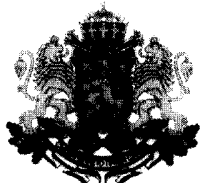


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97030A

(51) C07D487/22
A61K 31/40
C07D519/00
C07D233/64
C07C229/26
C07C279/14

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97030 (22) Заявено на 28.10.1992 (24) Начало на действие на патента от:				(71) Заявител(и): "NAPTA" S.A. "NARODOWA AGENCJA FOTODYNAMICZNEJ DIAGNOZY I TERAPII NOWOTWOROW" S.A. , . , 01-480 WARSZAWA , UL. KARTEZJUSZA 2 (PL) ; (72) Изобретател(и): GRACZYK , ALFREDA . , WARSZAWA (PL) ; (74) Представител по индустриална собственост: Юлиан Иванов Върбанов , 1421 София , "Юлиан Върбанов и партньори" ООД (86) № на PCT заявка: (87) № и дата на PCT публикация:	
Приоритетни данни					
(31)	292220	(32)	29.10.1991	(33)	PL
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 2 24.03.1994 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) КОМПЛЕКСНИ СОЛИ НА ХЕМАТОПОРФИРИН И НЕГОВИТЕ
ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО СРЕДСТВО

(57) Новите комплексни соли се използват като терапевтично средство за откриване и третиране на новообразувания. Те имат обща формула в която R1 и R2 са идентични или различни и означава т $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}/\text{OH}/-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}/\text{OR}_3/-\text{CH}_3$ групи, при което R3 е групата, образуваща олигомер, съдържащ етерна или естерна връзка, като тази група съдържа от 1 до 5 идентични или различни единици, произхождащи от изходен мономер със сходна формула, или R1 и R2 са идентични и означават $\text{CH}/\text{R}_4/-\text{CH}_3$ групата, в която R4 представлява групите карбоксиметиламино, 1-карбоксипентиламино, 1-карбокси-2-метилпропиламино, 1-карбокси-3-метилбутиламино, 1-карбокси-2-метилбутиламино, 1-карбоксиметилбутиламино, 1-карбокси-2-метилбутиламино, 1-карбоксибутиламино, 1-карбоксипентиламино, 1-карбокси-2-хидроксиетиламино, 1-карбокси-2-хидроксипропиламино, 1-карбокси-2-меркаптоетиламино, 1-карбокси-метилтиопропиламино, 1,2-дикарбоксиетиламино, 1-карбокси-2-карбамоилетиламино, 1,3-дикарбоксипропиламино, 1-карбокси-3-карбамоилпропиламино, 1-карбокси-2-фенилметиламино, 1-карбокси-4-хидроксифенил-/етиламино, 1-карбокси-2-индолилетиламино, 2-карбокси-пирролидинил, 2-карбокси-4-хидрокси-пирролидинил, 1-карбокси-5-амино-п

BG 97030A

рентиламино, 1-карбокси-4-гванилил-бутиламино, 1-карбокси-4-хидрокси-5-аминопентиламино или 1-карбокси-2-1Н-имидазол/-етиламино група; А означава базична аминокиселина; m има стойност от 2 до 6, а n - от 1 до 5. По метода за получаване на комплексните соли реагира базична аминокиселина на хематопорфиринови производни.

14 претенции , 0

рег. № 97030

БТБ

КОМПЛЕКСНИ СОЛИ НА ХЕМАТОПОРФИРИН И НЕГОВИТЕ
ПРОИЗВОДНИ, ТЯХНАТА СИНТЕЗА И ТЪРАПАВТИЧНО СРЕДСТВО

Настоящото изобретение се отнася до комплексни соли на хематопорфирин и неговите производни, тяхната синтеза и терапевтично средство.

Новите соли на хематопорфирин и на неговите производни са предназначени да бъдат използвани за откриване и за третиране на новообразувания.

От повече от едно десетилетие хематопорфиринът и неговите производни (HPD) служат като светлосензитизатори за откриване и разрушаване на новообразувания при хора и животни. Тези съединения се инжектират интравенозно и се транслокират по пътя на активен транспорт по различни органи. В здрави тъкани те остават за сравнително кратко време, тъй като те се метаболизират и екскретират, докато в неопластични тъкани те се запържат и остават там за няколко дни в непроменено съдържание. Този феномен се използва

при фотодинамичния метод за диагностиране и за селективно разрушаване на неопластични тъкани. Тъй като всичките производни на хематопорфирина са слабо разтворими във вода, получаването на техните водни разтвори беше досега твърде трудно.

В списанието /1/ се съобщава за метод на получаване на хематопорфиринни препарати, които да бъдат използвани за инжектиране. Според този метод хематопорфириновите производни са разтварят в разтвор на натриева основа, разбъркват се 1 часа и се настройва до рН около 7.1 с 0,1 нормална солна киселина. Това е доста неудобно защото дори и слабо надвишаване на рН под 7.0 причинява преципитиране на съединението. Крайният разтвор се приготвя чрез добавяне на подходящо количество физиологически разтвор. Разтворът се стерилизира и се съхранява в запечатани ампули. Тези водни разтвори са нестабилни поради силната тенденция на всички хематопорфиринни производни към агрегиране. Според цитираните статии разтворите остават стабилни около три месеца, при положение че бъдат замразени до -20°C на тъмно.

Настоящото изобретение предлага нов разтворим във вода комплексна сол на хематопорфирин и на неговите производни, чиито разтвори имат рН между 7.2 до 7,8 (в зависимост от концентрацията) като това позволява бързо приготвяне на разтвор добре разтворим във вода или физиологически разтвор, както и позволяващ по добра биологичност на терапевтичното средство.

Неочаквано беше установено, че терапевтичната активност на новите комплексни соли надвишава тази на например познатите натриеви соли на хематопорфирина и неговите производни ($\text{Hr} \times \text{Na}_2$). Освен това новите соли инхибират - без ирадиране - развиването на неопластични клетки, както се потвърждава чрез проучвания върху клетъчни линии.

Според изследването, соли на хематопорфирина на неговите

производни имат общата формула 1, при което R^1 и R^2 са идентични или различни и означават групите:

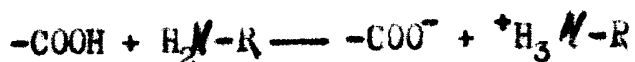
$-\text{CH}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}/\text{CH}_3$, $-\text{CH}/\text{OR}^3/-\text{CH}_3$, при което R^3 представлява групата оформяща олигомера съдържащ етерни и/или естери връзки, които представляват 1 до 5 идентични или различни соли произхождащи от мономера на формула 2 или R^1 и R^2 са идентични и означават групата $(\text{CH}/R^4/-\text{CH}_3)$, където R^4 представлява следните групи: карбоксиметиламино, 1-карбоксиетиламино, 1-карбокси-2-метилпропиламино, 1-карбокси-3-метил-бутиламино, 1-карбокси-2-метилбутиламино, 1-карбокси-бутиламино, 1-карбокси-пентиламино, 1-карбокси-2-хипокси-етиламино, 1-карбокси-пропиламино, 1-карбокси-2-меракптоетиламино, 1-карбокси-3-метилтио-пропиламино, 1,2-карбоксиетиламино 1-карбокси-2-карбамоил-етиламино, 1,3-пикарбокси-етиламино 1-карбокси-2-карбамоил-етиламино, 3-пикарбокси-пропиламино, 1-карбокси-карбамоил-пропиламино, 1-карбокси-2-фенил-етиламино, 1-карбокси-/4-хидрокси-фенил/-етиламино, 1-карбокси-2-индолил-етиламино, 2-карбокси-пиридилинил, 2-карбокси-2-индолил-илинил, 1-карбокси-5-амино-пентиламино, 1-карбокси-пиридилинил, 2-карбокси-4-хидрокси-пиридилинил, 3-карбокси-5-амино-пентиламино, 1-карбокси-4-гванил-бутиламино, 1-карбокси-4-хидрокси-5-амино-пентиламино или 1-карбокси-2-/1H-имидазол/-етиламино група; A означава основна аминна киселина; m количества до 2-6; n е 1-5.

Настоящото изобретение предлага също смеси от соли от формула 1 и агрегати от тези соли. Препоръчани аминни киселини от символ A обхващат тези с изоелектрическа точка надхвърляща 7/отчасти 1-аргинин, хистидин или хидроксилизин/. Препоръчани соли включват тези от формула 1, в която R^1 и R^2 са идентични и означават $-\text{CH}/R^4/-\text{CH}_3$ групата като соли или от формула 3 и соли от формула 5.

Предпочитани смеси обхващат тези съдържащи аминокиселини соли на хематопорфирина, протопорфирина, винилпептиропорфин и дихематопорфин или може да бъдат техните агрегации.

Според изобретението, при метода за синтезиране на комплексни соли на хематопорфирина и на неговите производни от общата формула 1, или смеси от соли от общата формула 1, в която значението на символите е споменатото по-горе, едно хематопорфириново производно от общата формула 4 или една смес от най-малкото две производни от общата формула 4, в която значението на K^2 е както споменатото по-горе при положение че ако K^1 и K^2 означават $-CH/R^4/-CH_3$ групата, тогава карбоксилните групи на K^4 заместителя може да е свободна или защитена, реагира с една базична аминокиселина със свободна или защитена група или с нейния монохидрохлорид, за пречистване в органичен разтворител, в една смес от органични разтворители или в среда съдържаща органичен разтворител и вода или смес от органични разтворители и вода, възможно групите заместващи карбоксилните функции са отстранени и продуктът, който е сол от формула 1 или смес от соли от формула 1, може да съдържа агрегации на соли от формула 1, се изолира.

При процеса според изобретението реакциите на аминокиселините с карбоксилните групи на хематопорфиринови производни оформят йонни системи според уравнението:



Аминокиселини с изоелектрофорна точка > 7 , по-специално аргинин, лизин, хистидин или хидроксизин, се прилагат като базична аминокиселина.

За защита на карбоксилните групи в изходните съединения може да бъдат използвани различни познати блокиращи групи например тези описани в /2/. Тези групи са посочени като групи за тези, които оформят алкил, бензил или алил естери както и чрез други групи прилагани за защита на карбоксилните функции.

Реакцията може да протече в широк температурен обхват за предпочитане от стайна температура до 100°C , специално между $50-70^{\circ}\text{C}$. Реакционното време е обикновено от няколко минути до повече от 10 часа.

Предпочитани различни разтворители обхващат амини, например формамид, триметилформамид, птетилформамид, нитрили например ацетонитрил, пропионитрил, изобутиронитрил, естери например етил ацетат, катони например ацетон, сулфоксиди например диметилсулфоксид, алкохоли и етил карбонат или техни смеси. Реакцията е обикновено извършвана във водно-органична среда.

Блокиращи групи, ако са налични, се отстраняват чрез познати процедури, например хидролиза или хидрогенолиза.

Солта или съответна смес от соли от формула 1 може да бъде изолирана от реакционната смес чрез различни методи, например чрез преципитиране, кристализиране и други познати процеси. Един специално предпочитан метод се състои в добавяне към реакционната смес на разтворител или смес от слабо полярни разтворители, които обаче образуват с използвания разтворител при реакцията един хомогенен разтвор при отношение от 1 : 1 до 1 : 5. Подходящи разтворители включват например етил, етер или ацетон. Резултиращата смес се оставя да престои от няколко до повече от 10 часа за бавно преципитиране на продукта. Преципитатът се сепарира чрез филтриране, промива се и се изсушава под вакуум върху изсушаващо средство, за предпочитане P_2O_5 . Продуктите са стабилни и не се разволняват. Те трябва да бъдат защитени от светлина. Стадият на изолиране обхваща може би сепариране на пролуцираната смес.

Изходните съединения на формула 4 са известни. Те може да бъдат получавани от химия.

Изобретението предлага също една терапевтично средство или

за откриване и/или третиране на неоплазми, съдържащо една сол от общата формула 1, в която значението на символите е както споменатото по-горе, или смес от най-малкото две соли от формула 1 и може би техни агрегации.

Сместа може да бъде представена чрез една съдържаща аминокисели соли на хематопорфирин, протопорфирин, виниллеутеропорфирин и дихематопорфиринетер и може би техни агрегации.

Според изобретението терапевтичното средство може да се състои от една сол от формула 1 или смес от соли от формула 1 в твърдо състояние, за предпочитане съхранявано в стерилно затворен контейнер,

Стерилният затегнат контейнер обикновено съдържа солта или сместа от соли в терапевтично ефективна доза. Общо, терапевтично ефективната доза възлиза на 1.5 до 10 мг/кг телесно тегло. От солта съхранявана в контейнера могат да бъдат получавани твърде бързо стерилни водни разтвори за непосредствено парентерално прилагане.

Според изобретението терапевтичното средство може също да бъде получавано във формата на готови за използване препарати. В този случай активното вещество, например една сол или смес от соли от формула 1, се смесва с фармацевтично попустим разредител и/или носител. Терапевтичното средство се прилага обикновено чрез инжектиране, специално интравенозно, но то може да бъде прилагано интраперитонеално или ректално. Препаратът може да бъде представен като стерилен воден разтвор. Болният разтвор може евентуално да съдържа освен сол от формула 1 също и физиологически разтвор - ако е необходимо - пропилен гликол. Както е споменато по-горе тези разтвори могат да бъдат прилагани непосредствено след агрегиране или може да бъдат съхранявани в стерилни контейнери.

Според изобретението, терапевтичното средство може да бъде прилагано чрез иралиране; то е по ефективно обаче като фотосензи-булизатор при фотопинамочния метод за диагноза и за терапия на новообразувания.

Нови съединения от формула 1 са изпитани в клетъчни линии. Използувани са девет различни неопластични клетъчни линии които са инкубирани 48 часа с различни нови соли на протопорфирина и с нова сол на обикновено прилаганите Pr^{A} препарати (хематопор-фиринни производни/, получавани според /3/. Всичките съединения са използувани под формата на водни разтвори при концентрация от 50 микрограма/милилитър.

Извършвано е определяне на:

1) Клетъчна флуоресценция (F) след 48 часа от инокулирането, клетките се отмиват, интензитета на флуоресценцията се измерва във флуоресцентен микроскоп и се изразява върхупроизводна скала с отчетания от 0 до 4;

2) Процент на живи клетки (F%) след инкубирането 48 часа;

3) Коефициент за размножаване на клетки /M/ при наличност на различни препарати, изразени като:

Умножен брой клетки в културата с изпитвания препарат при концентрация от 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ след 48 часа ~~или~~

$M = \frac{\text{Умножен брой клетки в културата с изпитвания препарат при концентрация от 80 } \mu\text{g}/\text{ml} \text{ след 48 часа}}{\text{Умножен брой клетки в контролната култура след 48 часа}}$

Резултатите са представени в таблица 1, 2, 3. Те показват, че съединения от формула 1 се различават по афинитет към различните изпитвани линии и изразяват различни ефекти върху тяхното преживяване. Когато са на разположение различни производни е възможно да се избере едно, което е най-активно срещу даден вид новообразувание, като това разширява обхвата на селективната терапия.

Използуваните символи в таблиците 1 по 3 представят следните съединения:

$RR/Asp/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -аспартат/протопорфиринат
 $RR/Abu/2Arg$ - 1-аргинин di/N -глутамил/-протопорфиринат
 $RR/Cys/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -цистеил/-протопорфиринат
 $RR/Ala/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -аланил/протопорфиринат
 $RR/Ser/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -серил/протопорфиринат
 $RR/lys/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -лизил/-протопорфиринат
 $RR/Arg/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -аргинил/-протопорфиринат
 $RR/Trp/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -триптофанил/-протопорфиринат
 $RR/Met/2Arg/2$ - 1-аргинин di/N -метионил/-протопорфиринат

Таблица 1 - 3 съдържат следните символи за клетъчни линии използвани при проучвания на антинеопластичните средства: производни на протопорфирин и на HrD препарат:

Линии неоплазми от човек:

Her-2 клетки от рак на ларинкса
 HeLa клетки от рак на шийката на матката
 KB клетки от рак на устната кухина
 HBT-39/W клетки от рак на гърдата
 T-47D клетки от рак на гърдата
 RZHR1 клетки от лимфденома по Буркит

Линии неоплазми от мишка:

ERMT/R6 клетки от рак на млечната жлеза при 6C-щам мишки
 MMT/C1 клетки от рак на млечната жлеза от C₃H-щам мишки
 MA-104 клетки от рак на ембрионален бъбрек при резус маџуни.

При сравняване с познатите препарати, новите соли проявяват широк обхват пригодност да проникват в различни типове неопластични клетки и проявяват по-висока ефективност за тяхното разрушаване. Например, при използването на новата 1-аргинин сол на HrD / $Hr/Arg/2$, процентът на живи клетки след инкубиране 48 часа / $R_{\%}$ / възлиза при HeLa линия, MA-104 линия и HBT/W линия съответ-

но на 13, 6 и 0 процента, докато при прилагане на известния препарат, например натриевата сол на $\text{HrD}/\text{HrD} \cdot \text{a}_2/$ съответните стойности са много по-високи възлизайки до 28, 17 и 10 процента.

Новите съединения са пручвани също и при животни. Ние избрахме съединението $\text{Pr}/\text{Lys}/2\text{Ag}/2$ използвано в пример XVII като едно от най-активните при пручвания на $\text{M}_{50\text{T}/\text{C1}}$ клетъчната линия (рак на млечната жлеза при СЗН мишка), както и $\text{Pr}/\text{Cu}/2\text{Ag}/2$ използвана в пример XV като най-слабо ефективно срещу този тип на неоплазма.

При пручвания при животни, мишки СЗН с трансплантиран рак на млечната жлеза бяха третирани с споменатите по-горе съединения в доза от 10 мг/кг телесно тегло при два варианта: мишки облъчвани с He-Ne лазер при доза от $150 \text{ J}/\text{cm}^2$ (бъв фигурата отбелязани с буквата L след символа на съединението) и необлъчени мишки. Резултатите са отбелязани на фигурата. Те показват че:

- 1) Пручванията при животни потвърждават резултатите получени при клетъчна линия експериментите;
- 2) Препаратът $\text{Pr}/\text{Lys}/2\text{Ag}/2$ се оказва най-активен, като утължава най-много преливяването на мишките;
- 3) Амино киселините произволни на протопорфирин проявяват цитотоксичен ефект върху неопластични клетки; този ефект е посилен ϕ при облъчени с лазер клетки в сравнение с необлъчените.

Примери за получаване на комплексни соли на хематопорфирин

ПРИМЕР I. HrD е смес от хематопорфиринови производни като хематопорфирин, протопорфирин, виниллеуторпорфирин, лехематопорфиринов етер или техните агрегации. Към 1 грам HrD със средно молекулно тегло от 600 (1,67 милимола), разтворен в 30 мл диетилформамид (DMF), 581,8 мг 1-аргинин (3,34 милимола), разтворен в 2 мл вода биват добавяни. Сместа се загрява за 15-20 минути на 60°C във водна баня при интензивно разбъркване. След това се

добавя 100 мл етилен и разбъркването се продължава 3 до 4 минути. Разтворът се оставя да престои 5-15 часа. През този период солната смес ~~изпарява~~ $\text{HrD}/\text{Al}_2\text{g}/2$ преципитира. Преципитатът се отфильтрува, промива се с етер и се изсушава под вакуум. След изсушаването под вакуум преципитатът е стабилен на въздуха; той трябва да бъде защитаван от светлина, поради съдържанието на порфиринови производни. Добивът от реакцията е около 75 процента.

ПРИМЕР II. Към 1 грам HrD разтворен в 20 мл формамид се добавят 581,6 мг 1-аргинин разтворен в 2 мл вода. Разтворът се загрява и се разбърква както в пример I. След това след охлаждане се добавя 100 мл етилов етер. Разтворът се разбърква и се оставя да престои няколко часа. Образуваният преципитат се отфильтрува, промива се с етер и се изсушава под вакуум. Сместа от соли $\text{HrD}/\text{Al}_2\text{g}/2$ ~~съдържа~~ се съдържа в количество от 1264.8 грама, като това отговаря на добив от 86 процента.

ПРИМЕР III. Към 1230 мг пиллизилпротопорфирин PP/Dy_2 (1,4 милимола) разтворен в 40 мл формамид се добавят 490 мг 1-аргинин (2,8 милимола) във водна баня при 60°C за около 20 минути. След охлаждане се добавят 100 мл етилетер, разтворът се разбърква и се оставя да престои няколко часа. Образуваният преципитат се промива с етер и се изсушава под вакуум. Продуктът се получава в количество от около 1630 мг, това представлява добив от 90 процента. Аналитичните данни за продукта са посочени под номер XI в таблица 4.

ПРИМЕР IV. Към 1199.6 мг (1,4 мола) пиллузамилпротопорфирин разтворен в 60 мл формамид, се добавят 409,3 мг 1-лизин разтворен в 1,5 мл вода. Разтворът се загрява на 60°C за 30 минути след което се добавят 120 мл смес от ацетон(етер (1:3) и се оставя да престои няколко часа. Образуваният преципитат се отфильтрува под вакуум, промива се с етил етер и се изсушава под вакуум над P_2O_5 .

Количеството на продукта е с 575 мг, като това отговаря на 97,8 процента добив.

Пример V. Към 1031,8 мг (1,4 милимола) птсериалпротопорфирин разтворен в 50 мл формамид, се добавят 490 мг 1-аргинин (2,8 милимола) разтворен в 1,5 мл вода. Разтворът се загрява на 60°C за 30 минути, след което се добавят 120 мл смес от ацетон:етер (1 : 3); тогава сместа се разбърква за 50 минути и след това се оставя на простоя за няколко часа за кристализиране. Образуваният преципитат се филтрува под вакуум и се изсушава под вакуум на P_2O_5 . Количеството на продукта е около 1500 мг, като това представлява добив от 95,5 процента.

Рсичките соли посочени в таблица 4 се приготвени по процедурата описана в пример V. Те вилкчват:

- PP/Arg/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -сериал/протопорфиринат
- PP/Gly/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -глицин/протопорфиринат
- PP/Ala/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -аланил/протопорфиринат
- PP/Val/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -валил/протопорфиринат
- PP/Ileu/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -левцил/протопорфиринат
- PP/Ileu/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -изолевцин/протопорфиринат
- PP/Phen/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -фенилаланил/протопорфиринат
- PP/Tyr/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -тирозил/протопорфиринат
- PP/Trp/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -триптофил/протопорфиринат
- PP/HOOH/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -лихипроксипролил/протопорфиринат
- PP/His/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -истеил/протопорфиринат
- PP/Met/2Arg/2 - 1-аргинин di/N -метионил/протопорфиринат

- PP/Asp/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - аспартил/протопорфиринат
- PP/Glu/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - глутамил/протопорфиринат
- PP/Glu/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - глутамил/протопорфиринат
- PP/Lys/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - лизил/протопорфиринат
- PP/Lys OH/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - гидроксилизил/протопорфиринат
- PP/His/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - гистидил/протопорфиринат
- PP/Asn/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - аспаргенил/протопорфиринат
- PP/Gln/2Arg/2 - 1-аргинин di/N - глутаминил/протопорфиринат

Смелет таблиц 1, 2, 3, 4.

Table 1

No	Символ на съединението	Клетъчна линия											
		HeLa			MA - 104			CL			PZ		
		F	P%	M	F	P%	M	F	P%	M	F	P%	M
1	HPD/Arg/2	+	13	0,14	slad	6	0,05	—	30	0,30	—	30	0,30
2	PP/Asp/2/Arg/2	+++	38	0,50	+++	17	0,52	+	55	0,55	+	15	0,15
3	PP/Glu/2/Arg/2	++	33	0,16	—	15	0,16	—	45	0,45	+	15	0,15
4	PP/Cys/2/Arg/2	++	55	0,43	++	11	0,16	—	30	0,30	+	40	0,40
5	PP/Ala/2/Arg/2	+	11	0,11	++	50	0,50	—	30	0,30	++	15	0,15
6	PP/Ser/2/Arg/2	++	55	0,50	—	0	0,16	+	0	0	++	2,5	0,02
7	PP/Liz/2/Arg/2	+++	16	0,16	—	0	0,10	+	30	0,30	+	50	0,50
8	PP/Fem/2/Arg/2	+++	5	0,14	++	35	0,35	++	0	0	+	8	0,08
9	PP/Arg/2/Arg/2	++++	11	0,28	++	31	0,42	++	4	0,03	+	10	0,10
10	PP/Trp/2/Arg/2	+++	62	0,62	+	25	0,25	—	50	0,50	+	50	0,50
11	PP/Met/2/Arg/2	++++	5	0,05	++	22	0,33	+	0	0	+	8	0,08

Table 2

No	Символ на съединението	Клетъчна линия									
		KB		HBT		39/w		GR			
		F	P%	M	F	P%	M	F	P%	M	
1	HPD/Arg/2	+++	9	0,08	+++	0	0	++	20	0,40	
2	PP/Asp/2/Arg/2	++	16	0,12	+++	48	0,81	++	25	0,73	
3	PP/Glu/2/Arg/2	+++	8	0,08	+	66	0,73	+	75	0,75	
4	PP/Cys/2/Arg/2	+	12	0,12	+	42	0,53	+++	50	0,75	
5	PP/Ala/2/Arg/2	+++	0	0	++	17	0,33	+	50	0,50	
6	PP/Ser/2/Arg/2	++	0	0	++	33	0,50	+	12	0,12	
7	PP/Liz/2/Arg/2	-	12	0,12	+++	47	0,44	+++	25	0,75	
8	PP/Fea/2/Arg/2	++	12	0,12	+++	11	0,11	+++	0	0	
9	PP/Arg/2/Arg/2	+	16	0,16	+++	28	0,28	+++	12	0,12	
10	PP/Trp/2/Arg/2	nb	21	0,21	+++	18	0,11	+++	62	0,62	
11	PP/Met/2/Arg/2	++	5	0,12	+++	8	0,08	+++	25	0,22	

Table 3

No	Символ на съединението	Клетъчна линия										T- 47D		
		HER - 2					Mm							
		F	Р%	M	F	Р%	F	M	Р%	F	M	F	Р%	M
1	HPD/Arg/2	+	31	0,31	++	33		0,75	+	30	0,66			
2	PP/Asp/2/Arg/2	+++	47	0,40	+++	70		0,92	+++	65	0,92			
3	PP/Glu/2/Arg/2	+++	15	0,08	+++	76		0,70	+++	49	0,80			
4	PP/Cys/2/Arg/2	+++	60	0,32	+++	40		0,73	+	26	0,84			
5	PP/Ala/2/Arg/2	++	21	0,21	+++	86		0,84	+++	85	0,82			
6	PP/Ser/2/Arg/2	+	25	0,50	+	37		0,37	+++	40	0,60			
7	PP/Liz/2/Arg/2	++	10	0,42	++	33		0,80	++	57	0,92			
8	PP/Gem/2/Arg/2	++	3	0,08	+++	12		0,37	+	60	0,60			
9	PP/Arg/2/Arg/2	+	5	0,14	+++	12		0,38	+++	40	0,40			
10	PP/Trip/2/Arg/2	+++	15	0,15	+++	11		0,33	+	13	0,13			
11	PP/Met/2/Arg/2	+++	0	0	+++	8		0,08	+++	10	0,10			

Table 4

Example	Символ на съединението	молекула формула	Грам-мол.		С		Н		N	
			тегло	Изч.	%	устан.	Изч.	устан.	Изч.	устан.
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
V	PP/Ser/2	Arg/2 : C ₅₂ H ₇₆ N ₁₄ O ₁₂	1121,2	55,65	55,69	6,78	6,81	17,48	17,52	
VI	PP/Glu/2	Arg/2 : C ₅₀ H ₇₂ N ₁₄ O ₁₂	1061,2	56,53	56,42	6,78	6,71	18,45	18,22	
XII	PP/Ala/2	Arg/2 : C ₅₂ H ₇₆ N ₁₄ O ₁₂	1089,2	55,09	55,14	6,97	7,02	17,99	18,03	
VIII	PP/Wal/2	Arg/2 : C ₅₆ H ₈₄ N ₁₄ O ₁₂	1145,3	58,67	58,58	7,33	7,24	17,11	17,00	
IX	PP/Leu/2	Arg/2 : C ₅₈ H ₇₅ N ₁₄ O ₁₂	1173,3	59,32	59,24	6,39	6,27	16,71	16,64	
X	PP/Leu/2	Arg/2 : C ₅₈ H ₇₅ N ₁₄ O ₁₂	1173,3	59,32	59,34	6,39	6,41	16,71	16,68	
XII	PP/Fen/2	Arg/2 : C ₆₄ H ₈₄ N ₁₄ O ₁₂	1241,4	61,86	61,91	6,78	6,72	15,78	15,74	
XIII	PP/Tyr/2	Arg/2 : C ₆₄ H ₈₄ N ₁₄ O ₁₄	1273,4	60,31	60,39	6,44	6,46	15,39	15,45	
XIII	PP/Pro/2	Arg/2 : C ₅₆ H ₈₀ N ₁₄ O ₁₂	1141,3	58,88	58,93	7,01	7,07	17,17	17,21	
XIV	PP/ProOH/3	Arg/2 : C ₅₆ H ₈₀ N ₁₄ O ₁₄	1175,3	57,18	57,09	6,80	6,72	16,67	16,59	
XV	PP/Trp/2	Arg/2 : C ₆₈ H ₈₆ N ₁₆ O ₁₂	1319,4	61,84	61,72	6,52	6,46	16,98	16,79	

Table 4 cont.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
XXIII	PP/Cys/2/Arg/2	C ₅₂ H ₇₆ N ₁₄ O ₁₂ S	1153,3	54,01	54,11	6,59	6,64	16,99	17,04
XXIII	PP/Met/2/Arg/2	C ₅₆ H ₈₄ N ₁₄ O ₁₂ S ₂	1209,4	55,56	55,61	6,94	7,01	16,20	16,27
XXIII	PP/Asp/2/Arg/2	C ₅₄ H ₇₆ N ₁₄ O ₁₆	1177,2	55,05	55,11	6,46	6,52	16,65	16,74
XXIV	PP/Glu/2/Arg/2	C ₅₆ H ₈₀ N ₁₄ O ₁₆	1205,3	55,75	55,64	6,64	6,53	16,26	16,18
XXV	PP/Arg/2/Arg/2	C ₅₈ H ₉₀ N ₂₀ O ₁₂	1339,4	51,96	51,82	6,72	6,64	20,90	20,97
XXVI	PP/Liz/2/Arg/2	C ₅₈ H ₉₀ N ₁₆ O ₁₂	1203,4	57,84	57,89	7,48	7,53	18,61	18,58
XXVII	PP/LizOH/2/Arg/2	C ₅₈ H ₉₀ N ₁₆ O ₁₄	1235,4	56,34	56,23	7,28	7,19	18,13	18,04
XXVIII	PP/His/2/Arg/2	C ₅₈ H ₈₂ N ₁₈ O ₁₂	1221,3	56,99	56,89	6,71	6,67	20,63	20,52
XXIX	PP/Asn/2/Arg/2	C ₅₄ H ₇₈ N ₁₆ O ₁₄	1175	55,14	55,19	6,64	6,68	19,06	18,98
XX	PP/Gln/2/Arg/2	C ₅₆ H ₈₄ N ₁₆ O ₁₄	1203,3	55,85	55,77	6,98	6,81	18,62	18,71

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Комплексна сол на хематопорфирин и неговите производни имащи обща формула 1, в която K^1 и K^2 са идентични или различни и са $-CH-CH_2$, $-CH/-CH/CH_3$ или $-CH/OR^3/-CH_3$, където K^3 означена групата формираща олигомера съдържащ етерни или естерни връзки, като тази група обхваща от 1 до 5 идентични или различни единици произхождащи от мономера на формула 2 или K^1 и K^2 са идентични и означават $(CH/K^4/-CH_3$ групата, където K^4 представлява групите: карбоксиметиламино, 1-карбоксиетиламино, 1-карбокси-2-метил-пропиламино, 1-карбокси-3-метил-бутиламино, 1-карбокси-2-метил-бутеламино, 1-карбоксибутиламино, 1-карбокси-пентиламино, 1-карбокси-2-хидрокси-етиламино, 1-карбокси-2-хидрокси-пропиламино, 1-карбокси-2-меркапто-етиламино, 1-карбокси-3-метилтиопропиламино, 1,2-дикарбокси-етиламино, 1-карбокси-2-4-карбамоилетиламино, 1,3-дикарбоксипропиламино, 1-карбокси-3-карбамоилпропиламино, 1-карбокси-2-фенил-етиламино, 1-карбокси-2/4-хидроксифенил-етиламино, 1-карбокси-2-индолил-етиламино, 2-карбокси-пирролидинил, 2-карбокси-4-хидрокси-пирролидинил, 1-карбокси-5-аминопентиламино, 1-карбокси-4-гванидил-бутиламино, 1-карбокси-4-хидрокси-5-аминопентиламино или 1-карбокси 2-/1H-имидазол/-етиламино група; Δ означава една базична аминокиселина; m възлиза на 2 - 6; n е 1 - 5.

2. Сол според претенция 1, при което Δ означава аргинин, лизин, хистидин или хидроксилизин.

3. Сол според претенция 1, при което K^1 и K^2 са идентични и представляват $-CH/R^4/CH_3$ групата.

4. Смес от комплексни соли съдържащи най-малкото две соли от общата формула 1.

5. Една смес според претенция 4 съдържаща аминокисели соли на хематопорфирин, протопорфирин, винилдеутеропорфирин и хематопорфирин естер.

6. Метод за получаване на нови комплексни соли на хематопорфирин и неговите производни от формула 1, или на смеси от соли от общата формула 1, в които K^1 и K^2 са идентични или различни и представляват $-\text{CH}-\text{CH}_2/\text{M}, \text{CH}/\text{OH}/\text{CH}_3$ или $-\text{CH}/\text{OK}^3-\text{CH}_3$ групите при което K^3 означава групата образуваша олигомера съдържащ етерни или естерни връзки, като тази група обхваща от 1 до 5 идентични или различни единици произхождащи от мономера на формула 2 или K^1 и K^2 са идентични и представляват $-\text{CH}/K^4/-\text{CH}_3$ групата, където K^4 означава групите: карбоксиметиламино, 1-карбокси-етиламино, 1-карбокси-2-метил-пропиламино, 1-карбокси-3-метил-бутиламино, 1-карбокси-2-метил-бутиламино, 1-карбоксибутиламино, 1-карбоксипентиламино, 1-карбокси-2-хлорокси-етиламино, 1-карбокси-2-хидрокси-пропиламино, 1-карбокси-2-меркаптоетиламино, 1-карбокси-3-метилтио-пропиламино, 1,2-дикарбокси-пропиламино, 1-карбокси-2-карбамоил-етиламино, 1,3-дикарбоксипропиламино, 1-карбокси-3-карбамоил-пропиламино, 1-карбокси-2-фенилетиламино, 1-карбокси-2-/4-хидроксифенил/-етиламино, 1-карбокси-2-индолил-етиламино, 2-карбокси-пиридилил, 2-карбокси-4-хидропиридилил, 1-карбокси-5-амино-пантиламино, 1-карбокси-4-гванидинилбутиламино, 1-карбокси-4-хидрокси-5-амино-пентиламино или 1-карбокси-2-/1H-имидазол/-етиламино група, при което A означава базична аминокиселина, m възлиза на 2 - 6, n е 1 - 5, значима по това, че една хематопорфириново производно от общата формула 4 или една смес то най-малкото две производни от общата формула 4, при което K^1 и K^2 представляват и имат споменатото по-горе значение при положение че K^1 и K^2 представляват $-\text{CH}/K^4/-\text{CH}_3$ групата когато

карбокси групите на заместеното R^4 може да са ~~заместени~~ защитени или свободни и тогава реагират с една базична ~~хемична~~ аминна к-селина със свободните или защитени карбокси групи или с техните монохидрохлорид, евентуално групите защитаващи карбокси функции и продукта представляват сол от формула 1 или сме соли от формула 1.

7. Метод според претенция 6, характеризиращ се с това че се извършва в органичен разтворител, смес от органични разтворители в среда съдържаща органичен разтворител и вода или смес от органични разтворители и вода.

8. Метод според претенция 6, характеризиращ се с това, че като аминна к-селина се използва аргинин, лизин, хистидин или хидроксизин.

9. Метод според претенция 6, характеризиращ се с това, че сместа съдържаща хематопорфирин, протопорфирин, дивинилдеутеропорфирин и хематопорфирин етер реагира с аргинин.

10. Метод според претенция 6, характеризиращ се с това, че солта или сместа от соли е изолирана чрез добавяне към реакционната смес на един разтворител с ниска полярност или смес от разтворители, образувачи хомогенен разтвор с разтворителя, използван при реакцията.

11. Терапевтично средство за откриване и/или третиране на новообразувания, съдържащо една сол от общата формула 1 или смес от най-малко две соли от формула 1, при което K^2 , R^2 , A и m имат значенията посочено в претенция 1.

12. Терапевтично средство според претенция 11, съдържащо една сол от формула 1 или смес от най-малко две соли от формула 1 в твърда форма.

13. Терапевтично средство според претенция 11, съдържащо

една сол от формула 1 или смес от най-малкото две соли от формула 1 и фармакологичноприемлив разредител или носител.

14. Стерилно затворен^{орен} контейнер, съдържащ една сол от формула 1 или смес от най-малкото две соли от формула 1 в твърда форма.

ИСТОРИЯ НАНА ИНТЕРНУРА

1. Canver Research, V.44, p.924, 1984 and V.45,p.635, 1985
2. "Protective Groups in organoc Synthesis", T.W.Green,John Willey and Sons, 1981.
3. Lipson wt al.