



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I736577 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：106102897

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07C229/06 (2006.01)

A61K31/221 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/01/26 美國

62/286,977

(71)申請人：趙鳴(中國大陸) ZHAO, MING (CN)

美國

周麗明(中國大陸) ZHOU, LI-MING (CN)

美國

(72)發明人：趙鳴 ZHAO, MING (CN)；周麗明 ZHOU, LI-MING (CN)

(74)代理人：陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 1938264A

CN 103889410A

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 42 頁

(54)名稱

5-胺基乙醯丙酸和其衍生物的鹽

(57)摘要

本公開提供了 5-胺基乙醯丙酸(5-ALA)的新鹽和 5-ALA 酯的新鹽，其製備，製劑，及作為光敏劑在光動力學治療，診斷和美容護理中的用途。

The present disclosure provides new salts of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and new salts of 5-ALA esters, their preparation, formulation and use as photosensitizing agents in photodynamic therapy, diagnosis and cosmetic cares.

特徵化學式：



I736577

發明摘要

※ 申請案號 : 106102897

※ 申請日 : 106/01/25

※ I P C 分類 : **C07C 229/06** (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

5-胺基乙醯丙酸和其衍生物的鹽

SALTS OF 5-AMINOLEVULINIC ACID AND
DERIVATIVES

【中文】

本公開提供了 5-胺基乙醯丙酸 (5-ALA) 的新鹽和 5-ALA 酯的新鹽，其製備，製劑，及作為光敏劑在光動力學治療，診斷和美容護理中的用途。

【英文】

The present disclosure provides new salts of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and new salts of 5-ALA esters, their preparation, formulation and use as photosensitizing agents in photodynamic therapy, diagnosis and cosmetic cares.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

5-胺基乙醯丙酸和其衍生物的鹽

SALTS OF 5-AMINOLEVULINIC ACID AND
DERIVATIVES

相關申請案的交叉引用

本申請案主張 2016 年 1 月 26 日申請的美國臨時專利申請案第 62/286,977 號及 2016 年 7 月 20 日申請的中國專利申請案第 201610568868.0 號的優先權，以上申請案的全部內容以全文引用的方式並入本文中。

【技術領域】

【0001】 本公開涉及 5-胺基乙醯丙酸(5-ALA)的鹽和 5-ALA 酯的鹽，其製備，製劑，及作為光敏劑在光動力學治療，診斷或在美容護理中的用途。

【先前技術】

【0002】 光動力學療法(PDT，又稱為光化療)是使用光敏劑和特定光源激發光敏劑的治療技術。在暴露於可見光的情況下，光敏劑被激發到高能態，並與氧反應或將能量轉移到氧分子以產生活性氧(ROS)，例如單線態氧或氧自由基。ROS 具有高細胞毒性，可導致惡性和異常細胞雕亡或壞死。激發態光敏劑也可部分回到低能量而產生紅色螢光，用於診斷。PDT 在皮膚科治療，診斷和美容等領域有廣泛的臨床應用。

【0003】 光動力學療法中最常用的光敏劑或前體是 5-胺基乙醯丙酸(5-ALA)及其兩個酯，5-胺基乙醯丙酸甲酯(5-MAL)和 5-胺基乙醯丙酸己酯(5-HAL)。人體大多數細胞可吸收並通過卟啉生物合成途徑轉化 5-ALA 或其酯為可光活化的卟啉，特別是高光敏活性的原卟啉 IX(PpIX)。研究證實，癌細胞，癌前病變細胞或病變細胞傾向於比正常健康細胞積累更多的卟啉。這種選擇性積累是由異常細胞或組織的功能障礙所致，包括腫瘤中鐵螯合酶減少(Kemmner 等，FASEB J, 2008, 22：500-509)，或滲透性增強及滯留作用(Avci et al, J Biomed Nanotechnol, 2014, 10(9)：1937-1952)。

【0004】 5-ALA 及其酯的 PDT 已證明是安全有效的治療某些癌症，癌前病症，非癌病症和癌症診斷的手段，有優異的美容效果(Fonda-Pascual 等，Methods, 2016, 109, 190-202；Jichlinski 等，J Urol, 2003, 170：226-9)。由於這些治療劑不穩定並易聚合，故臨床上用的是其鹽酸鹽。美國批准了 Levulan®(20 % 5-ALA 鹽酸鹽，DUSA Pharmaceuticals，Wilmington，MA，美國)治療光化性角化病。中國使用 ALA(20%的 5-ALA 鹽酸鹽，復旦張江生物，上海)治療外部尖銳濕疣。Metvix®(16% 5-MAL 鹽酸鹽，PhotoCure ASA，奧斯陸，挪威)用於治療光化性角化病，淺表基底細胞癌和 Bowen 氏病。高效光敏劑 Hexvix®(5-HAL 鹽酸鹽，PhotoCure ASA，奧斯陸，挪威)用於診斷膀胱癌。

【0005】 5-ALA 和 5-MAL-PDT 目前在多個臨床試驗和標籤外使用中治療中度至重度痤瘡(Mavilia 等人, Br J Dermatol, 2007, 157: 779-846)。此外, 臨床前和臨床研究表明, 5-ALA 及其酯 PDT 可有效治療細菌(Fotinos 等人, Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52: 1366-1373)和真菌感染(Calzavara-Pinton 等人, Photochem Photobiol, 2012, 88: 512-522), 炎症性疾病(如硬斑病, 光化性唇炎, 粉刺)和治療與病毒和癌症相關的感染(例如病毒性疣)。

【0006】 Jeffry 等人描述了 5-ALA 及其甲酯作為光動力美容治療劑(Arch Dermatol, 2005, 141: 1247-1252)。Carrasco 等人證實 5-MAL-PDT 引起的原位 ROS 能激活小鼠皮膚和毛囊乾細胞 niche 的細胞增殖, 促進毛發生長, 組織修復和傷口愈合(J Invest Dermatol, 2015, 135(11): 2611-22)。本文所述的所有參考文獻通過引用並入本文。

【0007】 然而, 5-ALA 及其酯的鹽酸鹽具有多種不良性質, 包括刺激皮膚, 炎症和光照時治療部位疼痛(Grapengiesser 等人, Clin Exp Dermatol, 2002, 27: 493-7), 鹽酸鹽有吸濕性, 藥物在儲存中降解和製劑中不穩定(Gadmar 等人, J. Photochem. Photobiol B: Biol, 2002, 67: 187-93)。外用 5-ALA 和 5-MAL-PDT 的另一個主要限制是光照射深度和藥物的皮膚滲透性不足。而滲透性不足被認為起主要作用。因此, 提高皮膚滲透將會改進 5-ALA 及其酯 PDT 療效(Foster 等人, Exp Dermatol, 2010, 19: 806-12)。

【0008】 US8,692,014 描述了與鹽酸鹽相比, 5-ALA

磷酸鹽的吸水性降低，細胞產生螢光強度提高。US8,173,839 描述了 5-ALA 磷酸鹽比其鹽酸鹽對身體舌表面的刺激低。

【0009】 三氯乙酸(TCA)是小分子有機酸，分子量大於乙酸和鹽酸。TCA 是強化學腐蝕劑，廣泛作為外用藥和美容治療劑。三氯乙酸已被證明能夠滲透皮膚深層，凝結表皮蛋白質，破壞和去除損傷的皮膚細胞。TCA 還具有抗菌和抗炎活性，並能刺激基底皮層細胞分裂形成新細胞，均勻分布自然的皮膚黑色素。TCA 的療效通常依賴於其滲透深度，直接與其濃度成正比。低濃度 TCA(10-20%)用於淺膚或表皮換膚術，TCA 滲透並影響表皮和真皮-表皮的界面。該濃度範圍用於治療輕度光老化，黃褐斑，粉刺性痤瘡和炎症後紅斑。20-50% TCA 用於中等深度或真皮換膚術，TCA 通過表皮滲透到乳頭狀真皮，用於治療中度光老化，光化性角化病和輕度痤瘡疤痕(Di 等人，Photodermatol Photoimmunol Photomed 2015, 233-8)。50% 或更高濃度的 TCA 用於深層換膚術，TCA 可滲透到中真皮網狀層，用於治療外部生殖器疣和痤瘡疤痕(Yanofsky 等，Expert Rev Dermatol, 2013, 8: 321-332; Agarwal 等，Dermatol Surg, 2015, 41: 597- 604)。

【0010】 TCA 換膚術和 5-ALA 或 5-MAL PDT 都廣泛用於治療皮膚病和美容，但通常顯示出不同的治療特征。例如，在治療尋常痤瘡時，TCA 換膚術適於治療粉刺性痤瘡/非炎症，而對丘疹痤瘡/炎症性顯示中度改善(Meguid

等，Dermatol Surg, 2015, 41: 1398-1404)。相比之下，5-ALA PDT 對丘疹膿皰型痤瘡(炎症性)的療效顯著，而對粉刺性痤瘡(非炎症性)的治療效果不佳。不同的療效可從兩種療法的不同機制得到解釋。5-ALA PDT 選擇性地破壞皮脂腺(Wan 等，Clin, Cosm Invest Dermatol, 2014, 7: 145-163)。而 TCA 治療痤瘡的機制被認為是由於減少角質細胞的凝聚和角化細胞堵塞。因此，如果使用 5-ALA 或其酯和 TCA 形成的鹽，可以提供協同效應或雙重活性治療痤瘡及本文所述的其它疾病或病症。同時，本發明人發現與相對應鹽酸鹽相比，5-ALA 或其酯和 TCA 所成鹽對身體敏感表面(如舌表面)刺激性降低。本發明人還發現，5-MAL 和 5-HAL 的 TCA 鹽具有抗濕性，比相對應的鹽酸鹽的吸濕性低得多。

【發明內容】

概要

【0011】 在第一方面，新鹽的結構如通式(I)所示：



R 和 X 定義如下。

【0012】 在第二方面，製備 5-ALA 或其衍生物的鹽的方法包括：提供 N-保護基-5-胺基乙醯丙酸或衍生物的溶液；加入氫化催化劑， H_2 和 X-COOH 以得到 5-ALA 或其衍生物的鹽。X 定義如下。

【0013】 在第三方面，製備 5-胺基乙醯丙酸鹽或其衍生物的方法包括：使 5-胺基乙醯丙酸或其衍生物通過樹

脂；收集洗脫液；並將洗脫液與 X-COOH 混合，得到 5-胺基乙醯丙酸或其衍生物的鹽。X 定義如下。

詳細說明

【0014】 本公開涉及 5-胺基乙醯丙酸(5-ALA)及其酯的鹽，特別是三氯乙酸鹽。如本公開所述，選擇與 5-ALA 及其酯形成新鹽的酸可以在 PDT 中提供協同治療作用或雙重活性。此外，本公開的新鹽具有改進的物化性質，例如吸水性降低，而吸水性是製備和儲存中質量控制的重要因素，及對皮膚的刺激性比相對應的鹽酸鹽低。

定義

【0015】 當描述本公開的化合物，鹽，組合物，方法和工藝流程時，除非另有說明，以下是所述術語的含義。

【0016】 術語“鹵原子”或“鹵素”是指氯，溴，碘或氟原子。

【0017】 術語“烷基”是指具有指定碳原子數(即，C₂₋₁₂表示 2 至 12 個碳原子)的直鏈，環狀或支鏈或其組合的烴基。烷基的實例包括甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，叔丁基，異丁基，仲丁基，環己基，環戊基，(環己基)甲基，環丙基甲基，雙環[2.2.1]庚烷，雙環[2.2.2]辛烷等。除非另有說明，烷基可以是取代或未取代的。取代的烷基的實例包括鹵代烷基，硫代烷基，胺基烷基等。

【0018】 術語“烯基”是指含有至少一個碳-碳雙鍵的烴基。烯基可包括例如烯丙基，1-丁烯基，2-己烯基和 3-辛烯基。除非另有說明，烯基可以是取代或未取代的。

【0019】 術語“炔基”是指含有至少一個碳-碳三鍵的烴基。炔基可以包括例如乙炔基，炔丙基和 3-己炔基。除非另有說明，炔基可以是取代或未取代的。

【0020】 術語“芳基”是指有多個不飽和鍵的芳烴基團，有 5-10 個原子並形成單環(單環，優選具有 6 個原子如苯基)或多個環(雙環(優選具有 10 個原子如萘基)或多環)，其可以被共同融合或共價連接。芳基的實例包括苯基和萘-1-基，萘-2-基，聯苯基等。芳基可以是取代或未取代的，除非另有說明。

【0021】 術語“雜芳基”是指含有 5-10 個原子和至少一個雜原子(例如 S, N, O, Si)的芳族基團，其中雜芳基可以是單環的(優選 5 或 6 個原子)或雙環(優選 9 或 10 個原子)。例子包括吡啶基，噻吩基，吡嗪基，嘧啶基，三嗪基，喹啉基，喹喔啉基，喹唑啉基，噌啉基，酞嗪基，苯並三嗪，嘌呤基，苯並咪唑基、苯並吡唑類、苯並三唑基，苯並異噁唑基，異苯並呋喃基，異吲哚基，吲哚基，苯並三嗪基，噻吩並吡啶基，噻吩並嘧啶基，吡唑並嘧啶基，咪唑並吡啶基，苯並噻吩基，苯並呋喃基，苯並噻唑基，吲哚，喹啉，異喹啉，異噻唑，吡唑基，吲唑基，蝶啶基，咪唑基，三唑，四唑基，噁唑基基，異噁唑，噁二唑基，噻二唑基，吡咯基，噻吩基，呋喃基或噻唑基。

【0022】 術語“環烷基”是指飽和單環，雙環，三環或其它多環烴基。任何原子都可以被一個或多個取代基取代。環碳用作環烷基與另一部分的連接點。環烷基可以

含有稠環。熔融環是共享同碳原子的環。環烷基可以包括例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，金剛烷基和降冰片基(雙環[2.2.1]庚基)。

【0023】 本文所用術語“雜環基”或“雜環”是指含有至少 5-10 個原子(優選 5 或 6 個)和至少一個雜原子(通常為 1 個至 5 個)的飽和或不飽和非芳族環，雜原子選自氮，氧或硫。雜環基可以是單環(優選 5 或 6 個原子)或雙環(優選 9 或 10 個原子)。如果是單環，則環系統具有 1-4 個雜原子，如果是雙環，則具有 1-8 個雜原子，如果是三環，則具有 1-10 個雜原子，選自 O，N 或 S 雜原子(以及它們的單和二氧化物，例如 $N \rightarrow O$ ， $S(O)$ ， SO_2)。雜環基可以含有稠環。熔融環是共享同碳原子的環。雜環基的實例包括吡咯烷基，哌啶基，咪唑烷基，吡唑烷基，丁內鹽胺基，戊內鹽胺基，咪唑啉酮基，乙內鹽脲基，二氧戊環基，鄰苯二甲鹽亞胺基，1,4-二噁烷基，嗎啉基，硫代嗎啉基，硫代嗎啉-S-氧化物基，硫代嗎啉-S,S-二氧化物基，哌嗪基，吡喃基，吡啶酮基，3-吡咯啉基，噻喃基，吡喃酮基，四氫呋喃基，四氫噻吩基，奎寧環基等。

【0024】 術語“環”指原子以環狀排列的化合物，可以是碳環或雜環。

【0025】 術語“取代基”指取代基團，例如烷基，環烷基，烯基，炔基，芳烷基，雜芳烷基，雜環基，雜鏈烯基，環烯基，芳基，雜芳基，芳基環烷基，雜芳基環烷基，芳基環烯基，雜芳基環烯基，芳基雜環基，雜芳基雜

環基，芳基雜環烯基或雜芳基雜環烯基。在一個方面，基團上的取代基是獨立地任何單一，兩種或更多種允許的原子或基團的任何組合，另一方面，取代基本身可以被上述任何一個取代基所取代。

【0026】 通常，除非另有說明，取代基(基團)前綴名稱是從母體氫化物衍生的，方法(i)母體氫化物中的“ane”用後綴“yl”，“diyl”，“triyl”，“tetrayl”等代替；或者(ii)母體氫化物中的“e”用後綴“yl”，“diyl”，“triyl”，“tetrayl”等代替(給自由價原子盡量低的與母體氫物的任何已建立的編號相一致的數字)。可接受的簡稱，例如金剛烷基，萘基，蒽基，菲基，呋喃基，吡啶基，異喹啉基，喹啉基和哌啶基，常規的名稱，例如乙烯基，烯丙基，苯基和噻吩基在此是通用的。常規編號/字母系統也適於稠合，雙環，三環，多環的取代基編號和命名。

【0027】 通常，當特定可變的定義包括氫和非氫(鹵素，烷基，芳基等)的可能性時，術語“除氫之外的取代基”統稱該特定可變的為非氫的可能性。

【0028】 在一些實施方案中，所有上述術語(例如，“烷基”，“芳基”，“雜芳基”等)包括所指基團的取代和未取代的形式。這些基團可以有化學上允許的多取代。

【0029】 本文所用的術語“組合物”旨在包括含有特定量的特定成分的產品，以及直接或間接由特定量的特定成分的組合產生的任何產品。“藥學上可接受的”是指載體，稀釋劑或賦形劑必須與製劑的其它成分相容，對其

接受者無害。

【0030】 本發明的鹽的藥物組合物可以方便地以單位劑量形式存在，並可通過藥學領域熟知的任何方法製備。所有方法包括使活性成分與一種或多種構成輔助成分的載體結合的步驟。通常，藥物組合物通過均勻且完全地將活性成分與液體載體或細碎固體載體或兩者混合。如果需要，然後將產物製備成所需製劑。在藥物組合物中，活性化合物的含量足以對疾病或病症產生治療效果。

【0031】 含有活性成分的藥物組合物可適於口服，例如片劑，錠劑，含片，水性或油性懸浮液，可以是分散的粉末或顆粒劑，乳液和自乳化劑，硬或軟膠囊，糖漿或酏劑。用於口服的組合物可根據本領域已知的任何方法製備。組合物可以含有一種或多種選自甜味劑，調味劑，著色劑和防腐劑的試劑，以提供藥學上宜人可口的製劑。片劑含有活性成分與適用於製造片劑的其它無毒的藥學上可接受的賦形劑混合。這些賦形劑可以是例如惰性稀釋劑如纖維素，二氧化矽，氧化鋁，碳酸鈣，碳酸鈉，葡萄糖，甘露醇，山梨醇，乳糖，磷酸鈣或磷酸鈉；造粒和崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如 PVP，纖維素，PEG，澱粉，明膠或阿拉伯樹膠，以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂，硬脂酸或滑石。片劑可以是未包衣的，或可以通過已知技術以腸道或其他方式包衣以延遲在胃腸道中的崩解和吸收，從而提供在較長時間內的持續的作用。例如，可以使用延時材料，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0032】 用於口服的製劑也可以呈現為硬明膠膠囊，其中活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣，磷酸鈣或高嶺土混合，或作為軟明膠膠囊，其中活性成分與水或油介質混合，例如花生油，液體石蠟或橄欖油。

【0033】 另外，乳劑可以用非水混溶性成分如油製備，並用表面活性劑例如單甘油二酯，PEG 酯等來穩定。

【0034】 水性懸浮液含有活性物質與適於製備水性懸浮液的賦形劑。這種賦形劑是懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，藻酸鈉，聚乙烯吡咯烷酮，黃蓍膠和阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可以是天然磷脂，如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸的縮合物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合物，例如十七烷基乙氧基鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸的偏酯的縮合物，以及己糖醇如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的縮合物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液還可以含有一種或多種防腐劑，例如乙基或正丙基對羥基苯甲酸酯，一種或多種著色劑，一種或多種調味劑和一種或多種甜味劑，例如蔗糖或糖精。

【0035】 適於通過添加水製備水性懸浮液的可分散粉末和顆粒使活性成分與分散劑或潤濕劑，懸浮劑和一種或多種防腐劑相混合。合適的分散劑或潤濕劑和懸浮劑的實例是上面已經提到的。還可以是另外的賦形劑，例如甜味劑，調味劑和著色劑。

【0036】 本公開的藥物組合物還可以是水包油乳液。油相可以是植物油，例如橄欖油或花生油，或礦物油，例如液體石蠟或它們的混合物。合適的乳化劑可以是天然的樹膠，例如阿拉伯樹膠或黃耆膠，天然的磷脂，例如大豆，卵磷脂和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如脫水山梨醇單油酸酯和所述的偏酯與環氧乙烷縮合物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。乳液還可以含有甜味劑和調味劑。本公開的鹽也可是直腸給藥的栓劑。這些組合物可以通過將藥物與適當的無刺激性賦形劑混合來製備，所述賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體，在直腸中熔化釋放藥物。這些材料是可可脂和聚乙二醇。此外，本公開的鹽可以通過溶液或軟膏施用眼睛遞送。此外，目標鹽的透皮遞送可以通過離子電滲貼片等實現。

【0037】 對於外用，使用含有本公開的鹽的霜劑，軟膏，凝膠劑，溶液或懸浮液。外用也包括漱口劑和含漱劑。

【0038】 本公開的藥物組合物和方法還可包含本文所述的其它有治療活性的化合物，例如用於治療上述病理狀況的那些化合物。

【0039】 “藥學上可接受的”載體，稀釋劑或賦形劑是指與製劑的其它成分相容的載體，稀釋劑或賦形劑，對其接受者無害。

【0040】 “藥學上有效量”是指給予需要治療的患者時足以實現治療的量。

【0041】 本文所用“治療”是指治療患者的疾病或醫學病症(例如癌症)，例如哺乳動物(特別指人或伴侶動物)，包括：

改善疾病或醫學病症，即消除或引起患者的疾病或醫學病症的消退；

抑制疾病或醫學病症，即減緩或阻止患者的疾病或醫學病症的發展；

減輕患者的疾病或醫學病症的症狀。

【0042】 本公開的某些鹽可以非溶劑化以及溶劑化形式存在，包括水合形式。通常，溶劑化形式和非溶劑化形式均包括在本發明的範圍內。

【0043】 本公開的某些鹽可以多種結晶或無定形形式存在(即多晶型物)。通常，所有物理形式是和本公開所預期的用途相一致的，均包括在本發明的範圍內。

【0044】 本公開的鹽可以在一個或多個原子處含有非天然比例的原子同位素。例如，鹽可以用放射性同位素標記，例如氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。本發明鹽的所有同位素變化，無論是否是放射性的，均包括在本發明的範圍內。

【0045】 通式(I)的鹽可以單獨施用或與一種或多種其它治療劑組合施用，采用固定組合施用、交錯或彼此獨立形式施用一種本發明化合物和一種或多種其它治療劑。

鹽類

【0046】 本公開提供了具有通式(I)的鹽：



【0047】 R 選自氫，未取代或取代的烷基，未取代或取代的烯基，未取代或取代的炔基，未取代或取代的碳環，未取代或取代的 C_{6-12} 芳基，未取代或取代的 3-12 元雜環，和未取代或取代的 5-12 元雜芳基。

【0048】 X 選自氫， $-\text{CY}^1\text{R}^1\text{R}^2$ ， $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{R}^1$ 和 $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{Y}^3$ 。
 Y^1 ， Y^2 和 Y^3 獨立地選自 F，Cl，Br 和 I。 R^1 和 R^2 獨立地選自氫，未取代或取代的烷基，未取代或取代的烯基，未取代或取代的炔基，未取代或取代的碳環，未取代或取代的 C_{6-12} 芳基，未取代或取代的 3-12 元雜環，以及未取代或取代的 5-12 元雜芳基。 R^1 和 R^2 可以與其所連接的一個原子或多個原子結合形成未取代或取代的 C_{3-12} 環烷基，未取代或取代的 3-至 12-元雜環，未取代或取代的 C_{6-12} 芳基，或未取代或取代的 5-至 12 元雜芳基。

【0049】 在一些實施方案中，R 是氫。

【0050】 在一些實施方案中，R 是取代或未取代的 C_{1-20} 烷基。在一些實施方案中，R 是未取代的 C_{1-8} 烷基。在一些實施方案中，R 選自甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，仲丙基，仲丁基，叔丁基，仲戊基和仲己基。在一些實施方案中，R 是甲基。在一些實施方案中，R 是己基。在一些實施方案中，R 為苄基。在一些實施方案中，R 是甲基苄基。

【0051】 在一些實施方案中，R 是被選自羥基，硫醇，羧基，胺基甲鹽基，酯，胺基，烷基-胺基，鹽胺，鹵

素，硝基和氰基中的至少一種取代的烷基。

【0052】 在一些實施方案中，R 是未取代或取代的碳環。在一些實施方案中，R 是未取代的或取代的 C_{3-6} 碳環。在一些實施方案中，R 選自環丙基，環丁基，環戊基和環己基。

【0053】 在一些實施方案中，R 是未取代的或取代的 C_{6-12} 芳基。在一些實施方案中，R 是未取代的或取代的苄基。在一些實施方案中，R 選自苄基，2-甲基苄基，4-甲基苄基，2-氯-苄基，4-氯-苄基，2-硝基-苄基，4-硝基-苄基，2-異丙基苄基，4-異丙基苄基，2-氟-苄基和 4-氟-苄基。

【0054】 在一些實施方案中，R 選自氫，甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，仲丙基，仲丁基，叔丁基，仲戊基，仲己基，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，苄基，2-甲基苄基，4-甲基苄基，2-氯-苄基，4-氯-苄基，2-硝基-苄基，4-硝基-苄基，2-異丙基苄基，4-異丙基苄基，2-氟-苄基和 4-氟-苄基。

【0055】 在一些實施方案中，X 是 $-CY^1H_2$ 。Y¹ 是 C1 或 F。在一些實施方案中，Y¹ 是 C1。在一些實施方案中，X 是 $-CY^1Y^2H$ 。Y¹ 和 Y² 獨立地選自 C1 和 F。在一些實施方案中，Y¹ 和 Y² 是 C1。在一些實施方案中，X 是 $-CY^1Y^2Y^3$ 。Y¹，Y² 和 Y³ 獨立地選自 C1 和 F。在一些實施方案中，Y¹，Y² 和 Y³ 是 C1。

【0056】 在一些實施方案中，X 選自 $-CH_2Cl$ ， $-CHCl_2$ 和 $-CCl_3$ 。在一些實施方案中，X 是 $-CCl_3$ 。在一些實施方案

中，X 是 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 。

【0057】 在一些實施方案中，X-COOH 選自 2-氯乙酸和 2,2,2-三氯乙酸。

【0058】 在一些實施方案中，所述鹽選自 5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2 或 4-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。

【0059】 優選的鹽包括 2-胺基乙醯丙酸 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2-單氯乙酸甲鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯

2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄基酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。並且美國專利公開 2015/0191419 中描述的 5-ALA 的酯類似物能與本公開中描述的有機酸反應形成新的鹽 (特別是三氯乙酸)，其全部內容通過引用並入本文。

組合物

【0060】 本公開的新鹽能被細胞攝取並轉化成具有光敏活性的內源性卟啉，表明新鹽是有效用的 PDT 治療劑。這些新鹽可以作為原料，或優選作為藥物組合物使用。因此，根據另一方面，本公開提供了藥物組合物，包含本公開的鹽化合物和至少一種藥學或化妝品可接受的賦形劑或載體以及可任選一種或多種治療成分。

【0061】 在一些實施方案中，組合物包含通式(I)的鹽和至少一種藥學上或美容上可接受的載體。在一些實施

方案中，組合物還包含羥基乙基纖維素凝膠。在一些實施方案中，組合物包含通式(I)的鹽，鹽含量約 0.01% 至約 95 % (重量)。在一些實施方案中，鹽的含量約 0.1% 至約 50 %。在一些實施方案中，鹽為約 0.1% 至約 20% (重量)。

【0062】 在一些實施方案中，組合物包含通式(I)的鹽和羥基乙基纖維素凝膠。在一些實施方案中，羥基乙基纖維素凝膠具有約 250k 至約 725k 的分子量。在一些實施方案中，組合物包含通式(I)的鹽，其鹽為約 0.01% 至約 95 % (重量)。在一些實施方案中，鹽的重量約 0.1% 至約 50 %。在一些實施方案中，鹽為約 0.1% 至約 20% (重量)。

【0063】 在一些實施方案中，組合物包含通式(I)的鹽和乳霜，例如 Unguentum Merck 霜(Almirall Hermal)或 Cetaphil®(Galderma)。在一些實施方案中，組合物包含通式(I)的鹽，其鹽為約 0.01% 至約 99% (重量)。在一些實施方案中，鹽的重量為約 0.1% 至約 50%。在一些實施方案中，鹽為約 0.1% 至約 20% (重量)。

【0064】 在一些實施方案中，組合物包含作為第一光敏劑的通式(I)的鹽和第二光敏劑。第二光敏劑可以是任何合適的試劑。例如，第二光敏劑選自銨結合的焦脫鎂葉綠酸，衍生自吡咯的大環化合物，卟啉，二氫卟吩，酞菁，氯化銨甲基焦脫鎂葉綠素，萘酞菁，卟吩，卟啉菁，五烯吡酮，卟啉，苯並菲林，葉綠素，氮雜卟啉，紫杉酚，蔥二酮，蔥吡啶，胺基蔥醌，吩噻嗪染料，光敏素，竹紅菌素及其衍生物。

製劑

【0065】 本公開的鹽可以任何常規形式與一種或多種適用於皮膚，身體內部表面，口腔，直腸內和系統給藥的藥學或化妝品可接受的載體或賦形劑配製，通過使用公知的技術。本文提及的賦形劑均可商購並出版在文獻中(例如，Hoepfner 等，Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas, Edition Cantor, Munich, 2002)。外用製劑或組合物是優選的，例如粉末，溶液，凝膠，霜劑，軟膏劑，噴霧劑，洗劑，棒劑，陰道栓劑或噴霧劑。本文所述組合物中的賦形劑或載體包括水基或油基，增稠劑或膠凝劑，水凝膠，乳化劑，納米乳化劑，分散劑，增溶劑，穩定劑，懸浮劑和分散劑，著色劑或推進劑。製備本文所述製劑的技術是本領域已知的，本領域技術人員將能夠選擇本發明藥物或化妝品組合物所需的適當賦形劑。

【0066】 對於口服，腸胃外給藥或皮內(例如皮下，腹膜或靜脈)，組合物可以配製成片劑，膠囊，懸浮液和含有本公開的活性成分的溶液和一種或多種載體和/或稀釋劑，包括水，乙醇，甘油，山梨糖醇，玉米澱粉，乳糖，蔗糖，微晶纖維素，硬脂酸鎂，聚乙烯吡咯烷酮，檸檬酸，酒石酸，丙二醇，硬脂醇，丙二醇，硬脂醇，聚乙二醇，羧甲基纖維素或脂肪物質，鹽水和緩衝溶液。

【0067】 外用製劑可以采取各種劑型中的任一種，包括溶液，懸浮液，軟膏和固體插入物，水凝膠栓劑。實

例是霜劑，洗劑，凝膠劑，軟膏劑，栓劑，噴霧劑，泡沫劑，搽劑，氣溶膠劑，口腔和舌下片劑，用於通過皮膚和黏膜吸收的各種被動和活性局部裝置，包括透皮應用等。

【0068】 外用製劑的典型的藥學上可接受的載體是例如水，水和水混溶性溶劑如低級鏈烷醇或植物油的混合物，以及水溶性藥學上可接受的無毒聚合物，例如藻酸鹽，纖維素衍生物如甲基纖維素。本文所述的方法和組合物可以使用局部應用的典型的乳劑或軟膏型載體包括水，甘油，丙二醇和對羥基苯甲酸甲酯的混合物。局部載體還可以包括其它常規乳化劑和軟化劑，包括藻酸鹽，硬脂酸甘油酯，硬脂酸 PEG-100，鯨蠟醇，對羥基苯甲酸丙酯，對羥基苯甲酸丁酯，山梨糖醇，聚乙氧基化脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(TWEEN)，白凡士林(VASELINE)，三乙醇胺，Em油，蘆薈提取物，羊毛脂，可可脂等。合適的局部載體是本領域技術人員熟知的。

【0069】 例如，將 Unguentum Merck(Almirall Hermal) 或 Cetaphil®(Galderma)混合在所述的組合物中。通常，Unguentum Merck 基質或 Cetaphil®將占組合物總量的約 70%，更優選的約占 80%。可替代的軟膏基質是本領域技術人員已知的，例如 Lipoderm®(PCCA)。

【0070】 在一些實施方案中，製劑包含式(I)的鹽和乳霜，例如 Unguentum Merck 霜(Almirall Hermal)或 Cetaphil®(Almirall Hermal)。在一些實施方案中，製劑包含式(I)的鹽，其鹽為約 0.01%至約 99%(重量)。在一些實施

方案中，鹽的重量為約 0.1% 至約 50%。在一些實施方案中，鹽為約 0.1% 至約 20% (重量)。

【0071】 典型的透皮製劑包含常規水性或非水性載體，例如霜劑，軟膏劑或糊劑，或是藥膏，貼片或膜的形式。

【0072】 如本文所用，透皮遞送還包括本領域已知的活性劑透皮遞送的許多不同系統。透皮遞送系統包括但不限於被動裝置，例如藥物黏性透皮貼劑和“活性”透皮技術，例如離子電滲法，電穿孔法，超聲波滲透法，磁電泳法，微針裝置，無針注射法和使用熱能使皮膚更易滲透。

【0073】 本公開的鹽和組合物可以與其它光敏劑(例如 Photofrin, hypocrellins 等)配製或施用以增強治療功效。還可以使用其它藥劑來增加 PpIX 的積累和吸收，包括文獻中公開的任何螯合劑(如 EDTA, CDTA 等)螯合阻斷 PpIX 轉化為血紅素的亞鐵離子；並且文獻中描述的任何表面滲透助劑(例如 DMSO，表面活性劑或非表面活性劑，脂肪酸和膽汁鹽)可用於增強本公開的鹽的吸收。

【0074】 表面滲透劑可在約 0.2 至約 50% (重量/體積) 範圍使用，例如，約 5%。

【0075】 螯合劑可在約 0.05 至約 20% (重量/體積) 使用，例如，約 0.1 至約 5%。

【0076】 本文所述的組合物還可以包含通常在外用製劑中混合的非生理活性成分或組分。例如，組合物還可以包括其它成分，例如其他載體，保濕劑，油，脂肪，蠟，

表面活性劑，增稠劑，抗氧化劑，黏度穩定劑，螯合劑，緩衝劑，防腐劑，香料，染料，低級鏈烷醇，保濕劑，潤膚劑，分散劑，抗菌劑，抗真菌劑，消毒劑，維生素，抗生素或其它抗痤瘡劑，以及對局部組合物的活性沒有顯著不良影響的其它合適的材料。包含在載體中的另外的非活性成分可以是酸式磷酸鹽保濕劑，金縷梅提取物載體，甘油保濕劑，杏仁油潤滑劑，玉米油分散劑等，這些在下面進一步詳述。本領域技術人員將容易地認識到可以在本文所述的組合物中混合另外的非活性成分。

試劑盒

【0077】 用於光動力學治療或診斷的試劑盒包括含有藥學上或美容上有效量的式(I)的鹽或其組合物的第一容器和包含溶解介質的第二容器。第二容器還可以包含載體，螯合劑，包括 EDTA，CDTA 和表面滲透劑如 DMSO，表面活性劑或非表面活性劑，脂肪酸或膽汁鹽中的至少一種。

【0078】 在一些實施方案中可以包括表面滲透劑，以優化式(I)的鹽通過角質層並進入真皮/皮膚瘤的局部作用。關於在外用製劑中使用滲透增強劑的討論，通常參見 Percutaneous Penetration Enhancers(Eric W. Swith & Howard I. Maibach eds.1995)：Ghosh 等 17 Pharm Tech, 72(1993); Ghosh 等 17 Pharm Tech, 62(1993); Ghosh 等 17 Pharm Tech, 68(1993)，所有這些在此通過引用並入本文。滲透劑應該是藥理惰性的，無毒的和非過敏的，具有快速和可逆的作

用，並且與本發明的組合物相容。

【0079】 滲透劑的實例包括但不限於乙醇，異丙醇，月桂醇，水楊酸，八聚苯基聚乙二醇，聚乙二醇 400，丙二醇，N-癸基甲基亞砷，DMSO 和氮雜環化合物，如 US4,755,535; US4,801,586; US4,808,414 和 US4,920,101 所述，這些專利通過引用並入本文。

【0080】 在一個實施方案中，溶解介質是水性或非水性介質。在一個實施方案中，溶解介質是氯化鈉溶液。在一些實施方案中，水溶液為約 0.9% 氯化鈉溶液。在一些實施方案中，水溶液是緩衝溶液。在一些實施方案中，水溶液是磷酸鹽緩衝鹽水。

【0081】 在一些實施方案中，式(I)的鹽是第一光敏劑，第二容器包含第二光敏劑。第二光敏劑可以是任何合適的試劑。在一些實施方案中，第二光敏劑選自銻結合的焦脫鎂葉綠酸，衍生自吡咯的大環化合物，卟啉，二氫卟啉，酞菁，氯化銻甲基焦脫鎂葉綠素，萘酞菁，卟吩，卟啉菁，五烯吡酮，卟啉，苯並二氫葉酸，葉綠素，吡啶庚因，紫嘔吟，蔥二酮，蔥吡啶，胺基蔥醌，吩噻嗪染料，光敏素，竹紅菌素及其衍生物。

治療方法

【0082】 一方面，本公開提供了在治療部位通過細胞外施用式(I)的新鹽或組合物，由卟啉生物合成途徑在細胞內產生光敏劑卟啉(特別是 PpIX)的方法。隨後用光活化治療部位的卟啉引起細胞毒。因此，本公開的鹽及其藥物

組合物可用於 PDT 治療身體內外表面的疾病或病症。

【0083】 本文所述的身體的内表面和外表面包括皮膚，所有上皮和黏膜表面，例如皮膚和結膜，鼻通道，鼻竇，氣管，支氣管，口腔，咽，食道，胃，腸，直腸和肛管；輸尿管，膀胱和尿道的內壁；陰道，子宮頸和子宮內壁。

【0084】 在另一方面，本公開的新鹽具有許多優點優於目前臨床使用的相對應鹽酸鹽。本公開的鹽比 5-ALA 或其酯的鹽酸鹽吸濕性低，由此可以降低因含水量高引起的不穩定性和分解，有利於生產中質量控制的一致性。本公開的鹽對皮膚刺激性比其相對應的鹽酸鹽小。當對尿道，直腸，陰道和子宮頸等敏感表面進行治療時，特別是需要多次治療時，皮膚刺激性降低是理想的。在細胞產生螢光的測量中，本公開的鹽的活性與相應的鹽酸鹽的活性相似。此外，本公開的新鹽中的酸如 TCA 可以提供雙重活性和/或增強 5-ALA 或其酯在 PDT 中的皮膚滲透性。

【0085】 在一些實施方案中，用於治療受試者靶組織的光動力療法包括：向治療部位施用有效量的式(I)的鹽或組合物；孵育一段時間使式(I)的鹽或組合物得到足夠的吸收和轉化為 PpIX；將治療部位暴露於一定波長和量的光照下從而有效地誘導細胞毒性；達到對受試者的靶組織進行光動力學治療。

【0086】 在一些實施方案中，光的波長為約 400 至約 1000nm。在一些實施例中，波長為約 380 至約 440nm。在

一些實施方案中，波長為約 620 至約 750nm。

【0087】 在一些實施方案中，靶組織是皮膚，並且該方法用於治療皮膚病。

【0088】 在一些實施方案中，靶組織是皮膚，該方法用於皮膚狀況的美容處理。皮膚狀況包括彌漫性或斑駁性色素沈著，紅斑痤瘡，皮脂腺增生，光老化，太陽損傷的皮膚粗糙，皺紋，毛孔和皮膚紋理增加，痤瘡，痤瘡疤痕，觸覺粗糙，黯淡和暗沈的皮膚。

【0089】 在一些實施方案中，該方法用於皮膚年輕化。

【0090】 在一些實施方案中，該方法用於治療癌症，基底細胞癌，宮頸上皮內瘤變，光化性角化病，Bowen氏病，外陰 Paget 氏病，痤瘡，尋常型痤瘡，牛皮癬，鮮紅斑痣，紅斑狼瘡，尖銳濕疣，難治性掌跖疣，皮膚 T 細胞淋巴瘤，細菌感染，真菌感染，炎症疾病和病毒感染。

【0091】 在一些實施方案中，該方法用於促進毛發生長，組織修復和傷口愈合。

【0092】 在一些實施方案中，癌症包括膀胱癌，結腸直腸癌，肺癌，腦癌，胃癌，子宮癌，皮膚癌和口腔癌，直腸癌和膽管癌。

【0093】 式(I)或其組合物的施用可通過口服途徑，器官滴註，註射，無針註射或局部/外用途徑。

【0094】 光源可以是燈(例如螢光燈)，激光，發光二極管(LED)或過濾的強脈沖光。可以使用光纖到達不可接近

的部位。光波長可以在約 300 至約 1200nm 的範圍內，優選在約 380 至約 800nm 的範圍內。光照的劑量水平為約 5 至約 200J/cm²，優選為約 10 至約 120J/cm²。日光也可用作替代光源(Rubel 等人，Br J Dermatol，2014，171，1164-1171)。施用藥物和光照之間的間隔(孵育時間)可以是約 0.1 至約 24 小時，優選約 0.3 至約 4 小時。對於 PDD，首先使用紅光(例如 600-750nm)檢查目標區域，然後用藍光檢查(例如 380-440nm)以評估螢光水平。

【0095】 組合物中鹽的濃度可以為約 0.01 至約 95% (w/w 或 w/v)，優選約 0.1 至約 50% (w/w)，約 0.1 至約 30%，或約 0.1 至約 20%。有效劑量可以根據諸如年齡，體重，病變面積和疾病狀況，或不同目的(如化妝品，治療或診斷)等因素來確定。通常，有效劑量在約 0.001 至約 3g/天的範圍內，優選在約 0.01 至約 2g/天的範圍內。

【0096】 用於治療的示例性鹽是 5-胺基乙醯丙酸 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基

乙醯丙酸丁酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。

診斷方法

【0097】 在另一方面，本公開的鹽或其組合物可用於體內癌症組織檢測輔助外科醫生更有效地切除腫瘤組織，或通過檢查體液或組織進行體外診斷疾病或病症。

【0098】 在一些實施方案中，體內診斷的方法包

括：向受試者施用式(I)的鹽或其組合物；待一段時間(例如 1-4 小時)，使所述試劑充分吸收和轉化成光敏劑，將目標區域暴露於波長為約 380 至約 440nm 的光；檢測出螢光水平增強的區域。在一些實施方案中，螢光水平是螢光光譜。在一些實施方案中，螢光水平是螢光圖像。

【0099】 在一些實施方案中，體外診斷受試者疾病的方法包括：受試者提供樣品，將樣品與式(I)的鹽或其組合物混合孵育；將混合物暴露於波長為約 380 至約 440nm 的光照；並將螢光水平與對照進行比較。

【0100】 在一些實施方案中，樣品是體液或組織。

【0101】 在一些實施方案中，樣品選自血液，尿液，精液，糞便，眼淚，痰液，脊髓液，骨髓和活檢組織。

製備

【0102】 在另一方面，本公開提供了製備本發明的鹽的方法，其包括使 5-ALA 或其酯與酸(例如三氯乙酸)反應。在使用鹽酸鹽作為原料的情況下，可以在使用一種鹼中和之後加入本公開所述的酸。

【0103】 例如，用鹼處理 5-ALA 或其酯的鹽酸鹽，然後與本公開的酸反應，得到所需的鹽，如實施例 1 所述。

【0104】 本公開產生所需鹽的另一種方法是在酸(例如三氯乙酸)存在下除去 5-ALA 或其酯衍生物的 N-保護基。原料可以帶有 N-Boc(N-叔丁氧羰基)或 N-Cbz(N-苄氧羰基)保護基。因此，如實施例 3 和 4 所述，可在一鍋反應中除去保護基形成所需的鹽。該方面的起始原料是

5-N-Boc-胺基乙醯丙酸，Bn 或 5-N-Cbz-胺基乙醯丙酸或其相應的酯衍生物(例如 5-N-Boc-胺基乙醯丙酸甲酯，5-N-Boc-胺基乙醯丙酸己酯，5-N-Cbz-胺基乙醯丙酸甲酯和 5-N-Cbz-胺基乙醯基己基酯)。用於除去 Cbz 或 Bn 保護基的催化劑包括本領域已知的鈀，鉑，Raney 鎳等。

【0105】 在一些實施方案中，製備 5-胺基乙醯丙酸鹽或其衍生物鹽的方法包括：提供 N-保護基-5-胺基乙醯丙酸或其衍生物的溶液；加入氫化催化劑， H_2 和 $X-COOH$ 以提供 5-胺基乙醯丙酸鹽或其衍生物的鹽。

【0106】 X 選自氫， $-CY^1R^1R^2$ ， $-CY^1Y^2R^1$ 和 $-CY^1Y^2Y^3$ 。 Y^1 ， Y^2 和 Y^3 獨立地選自 F，Cl，Br 和 I。 R^1 和 R^2 獨立地選自氫，未取代或取代的烷基，未取代或取代的烯基，未取代或取代的炔基，未取代或取代的碳環，未取代或取代的 C_{6-12} 芳基，未取代或取代的 3-12 元雜環，以及未取代或取代的 5-12 元雜芳基。 R^1 和 R^2 可以與其所連接的原子或原子結合形成未取代或取代的 C_{3-12} 環烷基，未取代或取代的 3-至 12-元雜環，未取代或取代的 C_{6-12} 芳基，或未取代或取代的 5-至 12 元雜芳基。

【0107】 在一些實施方案中，保護基是苄氧羰基。在一些實施方案中，氫化催化劑是鈀碳。

【0108】 本公開提供的另一方法是離子交換技術，是本領域公知的成鹽的標準方法。可以使用酸性或鹼性離子交換樹脂，優選鹼性離子交換樹脂如 Amberlyst A26 (OH)。當起始原料為鹽形式如鹽酸鹽(例如 5-ALA 甲酯鹽

酸鹽)時， Cl^- 可以交換鹼性離子如 OH^- ，所得洗脫液與本公開的酸混合，產生目標鹽。通常，離子交換過程包括通過填充有強鹼性離子交換樹脂 Amberlyst A26(OH)的柱來洗脫 5-ALA 鹽溶液以除去 Cl^- ，並依次將洗脫液與本公開的酸混合。或者，鹼性離子交換樹脂[如 Amberlyst A26(OH)]和 5-ALA 酯鹽酸鹽在溶劑中攪拌，除去樹脂後，將本公開的酸加入濾液中製得目標鹽。這些樹脂是市售的，操作是本領域公知的。

【0109】 製備本公開的鹽的起始原料可商購或可通過文獻公開的方法製備。本公開的反應可以在一種或混合溶劑中進行，如丙酮，甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，二氯甲烷，氯仿，乙酸乙酯，乙醚，己烷，石油醚，四氫呋喃，N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碲等，是本領域公知的。本公開的新鹽可通過使用上述溶劑或混合溶劑進行結晶或研磨純化。反應溫度為約-15 至約 100°C，可根據所用溶劑和反應選擇出最佳條件。

【0110】 在一些實施方案中，製備 5-胺基乙醯丙酸或其衍生物的鹽的方法包括：使 5-胺基乙醯丙酸或其衍生物通過樹脂；洗脫液與 X-COOH 混合，得到 5-胺基乙醯丙酸或其衍生物的鹽。X 選自氫， $-\text{CY}^1\text{R}^1\text{R}^2$ ， $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{R}^1$ 和 $-\text{CY}^1\text{Y}^2\text{Y}^3$ 。Y¹，Y²和 Y³獨立地選自 F，Cl，Br 和 I。R¹和 R²獨立地選自氫，未取代或取代的烷基，未取代或取代的烯基，未取代或取代的炔基，未取代或取代的碳環，未取代或取代的 C₆₋₁₂芳基，未取代或取代的 3-12 元雜環，以及

未取代或取代的 5-12 元雜芳基。 R^1 和 R^2 可以與所連接的一個或多個原子結合成未取代或取代的 C_{3-12} 環烷基，未取代或取代的 3-12 元雜環，未取代或取代的 C_{6-12} 芳基，或未取代或取代的 5-12 元雜芳基。

【0111】 在一些實施方案中，樹脂是鹼性離子交換樹脂。

【0112】 以下實施例是對本公開的方法和組成的說明，說明是非限制性的。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0113】 實施例 1：5-胺基乙醯丙酸甲酯三氯乙酸鹽 (5-MAL TCA)。

【0114】 向乙酸乙酯 (50mL) 和水 (20mL) 中加入 5-胺基乙醯丙酸甲酯鹽酸鹽 (1.8g, 10mmol) 和 $NaHCO_3$ (1.7g, 20mmol)。將游離鹼萃取至有機層，水層用乙酸乙酯萃取兩次 (30mL $\times$ 2)。合併的乙酸乙酯溶液用 Na_2SO_4 乾燥。過濾並向濾液加入三氯乙酸 (1.6g, 10mmol)，將溶液濃縮至乾，得到 5-MAL TCA 白色固體 (1.7g, 55%)。 1H NMR(D_2O , 360MHz) δ ppm: 2.62(t, $J=6$ Hz, 2H), 2.82(t, $j=6$ Hz, 2H), 3.60(s, 3H), 4.03(s, 2H)。

【0115】 實施例 2：5-胺基乙醯丙酸己酯三氯乙酸鹽 (5-HAL TCA)。

【0116】 將 5-胺基乙醯丙酸己酯鹽酸鹽 (2.5g,

10mmol) 溶於 50 % 乙醇水溶液 (10mL)，該溶液通過 Amberlyst 26(OH)(5g) 層析柱，並用 50% 乙醇水溶液 (20mL) 洗滌，流出液加至三氯乙酸溶液 (1.6g, 10mmol) 的乙醇 (5mL) 溶液。將合併的洗脫液蒸發至乾，得到白色固體 5-HAL TCA (2.1g, 56%)。¹HNMR(D₂O, 360MHz) δ ppm: 0.77(t, J=6Hz, 3H), 1.21(br, 6H), 1.53(m, 2H), 2.62(t, J=6Hz, 2H), 2.83(t, J=6Hz, 2H), 4.03(m, 4H)。

【0117】 實施例 3：5-胺基乙醯丙酸三氯乙酸鹽 (5-ALA TCA)。

【0118】 向 5-N-Cbz-胺基乙醯丙酸 (2.7g, 10mmol) 的甲醇 (35mL) 溶液中加入鈀碳 (10%, 0.5g) 和三氯乙酸 (1.6g, 10mmol)。將反應在 H₂ 下攪拌 24 小時。將反應溶液過濾並濃縮，得到 5-ALA TCA 白色固體 (2.7g, 92%)。¹HNMR(D₂O, 360MHz) δ ppm: 2.65(t, J=6Hz, 2H), 2.85(t, J=6Hz, 2H), 4.03(s, 2H)。

【0119】 實施例 4：5-胺基乙醯丙酸乙酯三氯乙酸鹽 (5-EAL TCA)。

【0120】 向 5-N-Boc-胺基乙醯丙酸乙酯 (2.6g, 10mmol) 的四氫呋喃 (20mL) 溶液中加入三氯乙酸 (1.6g, 10mmol)。將反應在 60°C 下攪拌 2 小時。濃縮反應溶液得到 5-胺基乙醯丙酸乙酯 TCA 的白色固體 (2.5g, 78%)。¹HNMR(D₂O, 360MHz) δ ppm: 1.23(t, J=7Hz, 3H), 2.64(t, J=6Hz, 2H), 2.83(t, J=6Hz, 2H), 4.03(m, 4H)。

【0121】 本公開的以下鹽可用實施例 1 至 4 中所述的

方法製備：5-胺基乙醯丙酸 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸乙酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丙酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸丁酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2-氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸戊酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2-一氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2-二氯乙酸鹽和 5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。

【0122】 本公開的以下鹽可用實施例 1,2 和 4 中所述的方法製備：5-胺基乙醯丙酸苄酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 2-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-氯苄酯 2,2,2-

三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-硝基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2-單氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2,2-二氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸 4-異丙基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。

【0123】 實施例 5：吸濕性測定

【0124】 用樣品重量變化測定了本公開所述鹽的吸濕性能。將測定樣品(0.2-0.4 克)放置在濕度為 70-85%的密閉容器中，室溫 24 小時後測定樣品的重量變化。5-ALA，5-MAL 和 5-HAL 的鹽酸鹽以及 5-ALA TCA 都有吸濕性，它們的重量增加在 25~75%。並且這些樣品由於潮解而變成液體。5-HAL TCA 的重量保持不變，5-MAL TCA 的重量增加最小(<5%)，這兩個樣品的外觀均未變化，為晶體固體。結果表明，5-MAL TCA 和 5-HAL TCA 具有抗濕性，是製造和儲存中質量控制所需的有利性能，以減少由吸濕性引起的降解。

【0125】 實施例 6：潛在的皮膚刺激/不適的測定

【0126】 採用對舌表面的刺激測定了本公開所述鹽潛在的皮膚刺激/不適。將 3 毫克樣品放置受試者舌頭表面，3 到 5 分鐘之後進行評估。結果表明，5-胺基酮戊酸(或酯)的三氯乙酸鹽引起的刺激/不適低於其相對應的鹽酸鹽(表 1，4 名參與者)。

表 1. 對舌表面的刺激/不適測定。

	1	2	3	4
5-ALA HCl	D	C	D	C
5-ALA TCA	B	B	B	B
5-MAL HCl	C	C	C	C
5-MAL TCA	B	B	B	B
5-HAL HCl	B	C	C	B
5-HAL TCA	B	B	A	B

A：無刺激，B：刺激，C：強刺激，D：非常強的刺激。

【0127】 實施例 7：誘導癌細胞中生成 PpIX 的測定。

【0128】 將測試樣品用無菌鹽水溶解至濃度為 100mM 作為儲備溶液。在測試前用培養基或磷酸鹽緩衝溶液(PBS)將儲備溶液稀釋至所需濃度。

【0129】 衍生自人肺癌的 A549 細胞(ATCC)在含有 4.5g/L 葡萄糖，10% FCS 和青黴素/鏈黴素的 F12 培養基(Gibco)中於 37°C 和 6% CO₂ 的潮濕環境中培養。在測試 24 小時之前將細胞以 5×10^4 /ml 接種到 48 孔或 96 孔培養板中。測試前用 PBS 洗細胞兩次，加入含有測試化合物的新鮮培養液，每個測定為 3 個復孔。細胞孵育 4，8 或 24 小時後除去培養液，用 PBS 洗細胞兩次，測定 PpIX 生成含量的激發光源為 360 ± 40 納米，檢測光源為 620 ± 40 納米 (CytoFluor Series 4000, Multi-Well Plate Reader, PerSeptive Biosystems, Framingham, MA, USA)。

【0130】 觀察到本公開的鹽在細胞上誘導產生螢光的活性，並且與相應的鹽酸鹽誘導細胞產生螢光的活性相似(表 2)。

表 2.誘導 A549 細胞生成 PpIX 的測定。

鹽化合物	活性*		
	4 小時	8 小時	24 小時
5-ALA HCl (10 mM)	1.00	1.42±0.04	2.35±0.19
5-ALA TCA(10 mM)	1.00±0.02	1.30±0.06	2.50±0.17
5-MAL HCl (10 mM)	1.27±0.04	1.60±0.12	2.22±0.16
5-MAL TCA (10 mM)	1.20±0.04	1.25±0.02	2.20±0.16
5-HAL HCl (0.5 mM)	1.20±0.15	1.57±0.08	2.92±0.30
5-HAL TCA (0.5 mM)	1.15±0.05	1.57±0.11	2.72±0.10
5-HAL HCl (1 mM)	~ 2	~ 4	~ 10
5-HALTCA (1 mM)	~ 2	~ 4	~ 10

*誘導卟啉形成的相對活性。

【0131】 實施例 9：溶液製劑 1。

【0132】 將 5-HAL TCA(250mg)溶於 0.9% 氯化鈉水溶液中(5mL)以形成 5% 5-HAL TCA 溶液。可根據不同的治療目的，使用不同的緩衝液(例如 PBS)製備相應的溶液製劑。

【0133】 實施例 10：溶液製劑 2。

【0134】 將 5-HAL TCA(250mg)溶解在含有三氯乙酸(100mg)的 0.9% 氯化鈉水溶液中(5mL)得到含有 2% 三氯乙

酸的 5% 5-HAL TCA 溶液製劑。

【0135】 實施例 11.凝膠製劑 1。

【0136】 在攪拌下將羥乙基纖維素凝膠(4.37g, 1-2%, MW725,000 或 250,000)加入到 5-ALA TCA(630mg)中, 得到透明的 126mg/g 5-ALA TCA 凝膠製劑。

【0137】 實施例 12: 凝膠製劑 2。

【0138】 將含有 TCA(50mg)的羥乙基纖維素凝膠(4.37g, 1-2%, MW725,000 或 250,000)加入到 5-ALA TCA(630mg)中, 攪拌均勻混合得到含有 1% TCA 的 125mg/g 5-ALA TCA 透明凝膠製劑。

【0139】 實施例 13: 乳霜製劑 1。

【0140】 將 5-MAL TCA(1.5g)與 Ung.Merck 均勻混合(8.5g), 得到 150mg/g 的 5-MAL TCA 的白色至淡黃色乳霜製劑。

【0141】 實施例 14: 乳霜製劑 2。

【0142】 將 5-MAL TCA(1.5g)與 Cetaphil@(8.2g)和 TCA(0.3g)均勻混合, 得到含 3% TCA 的 150mg/g 白色至淺黃色 5-MAL TCA 乳霜製劑。

【0143】 實施例 15: 乳霜劑製劑 3。

【0144】 將 5-MAL TCA(1g)與含有 1% DMAO 的 Cetaphil@(9g)均勻混合, 得到含有 1% DMSO 的 0.1g/g 的 5-MAL TCA 乳霜製劑。

【符號說明】

5-ALA 5-胺基乙醯丙酸, 或 5-胺基酮戊酸

Boc	叔丁氧羰基
Bn	苄基
Cbz	苄氧羰基
CDTA	反式-1,2-環己烷二胺四乙酸
DMSO	二甲基亞砜
EDTA	乙二胺四乙酸
5-HAL	5-胺基乙醯丙酸己酯，或 5-胺基酮戊酸己酯
HCl	鹽酸
5-MAL	5-胺基乙醯丙酸甲酯，或 5-胺基酮戊酸甲酯
PDT	光動力學療法
PDD	光動力學診斷
PpIX	原卟啉 IX
PBS	磷酸緩衝鹽水
TCA	三氯乙酸

申請專利範圍

1. 一種具有通式(I)的鹽化合物，
$$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOR} \cdot \text{Cl}_3\text{C-COOH} \quad (\text{I})$$

其中 R 選自氫，甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，第二丙基，第二丁基，第三丁基，第二戊基，第二己基，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，苄基，2-甲基苄基，4-甲基苄基，4-氯苄基，2-硝基苄基，4-硝基苄基，2-異丙基苄基，4-異丙基苄基和 4-氟苄基所組成的群組。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的鹽化合物，其中 R 選自氫，甲基，己基和苄基所組成的群組。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的鹽化合物，係選自 5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽和 5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽所組成的群組。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的鹽化合物，其中該鹽化合物係 5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的鹽化合物，其中該鹽化合物係 5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的鹽化合物，其中該鹽化合物係 5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。
7. 一種醫藥組合物，其含有如申請專利範圍第 1 項所述的鹽化合物和至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述的醫藥組合物，其中該鹽化合物選自 5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽，5-胺基乙醯丙酸苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽和 5-胺基乙醯丙酸 4-甲基苄酯 2,2,2-三氯乙酸鹽所組成的群組。
9. 如申請專利範圍第 7 項所述的醫藥組合物，其中該鹽化合物係 5-胺基乙醯丙酸 2,2,2-三氯乙酸鹽。
10. 如申請專利範圍第 7 項所述的醫藥組合物，其中該鹽化合物係 5-胺基乙醯丙酸甲酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。
11. 如申請專利範圍第 7 項所述的醫藥組合物，其中該鹽化合物係 5-胺基乙醯丙酸己酯 2,2,2-三氯乙酸鹽。