



(51) МПК
C07C 229/22 (2006.01)
C07C 227/14 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006135487/04**, **29.03.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.03.2005

(30) Конвенционный приоритет:
26.03.2004 GB 0406917.5

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2008**

(45) Опубликовано: **20.06.2010** Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 02/10120 A1, 07.02.2002. WO 96/28412 A1, 19.09.1996. RU 2191010 C2, 20.10.2002. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985, p.1418. C.S.BAXTER et al., Evidence for Specific Lead- δ -aminolevulinate Complex Formation by Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Toxicology and Applied Pharmacology, 1979, 47, 477-482. EP 0607952 A1, 27.07.1994. EP 0483714 A1, 06.05.1992.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **26.10.2006**

(86) Заявка РСТ:
GB 2005/001236 (29.03.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/092838 (06.10.2005)

Адрес для переписки:
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
 "НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

(72) Автор(ы):

**БРАЕНДЕН Йон Эрик (NO),
 ГОДАЛЬ Аслак (NO),
 НИЛЬСЕН Нильс Олав (NO),
 КЛАВЕНЕСС Йо (NO)**

(73) Патентообладатель(и):

ФОТОКБЮЭР АСА (NO)

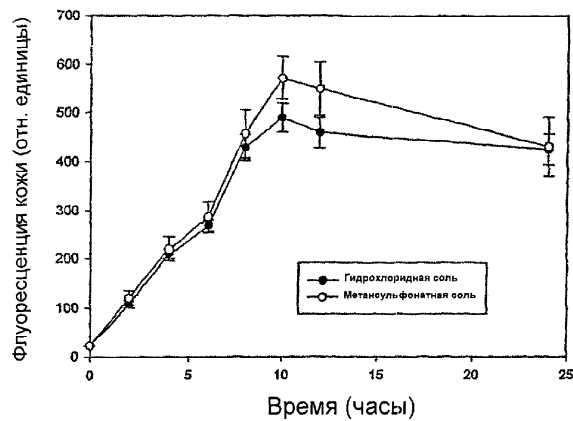
(54) СОЛИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОТЫ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к солям присоединения кислоты сложного эфира 5-аминолевулиновой кислоты (сложного эфира 5-АЛК) с кислотой, представляющей собой производное сульфоновой кислоты, выбранное из C_1 - C_4 алкансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, замещенной

C_{1-4} алкилом, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, или азотную кислоту, где сложный эфир 5-АЛК представляет собой соединение формулы $R^2N-CH_2COCH_2-CH_2CO-OR^1$ (R^1 означает неразветвленную или разветвленную C_{1-6} -алкильную группу, которая возможно может быть прервана одной

или двумя группами -О- и которая возможно замещена фенилом, который сам возможно замещен неразветвленной или разветвленной C_{1-6} -алкильной группой; R^2 - атом водорода). Указанные соли могут найти применение в качестве фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии или диагностике. Изобретение относится также к способам получения указанных солей, их применению, фармацевтической композиции и способам фотохимиотерапевтического лечения и *in vitro* диагностики. 8 н. и 15 з.п. ф-лы, 10 ил., 2 табл.



Фиг. 1

RU 2392266 C2

RU 2392266 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 229/22 (2006.01)
C07C 227/14 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006135487/04, 29.03.2005**

(24) Effective date for property rights:
29.03.2005

(30) Priority:
26.03.2004 GB 0406917.5

(43) Application published: **10.05.2008**

(45) Date of publication: **20.06.2010 Bull. 17**

(85) Commencement of national phase: **26.10.2006**

(86) PCT application:
GB 2005/001236 (29.03.2005)

(87) PCT publication:
WO 2005/092838 (06.10.2005)

Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**BRAENDEN Jon Ehrik (NO),
GODAL' Aslak (NO),
NIL'SEN Nil's Olav (NO),
KLAVENESS Jo (NO)**

(73) Proprietor(s):

FOTOK'JuEhR ASA (NO)

(54) ACID ADDITION SALTS OF 5-AMINOLEVULINIC ACID AND ITS DERIVATIVES

(57) Abstract:

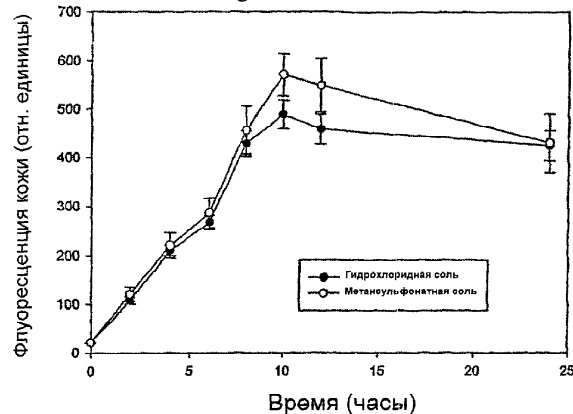
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to acid addition salts of 5-aminolevulinic acid ester (5-ALA ester) with acid in the form of sulphonic acid derivative selected out of C₁-C₄-alkanesulphonic acid, benzenesulphonic acid substituted with C₁₋₄-alkyl, 2-hydroxy-ethanesulphonic acid and (+)-camphor-10-sulphonic acid, or nitric acid, where 5-ALA ester is a compound of the formula R²₂N-CH₂COCH₂-CH₂CO-OR¹ (R¹ is unramified or ramified C₁₋₆-alkyl group which can be possibly interrupted with one or two -O- groups and possibly substituted with phenyl, which in turn can be substituted with unramified or ramified C₁₋₆-alkyl group; R² is hydrogen atom). Also invention refers to methods of obtainment of the claimed salts, their application, pharmaceutical composition and methods of

photochemotherapeutical treatment and in vitro diagnostics.

EFFECT: application of claimed salts as photosensitising agents in photodynamic therapy or diagnostics.

23 cl, 2 tbl, 10 dwg, 42 ex



Фиг. 1

Настоящее изобретение относится к некоторым солям 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных, их получению и их применению, в частности в качестве фотосенсибилизирующих агентов в фотохимиотерапии или диагностике. Данное изобретение конкретно относится к новым солям 5-АЛК и новым солям сложных эфиров 5-АЛК.

Фотохимиотерапия, или фотодинамическая терапия (ФДТ), как она также известна, представляет собой методику лечения различных нарушений или расстройств кожи или других эпителиальных органов или слизистых оболочек, особенно раковых или предраковых поражений, а также некоторых незлокачественных поражений, например заболеваний кожи, таких как псориаз. Фотохимиотерапия включает нанесение фотосенсибилизирующих (фотохимиотерапевтических) агентов на пораженную область тела с последующим облучением фотоактивирующим светом для активирования фотосенсибилизирующих агентов и превращения их в цитотоксическую форму, посредством чего пораженные клетки убиваются, либо уменьшается их пролиферативный потенциал.

Известен ряд фотосенсибилизирующих агентов, включая в особенности псоралены, порфирины (например Photofrin[®]), хлорины и фталоцианины. Такие лекарства становятся токсичными при облучении светом.

Среди наиболее клинически полезных фотосенсибилизирующих агентов, известных в данной области, находятся 5-аминолевулиновая кислота и ее производные, например эфиры, такие как сложные эфиры 5-АЛК. Они описаны, например, в WO 91/01727, WO 96/28412 и WO 02/10120. К настоящему времени такие соединения были предложены только для клинического применения в форме их гидрохлоридных солей, например таких как АЛК-НСI в Levulan[®] (доступны от Dusa Pharmaceuticals Inc., Wilmington, US), таких как метиловый эфир АЛК-НСI в Metvix[®] (PhotoCure ASA, Oslo, Norway) и гексиловый эфир АЛК-НСI в Hexvix[®] (также PhotoCure ASA).

Несмотря на то, что фотохимиотерапия с АЛК и производными АЛК является клинически полезной при лечении широкого ряда предраковых и раковых заболеваний и других состояний, такие соединения, тем не менее, демонстрируют некоторые ограничения при приготовлении для применения в качестве лекарств, например, в ФДТ. Например, эти соединения (в частности, АЛК и ее гидрохлоридная соль) имеют тенденцию быть нестабильными в фармацевтических препаратах. В некоторых случаях такие соединения также могут быть ассоциированы с проблемами, относящимися к их физико-химическим свойствам, например их кристаллическим свойствам, растворимости или характеристикам гигроскопичности.

Таким образом, существует необходимость в альтернативных фотохимиотерапевтических агентах. В частности, существует необходимость в таких агентах, которые являются улучшенными фармацевтическими препаратами, например фотохимиотерапевтическими агентами, которые имеют улучшенные физико-химические свойства (например которые являются более стабильными, менее гигроскопичными и так далее) по сравнению с агентами, известными в данной области. Также желательным является то, что такие агенты должны показывать эквивалентную или, предпочтительно, улучшенную эффективность (то есть эквивалентный или повышенный фотохимиотерапевтический эффект), по сравнению с известными фотосенсибилизаторами, при применении в ФДТ.

Неожиданно обнаружили, что некоторые соли 5-аминолевулиновой кислоты и ее производных, в частности соли эфиров АЛК, обладают желательными свойствами для применения в фармацевтических препаратах (например препаратах для применения в

фотохимиотерапии), и что многие такие соли имеют улучшенные свойства по отношению к соединениям АЛК, известным и используемым в данной области.

Конкретно обнаружили, что соли присоединения кислоты АЛК и ее производных (например эфиров АЛК) с кислотой, отличной от HCl, которая имеет рКа примерно 5 или менее, и особенно сульфоновыми кислотами, являются особенно подходящими для применения в фармацевтических препаратах, например в препаратах для применения в фотохимиотерапии. Например, теперь обнаружили, что такие соединения обладают улучшенными физико-химическими свойствами, такими как повышенная стабильность (например более низкая гигроскопичность), по сравнению с известными соединениями АЛК. Также обнаружили, что некоторые такие соединения проявляют повышенную эффективность (то есть повышенный фотохимиотерапевтический эффект) по сравнению с соединениями АЛК, которые в настоящее время находятся в клиническом применении, например, по отношению к соответствующим гидрохлоридным солям АЛК и сложным эфирам АЛК.

Таким образом, согласно одному аспекту в данном изобретении предложена соль присоединения кислоты 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) или производного 5-АЛК (например, эфира 5-АЛК) с кислотой, которая имеет рКа примерно 5 или менее, при условии, что данная кислота является отличной от соляной кислоты.

В предпочтительном воплощении данного изобретения предложены соли присоединения кислоты 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) или ее производных (например, соли эфиров 5-АЛК) с кислотой, которая имеет рКа менее чем примерно 3. Особенно предпочтительные примеры таких кислот включают сульфоновую кислоту и производные сульфоновой кислоты.

Предпочтительно соли присоединения кислоты в соответствии с изобретением являются фармацевтически приемлемыми. Таким образом, предпочтительно, чтобы кислоты, из которых получают соли по изобретению, сами были фармацевтически приемлемыми.

В дополнительном аспекте изобретения также предложены такие соединения (то есть соли присоединения кислоты) для применения в качестве фармацевтических средств, например фармацевтических средств для применения в фотохимиотерапии или диагностике.

Термины «5-аминолевулиновая кислота», «АЛК» и «5-АЛК», как они использованы здесь, используются взаимозаменяемо и охватывают 5-амино-4-оксопентановую кислоту. При использовании в отношении АЛК, термин «производные» включает химически модифицированные соединения, например сложные эфиры, такие как сложные эфиры АЛК. Такие соединения типично образуются путем модификации карбоксильной группы 5-АЛК. Подразумевают, что термин «производные» охватывает любое соединение 5-аминолевулиновой кислоты, где 5-аминогруппа может быть замещенной или незамещенной. Другими словами, термин «производные», используемый в отношении 5-АЛК, включает соединения, где химическая модификация имеет место в одной из двух или в обеих карбоксильных группах или 5-аминогруппе АЛК. Производные 5-АЛК обычно являются известными и описаны в предшествующем уровне техники, например в WO 96/28412 и WO 02/10120, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки. Предпочтительными производными 5-АЛК для применения в изобретении являются сложные эфиры АЛК, особенно те сложные эфиры соединений 5-АЛК, в которых 5-аминогруппа является незамещенной.

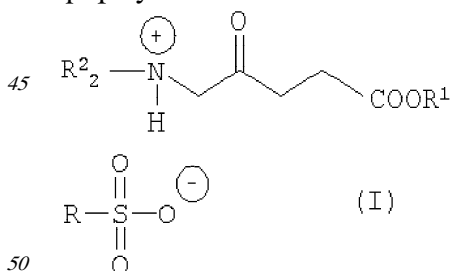
Подразумевают, что термин «сульфоновая кислота», как он использован здесь,

включает любое органическое соединение, содержащее по меньшей мере одну группу $-SO_3H$. Предпочтительно оно может содержать 1, 2 или 3 группы $-SO_3H$, наиболее предпочтительно 1 или 2, например 1. Подразумевают, что термин «производные», когда его используют в отношении сульфоновой кислоты, охватывает
 5 любые такие соединения, содержащие по меньшей мере одну (предпочтительно 1, 2 или 3, наиболее предпочтительно 1 или 2, например 1) группу $-SO_3X$ (где X представляет собой физиологически приемлемый катион, такой как натрий, кальций, калий, магний или меглуминовый катион).

Соли по изобретению типично будут получать из АЛК или из производного АЛК и монопротонной кислоты, например сульфоновой кислоты, такой как метансульфоновая кислота, образуя таким образом соль 1:1. Альтернативно, соли могут быть образованы между АЛК или производным АЛК и ди- или трипротонной кислотой, например сульфоновой кислотой, такой как этан-1,2-дисульфоновая
 15 кислота, серная кислота или фосфорная кислота. В случае, когда используют кислоту, имеющую более чем один кислый протон, образующееся соединение может иметь стехиометрическое отношение, отличное от 1:1, например 2:1 (АЛК:кислота) или 3:1 (АЛК:кислота), или может включать смесь солей, имеющих различные уровни стехиометрии. В случае серной кислоты, например, может образоваться соль 2:1 (АЛК:кислота), тогда как в случае фосфорной кислоты может образоваться соль 3:1 (АЛК:кислота). Полипротонные кислоты также способны к образованию других солей с АЛК или с производным АЛК. Серная кислота, например, может дать соль 1:1 (АЛК:кислота) на основе аниона HSO_4^- , и фосфорная кислота может дать как соль 2:1 (АЛК:кислота), так и соль 1:1 (АЛК:кислота) (или их комбинацию), соответственно на
 20 основе анионов HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$. Кроме того, полипротонные кислоты также могут образовывать другие соли, например соли 1:1, с АЛК или ее производными (например, со сложными эфирами АЛК) в форме солей с другими физиологически приемлемыми основаниями, такими как гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид калия и меглумин.

Соли по изобретению предпочтительно получают из кислоты, имеющей рKa примерно 4 или менее, более предпочтительно примерно 3 или менее. Кислота может быть неорганической или органической. Предпочтительные неорганические кислоты включают бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и, особенно, азотную кислоту. Предпочтительные органические кислоты включают сульфоновую кислоту и производные сульфоновой кислоты. Те соли, которые получают из азотной кислоты, сульфоновой кислоты и производных сульфоновой
 35 кислоты являются особенно предпочтительными.

Более предпочтительно, в настоящем изобретении предложены соединения формулы I:



(где R представляет собой атом водорода или возможно замещенный алкил (например, C_{1-20} алкильную группу) или арильную группу (например, арильную группу с числом атомов углерода вплоть до 20), предпочтительно возможно

замещенную алкильную или арильную группу;

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой атом водорода или возможно замещенную неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу, которая возможно может быть прервана одной или более чем одной группой -O-, -NR³-, -S- или -PR³-; и

R^3 представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу).

Если не указано иного, термин «алкил», как он использован здесь, включает любую длинно- или короткоцепочечную, неразветвленную, разветвленную или циклическую алифатическую, насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу. Возможно, эта группа может быть замещенной (например, моно- или полизамещенной), например, гидроксид, алкоксид, ацилоксид, нитро-, алкоксикарбонил-, амино-, арильной, оксо-, галогено- (например, фторо- или хлоро-) группами, группами -SR³-, NR³₂ или -PR³₂ (в которых R^3 является таким, как определено выше). Ненасыщенные алкильные группы могут быть моно- или полиненасыщенными и включают как алкенильные, так и алкинильные группы.

Предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения формулы I, в которых R представляет собой возможно замещенную (то есть моно- или полизамещенную), нормальную, разветвленную или циклическую (например, моно- или бициклическую, с мостиковой связью или без мостиковой связи) алкильную группу, которая может содержать вплоть до 20 атомов углерода, или возможно замещенную (то есть моно- или полизамещенную) арильную группу, которая предпочтительно содержит вплоть до 20 атомов углерода. Предпочтительные заместители, которые могут присутствовать в группе R, включают C₁₋₆алкил (например, метил), гидроксид, алкоксид, ацилоксид, нитро-, алкоксикарбонил-, амино-, арил-, оксо- и галогено- (например, фторо- или хлоро-).

В общем, соли по изобретению, которые образуются между АЛК или производным АЛК и соединением сульфоновой кислоты, содержат одну группировку сульфоновой кислоты, то есть монопротонной кислоты. Однако, как отмечено выше, соединения, имеющие более одной группировки сульфоновой кислоты (например, 2 или 3 такие группы), рассматриваются в объеме данного изобретения. Следовательно, другие заместители, которые могут присутствовать в группе R, включают одну или более чем одну, предпочтительно одну, группу -SO₂OH, -SO₂OX (где X является таким как определено выше) или -SO₂O⁻. Репрезентативные примеры дисульфоновых кислот, которые могут быть использованы для получения солей по изобретению, включают этан-1,2-дисульфоновую кислоту и нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту.

В случае группы R, предпочтительные алкильные группы могут содержать вплоть до 20, но предпочтительно вплоть до 15, например вплоть до 12 атомов углерода. Однако алкильные группы, содержащие вплоть до 10, например вплоть до 5, более предпочтительно 1, 2 или 3 атома углерода, являются предпочтительными. В частности, предпочтительными являются нормальные алкильные группы, имеющие вплоть до 10 атомов углерода, например метильная, этильная или пропильная группы. Несмотря на то, что эти группы могут быть замещенными или незамещенными, предпочтительно они будут незамещенными.

В случае группы R, предпочтительные арильные группы включают возможно замещенные фенильные или нафтильные группы. Предпочтительно арильная группа является замещенной, например, одним или более чем одним (например, одним, двумя или тремя) заместителями, которые могут включать C₁₋₆алкильные группы

(предпочтительно C_{1-4} алкильную, например, метильную), алкокси (например, метокси), нитро, галогено (например, фторо или хлоро), $-SO_3H$, $-SO_3X$ (где X является таким, как определено выше), $-SO_2O^-$ или трифторметильные группы.

5 Репрезентативные примеры арильных групп включают толуол (например, пара-толуол), бензол, нафталин и нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат).

В случае R^1 и R^2 , предпочтительными алкильными группами являются алкильные группы, содержащие вплоть до 20, например вплоть до 10 атомов углерода. В частности, предпочтительными являются насыщенные углеводороды, имеющие
10 вплоть до 10 атомов углерода, например гексильные, гептильные или октильные группы. Однако альтернативно можно использовать низшие алкилы, такие как метил, этил и пропил. Подходящие алкильные группы могут быть нормальными или разветвленными. Репрезентативные примеры подходящих разветвленных алкильных
15 групп включают 2-метилпентил и 4-метилпентил. В целом, предпочтительными являются нормальные неразветвленные алкильные группы.

Замещенные алкильные группы могут быть моно- или полизамещенными. Таким образом, подходящие группы R^1 и R^2 включают, например незамещенный алкил, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил,
20 гидроксиполиалкиленоксиалкил, оксаалкил, полиоксаалкил и тому подобное.

Предпочтительные замещенные алкильные группы R^1 включают алкильные группы, несущие одну или более чем одну оксогруппу, предпочтительно неразветвленные C_{4-12} алкильные (например, C_{8-10} алкильные) группы, замещенные
25 одной, двумя или тремя (предпочтительно двумя или тремя) оксогруппами. Примеры таких групп включают 3,6-диокса-1-октильную и 3,6,9-триокса-1-децильную группы.

Особенно предпочтительные замещенные алкильные группы R^1 , которые могут присутствовать в соединениях формулы I, включают C_{1-6} алкильную,
30 предпочтительно C_{1-4} алкильную, особенно предпочтительно C_1 или C_4 алкильную (например, метильную), замещенные (предпочтительно замещенные по концу) арильной группой. Предпочтительные арильные группы включают фенил, дифенил и 5-7-членный моноцикл, например, 5- или 6-членный, гетероароматические группы, особенно фенил, и такие группы сами возможно могут быть замещены, например,
35 одной или более чем одной (например, одной или двумя) C_{1-6} алкильными группами (предпочтительно C_{1-4} алкильной, например, метильной), алкокси (например, метокси), нитро, фторо, хлоро или трифторметильной группой. Подходящие гетероароматические группы включают гетероароматические группы, содержащие по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота.
40 Предпочтительной гетероароматической группой является пиридин.

Репрезентативные замещенные алкильные группы R^1 и R^2 включают алкоксиметильную, алкоксиэтильную и алкоксипропильную группы или ацилоксиметильную, ацилоксиэтильную и ацилоксипропильную группы, например
45 пивалоилоксиметил.

Предпочтительные соединения по изобретению включают соединения формулы I, где R^1 и/или R^2 , предпочтительно R^1 , представляют собой незамещенную алкильную группу или арил, замещенный алкильной группой (например, бензильной группой), в
50 которой сама арильная группа также может быть замещенной, как здесь описано. В особенности R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, например C_1 или C_6 алкильную группу, или бензильную группу, каждая из которых возможно может быть замещенной. Предпочтительно C_1 или C_6 алкильная группа и бензильная группа

являются незамещенными. Особенно предпочтительно такие соединения представляют собой соли эфиров АЛК, то есть R^1 является таким, как описано выше, и на N-конце обе группы R^2 представляют собой атомы водорода.

Особенно предпочтительными соединениями по изобретению являются те соединения формулы I, в которых R^1 представляет собой либо незамещенную алкильную группу (например, C_{1-6} алкильную), либо алкильную группу (например, C_{1-2} алкильную), замещенную арильной группой (например, фенильной), и/или каждый R^2 представляет собой атом водорода.

Наиболее предпочтительными соединениями по изобретению являются соли сульфоновой кислоты или соли производных сульфоновой кислоты АЛК, метилового эфира АЛК, 1-метилпентилового эфира АЛК, пара-изопропилбензилового эфира АЛК, пара-метилбензилового эфира АЛК, бензилового эфира АЛК, 2-фенилэтилового эфира АЛК, гексилового эфира АЛК, циклогексилового эфира АЛК, 4-метилпентилового эфира АЛК, 2-(2-этоксиэтокси)этилового эфира АЛК, пара-[трифторметил]бензилового эфира АЛК, пара-[трет-бутил]бензилового эфира АЛК, пара-нитробензилового эфира АЛК, 1-этилбутилового эфира АЛК, 2-метилпентилового эфира АЛК, 4-фенилбутилового эфира АЛК, пара-фторбензилового эфира АЛК, 3,3-диметил-1-бутилового эфира АЛК, 2-фторбензилового эфира АЛК, 2,3,4,5,6-пентафторбензилового эфира АЛК, 4-хлорбензилового эфира АЛК, 2-метоксиэтилового эфира АЛК, 3-нитробензилового эфира АЛК, 3,4-[дихлор]бензилового эфира АЛК, 3,6-диокса-1-октилового эфира АЛК, 3-фторбензилового эфира АЛК, 3,6,9-триокса-1-децилового эфира АЛК, 3-пиридинилметилового эфира АЛК, 4-бифенилметилового эфира АЛК, 4-метоксибензилового эфира АЛК, 2-метилбензилового эфира АЛК, бензил-5-[(1-ацетилоксиэтокси)карбонил]аминолевулината и 3-метилбензилового эфира АЛК.

Другие предпочтительные соединения по изобретению включают соли азотной кислоты, гидробромидные соли, соли фосфорной кислоты и соли серной кислоты вышеупомянутых соединений АЛК. Наиболее предпочтительными являются соли сульфоновой кислоты и соли производных сульфоновой кислоты и соли азотной кислоты таких соединений АЛК, особенно соли сульфоновой кислоты и соли производных сульфоновой кислоты.

Еще более предпочтительными соединениями по изобретению являются соли сульфоновой кислоты или соли производных сульфоновой кислоты АЛК, метилового эфира АЛК, 1-метилпентилового эфира АЛК, пара-изопропилбензилового эфира АЛК, пара-метилбензилового эфира АЛК, бензилового эфира АЛК, гексилового эфира АЛК, 4-метилпентилового эфира АЛК и 2-(2-этоксиэтокси)этилового эфира АЛК.

Соли азотной кислоты, гидробромидные соли, соли фосфорной кислоты и соли серной кислоты АЛК, метилового эфира АЛК, 1-метилпентилового эфира АЛК, пара-изопропилбензилового эфира АЛК, пара-метилбензилового эфира АЛК, бензилового эфира АЛК, гексилового эфира АЛК, 4-метилпентилового эфира АЛК и 2-(2-этоксиэтокси)этилового эфира АЛК также являются предпочтительными соединениями по изобретению.

Особенно предпочтительные соединения по изобретению включают соли присоединения кислоты АЛК или производных АЛК (например, эфиров АЛК) с азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, бромистоводородной кислотой или, более конкретно, с сульфоновой кислотой, выбранной из следующих: нафталин-1,5-дисульфоновая кислота,

этан-1,2-дисульфоновая кислота,
 пара-толуолсульфовая кислота,
 метансульфовая кислота,
 додецилсульфовая кислота,
 5 нафталин-2-сульфовая кислота,
 бензолсульфовая кислота,
 2-гидроксиэтансульфовая кислота,
 этансульфовая кислота и
 10 (+)-камфор-10-сульфовая кислота.

Особенно предпочтительными солями являются соли, полученные из азотной кислоты или сульфоновых кислот, перечисленных выше. Соли, полученные из сульфоновых кислот, перечисленных выше (например, из метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и пара-толуолсульфоновой кислоты), являются особенно
 15 предпочтительными.

Примеры особенно предпочтительных соединений включают:

толуолсульфонат 5-амино-4-оксопентановой кислоты;
 гексил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат;
 20 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат;
 метил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат;
 2-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат;
 4-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат--толуолсульфонат;
 4-метилбензил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат;
 25 4-изопропилбензил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат;
 метансульфонат 5-амино-4-оксопентановой кислоты;
 гексил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 30 метил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 2-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 4-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 4-метилбензил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 4-изопропилбензил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат;
 35 2-(2-этоксипропилокси)этил-5-амино-4-оксопентаноат-бензолсульфонат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-бензолсульфонат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-2-гидроксиэтансульфонат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-(1S)-10-камфорсульфонат;
 40 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-2-нафталинсульфонат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-нитрат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-сульфат;
 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-фосфат;
 гидробромид 5-амино-4-оксопентановой кислоты; и
 45 гидробромид бензил-5-амино-4-оксопентановой кислоты.

Особенно предпочтительные соединения по изобретению включают соли сульфоновой кислоты 5-АЛК, метилового эфира 5-АЛК, гексилового эфира 5-АЛК и бензилового эфира 5-АЛК (например, толуолсульфонат 5-амино-4-оксопентановой
 50 кислоты; гексил-5-амино-4-оксопентаноаттолуолсульфонат; бензил-5-амино-4-оксопентаноаттолуолсульфонат; метил-5-амино-4-оксопентаноаттолуолсульфонат; метансульфонат 5-амино-4-оксопентановой кислоты; гексил-5-амино-4-оксопентаноатметансульфонат; бензил-5-амино-4-оксопентаноатметансульфонат и

метил-5-амино-4-оксопентаноатметансульфонат). Бензил-5-амино-4-оксопентаноатнитрат также является особенно предпочтительным соединением.

Кислоты, имеющие рКа примерно 5 или менее, и которые являются подходящими для применения в образовании соли присоединения кислоты согласно изобретению, могут представлять собой неорганическую кислоту, отличную от HCl, или органическую кислоту. Репрезентативные примеры неорганических кислот включают бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Азотная кислота является особенно предпочтительной. Репрезентативные примеры органических кислот включают нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, 2-гидрокси-этансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту и (+)-камфор-10-сульфоновую кислоту.

Предпочтительно кислотой, имеющей рКа примерно 5 или менее, является органическая кислота. Например, кислота может быть органической кислотой, имеющей рКа от примерно 3 до примерно 5, или органической кислотой, имеющей рКа примерно 4 или менее (например, рКа от примерно 3 до примерно 4).

Предпочтительные органические кислоты могут иметь рКа примерно 3 или менее.

Репрезентативные примеры органических кислот, имеющих рКа примерно 3 или менее, включают нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, цикламовую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, тиоциановую кислоту, метансульфоновую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, гликофосфорную кислоту, 2-гидрокси-этансульфоновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, малеиновую кислоту, этансульфоновую кислоту, (+)-камфор-10-сульфоновую кислоту, глутаминовую кислоту, альгиновую кислоту, памовую кислоту, 2-оксо-глутаровую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, малоновую кислоту, гентизиновую кислоту, салициловую кислоту и винную кислоту.

Репрезентативные примеры органических кислот, имеющих рКа от примерно 3 до примерно 4, включают галактоновую кислоту, лимонную кислоту, D-глюкуроновую кислоту, лактобионовую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, гликолевую кислоту, D-глюкогептоновую кислоту, (-)-L-пироглутаминовую кислоту, DL-миндальную кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, гиппуровую кислоту, D-глюконовую кислоту, DL-молочную кислоту и олеиновую кислоту.

Репрезентативные примеры органических кислот, имеющих рКа от примерно 3 до примерно 5, включают бензойную кислоту, янтарную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, глутаровую кислоту, коричную кислоту, адипиновую кислоту, себациновую кислоту, (+)-камфорную кислоту, уксусную кислоту, камфорную кислоту, никотиновую кислоту, изомаляновую кислоту, пропионовую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, ундециленовую кислоту и каприловую кислоту. Кислоты, раскрытые выше как имеющие рКа от примерно 3 до примерно 4, также могут быть включены в эту группу.

Соединения по изобретению или для применения в изобретении могут быть получены с использованием стандартных способов и методик, хорошо известных в области образования солей.

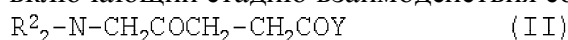
Исходные вещества для получения солей по изобретению включают АЛК и ее производные, например сложные эфиры АЛК, которые могут взаимодействовать с кислотой, такой как сульфоновая кислота, например пара-толуолсульфоновой

кислотой, метансульфоновой кислотой и другими.

Таким образом, в данном изобретении, как это можно видеть, предложен способ получения соединений по изобретению, включающий взаимодействие 5-аминолевулиновой кислоты или ее производного (например, сложного эфира АЛК) с кислотой (например, сульфоновой кислотой или производным сульфоновой кислоты).

Альтернативно, чтобы получить соль сложного эфира АЛК по изобретению, можно использовать одnoreакторное взаимодействие, которое включает взаимодействие 5-аминолевулиновой кислоты или ее этерифицируемого производного с алканолом или его производным, образующим сложный эфир (например, с алканолом), в присутствии кислоты, например сульфоновой кислоты или производного сульфоновой кислоты. Такой способ образует дополнительный аспект изобретения.

Более конкретно, согласно этому аспекту изобретения предложен способ получения соли присоединения кислоты, как описано выше (например, соединения формулы I), включающий стадию взаимодействия соединения формулы II:



(где

Y представляет собой уходящую группу, например гидроксильную группу, атом галогена или алкокси группу, или COY представляет собой группу ангидрида кислоты, и R² является таким, как определено выше) с соединением формулы III:



(где R¹ представляет собой возможно замещенную неразветвленную, разветвленную или циклическую алкильную группу, которая возможно может быть прервана одной или более чем одной группой -O-, -NR³-, -S- или -PR³-; и R³ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу), в присутствии кислоты, как определено выше, например сульфоновой кислоты формулы IV:



(где R является таким, как определено выше).

Такие взаимодействия можно без труда осуществлять в растворителе или смеси растворителей, таких как вода, ацетон, метанол, этанол или тетрагидрофуран и другие, предпочтительно вода, при температурах вплоть до 100°C, предпочтительно при температуре окружающей среды. Условия для взаимодействий будут зависеть от используемых реагентов, и условия можно выбрать так, чтобы получить максимальный выход соли.

Соединения по изобретению также можно получить из соответствующих гидрохлоридных солей, например, используя ионообменные способы, или способ с использованием «серебряной соли», описанный ниже. Эти способы составляют дополнительные аспекты настоящего изобретения.

Ионообменный способ типично включает первую стадию пропускания раствора, содержащего гидрохлоридную соль АПК или производного АЛК, через ионообменную колонку и вторую стадию добавления элюата из колонки в раствор кислоты (например, сульфоновой кислоты). Можно использовать любую ионообменную смолу, способную к обмену Cl⁻ на основной анион (например, гидроксильный ион). Подходящие ионообменники включают сильно основные анионообменные смолы (например, Dowex® 11, Amberlyst® A26 (OH) и тому подобное). В этом способе хлоридные ионы гидрохлоридной соли АПК или производного АЛК обмениваются на основные (например, гидроксидные) ионы при

прохождении через колонку. Это дает свободное основание, которое затем нейтрализуется кислотой (например, сульфоновой кислотой или производным сульфоновой кислоты), одновременно образуя таким образом соответствующую соль присоединения кислоты (например, сульфоновой кислоты) АЛК или производного АЛК.

Таким образом, в другом аспекте данного изобретения предложен способ получения соли присоединения кислоты по изобретению (например, соединения формулы I), включающий:

(1) приведение в контакт раствора, содержащего гидрохлоридную соль АЛК или производного АЛК (например, соединения формулы $\text{Cl}^- \text{R}^2_2\text{N}^+\text{H}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$, где R^1 и R^2 являются такими, как определено выше), с основной анионообменной смолой;

(2) возможно удаление указанной смолы; и

(3) перемешивание образующегося раствора с раствором, содержащим кислоту, как определено выше, предпочтительно сульфоновую кислоту или производное сульфоновой кислоты (например, соединение формулы RSO_3H или PSO_3X , где R и X являются такими, как определено выше).

В способе с использованием серебряной соли гидрохлоридную соль АЛК или производного АЛК подвергают взаимодействию с серебряной солью кислоты (например, сульфоновой кислоты) в растворителе, в котором AgCl является нерастворимым (например, в воде). Примеры подходящих серебряных солей включают менансульфонат серебра, пара-толуолсульфонат серебра, бензолсульфонат серебра, сульфат серебра, фосфат серебра, нитрат серебра и другие. В этом способе серебро можно заменить любым другим катионом, который образует нерастворимое соединение с хлоридными ионами в растворе, в котором гидрохлоридная соль АЛК или производного АЛК и подходящая соль присоединения кислоты (например, соль сульфоновой кислоты) являются по меньшей мере частично (например, по существу) растворимыми. Например, гидрохлоридную соль АЛК или производного АЛК можно подвергнуть взаимодействию с натриевой, калиевой, кальциевой или магниевой солью сульфоновой кислоты в растворителе, в котором $\text{NaCl}/\text{KCl}/\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$ является нерастворимым (например, в неводных органических растворителях).

Таким образом, в дополнительном аспекте данного изобретения предложен способ получения соединения по изобретению (например, соединения формулы I), включающий:

(1) взаимодействие гидрохлоридной соли АЛК или производного АЛК (например, соединения формулы $\text{Cl}^- \text{R}^2_2\text{N}^+\text{H}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^1$, где R^1 и R^2 являются такими, как определено выше) с серебряной солью кислоты, как определено выше, предпочтительно сульфоновой кислоты (например, соединением формулы RSO_3Ag , где R является таким, как определено выше) в растворителе, в котором AgCl является по существу нерастворимым; и

(2) возможно отделение AgCl от образующейся соли (например, соли сульфоновой кислоты).

Способы, описанные выше, главным образом проиллюстрированы в отношении получения солей присоединения кислоты 5-АЛК и производных 5-АЛК с сульфоновыми кислотами и производными сульфоновых кислот. Однако, как было бы очевидно для специалистов в данной области, аналогичными способами могут быть получены другие соли присоединения кислоты по изобретению, в которых сульфоновую кислоту или ее производное просто заменяют необходимой кислотой.

Соединения, используемые в качестве исходных веществ, известны из литературы и во многих случаях имеются в продаже, или могут быть получены с использованием способов, которые сами по себе известны. АЛК, например, имеется в продаже у Sigma. Способы получения производных АЛК, например сложных эфиров АЛК, описаны, например, в WO 96/28412 и WO 02/10120, содержание которых включено в данное описание изобретения посредством ссылки.

Некоторые примеры гидрохлоридных солей, хорошо известные в предшествующем уровне техники и подходящие для применения в качестве исходных веществ для синтеза солей присоединения кислоты (например, солей сульфоновой кислоты) по настоящему изобретению, включают: АЛК-НС1, метиловый эфир АЛК-НС1, гексиловый эфир АЛК-НС1 и другие.

Как упомянуто выше, соединения по изобретению и для применения согласно изобретению имеют ценные фармакологические свойства, а именно как индукторы внутриклеточных порфиринов с фотосенсибилизирующими свойствами, которые делают их полезными в качестве фотохимиотерапевтических агентов. Однако соединения по изобретению имеют много преимуществ перед известными солями АЛК и сложных эфиров АЛК, например гидрохлоридными солями. Во-первых, соединения по изобретению в целом являются более стабильными и менее гигроскопичными; это дает преимущество для длительного хранения фармацевтических препаратов без какого-либо значительного разложения активного вещества, которое могло бы привести к потере эффективности. Во-вторых, неожиданно обнаружили, что некоторые соли присоединения кислоты по изобретению, в частности соли присоединения азотной кислоты и соли присоединения сульфоновой кислоты, имеют улучшенные фотосенсибилизирующие свойства; уровни флуоресценции после введения солей азотной кислоты или сульфоновой кислоты выше, чем с соответствующими гидрохлоридными солями.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения соответственно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соль присоединения кислоты по изобретению вместе с по меньшей мере одним фармацевтическим носителем или эксципиентом.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, как описано выше, для применения в качестве лекарства, например, в фотохимиотерапии или в диагностике.

В еще одном аспекте также предложено применение соли присоединения кислоты по изобретению для получения терапевтического агента для применения в фотохимиотерапии и, особенно, для лечения расстройств или нарушений наружных или внутренних поверхностей тела, которые являются чувствительными к фотохимиотерапии.

Нарушения и расстройства, которые можно лечить согласно настоящему изобретению, включают любые злокачественные, предзлокачественные и незлокачественные нарушения или расстройства, чувствительные к фотохимиотерапии, например, базально-клеточную карциному (БКК), опухоли или другие ростовые процессы, кожные расстройства, такие как псориаз или старческие кератозы и акне, ссадины кожи и другие заболевания или инфекции, например бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, например инфекции вируса герпеса. Данное изобретение особенно подходит для лечения заболеваний, расстройств или нарушений, где образуются изолированные поражения, на которые можно непосредственно нанести композиции (термин «поражения» здесь применяется

в широком смысле, включая опухоли и тому подобное).

Внутренние и наружные поверхности тела, которые можно лечить согласно изобретению, включают кожу и все другие эпителиальные и серозные поверхности, включая, например, слизистые, выстилки органов, например, дыхательных путей, 5 желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей, и железы с протоками, которые опорожняются на такие поверхности (например, печень, волосяные фолликулы с сальными железами, молочные железы, слюнные железы и семенные пузырьки). Помимо кожи такие поверхности включают, например, выстилку влагалища, 10 эндометрий и уротелий. Такие поверхности также могут включать полости, образующиеся в теле после удаления больной или злокачественной ткани, например полости в мозге после удаления опухолей, таких как глиомы.

Иллюстрируемые поверхности, таким образом, включают: (1) кожу и конъюнктиву; (2) выстилку полости рта, глотки, пищевода, желудка, кишечника и аппендикса кишечника, прямой кишки и анального канала; (3) выстилку носовых 15 ходов, придаточных пазух носа, носоглотки, трахеи, бронхов и бронхиол; (4) выстилку мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала; (5) выстилку влагалища, шейки матки и матки; (6) пристеночную и легочную плевру; (7) 20 выстилку брюшинной и тазовой полостей и поверхность органов, находящихся в этих полостях; (8) твердую мозговую оболочку и оболочки мозга; (9) любые опухоли в твердых тканях, которые можно сделать доступными для фотоактивирующего света, например, либо непосредственно во время операции, либо посредством оптического волокна, вставляемого через иглу.

Композиции по изобретению могут быть изготовлены в виде препаратов любым традиционным способом с одним или более чем одним физиологически приемлемым носителем или эксципиентом, согласно методикам, хорошо известным в данной области. Когда целесообразно, соединения или композиции по изобретению 30 стерилизуют, например, путем γ -излучения, автоклавирования или стерилизации нагреванием, перед или после добавления носителя или эксципиента, когда они присутствуют, для получения стерильных препаратов.

Композиции можно вводить местно, перорально или системно. Композиции для местного введения являются предпочтительными и включают гели, кремы, мази, 35 спреи, лосьоны, бальзамы, палочки, мыла, порошки, пессарии, аэрозоли, капли, растворы и любые другие традиционные в данной области фармацевтические формы.

Мази, гели и кремы, например, можно приготовить в виде препаратов с водной или масляной основой, с добавлением подходящего загустителя и/или гелеобразующего агента. Лосьоны можно приготовить в виде препарата с водной или масляной 40 основой, и они в целом также будут содержать один или более чем один эмульгирующий, диспергирующий, суспендирующий агенты, загуститель или краситель. Порошки можно образовать с помощью любой подходящей порошковой основы. Капли и растворы можно приготовить в виде препарата с водной или 45 неводной основой, также содержащим один или более чем один диспергирующий, солюбилизующий или суспендирующий агент. Аэрозольные спреи удобно доставлять из упаковки под давлением с использованием подходящего пропеллента.

В качестве альтернативы, можно предложить композиции в форме, 50 приспособленной для перорального или парентерального введения, например, путем внутрикожной, подкожной, внутривенной или внутривенной инъекции. Альтернативные фармацевтические формы, таким образом, включают простые или покрытые таблетки, капсулы, суспензии и растворы, содержащие активный компонент

возможно вместе с одним или более чем одним инертным традиционным носителем и/или разбавителем, например, с кукурузным крахмалом, лактозой, сахарозой, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, водой/этанолом, водой/глицерином, 5 водой/сорбитом, водой/полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, стеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или с жирными веществами, такими как твердый жир, или с их подходящими смесями.

Композиции могут дополнительно включать смазывающие агенты, увлажняющие 10 агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, консерванты, подсластители, корригенты, усилители адсорбции, например, агенты, способствующие проникновению через поверхность, как было упомянуто выше, и тому подобное. Композиции по изобретению можно приготовить в виде препарата так, чтобы 15 обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту путем использования методик, хорошо известных в данной области. Также можно использовать солюбилизирующие агенты и/или стабилизаторы, например циклодекстрины (ЦД) α , β , γ и циклодекстрин НР- β . Композиции могут быть в любой подходящей лекарственной форме, например, в виде 20 эмульсии или в липосомах, ниосомах, микросферах, наночастицах или тому подобном. Соединение по изобретению затем можно абсорбировать в эти формы, включить в них или связать с ними.

Концентрация соединений по изобретению в композициях зависит от природы 25 соединения, композиции, способа введения, состояния, которое нужно лечить, и пациента и может варьировать или регулироваться по выбору. В целом, однако, подходящими являются интервалы концентраций от 0,01 до 50%, например от 0,05 до 20%, например 1-10% (мас./мас.). Обнаружили, что подходящими для 30 терапевтических применений являются интервалы концентраций от 0,1 до 50%, например от 0,2 до 30% (мас./мас.). Более низкие дозы можно использовать, когда соединения являются высоко липофильными, например, в интервале концентраций от 0,01 до 10%, например от 0,02 до 1% (мас./мас.).

Местного введения в недоступные места можно достигнуть посредством методов, 35 известных в данной области, например, путем использования катетеров или других подходящих систем доставки лекарства.

После введения в поверхность область, которую лечат, облучают светом, чтобы 40 достигнуть фотохимиотерапевтического эффекта. Продолжительность времени после введения, при котором имеет место облучение светом, будет зависеть от природы композиции, состояния, которое нужно лечить, и от формы введения. Она, в целом, может иметь порядок от 0,5 до 48 часов, например от 1 до 10 часов.

Облучение в целом будут применять с уровнем дозы от 40 до 200 Дж/см², например 45 при 100 Дж/см².

Длину волны света, используемого для облучения, можно выбрать для достижения 45 эффективного фотохимиотерапевтического эффекта. Обнаружили, что эффективным является облучение белым светом, в частности светом, имеющим длину волны в интервале 300-800 нм, например в интервале 500-700 нм. Особенно важным может быть включение длин волн 630 и 690 нм.

50 Согласно другому аспекту изобретения таким образом, предложен способ фотохимиотерапевтического лечения расстройств или нарушений наружных или внутренних поверхностей тела, включающий введение в пораженные поверхности соли присоединения кислоты или композиции, определенной выше, и облучение

указанных поверхностей светом (например, белым светом), предпочтительно светом в области длин волн 300-800 нм (например, синим светом в области длин волн 380-440 нм). В качестве альтернативы можно использовать свет в области длин волн 500-700 нм.

5 Способы облучения различных участков тела, например, посредством ламп или лазеров, являются хорошо известными в данной области (смотри, например, Van den Bergh, Chemistry in Britain, May 1986, p.430-439). Для недоступных областей этого можно без труда добиться, используя оптические волокна.

10 Соединения по изобретению можно изготавливать в виде препарата и/или вводить с другими фотосенсибилизирующими агентами, например Photofrin®, или с другими активными компонентами, которые могут усиливать фотохимиотерапевтический эффект. Например, с пользой могут быть включены хелатирующие агенты для того, чтобы усилить накопление сильнодействующего фотосенсибилизатора

15 протопорфирина IX (Пп); хелатирование железа хелатирующими агентами предотвращает его включение в Пр с образованием гема посредством действия фермента феррохелатазы, приводя, таким образом, к накоплению Пп. Этим способом усиливается фотосенсибилизирующий эффект.

20 В этом отношении особенно подходящими для применения являются хелатирующие агенты на основе аминополикарбонновых кислот, включая любые хелаторы, описанные в литературе, для детоксификации металлов или для хелатирования ионов парамагнитных металлов в контрастирующих агентах для ЯМР-томографии. Особенно следует упомянуть EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), CDТА (циклогександиаминтетрауксусная кислота), DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота) и DOTA, и их хорошо известные производные/аналоги. EDTA является предпочтительной. Для достижения эффекта хелатирования железа также можно использовать десферриоксамин и другие сидерофоры, например, в сочетании с

25 хелатирующими агентами на основе аминополикарбонновых кислот, такими как EDTA. Хелатирующий агент можно удобно использовать в концентрации от 0,05 до 20%, например от 0,1 до 10% (мас./мас.).

Как описано в WO 95/07077, также было обнаружено, что агенты, способствующие проникновению через поверхность, и особенно диалкилсульфоксиды, такие как

35 диметилсульфоксид (ДМСО), могут иметь полезный эффект в усилении фотохимиотерапевтического эффекта. Агенты, способствующие проникновению через поверхность, для применения в изобретении могут представлять собой любые агенты, способствующие проникновению через кожу, описанные в фармацевтической

40 литературе, например, хелатирующие агенты (например, EDTA), поверхностно-активные вещества (например, додецилсульфат натрия), вещества, не являющиеся поверхностно-активными, соли желчных кислот (например, дезоксихолат натрия) и жирные кислоты (например, олеиновая кислота). Примеры подходящих агентов, способствующих проникновению через поверхность, включают НРЕ-101

45 (поставляемый Hisamitsu), ДМСО и другие диалкилсульфоксиды, в частности н-децилметилсульфоксид (NDMS), диметилсульфацетамид, диметилформаид (DMFA), диметилацетамид, гликоли, различные производные пирролидона (Woodford et al., J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicology, 1986, 5: 167-177) и Azone® (Stoughton et al., Drug Dpv. Ind. Pharm. 1983, 9: 725-744) или их смеси.

50 Однако ДМСО является предпочтительным ввиду его антигистаминных и противовоспалительных активностей и его стимулирующего действия на активность ферментов АЛК-синтазы и АЛК-дегидрогеназы (ферменты, которые, соответственно,

образуют и конденсируют АЛК до порфобилиногена), усиливая таким образом образование активной формы, Пп.

Агент, способствующий проникновению через поверхность, может быть легко получен в интервале концентраций от 0,2 до 50% (мас./мас.), например около 10% (мас./мас.).

Композиции по изобретению могут быть дополнительно изготовлены в виде препаратов и/или введены с другими агентами для улучшения эффективности ФДТ. Кроме того, при лечении опухолей в ФДТ можно использовать, например, ингибиторы ангиогенеза (антиангиогенные лекарства), которые, как обнаружили, являются полезными для лечения опухолей (O'Reilly et al., Nature Medicine, 2, p.689-692, 1996; Yamamoto et al., Anticancer Research, 14, p.1-4, 1994; и Brooks et al., J. Clin. Invest, 96, p.1815-1822, 1995), вместе с композициями по изобретению для дополнительного повреждения сосудистой системы опухоли. Ингибиторы ангиогенеза, которые могут быть использованы, включают TNP-470 (AGM-1470, синтетический аналог продукта секреции грибов под названием фумагиллин; Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan), ангиостатин (Surgical Research Lab. at Children's Hospital Medical Center of Harvard Medical School) и антагонисты интегрин $\alpha_v\beta_3$ (например, моноклональное антитело к интегрину $\alpha_v\beta_3$, the Scripps Research Institute, LaJolla, CA).

В качестве альтернативы или дополнительно могут быть использованы иммунотерапевтические агенты (например, антитела или эффекторы, такие как фактор активации макрофагов) или химиотерапевтические агенты для улучшения ФДТ согласно изобретению. Введение этих дополнительных агентов следует проводить исходя из пути введения, концентрации и препарата согласно известным способам для применения этих агентов. Эти дополнительные агенты могут быть введены перед, после или во время ФДТ, в зависимости от их функции. Например, ингибиторы ангиогенеза можно добавлять через 5-10 суток после ФДТ для предотвращения повторного роста опухоли.

Другие противораковые агенты могут быть подобным образом использованы в комбинации с композицией по изобретению, или как часть препарата, или как отдельное средство лечения, которое нужно вводить одновременно, отдельно или последовательно.

Также было обнаружено, что глюкоза способствует ФДТ при местном или системном применении. Когда подразумевают местное введение, препарат, например крем, удобным образом может содержать от 0,01% до 10% глюкозы (мас./мас.).

В соответствии с состоянием, которое лечат, и природой композиции, соединения для применения в изобретении можно вводить совместно с такими другими возможными агентами, например, в одной композиции, или их можно вводить последовательно или отдельно. В самом деле, во многих случаях особенно полезный фотохимиотерапевтический эффект можно получить путем предварительной обработки агентом, способствующим проникновению через поверхность, на отдельной стадии перед введением соединений по изобретению. Кроме того, в некоторых ситуациях может быть полезной предварительная обработка агентом, способствующим проникновению через поверхность, с последующим введением фотохимиотерапевтического агента в сочетании с агентом, способствующим проникновению через поверхность. Когда при предварительной обработке используют агент, способствующий проникновению через поверхность, его можно использовать в высокой концентрации, например вплоть до 100% (мас./мас.). Если используют такую стадию предварительной обработки, фотохимиотерапевтический

агент впоследствии может быть введен в интервале вплоть до нескольких часов после предварительной обработки, например в интервале 5-60 минут после предварительной обработки.

5 Таким образом, согласно другому аспекту изобретения предложен продукт, содержащий соль присоединения кислоты по изобретению вместе с по меньшей мере одним агентом, способствующим проникновению через поверхность, и возможно с одним или более чем одним хелатирующим агентом в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении 10 расстройств или нарушений наружных или внутренних поверхностей тела, которые являются чувствительными к фотохимиотерапии.

При альтернативном рассмотрении, согласно данному аспекту изобретения также предложен набор для применения в фотохимиотерапии расстройств или нарушений 15 наружных или внутренних поверхностей тела, содержащий:

1) первый контейнер, содержащий соль присоединения кислоты по изобретению, 2) второй контейнер, содержащий по меньшей мере один агент, способствующий проникновению через поверхность; и возможно

3) один или более чем один хелатирующий агент, содержащийся либо в указанном 20 первом контейнере, либо в третьем контейнере.

Следует понимать, что способ терапии с использованием соединений, как описано выше, неизбежно включает предоставление внутриклеточных порфиринов, которые флуоресцируют в месте расстройства или нарушения, которое нужно лечить. В то 25 время как интенсивность этой флуоресценции можно использовать для элиминации аномальных клеток, локализация флуоресценции может быть использована для визуализации размера, степени и местоположения нарушения или расстройства. Флуоресценцию можно вызвать возбуждением синим светом (например, светом в области длин волн 350-440 нм) и измерить в области длин волн 550-750 нм.

30 Нарушение или расстройство, идентифицированное или подтвержденное таким образом в месте исследования, затем можно лечить посредством альтернативных терапевтических методик, например хирургического или химического лечения, или способом терапии по изобретению путем непрерывного увеличения флуоресценции, или посредством дополнительного введения соединений по изобретению в 35 соответствующее место. Следует понимать, что диагностические методики могут требовать более низких уровней флуоресценции для визуализации, чем те, которые используют при терапевтическом лечении. Таким образом, подходящими обычно являются интервалы концентраций от 0,2 до 30%, например 1-5% (мас./мас.). Места, 40 способы и пути введения были рассмотрены ранее в отношении терапевтических применений, и они также могут быть использованы для диагностических применений, описанных здесь.

Соединения по изобретению также могут быть использованы для методик диагностики *in vitro*, например для оценки клеток, содержащихся в жидкостях тела.

45 Более высокая флуоресценция, связанная с аномальной тканью, может просто свидетельствовать о нарушении или расстройстве. Этот способ является высокочувствительным и может быть использован для раннего обнаружения нарушений или расстройств, например карциномы мочевого пузыря или легких, путем исследования эпителиальных клеток в пробах мочи и мокроты соответственно.

50 Другие пригодные жидкости тела, которые можно использовать для диагностики, помимо мочи и мокроты, включают кровь, сперму, слезу, спинномозговую жидкость и другие. Также можно оценивать образцы или препараты тканей, например ткань

биопсии или пробы костного мозга. Настоящее изобретение, таким образом, распространяется на применение соединений по изобретению для диагностики согласно вышеупомянутым способам фотохимиотерапии и на продукты и наборы для проведения указанной диагностики.

5 Другой аспект изобретения относится к способу *in vitro* диагностики нарушений или расстройств путем анализа образца жидкости тела или ткани пациента, включающий по меньшей мере следующие стадии:

- 1) смешивание указанной жидкости тела или ткани с солью присоединения кислоты
- 10 по изобретению,
- 2) облучение указанной смеси светом,
- 3) определение уровня флуоресценции и
- 4) сравнение уровня флуоресценции с контрольными уровнями.

15 Далее данное изобретение будет описано более подробно в следующих неограничивающих примерах со ссылкой на графические материалы, в которых:

фиг.1 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих различные соли 5-амино-4-оксопентановой кислоты, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

20 фиг.2 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих гидрохлоридные, тозилатные и мезилатные соли бензил-5-амино-4-оксопентаноата, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

фиг.3 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих гидрохлоридные и метансульфонатные соли метил-5-амино-4-оксопентаноата, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

25 фиг.4 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих гидрохлоридные, метансульфонатные и толуолсульфонатные соли гексил-5-амино-4-оксопентаноата, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

30 фиг.5 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих гидрохлоридные и гидробромидные соли 5-амино-4-оксопентановой кислоты, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

35 фиг.6 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих гидрохлоридные, гидробромидные и нитратные соли бензил-5-амино-4-оксопентановой кислоты, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

40 фиг.7 показывает флуоресценцию кожи после местного нанесения препаратов в виде крема, содержащих гидрохлоридные, сульфатные и фосфатные соли бензил-5-амино-4-оксопентановой кислоты, планки погрешностей показывают стандартное отклонение;

фиг.8 показывает гигроскопичность гидрохлоридной, метансульфонатной и толуолсульфонатной солей метил-5-амино-4-оксопентановой кислоты;

45 фиг.9 показывает гигроскопичность гидрохлоридной и толуолсульфонатной солей 5-амино-4-оксопентановой кислоты; и

фиг.10 показывает гигроскопичность гидрохлоридной, метансульфонатной и толуолсульфонатной солей гексил-5-амино-4-оксопентановой кислоты.

50 Пример 1 - Получение гексил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфоната

Гидрокарбонат натрия (0,42 г; 5,0 ммоль) добавляли к раствору гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида (0,5 г; 2,0 ммоль) в воде (10 мл) и дихлорметане (5 мл). Смесь тщательно встряхивали и оставляли для разделения. Органический слой

отбирали пипеткой и добавляли к пара-толуолсульфоновой кислоте (0,38 г; 2,0 ммоль). Водную часть экстрагировали дихлорметаном (1×1 мл). Объединенные органические растворы упаривали с получением желтого масла, которое затвердевало после хранения в морозильной установке в течение ночи. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке 170×25 мм с силикагелем 60, элюировали ацетонитрилом (150 мл), 5%-ным метанолом в ацетонитриле (500 мл) и 10%-ным метанолом в ацетонитриле (250 мл), собирая 15 фракций по 50 мл. Фракции, содержащие продукт, упаривали с получением 0,31 г (40%) остатка.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.87 (3H, t, J=7 Гц), 1.26 (6H, br s), 1.56 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=7 Гц), 2.79 (2H, t, J=6 Гц), 4.0 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.48 (2H, d, J=8 Гц), 8.04 (3H, br s).

Пример 2 - Получение гексил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфоната (ионообменный способ)

Раствор гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида (1,0 г; 4,0 ммоль) в воде (5 мл) и 96%-ном этаноле (5 мл) пропускали через колонку Amberlyst A-26 (ОН) (2,1 г; 8,8 мэкв.) в раствор метансульфоновой кислоты (0,38 г; 4,0 ммоль) в воде (3 мл). Смолу в колонке промывали 50%-ным водн. этанолом (10 мл) и объединенные элюенты упаривали до сухого состояния. После сушки в течение ночи остаток очищали флэш-хроматографией на колонке 170×25 мм с силикагелем 60, элюировали ацетонитрилом (200 мл), 5%-ным метанолом в ацетонитриле (500 мл), 7,5%-ным метанолом в ацетонитриле (500 мл) и 10%-ным метанолом в ацетонитриле (750 мл), собирая 27 фракций по 50 мл. Упаривание фракций, содержащих продукт, дало 0,77 г (62%) остатка, Т.пл. 132-134°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.87 (3H, t, J=6 Гц), 1.27 (6H, br s), 1.56 (2H, m, J=6 Гц), 2.35 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=6 Гц), 2.80 (2H, t, J=6 Гц), 4,00 (4H, m), 8.08 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 13.8, 21.8, 24.9, 27.0, 30.8, 34.1, 39.5, 46.6, 64.0, 171.8, 202.4.

Пример 3 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоновой кислоты, используя ионообменный способ, Т.пл. 110-115°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.36 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6 Гц), 2.84 (2H, t, J=6 Гц), 3.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.37 (5H, m), 8.10 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.1, 39.5, 46.6, 65.5, 127.6, 127.8, 128.2, 135.9, 171.7, 202.4.

Пример 4 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и пара-толуолсульфоновой кислоты, используя ионообменный способ, Т.пл. 120-125°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6 Гц), 2.83 (2H, t, J=6 Гц), 3.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.37 (5H, s), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.08 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 27.0, 34.1, 46.6, 65.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 135.9, 137.6, 145.2, 171.7, 202.4.

Пример 5 - Получение метансульфоната 5-амино-4-оксопентановой кислоты (способ с использованием серебряной соли)

Раствор гидрохлорида 5-амино-4-оксопентановой кислоты (1,0 г; 6,0 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метансульфоната серебра (1,22 г; 6,0 ммоль) в воде (10 мл) в колбе Эрленмейера с притертой пробкой, завернутой в

алюминиевую фольгу. Смесь перемешивали в течение ночи и переносили в центрифужные пробирки. Смесь центрифугировали и декантировали. Остаток промывали водой (2×1 мл). После центрифугирования объединенные водные растворы подвергали сублимационной сушке в течение ночи с получением метансульфоната 5-амино-4-оксопентановой кислоты (1,3 г; выход 96%), Т.пл. 153,5-154,5°С.

¹Н ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.39 (3H, s), 2.50 (2H, t, J=6 Гц), 2.72 (2H, t, J=4 Гц), 3.97 (2H, s), 8.08 (3H, br s).

¹³С ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.2, 34.2, 39.5, 46.6, 173.2, 202.6.

Пример 6 - Толуолсульфонат 5-амино-4-оксопентановой кислоты

Получен из гидрохлорида 5-амино-4-оксопентановой кислоты и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 185-186°С.

¹Н ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.29 (3H, s), 2.49 (2H, t, J=6 Гц), 2.74 (2H, t, J=6 Гц), 3.97 (2H, s), 7.12 (2H, d, J=7 Гц), 7.48 (2H, d, J=8 Гц), 8.03 (3H, br s).

¹³С ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 27.1, 34.2, 46.6, 125.2, 127.8, 138, 145, 173.1, 202.6.

Пример 7 - Метил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из метил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 135-137°С.

¹Н ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.29 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=8 Гц), 2.79 (2H, t, J=6 Гц), 3.59 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=8 Гц), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.07 (3H, br s).

¹³С ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 26.8, 34.1, 46.6, 51.4, 125.3, 127.9, 137.7, 145.1, 172.2, 202.4.

Пример 8 - Метил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из метил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 138-140°С.

¹Н ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.29 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=8 Гц), 2.79 (2H, t, J=6 Гц), 3.59 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=8 Гц), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.07 (3H, br s).

¹³С ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 26.8, 34.1, 46.6, 51.4, 125.3, 127.9, 137.7, 145.1, 172.2, 202.4.

Пример 9 - Гексил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 125°С и 134-136°С (различные кристаллические формы).

¹Н ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.87 (3H, t, J=6 Гц), 1.27 (6H, br s), 1.56 (2H, m, J=6 Гц), 2.35 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=6 Гц), 2.80 (2H, t, J=6 Гц), 4.00 (4H, m), 8.08 (3H, or s).

¹³С ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 13.8, 21.8, 24.9, 27.0, 30.8, 34.1, 39.5, 46.6, 64.0, 171.8, 202.4.

Пример 10 - Гексил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 116-118°С.

¹Н ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.86 (3H, t, J=6 Гц), 1.26 (6H, br s), 1.53 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (2H, t, J=6 Гц), 2.78 (2H, t, J=6 Гц), 4.0 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.06 (3H, br s).

¹³С ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 13.8, 20.7, 21.9, 24.9, 27.0, 28.0, 30.8, 34.1, 46.6, 64.0, 125.3, 127.9, 137.6, 145.2, 171.8, 202.4.

Пример 11 - 2-Метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из 2-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 128-133°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.88 (6H, m), 1.0-1.4 (4H, m), 1.74 (1H, m, J=6 Гц), 2.35 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=6 Гц), 2.81 (2H, t, J=8 Гц), 3.75-3.96 (2H, m), 3.97 (2H, s), 8.12 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 14.0, 16.5, 19.3, 23.6, 27.0, 31.6, 34.1, 34.9, 39.5, 46.6, 68.6, 171.8, 202.4.

Пример 12 - 2-Метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из 2-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 125-127°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.88 (6H, t, J=6 Гц), 1.0-1.4 (4H, m), 1.73 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=6 Гц), 2.80 (2H, t, J=6 Гц), 3.75-4.0 (2H, m), 3.98 (2H, s), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.49 (2H, d, J=8 Гц), 8.03 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 14.0, 16.5, 19.3, 20.7, 23.6, 26.9, 31.6, 34.1, 34.8, 46.6, 68.6, 125.3, 127.8, 137.4, 145.2, 171.8, 202.4.

Пример 13 - 4-Метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из 4-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 75-85°C и 110-115°C (различные кристаллические формы).

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.86 (6H, d, J=6 Гц), 1.20 (2H, m), 1.53 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=6 Гц), 2.80 (2H, t, J=8 Гц), 3.90-4.04 (4H, m), 8.18 (3H, or s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 22.3, 25.9, 27.0, 27.0, 34.1, 34.3, 39.5, 46.6, 64.2, 171.8, 202.4.

Пример 14 - 4-Метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из 4-метил-1-пентил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 96-100°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.86 (6H, t, J=6 Гц), 1.16 (2H, m), 1.53 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=6 Гц), 2.78 (2H, t, J=6 Гц), 3.95-4.05 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8 Гц), 7.51 (2H, d, J=8 Гц), 8.06 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 22.3, 25.9, 27.0, 27.0, 34.1, 34.3, 46.6, 64.2, 125.3, 127.9, 137.6, 145.1, 171.8, 202.4.

Пример 15 - 2-(2-Этоксипрокси)этил-5-амино-4-оксопентаноат бензолсульфонат

Получен из 2-(2-этоксипрокси)этил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и бензолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 52-56°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 1.10 (3H, t, J=7 Гц), 2.57 (2H, t, J=6 Гц), 2.79 (2H, t, J=6 Гц), 3.35-3.65 (8H, m), 3.98 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=5 Гц), 7.25-7.36 (3H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 8.04 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 15.0, 27.0, 34.1, 46.6, 63.4, 65.5, 68.0, 69.0, 69.7, 125.3, 127.4, 128.3, 147.8, 171.8, 202.4.

Пример 16 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 132-135°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.36 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6 Гц), 2.84 (2H, t, J=6 Гц), 3.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.37 (5H, m), 8.10 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.1, 39.5, 46.6, 65.5, 127.6, 127.8, 128.2, 135.9, 171.7, 202.4.

Пример 17 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат 2-гидроксиэтансульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и 2-гидроксиэтансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 76-82°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.63 (2H, t, J=6 Гц), 2.67 (2H, t, J=6 Гц), 2.84 (2H, t, J=6 Гц), 3.65 (2H, t, J=7 Гц), 3.98 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.37 (5H, m), 8.13 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.1, 46.6, 53.5, 57.5, 65.5, 127.6, 127.8, 128.2, 135.9, 171.7, 202.4.

Пример 18 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат-(1S)-10-камфорсульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и (1S)-10-камфорсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, вязкое масло.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 0.75 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.31 (2H, m), 1.75-1.97 (3H, m), 2.24 (1H, dt, J=4 и 18 Гц), 2.40 (1H, d, J=16 Гц), 2.63 (2H, t, J=6 Гц), 2.84 (2H, t, J=6 Гц), 2.90 (1H, d, J=16 Гц), 3.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.36 (5H, s), 8.08 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 19.4, 20.0, 24.0, 26.3, 27.0, 42.0, 42.1, 42.1, 46.5, 46.6, 46.9, 58.1, 65.5, 127.6, 127.8, 128.2, 135.9, 171.7, 202.4, 216.0.

Пример 19 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат бензолсульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и бензолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 100-103°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.62 (2H, t, J=6 Гц), 2.83 (2H, t, J=6 Гц), 3.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.30-7.40, 7.60-7.70 (10H, m), 8.08 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.1, 46.6, 65.5, 122.9, 125.3, 127.5, 127.6, 127.8, 128.2, 128.2, 135.9, 147.8, 171.7, 202.4.

Пример 20 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и пара-толуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 146-148°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6 Гц), 2.83 (2H, t, J=6 Гц), 3.99 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.37 (5H, s), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.08 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 27.0, 34.1, 46.6, 65.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 135.9, 137.6, 145.2, 171.7, 202.4.

Пример 21 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат 2-нафталинсульфонат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и 2-нафталинсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 137-141°C (разл.).

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.62 (2H, t, J=6 Гц), 2.84 (2H, t, J=6 Гц), 4.00 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.36 (5H, s), 7.49 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J=2 и 8 Гц), 7.86-8.00 (4H, m), 8.18 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.1, 46.6, 65.5, 123.7, 123.9, 126.1, 126.3, 127.2, 127.6, 127.8, 128.2, 131.9, 132.6, 134.7, 135.9, 137.6, 145.1, 171.7, 202.4.

Пример 22 - 4-Метилбензил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из 4-метилбензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 120-124°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=6 Гц), 2.83 (3H, m), 3.98 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.22 (4H, m), 8.14 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.6, 23.6, 27.0, 34.1, 39.5, 46.6, 65.4, 127.8, 128.8, 132.8, 137.1, 171.7, 202.4.

Пример 23 - 4-Метилбензил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из 4-метилбензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 115-119°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.29 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6 Гц), 2.82 (3H, m), 3.97 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.19 (6H, m, J=8 Гц), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.18 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 27.0, 34.1, 46.5, 65.4, 125.3, 127.8, 127.9, 128.8, 132.8, 137.1, 137.6, 145.2, 171.7, 202.4.

Пример 24 - 4-Изопропилбензил-5-амино-4-оксопентаноат метансульфонат

Получен из 4-изопропилбензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и метансульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 113-115°C и 125-127°C (различные кристаллические формы).

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 1.20 (6H, d, J=6 Гц), 2.36 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6 Гц), 2.85 (3H, m), 3.99 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.27 (4H, m), 8.15 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 23.7, 27.0, 33.1, 34.1, 39.5, 46.6, 65.4, 126.1, 127.9, 133.2, 148.1, 171.7, 202.4.

Пример 25 - 4-Изопропилбензил-5-амино-4-оксопентаноат толуолсульфонат

Получен из 4-изопропилбензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и паратолуолсульфоната серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 121-123°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 1.20 (6H, d, J=6 Гц), 2.29 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=6 Гц), 2.82 (2H, t, J=6 Гц), 2.88 (1H, m), 3.98 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.12 (2H, d, J=8 Гц), 7.26 (4H, d, J=2 Гц), 7.50 (2H, d, J=8 Гц), 8.10 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 20.7, 2.7, 27.0, 33.1, 34.1, 46.6, 65.4, 125.3, 126.1, 127.8, 133.2, 137.5, 145.5, 148.1, 171.7, 202.4.

Пример 26 - Гидробромид 5-амино-4-оксопентановой кислоты

Перемешиваемую смесь метил-5-фталимидо-4-оксопентаноата (4,0 г, 14,5 ммоль) [Z. Naturforsch. 41B, 1593-94 (1986)] и 48%-ной бромистоводородной кислоты (40 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и хранили в течение ночи в холодильнике. После фильтрации остаток промывали водой и объединенные фильтраты упаривали до сухого состояния на роторном испарителе и титровали диэтиловым эфиром (2×25 мл). Остаток фильтровали и сушили над силикагелем при 30°C и давлении 15 мм рт.ст. (2 кПа) в сушильном распылителе. Неочищенный продукт растворяли в метаноле (10 мл) и 2-пропаноле (30 мл). Добавляли диэтиловый эфир (150 мл) и смесь оставляли стоять 2 часа. Осадок фильтровали и сушили, как описано выше, с получением 2,5 г (81%), Т.пл. 137-140°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.49 (2H, t, J=6 Гц), 2.76 (2H, t, J=6 Гц), 3.99 (2H, s), 8.13 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.1, 34.3, 46.6, 173.1, 202.5.

Пример 27 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидробромид

Перемешиваемую смесь гидробромид 5-амино-4-оксопентановой кислоты (1,60 г, 7,5 ммоль), бензилового спирта (15 мл), и 48%-ной бромистоводородной кислоты (8 капель) нагревали до 80°C (температура бани) в течение 2 суток. Смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли избыток бензилового спирта, используя роторный испаритель при давлении 0,12 мм рт.ст (16 Па). Остаток титровали диэтиловым эфиром (2×50 мл) и этот остаток очищали флэш-хроматографией на колонке 160×55 мм с силикагелем 60, последовательно элюировали ацетонитрилом, 5%-ным метанолом в ацетонитриле и 10%-ным метанолом в ацетонитриле. Фракции,

содержащие продукт, объединяли и упаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (5×15 мл), фильтровали и сушили при 30°C и давлении 15 мм рт.ст. (2 кПа) с получением 0,97 г (43%) желто-коричневого порошка, Т.пл. 62-67°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.63 (2H, t, J=6 Гц), 2.86 (2H, t, J=6 Гц), 4.02 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.37 (5H, s), 8.16 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.2, 39.5, 46.5, 65.5, 127.6, 127.8, 128.2, 135.9, 171.7, 202.3.

Пример 28 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат нитрат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и нитрата серебра, используя способ с серебряной солью, Т.пл. 82-86°C.

¹H ЯМР: (200 МГц; ДМСО-d₆): δ 2.63 (2H, t, J=6 Гц), 2.84 (2H, t, J=6 Гц), 4.00 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.37 (5H, s), 8.10 (3H, br s).

¹³C ЯМР: (50 МГц; ДМСО-d₆): δ 27.0, 34.1, 39.5, 46.6, 65.5, 127.6, 127.8, 128.2, 135.9, 171.7, 202.4.

Пример 29 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат сульфат (2:1)

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида (0,52 г; 2,0 ммоль) и Ag₂SO₄ (0,31 г; 1,0 ммоль) в воде (10 мл), используя способ с серебряной солью. Выход после сушки над силикагелем составил 0,51 г (94%). Т.пл. 106-109°C.

Элементный анализ (выполнен в Pse Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, 96301 Kronach, Germany):

%C рассчитано 53,32% обнаружено 53,37%

%H рассчитано 5,97% обнаружено 5,97%

%S рассчитано 5,93% обнаружено 5,78%

Элементный анализ показывает, что продукт существует в виде сульфата (2:1), то есть (бензил-5-амино-4-оксопентаноат)₂SO₄.

Пример 30 - Бензил-5-амино-4-оксопентаноат фосфат

Получен из бензил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида (0,52 г; 2,0 ммоль) и Ag₂PO₄ (0,28 г; 0,67 ммоль) в воде (10 мл), используя способ с серебряной солью. Выход после сушки над силикагелем составлял 0,36 г. Т.пл. 93-95°C.

Элементный анализ (выполнен в Pse Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, 96301 Kronach, Germany):

PO₄³⁻ HPO₄²⁻

%C рассчитано 56,76% рассчитано 53,33% обнаружено 53,62%

%H рассчитано 6,35% рассчитано 6,15% обнаружено 6,08%

%P рассчитано 4,07% рассчитано 5,73% обнаружено 3,90%

Элементный анализ показывает, что продукт не является ожидаемым фосфатом (3:1); ближайшим соответствием по C и H является моногидрофосфат (бензил-5-амино-4-оксопентаноат)₂HPO₄. Сравнительно низкое значение для P могло быть вызвано незавершенной реакцией, например, все еще могло присутствовать некоторое количество хлорида.

Пример 31 - Препараты

Различные соли 5-амино-4-оксопентановой кислоты или ее сложных эфиров изготовили в виде препаратов в Unguentum Merck для исследований на коже. Все препараты в виде кремов содержали 0,5 ммоль вещества на 10 г крема, чтобы обеспечить одну и ту же молярную концентрацию (предполагая, что 10 г крема соответствует 10 мл, приблизительная молярная концентрация составляет 0,5 ммоль/10 мл или 50 мМ). Изготовление препаратов описано в Таблице 1.

Таблица 1 - Кожные препараты

	Вещество-соль*	Мол. масса	Препарат** (мг/10 г крема)
	5-амино-4-оксопентановая кислота-HCl	168	85
5	5-амино-4-оксопентановая кислота-метансульфонат	211	105
	гексил-5-амино-4-оксопентаноат-HCl	251	125
	гексил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат	294	150
	гексил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат	372	190
	метил-5-амино-4-оксопентаноат-HCl	181	100
10	метил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат	224	125
	метил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат	302	170
	бензил-5-амино-4-оксопентаноат-HCl	258	130
	бензил-5-амино-4-оксопентаноат-метансульфонат	301	150
	бензил-5-амино-4-оксопентаноат-толуолсульфонат (а)	379	190
15	*Все соли получали способом с серебряной солью за исключением вещества, обозначенного (а), которое получали ионообменным способом.		
	**Все препараты содержали 0,5 ммоль соли на 10 г крема		

Пример 32 - Биологическая активность - Соли 5-амино-4-оксопентановой кислоты
 Способ: В данном исследовании использовали самок бестимусных «голых»
 20 мышей Balb/c, имеющих массу примерно 22 г, полученных от Department of Laboratory
 Animals, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway. Каждая группа состояла из трех
 мышей.

Каждая мышь получала 0,05-0,1 г препарата (смотри пример 31), нанесенного
 25 местно на правую сторону тела, равномерно распределенного и покрытого
 повязкой (Opsite Flexigrid; Smith and Nephew Medical Ltd., Hull, England).

Используемое точечное оптико-волоконное измеряющее устройство состояло из
 пучка оптических волокон, соединенных со спектрофлуориметром, который давал
 возбуждающий свет с длиной волны 407 нм. Возбуждающий свет, который способен
 30 проникать на 0,1-0,5 мм в ткань, подводили через половину волокон к коже мышей.
 Спектр образующейся испускающей флуоресценции (550-750) нм собирали и
 проводили через остающиеся волокна в фотоумножитель для количественной оценки.
 Спектр флуоресценции от кожи измеряли через 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после
 введения и наносили на график против времени.

35 Результаты: На фиг.1 можно увидеть, что метансульфонатная соль давала в
 некоторой степени более высокую максимальную флуоресценцию кожи, чем соль HCl.

Пример 33 - Биологическая активность - Соли бензил-5-амино-4-оксопентаноата
 Получение препаратов описано в примере 31. Использовали ту же самую
 40 экспериментальную систему, что и в примере 32, и результаты показаны на фиг.2.

Из фиг.2 видно, что и метансульфонатная, и толуолсульфонатная соли показали
 на 25-30% более высокую максимальную флуоресценцию, чем гидрохлоридная соль. И
 увеличение исходной флуоресценции, и максимальная флуоресценция происходили
 45 быстрее для метансульфонатной и толуолсульфонатной солей, чем для
 гидрохлоридной соли.

Пример 34 - Биологическая активность - Соли метил-5-амино-4-оксопентаноата
 Получение препаратов описано в примере 31. Использовали ту же самую
 экспериментальную систему, что и в примере 32, и результаты показаны на фиг.3.

50 Из фиг.3 видно, что метансульфонатная соль метил-5-аминолевулината давала
 значительное увеличение флуоресценции кожи по сравнению с гидрохлоридной солью.

Пример 35 - Биологическая активность - Соли гексил-5-амино-4-оксопентаноата
 Получение препаратов описано в примере 31. Использовали ту же самую

экспериментальную систему, что и в примере 32, и результаты показаны на фиг.4.

Из фиг.4 видно, что метансульфонатная и толуолсульфонатная соли гексил-5-аминолевулината давали приблизительно такую же флуоресценцию кожи, что и гидрохлоридная соль.

5 Пример 36 - Препараты

Различные соли 5-амино-4-оксопентановой кислоты или ее бензилового эфира изготавливали в виде препаратов в Unguentum Merck для исследований на коже. Все препараты в виде кремов содержали 0,5 ммоль вещества на 10 г крема, чтобы
10 обеспечить одинаковую молярную концентрацию. Поправки делали в случае солей 2:1 таким образом, чтобы молярная концентрация 5-амино-4-оксопентановой кислоты или соответствующего эфира соответствовала 0,5 ммоль/10 г крема. Предполагая, что 10 г крема соответствует 10 мл, приблизительная молярная концентрация составляет 0,5 ммоль/10 мл=50 мМ. Получение препаратов описано в таблице 2.

15 Таблица 2 - Кожные препараты

Вещество-соль	Мол, масса	Препарат (мг/10 г крема)
5-амино-4-оксопентановая кислота-HCl	168	85
5-амино-4-оксопентановая кислота-HBr	213	107
20 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-HCl	258	130
бензил-5-амино-4-оксопентаноат-HBr	302	151
бензил-5-амино-4-оксопентаноат-HNO ₃	284	142
бензил-5-амино-4-оксопентаноат-бензолсульфонат	378	189
бензил-5-амино-4-оксопентаноат-сульфат	269*	135
25 бензил-5-амино-4-оксопентаноат-фосфат	261*	131

*Считая 1/2 моль сульфата или гидрофосфата на моль бензил-5-амино-4-оксопентаноата.

Пример 37 - Биологическая активность - Соли 5-амино-4-оксопентановой кислоты

Получение препаратов описано в примере 36. Использовали ту же самую
30 экспериментальную систему, что и в примере 32, за исключением того, что флуоресценцию кожи измеряли при 636 нм, а не при 550-750 нм. Результаты показаны на фиг.5.

Пример 38 - Биологическая активность - Соли бензил-5-амино-4-оксопентаноата

Получение препаратов описано в примере 36. Использовали ту же самую
35 экспериментальную систему, что и в примере 37. Результаты показаны на фиг.6 и 7.

Из фиг.6 видно, что нитратная соль бензил-5-амино-4-оксопентаноата была более эффективной в индукции флуоресценции кожи, чем гидрохлоридная соль.

Из фиг.7 видно, что сульфатные и фосфатные соли бензил-5-амино-4-
40 оксопентаноата были более слабыми индукторами флуоресценции кожи, чем соответствующая гидрохлоридная соль. Однако максимальная флуоресценция для сульфатной и фосфатной солей имела место раньше, чем для гидрохлоридной соли.

Пример 39 - Гигроскопичность гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната

45 Пробы (2 мг) гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната гексил-5-амино-4-оксопентаноата выдерживали при температуре окружающей среды и при влажности окружающей среды в течение 4 суток. Нет наблюдаемых изменений.

50 Пробы (2 мг) гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната гексил-5-амино-4-оксопентаноата выдерживали при температуре окружающей среды и при 100%-ной влажности. Гидрохлорид переходил в жидкое состояние после стояния в течение ночи. Метансульфонат переходил в жидкое состояние через двое суток, тогда как толуолсульфонат переходил в жидкое состояние через четверо суток.

Пример 40 - Гигроскопичность метил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната

Пробы метил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната взвешивали и выдерживали в 30-мл пластиковых чашках в закрытой камере при относительной влажности 75-84% над раствором насыщенного сульфата аммония при температуре окружающей среды (около 25°C). Затем взвешивали пробы через различные интервалы времени, чтобы следить за поглощением воды. В то же время проверяли также внешний вид проб, чтобы определить начало перехода в жидкое состояние. Результаты показаны на фиг.8.

Из фиг.8 видно, что и гидрохлоридная, и мезилатная соли поглощают воду до значительной степени, как контролировали по массе, и что начало перехода в жидкое состояние имело место через 22 часа (как показано звездочками на данной фигуре). Напротив, тозилатная соль метил-5-амино-4-оксопентаноата не поглощала воду и не изменяла внешний вид за время тестирования.

Пример 41 - Гигроскопичность гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната 5-амино-4-оксопентановой кислоты

Пробы гидрохлорида и толуолсульфоната 5-амино-4-оксопентановой кислоты взвешивали и выдерживали в 30-мл пластиковых чашках в закрытой камере при относительной влажности 75-84% над раствором насыщенного сульфата аммония при температуре окружающей среды (около 25°C). Затем пробы взвешивали через различные интервалы времени для того, чтобы следить за поглощением воды. В то же время проверяли также внешний вид проб, чтобы определить начало перехода в жидкое состояние. Результаты показаны на фиг.9.

Из фиг.9 видно, что гидрохлоридная соль 5-амино-4-оксопентановой кислоты поглощала воду до значительной степени, как контролировали по массе. Начало перехода в жидкое состояние гидрохлоридной соли имело место через 22,5 часа (как показано звездочкой на данной фигуре). Напротив, тозилатная соль не поглощала воду за время тестирования.

Пример 42 - Гигроскопичность гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида, метансульфоната и толуолсульфоната

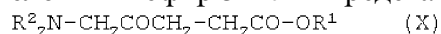
Пробы гексил-5-амино-4-оксопентаноат гидрохлорида и толуолсульфоната взвешивали и выдерживали в 30-мл пластиковых чашках в закрытой камере при относительной влажности 75-84% над раствором насыщенного сульфата аммония при температуре окружающей среды (около 25°C). Затем пробы взвешивали через различные интервалы времени для того, чтобы следить за поглощением воды. В то же время проверяли также внешний вид проб, чтобы определить начало перехода в жидкое состояние. Результаты показаны на фиг.10.

Из фиг.10 видно, что гидрохлоридная соль гексил-5-амино-4-оксопентаноата не поглощала воду до значительной степени, как контролировали по массе, но начало перехода в жидкое состояние имело место только через 5,0 часов (как показано звездочкой на данной фигуре). Мезилатная соль в некоторой степени поглощала воду, но перехода в жидкое состояние не происходило. Тозилатная соль гексил-5-амино-4-оксолевулината не поглощала воду и не изменяла внешний вид за время тестирования.

Формула изобретения

1. Соль присоединения кислоты сложного эфира 5-аминолевулиновой кислоты (сложного эфира 5-АЛК) с кислотой, которая представляет собой производное сульфоновой кислоты, выбранное из C₁-C₄алкансульфоновой кислоты,

бензолсульфоновой кислоты, замещенной C₁₋₄алкилом, 2-гидрокси-этансульфоновой кислоты и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, или азотную кислоту, где указанный сложный эфир 5-АЛК представляет собой соединение формулы X:



5 (где R¹ представляет собой неразветвленную или разветвленную C₁₋₆-алкильную группу, которая возможно может быть прервана одной или двумя группами -O- и которая возможно замещена фенилом, который сам возможно замещен неразветвленной или разветвленной C₁₋₆-алкильной группой; и

10 R² представляет собой атом водорода).

2. Соль присоединения кислоты по п.1, где R¹ в формуле X представляет собой либо незамещенную C₁₋₆-алкильную группу, либо C₁₋₆-алкильную группу (например C₁₋₂алкил), замещенную фенильной группой.

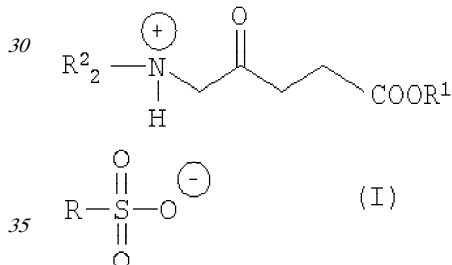
15 3. Соль присоединения кислоты по п.1, где R¹ представляет собой бензильную или замещенную бензильную группу.

4. Соль присоединения кислоты по п.1, где указанное соединение формулы X представляет собой метиловый эфир 5-АЛК, гексиловый эфир 5-АЛК, бензиловый эфир 5-АЛК, 2-метилпентиловый эфир 5-АЛК, 4-метилпентиловый эфир 5-АЛК, 2-(2-этоксиэтокси)этиловый эфир 5-АЛК, 4-метилбензиловый эфир 5-АЛК или 4-изопропилбензиловый эфир 5-АЛК.

5. Соль присоединения кислоты по п.1, где указанное соединение формулы X представляет собой метиловый эфир 5-АЛК, гексиловый эфир 5-АЛК или бензиловый эфир 5-АЛК.

6. Соль присоединения кислоты по п.1, где указанная кислота представляет собой производное сульфоновой кислоты.

7. Соль присоединения кислоты по п.1 формулы I:



(где R представляет собой C₁₋₄-алкильную группу или фенильную группу, замещенную C₁₋₄алкилом; и

40 R¹ и R² являются такими, как определено в п.1).

8. Соль присоединения кислоты по п.7, где R представляет собой фенил, замещенный C₁₋₄алкилом, или метил.

9. Соль присоединения кислоты по п.7, где R¹ в формуле I представляет собой либо незамещенную C₁₋₆-алкильную группу, либо C₁₋₆-алкильную группу (например C₁₋₆алкил), замещенную фенильной группой.

10. Соль присоединения кислоты по п.7, где R¹ представляет собой бензильную или замещенную бензильную группу.

50 11. Соль присоединения кислоты по п.7, которая представляет собой соль, полученную присоединением производного сульфоновой кислоты, метилового эфира 5-АЛК, гексилового эфира 5-АЛК, бензилового эфира 5-АЛК, 2-метилпентилового эфира 5-АЛК, 4-метилпентилового эфира 5-АЛК, 2-(2-этоксиэтокси)этилового эфира 5-АЛК, 4-метилбензилового эфира 5-АЛК или 4-

изопропилбензилового эфира 5-АЛК.

12. Соль присоединения кислоты по п.7, которая представляет собой соль, полученную присоединением производного сульфоновой кислоты, метилового эфира 5-АЛК, гексилового эфира 5-АЛК или бензилового эфира 5-АЛК.

13. Соль присоединения кислоты по п.11, где указанная кислота представляет собой пара-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту или (+)-камфор-10-сульфоновую кислоту.

14. Соль присоединения кислоты по п.1, где указанная кислота представляет собой азотную кислоту.

15. Соль присоединения кислоты по п.1, где указанная кислота является фармацевтически приемлемой.

16. Способ получения соли присоединения кислоты по любому из пп.1-15, включающий взаимодействие сложного эфира 5-аминолевулиновой кислоты с кислотой, как определено в п.1.

17. Способ получения соли присоединения кислоты по любому из пп.1-15, включающий:

(1) приведение в контакт раствора, содержащего соединение формулы $\text{Cl}^- \text{R}^2_2\text{N}^+\text{H}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$, где R^1 и R^2 являются такими, как определено в п.1, с основной анионообменной смолой;

(2) возможно, удаление указанной смолы; и

(3) перемешивание образующегося раствора с раствором, содержащим кислоту, как определено в п.1, предпочтительно производное сульфоновой кислоты.

18. Способ получения соли присоединения кислоты по любому из пп.1-15, включающий:

(1) взаимодействие соединения формулы

$\text{Cl}^- \text{R}^2_2\text{N}^+\text{H}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$, где R^1 и R^2 являются такими, как определено в п.1, с серебряной солью кислоты, как определено в п.1, предпочтительно производного сульфоновой кислоты, в растворителе, в котором AgCl является, по существу, нерастворимым; и

(2) возможно, отделение AgCl от образующейся соли.

19. Фармацевтическая композиция, обладающая фотосенсибилизирующим действием для применения в фотодинамической терапии или диагностике и содержащая соль присоединения кислоты по любому из пп.1-15 вместе с по меньшей мере одним фармацевтическим носителем или эксципиентом.

20. Соль присоединения кислоты по любому из пп.1-15 для применения в качестве лекарства в фотодинамической терапии.

21. Применение соли присоединения кислоты по любому из пп.1-15 для получения лекарства для применения в фотохимиотерапии.

22. Способ фотохимиотерапевтического лечения расстройств или нарушений наружных или внутренних поверхностей тела, которые являются чувствительными к фотохимиотерапии, включающий введение в пораженные поверхности соли присоединения кислоты или композиции по любому из пп.1-15 или 19 и облучение указанных поверхностей светом (например белым светом), предпочтительно светом в области длин волн 300-800 нм (например синим светом в области длин волн 380-440 нм).

23. Способ *in vitro* диагностики нарушений или расстройств, включающий по меньшей мере следующие стадии:

1) смешивание образца ткани или жидкости из организма с солью присоединения кислоты по любому из пп.1-15 или 19,

2) облучение указанной смеси светом,

5 3) определение уровня флуоресценции и

4) сравнение уровня флуоресценции с контрольными уровнями.

10

15

20

25

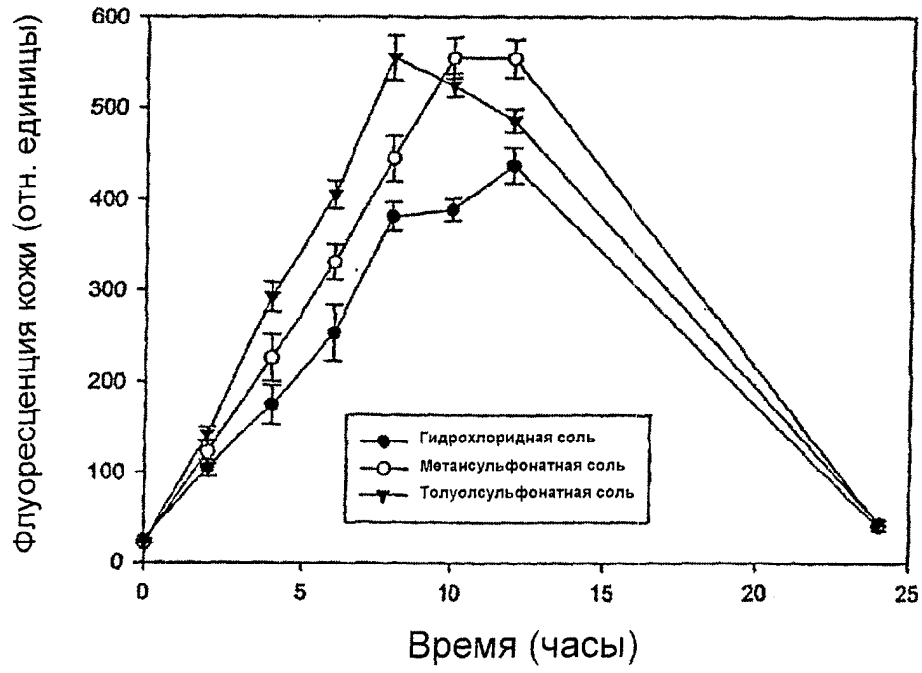
30

35

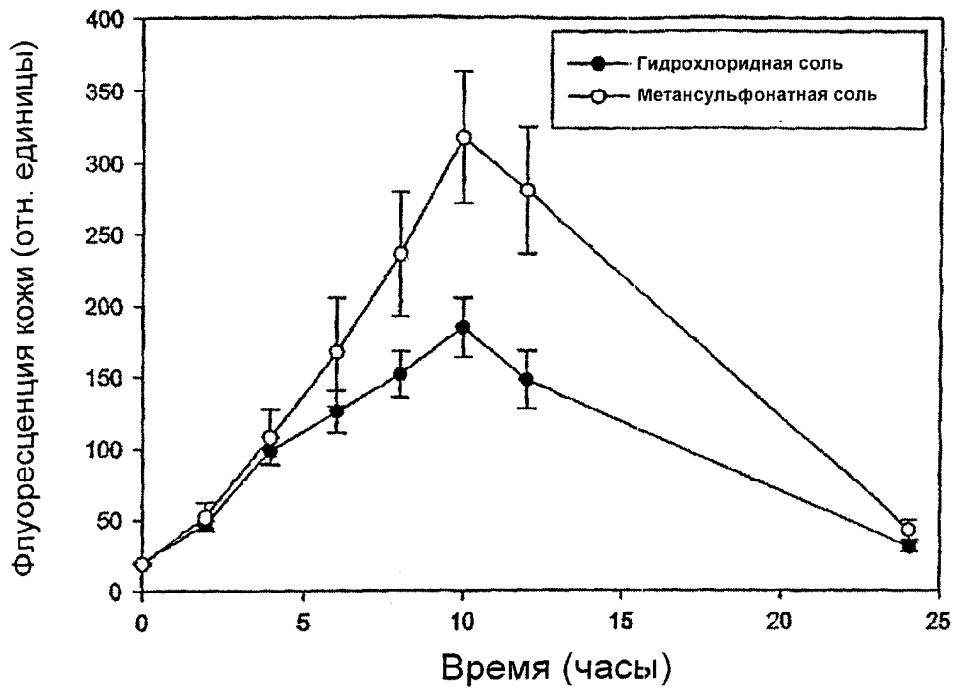
40

45

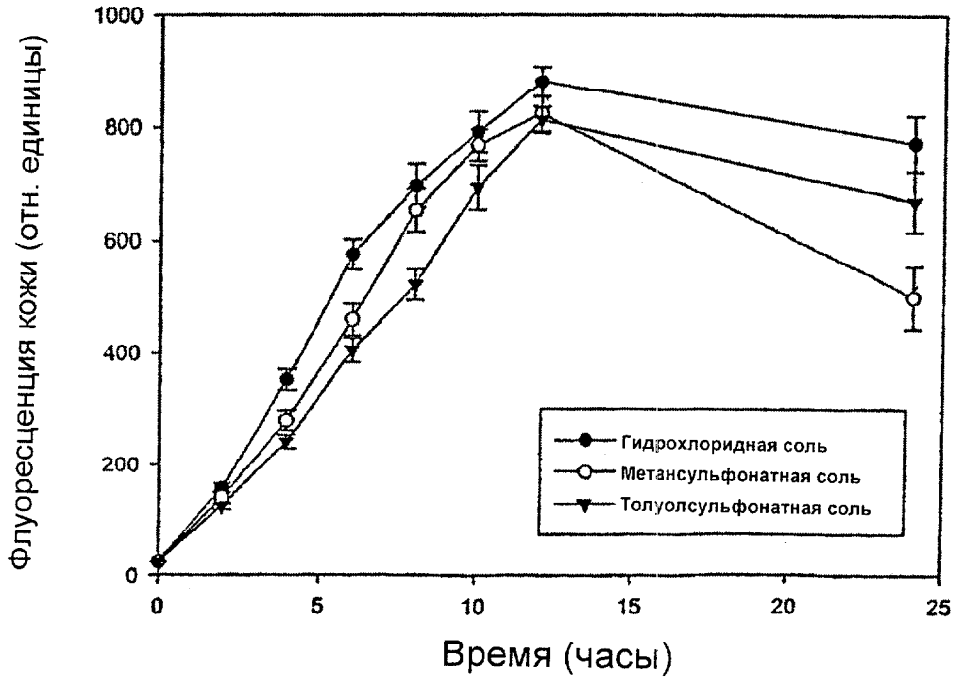
50



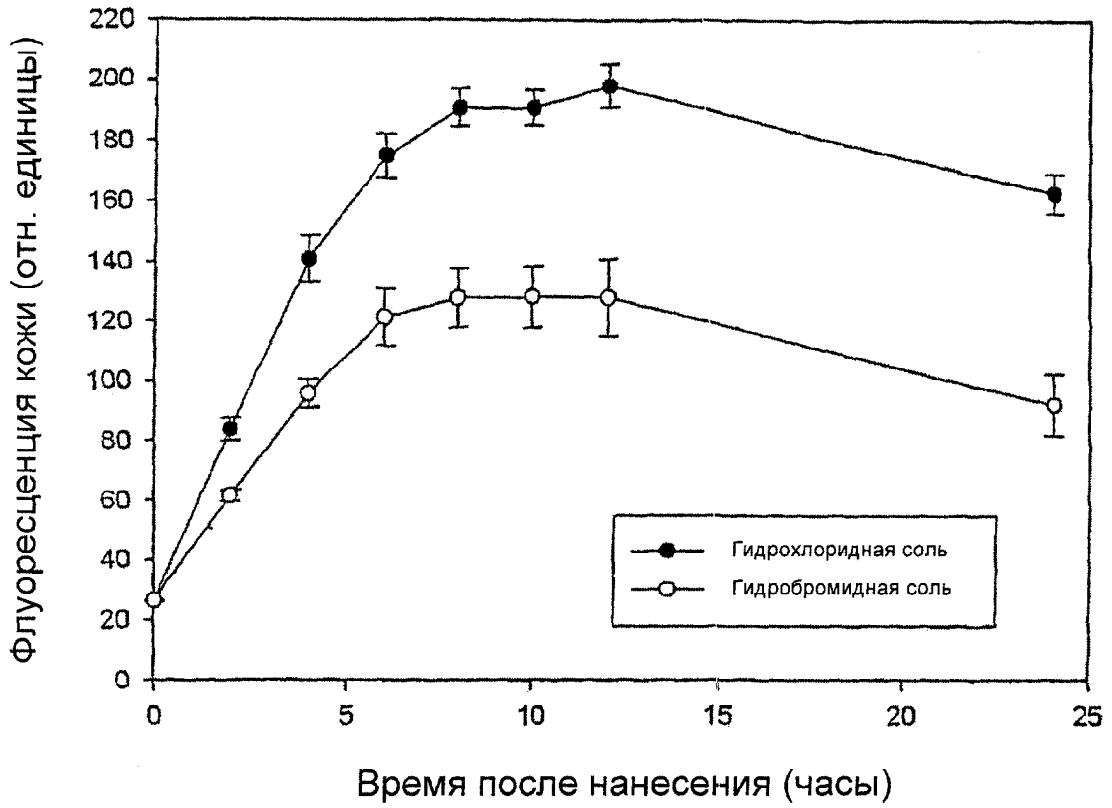
Фиг. 2



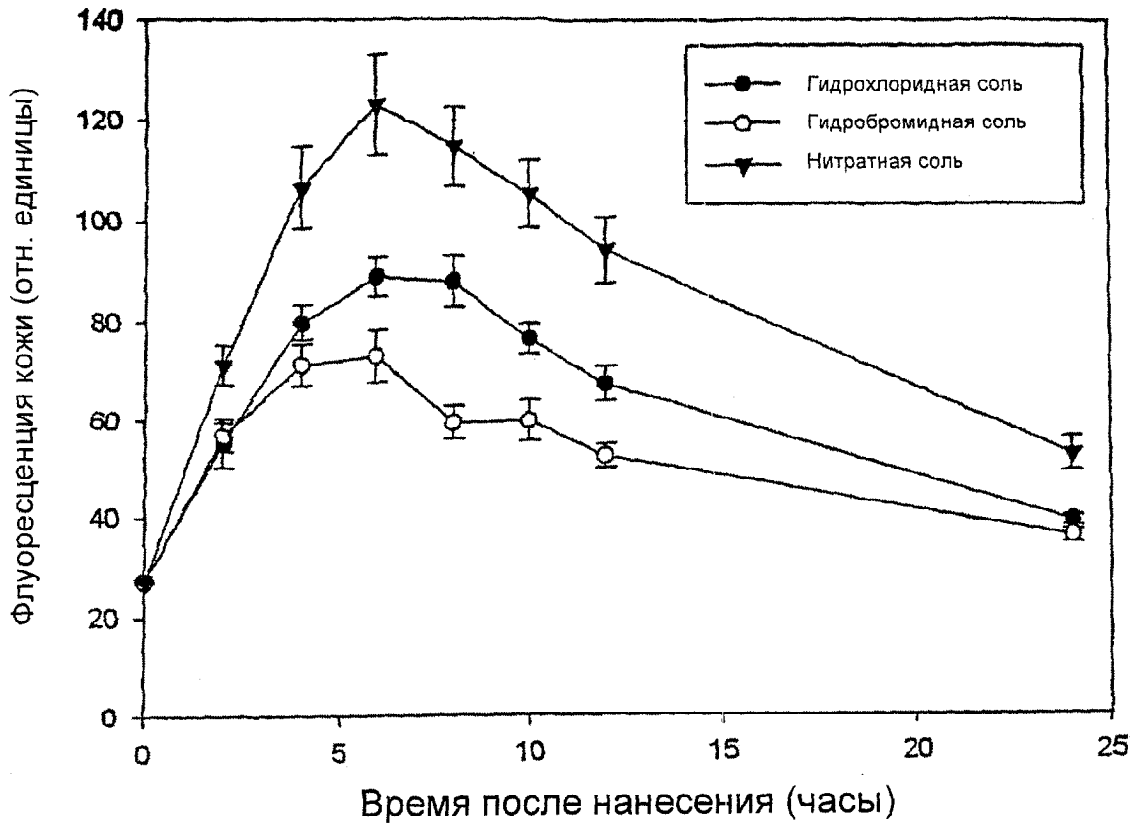
Фиг. 3



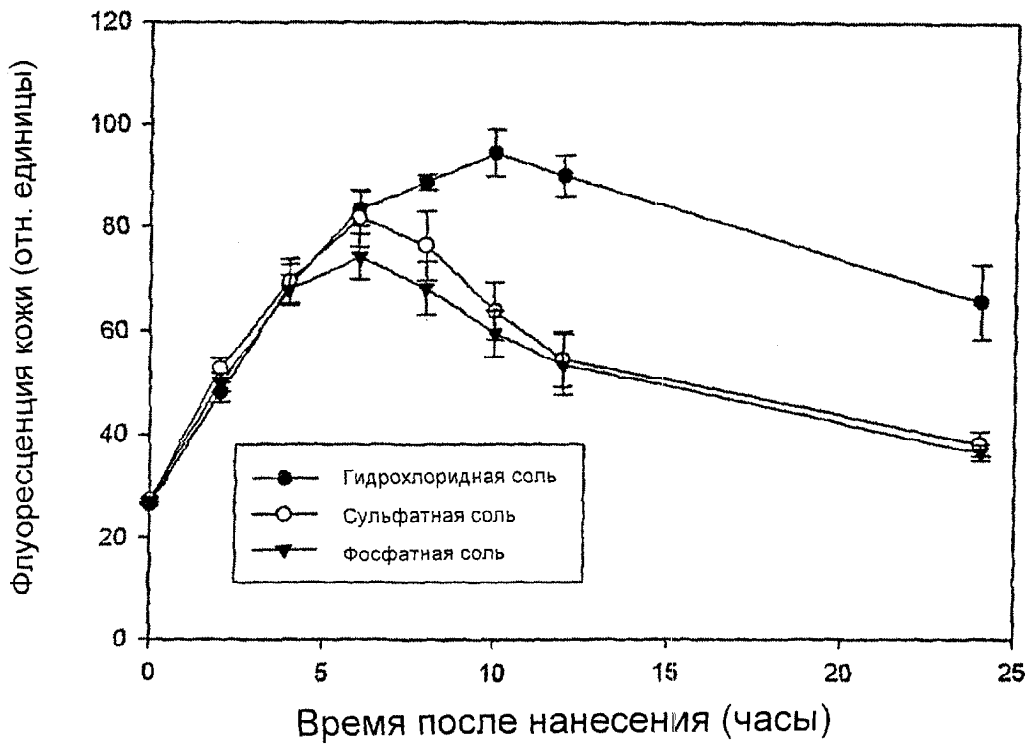
Фиг. 4



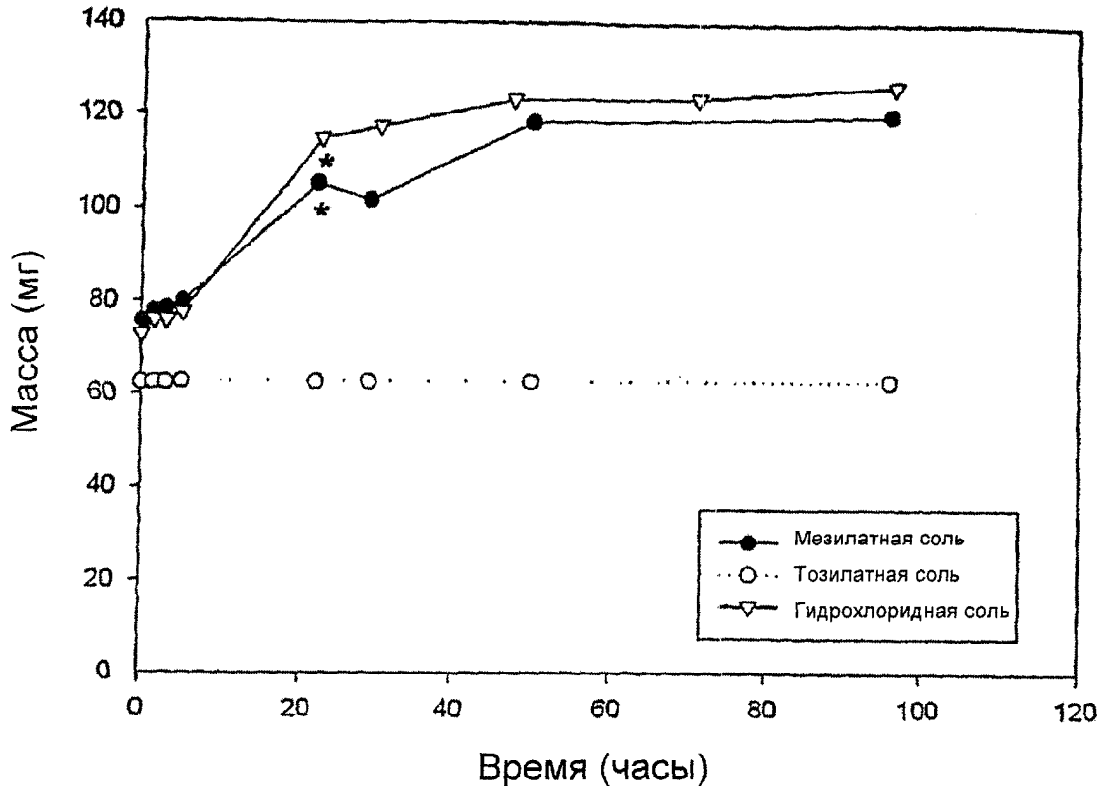
Фиг. 5



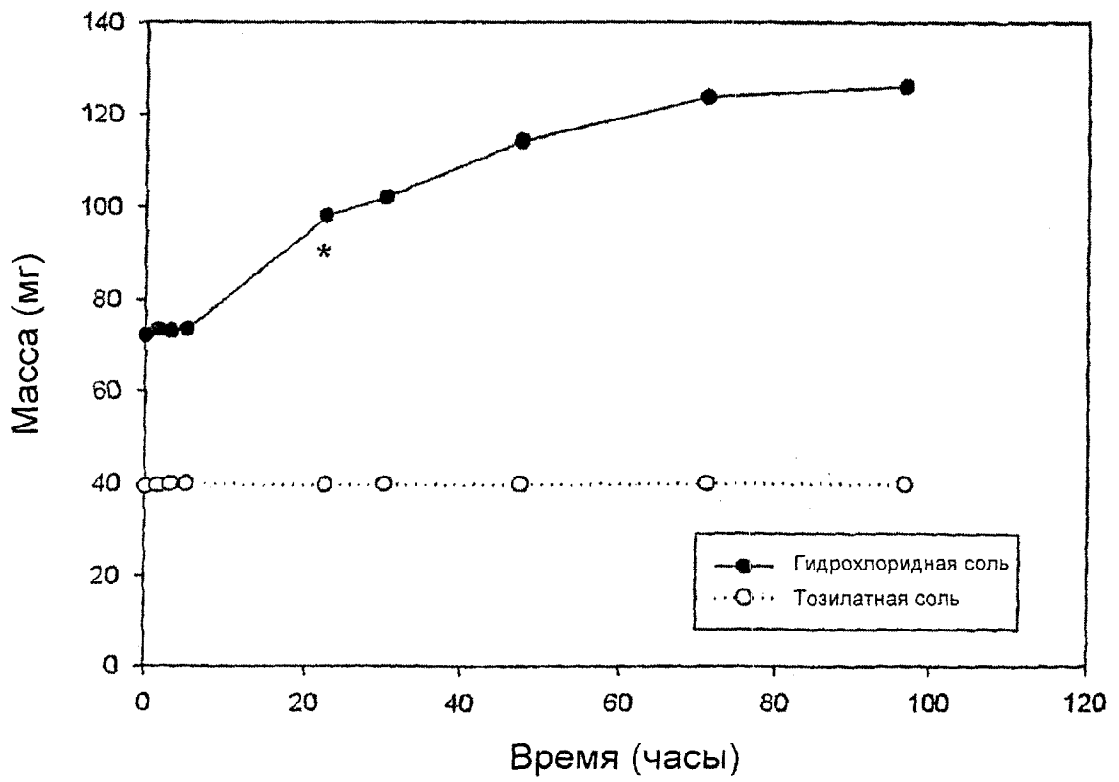
Фиг. 6



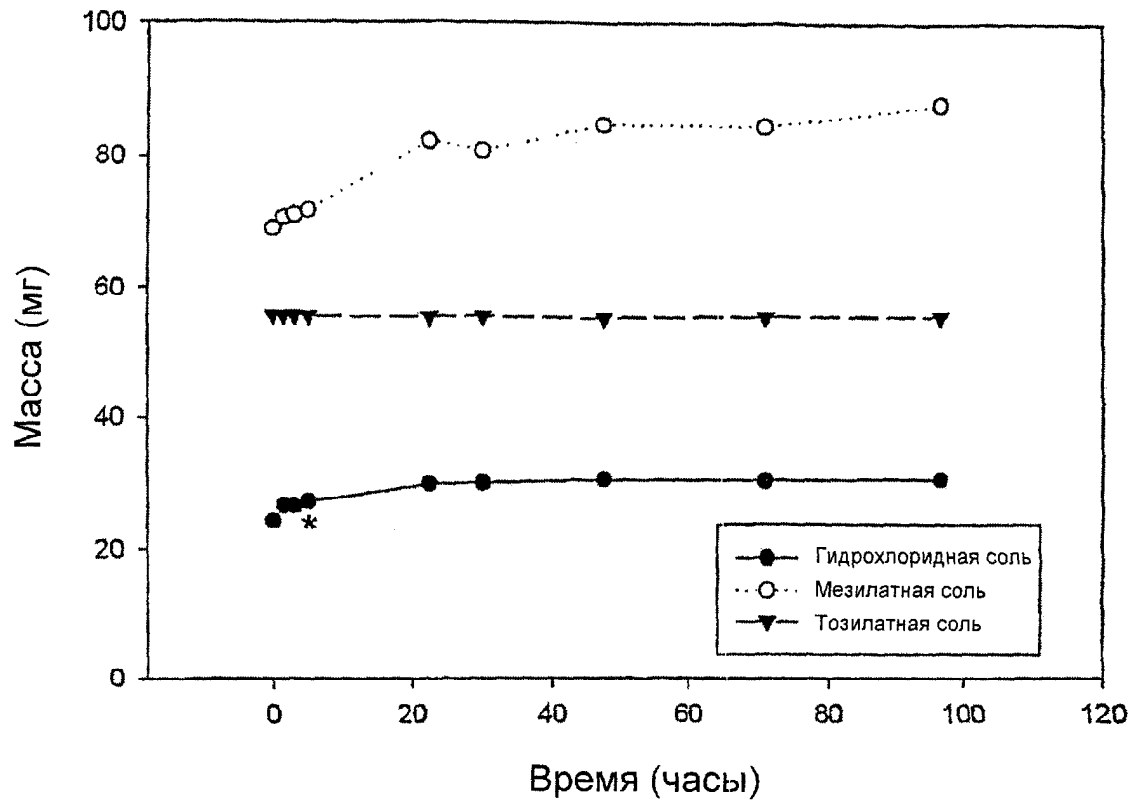
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10