13} , $(CH_2)_2OCH_3$, $(CH_2)_2OC_3H_7$, $(CH_2)_3OCH_3$, $(CH_2)_4OCH_3$, $(CH_2CH_2O)_2CH_3$ hoặc $(CH_2CH_2O)_3CH_3$, trong công thức cấu trúc chung I, R_2 là axit aspartic, axit glutamic hoặc gốc lyzin.

3. Các dẫn xuất clorin e6 và muối được dụng của các dẫn xuất này theo điểm 2, trong đó công thức cấu trúc chung I được chọn từ một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất I_1 - I_{27} , trong I_1 - I_{27} , cấu trúc của R_1 và R_2 được thể hiện tương ứng như sau:

Các hợp chất	R_1	R_2
I_1	CH_3	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_2	$n-C_3H_7$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_3	$n-C_6H_{13}$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_4	$(CH_2)_2OCH_3$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$
I_5	$(CH_2)_2O-n-C_3H_7$	$CH(CO_2H)CH_2CO_2H$

I ₆	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H
I ₇	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H
I ₈	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H
I ₉	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CO ₂ H
I ₁₀	CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₁	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₂	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₄	(CH ₂) ₂ O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₅	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₆	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₇	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₈	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
I ₁₉	CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₀	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₁	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₂	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₃	(CH ₂) ₂ O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₄	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₅	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₆	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
I ₂₇	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	CH(CO ₂ H)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂

trong đó, *n* là “normal-” (bình thường).

4. Các dẫn xuất clorin e6 và muối được dùng của các dẫn xuất này theo điểm 3, trong đó muối được dùng là muối kiềm vô cơ.

5. Quy trình điều chế các dẫn xuất clorin e6 theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 4, bao gồm các bước:

S11: sử dụng clorin e6 làm nguyên liệu thô,

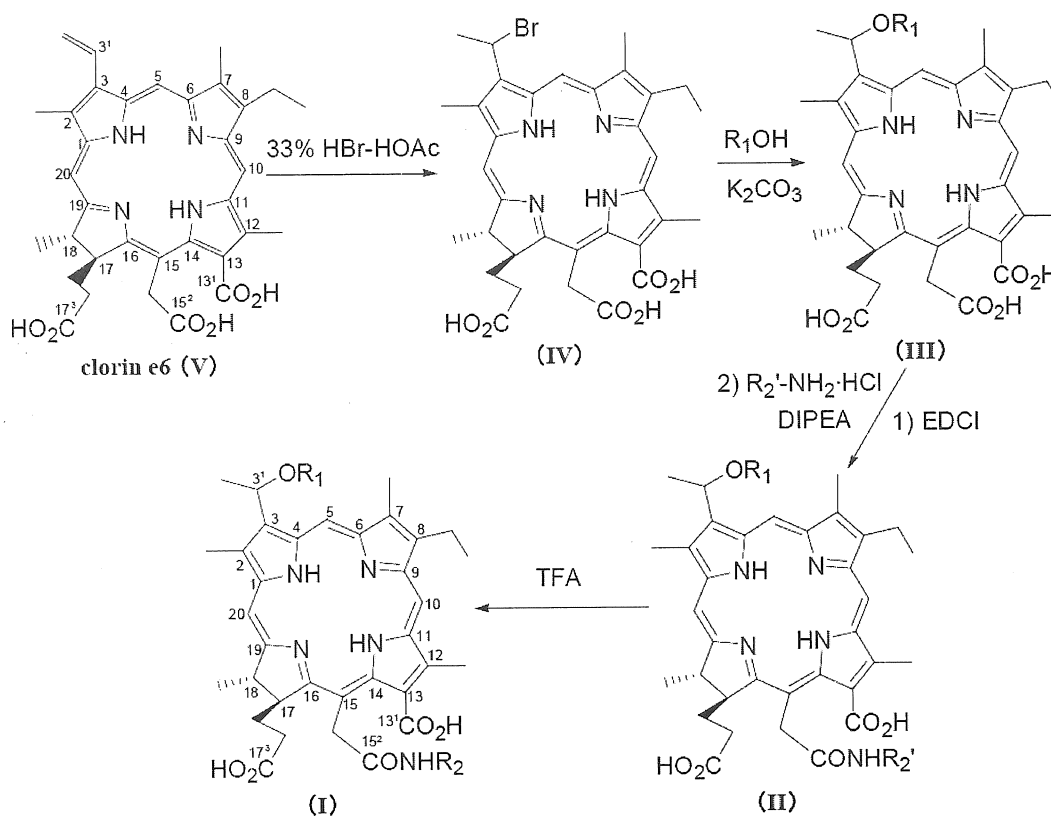
S12: tiến hành phản ứng cộng giữa 3-vinyl trong clorin e6 và halogen hydro, sau đó làm cồn hóa sản phẩm cộng bằng R₁OH,

S13: tiến hành phản ứng ngưng tụ peptit giữa 15-carboxyletyl trong clorin e6 và axit amin để tạo ra các dẫn xuất clorin e6 I,

ở bước S13, 15-carboxyletyl trong clorin e6 được cho phản ứng với 1-(3-dimethylamin propyl)-3-ethyl carbodiimit hydroclorua và hydroclorua của

L-axit amin $R_2'NH_2 \cdot HCl$ được bảo vệ carboxyl tert-butyl/được bảo vệ axit amin không phải α - t-butyloxycarboryl để sản xuất các dẫn xuất clorin e6 được bảo vệ carboxyl và amin, sau đó các dẫn xuất clorin e6 được bảo vệ carboxyl và amin tất bảo vệ tert-butyl/t-butyloxycarboryl để tạo ra các hợp chất mục tiêu là các dẫn xuất clorin e6, trong đó R_2' là gốc axit amin chứa các nhóm bảo vệ.

6. Quy trình điều chế các dẫn xuất clorin e6 theo điểm 5, trong đó:



S1: phản ứng clorin e6 (V) với HBr trong axit axetic đóng băng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10-30 giờ để tạo ra 3-(1-bromoethyl)-3-devinyl clorin e6, tức là, hợp chất IV,

S2: phản ứng hợp chất IV với R_1OH với sự có mặt của K_2CO_3 để tạo ra hợp chất III,

S3: trong N,N-dimethylfocmamit, cho hợp chất III phản ứng với 1-(3-dimethylamin propyl)-3-ethyl carbodiimit hydroclorua ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2-6 giờ, sau đó với sự có mặt của N, cho amin N-dimetyl isopropyl phản ứng với nhiều loại hydroclorua của L-axit amin $R_2'NH_2 \cdot HCl$ được bảo vệ carboxyl tert-butyl/amin không phải α - t-butyloxycarboryl để tạo ra các dẫn xuất clorin e6 được bảo vệ carboxyl và amin II,

S4: tắt bảo vệ hợp chất II của tert-butyl/t-butyloxycarbonyl bằng axit trifloaxetic để tạo ra hợp chất mục tiêu I, tức là, các dẫn xuất clorin e6.