



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 146 667** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 C 229/22, 229/06,**  
**227/12, A 61 K 51/04**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **98116407/04, 31.08.1998**

(24) Дата начала действия патента: **31.08.1998**

(46) Опубликовано: **20.03.2000**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **JP 09316041 A, 09.12.1997. US 4537727 A, 27.08.1985. EP 0607952 A, 27.07.1994. US 3846490 A, 05.11.1974. JP 02076841 A, 16.03.1990. JP 62111954 A, 22.05.1987. JP 08168391 A, 02.07.1996.**

Адрес для переписки:  
**103787, Москва, Б.Садовая, д.1, корп.4, ГНЦ  
РФ "НИОПИК"**

(71) Заявитель(и):  
**Государственный научный центр РФ "НИОПИК"**

(72) Автор(ы):  
**Беляков Н.Г.,  
Ворожцов Г.Н.,  
Золина Н.В.,  
Космынина Г.В.,  
Лужков Ю.М.,  
Лукиянец Е.А.,  
Немцова Е.Р.,  
Самойлова Г.Е.,  
Соколов В.В.,  
Ткач И.И.,  
Чиссов В.И.,  
Якубовская Р.И.**

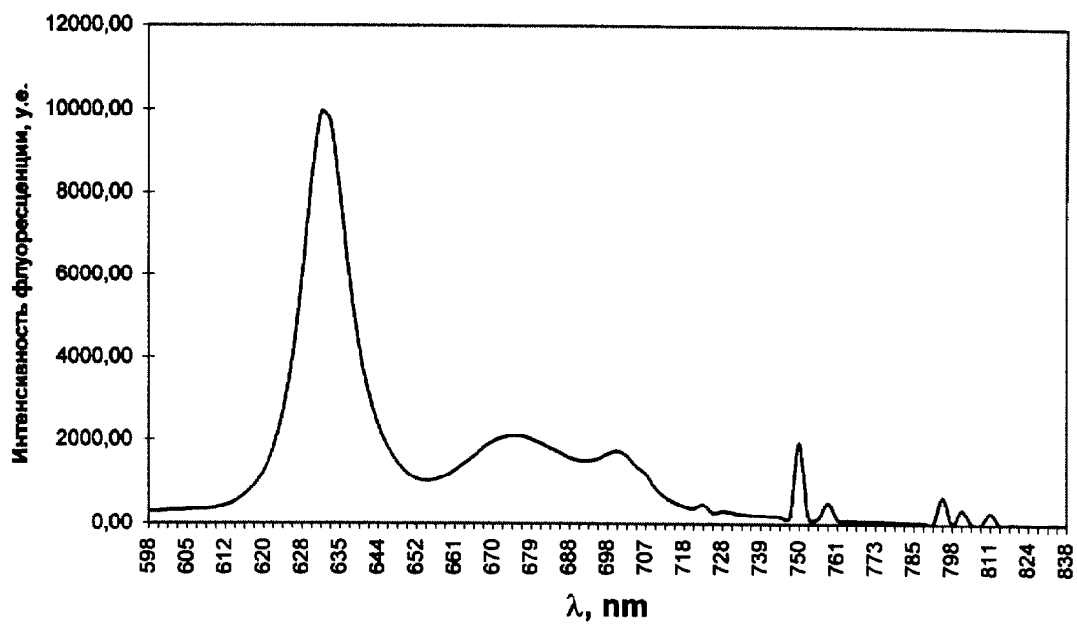
(73) Патентообладатель(ли):  
**Государственный научный центр РФ "НИОПИК"**

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ (5-АМИНО-4-ОКСОПЕНТАНОВОЙ) КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение касается способа получения гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК находит применение для фотодиагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей различной локализации, а также для лечения кожных заболеваний неопухоловой природы. Кроме того, 5-АЛК может применяться в качестве стимулятора роста растений, гербицида и др. По предложенному способу гидрохлорид 5-АЛК получают из

метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты путем его каталитического гидрирования на катализаторе 5% Pd/C при температуре 5 - 30°C и давлении водорода 10 - 20 ат в среде низших спиртов в присутствии соляной кислоты. Этот способ является технологичным, обеспечивает достаточно высокий выход целевого продукта (до 88,5%) хорошего качества (T<sub>пл</sub> 147 - 149°C), что делает его перспективным для промышленного производства. 2 ил., 1 табл.



Фиг. 1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 146 667** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 C 229/22, 229/06,  
227/12, A 61 K 51/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **98116407/04, 31.08.1998**

(24) Effective date for property rights: **31.08.1998**

(46) Date of publication: **20.03.2000**

Mail address:

**103787, Moskva, B.Sadovaja, d.1, korp.4,  
GNTs RF "NIOPIK"**

(71) Applicant(s):  
**Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK"**

(72) Inventor(s):  
**Beljakov N.G.,  
Vorozhtsov G.N.,  
Zolina N.V.,  
Kosmynina G.V.,  
Luzhkov Ju.M.,  
Luk'janets E.A.,  
Nemtsova E.R.,  
Samojlova G.E.,  
Sokolov V.V.,  
Tkach I.I.,  
Chissov V.I.,  
Jakubovskaja R.I.**

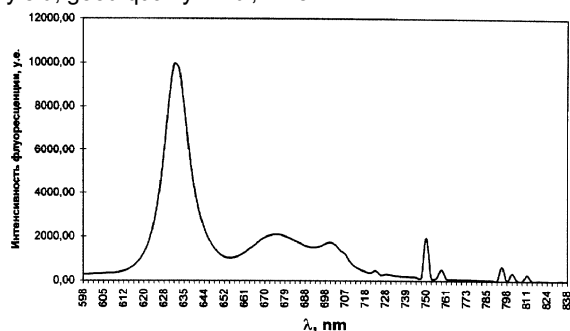
(73) Proprietor(s):  
**Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK"**

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 5-AMINOLEVULINIC (5-AMINO-4-OXOPENTANOIC) ACID HYDROCHLORIDE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry and technology.  
SUBSTANCE: 5-aminolevulinic acid hydrochloride is synthesized from 5-nitrolevulinic acid methyl ester by its catalytic hydrogenation on catalyst 5% Pd/C, at 5-30 C, under hydrogen pressure 10-20 at, in medium of lower alcohols, in the presence of hydrochloric acid. This method shows technological effectiveness, provides rather high yield of the end substance (up to 88.5%) of good quality (melting point at 147-149 C). Method is perspective for industrial-scale production. 5-Amino-levulinic acid is used for photodiagnosis and photodynamic therapy of malignant tumors of different localization and for treatment of patients with dermatosis of nontumor nature.

Also, 5-aminolevulinic acid can be used as plant growth stimulating agent, herbicide and for other aims. EFFECT: improved method of synthesis, high yield, good quality. 1 tbl, 11 ex



Фиг. 1

Изобретение относится к способу получения синтетического гидрохлорида 5-аминолевулиновой (5-амино-4- оксопентановой) кислоты формулы  $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{NCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ .

5 Гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) является эндогенным веществом - биологическим предшественником порфиринов в живых организмах и растениях. 5-АЛК способна накапливаться в клетках опухоли, превращаясь там в протопорфин IX - фотосенсибилизатор, генерирующий синглетный кислород при облучении видимым светом. Поэтому 5-АЛК предложено применять для фотодиагностики и фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей различной локализации, а также для лечения кожных заболеваний неопухоловой природы [Q. Peng, K.Berg, J. Moan et al. Photochem. Photobiol. 1997, 65, 235-251]. Особый интерес вызывает возможность использования 5-АЛК-индуцированной флюоресценции для интраоперационной диагностики местной распространённости злокачественного процесса и последующего контроля за эффективностью специфического лечения.

15 Кроме того, 5-АЛК предложено применять в качестве стимулятора роста растений, гербицида и др. [Европейский патент EP 514776, 1992].

Такая очевидная перспективность использования 5-АЛК обусловила выраженный интерес к ее производству во многих странах мира.

20 Известен ряд методов получения этого продукта. Так, наиболее частым синтетическим предшественником 5-АЛК являлся эфир 5-бромлевулиновой кислоты, который получали одним из следующих способов (см., например, [H. - J. Ha, S. - K. Lee, Y. - J. Ha, J. - W. Park Synth. Commun. 1994, 24 (18), 2557 - 2562; H.E. Morton, M.R. Leanna Tetrahedron Lett. 1993, 34 (28), 4481 -4484] ):

- 25 - бромированием левулиновой или 3-этоксикарбонил-4- оксопентановой кислот;
- окислительным бромированием производных эфира 4-пентеновой кислоты;
- замещением триметилсилильной группы в метиловом эфире 5-триметилсиллил-4-оксопентановой кислоты бромом;
- реакцией хлорангидрида 3-карбометоксипропионовой кислоты с диазометаном и последующей кислотной обработкой образующегося диазокетона.

30 Замену брома в эфире 5-бромлевулиновой кислоты на аминогруппу проводили либо действием фталимида калия и последующим гидролизом фталимидопроизводного, либо через стадию соответствующего азида.

Недостатком этой группы методов является либо низкая селективность бромирования левулиновой кислоты и сложность выделения бромпроизводного в чистом виде, либо 35 труднодоступность исходных реагентов.

Другая группа методов получения 5-АЛК сводится к синтезу и последующему гидролизу производных азлактонов [Авторское свидетельство СССР 266773, С 07 С 227/12, 1970 г.; DE 2208800, С 07 С 101/34, 1977 г.; С.И.Завьялов, Н.И. Аронова, Н. Н. Махова, Ю.Б. Волькенштейн Изв. АН СССР, сер. хим. 1973, (3), 657- 658; G.Schulz, W.Steglich Chem. Ber. 1980, 113 (2), 787 - 790; W. Chen, L. Chen, J. Xu Youji Huaxue 1987, (4), 278 - 280].

Следует отметить также ряд методов, ключевыми стадиями которых являются (см. , например, [Evans D.A., Sidebottom P.J. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978 (17), 753- 759]):

- 45 - взаимодействие хлорангидрида 3-карбометоксипропионовой кислоты с цианидом меди и последующее восстановление кетонитрила;
- ацилирование производных аминокислотной кислоты янтарным ангидридом;
- алкилирование 4-фталимидаоацетоуксусного эфира;
- нитрозирование метилового эфира  $\beta$  -ацетоакриловой кислоты амилнитритом;
- бромирование фталимидаоацетона и обработка бромпроизводного кислотой Мелдрума с последующим гидролитическим расщеплением и другие.

50 В последние годы появилось достаточно большое число публикаций, касающихся синтеза 5-АЛК из производных пиридина, пиперидина, фурана, тетрагидрофурана [Европейский патент 718405, С 12 Р 13/00; 1996 г.], ключевыми стадиями которых являются фотохимическое или электрохимическое окисление и, зачастую, селективное

восстановление одного из промежуточных продуктов. Исследуются также биохимические подходы к синтезу 5-АЛК [Патент Японии JP 95 188203, 1995].

Однако все эти методы либо нетехнологичны и трудоемки, либо требуют применения труднодоступных исходных веществ; выходы 5-АЛК при этом обычно недостаточно высоки для освоения упомянутых методов в промышленности.

Известен метод, заключающийся в конденсации гиппуровой кислоты с хлорангидридом монометилового эфира янтарной кислоты в среде 4-метилпиридина при температуре  $-5 - 0^{\circ}\text{C}$  с последующим гидролизом образующегося 2-фенил-4-(3-карбметоксипропионил)-1,3-оксазолинона-5 длительным кипячением в соляной [DE 2208800, C 07 C 101/34, 1977 г.]. Выход продукта составляет 48-51%. Описанный метод является сложным технологически, его использование в промышленном производстве затруднено.

Наиболее близким к настоящему изобретению является способ получения 5-аминолевулиновой кислоты путем гидрирования при очень больших разбавлениях (0,18-1,5%) 5-нитро-4-оксопентановой (5-нитролевулиновой кислоты) или ее соли (такой, как гидрохлорид) в среде 2М соляной кислоты на катализаторе 10% Pd/C при температуре  $(-20 - (+)110^{\circ}\text{C}$  и давлении водорода 1 - 3 ат [JP 09316041, C 07 C 229/22, 19.12.97]. Этот способ также сложен технологически и использование его в промышленном производстве невозможно.

Задачей данного изобретения была разработка достаточно простого и технологичного способа получения 5-АЛК, который мог бы быть положен в основу его промышленного производства.

Для решения этой задачи предложено получать гидрохлорид 5-АЛК гидрированием метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты на катализаторе 5% Pd/C в среде низшего спирта в небольших количествах соляной кислоты при температуре  $5-30^{\circ}\text{C}$  и давлении 10-20 ат. Метилловый эфир 5-нитролевулиновой кислоты является новым веществом, получаемым по разработанному нами методу ацилированием нитрометана фенилалкиловыми эфирами янтарной кислоты.

Предложенный в качестве исходного продукта метилловый эфир 5-нитролевулиновой кислоты в отличие от самой кислоты и ее солей является стабильным продуктом. Используемый метилловый эфир 5-нитролевулиновой кислоты хорошо растворяется в органических растворителях, что позволяет проводить процесс гидрирования в среде низших спиртов в присутствии небольших количеств соляной кислоты. При этом достигается значительно большая (более чем в 10 раз) концентрация исходного и соответственно целевого продукта в реакционной массе.

Применение более концентрированного раствора исходного соединения позволяет значительно снизить количество катализатора и использовать более дешевый катализатор (5% Pd/C).

Давление водорода на выход 5-АЛК влияет незначительно, но сильно влияет на энергетические затраты и время полного превращения; соответственно повышение давления выше 20 ат приводит к неоправданным энергозатратам, а понижение ниже 10 ат замедляет процесс гидрирования.

Температурный диапазон был выбран исходя из того, что понижение температуры ниже  $5^{\circ}\text{C}$  при высоком выходе продукта сильно замедляет процесс, а повышение выше  $30^{\circ}\text{C}$  значительно понижает выход целевого продукта.

Количество концентрированной соляной кислоты определяется стехиометрией ее взаимодействия с образующимся амином и берется с некоторым избытком. Уменьшение ее количества меньше стехиометрического недопустимо, т.к. свободная 5-АЛК необратимо вступает в реакции самоконденсации, что приводит к резкому падению выхода продукта. Применение соляной кислоты в количествах, значительно больших стехиометрического, понижает растворимость водорода в реакционной массе, что затрудняет гидрирование.

Предложенный способ иллюстрируется приведенными ниже примерами.

Пример 1.

В автоклав емкостью 1 л загружают 30 г метилового эфира 5- нитролевулиновой кислоты, 25 г концентрированной соляной кислоты, 378 г метанола и 12,8 г 5% Pd на угле. Автоклав продувают азотом, затем водородом, давление водорода доводят до 10 ат и включают мешалку. Температуру реакционной массы подачей рассола в рубашку поддерживают на уровне 5°C, за ходом реакции следят по скорости поглощения водорода. Поглощение водорода заканчивается через 38 часов. Автоклав разгружают, катализат профильтровывают и метанол упаривают при пониженном давлении. Полученный маслообразный продукт вносят при размешивании в ацетон, выпавший при этом осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Получают 25,7 г (выход 89,5%) продукта. Т.пл. 147- 149°C (разл.).

При необходимости продукт может быть подвергнут дополнительной очистке. Для этого его растворяют при нагревании в соляной кислоте (1 : 1), обрабатывают углем, профильтровывают и раствор вносят в ацетон. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Получают 22,3 г (выход 77,6%) продукта с т.пл. 149-151°C (разл.). Лит. т.пл. 148-151°C (разл.) [7].

Примеры 2 - 11.

Процесс проводили аналогично примеру 1, но меняли условия проведения гидрирования. Результаты приведены в таблице 1.

Полученная по предложенной технологии синтетическая 5-АЛК способна вовлекаться в биосинтез, что показано по идентичности спектров флуоресценции пропорфина IX, образующегося из 5-АЛК in vitro в культуре опухолевых клеток человека, и раствора синтетического протопорфина IX фирмы "Sigma", USA, Cat. N. 8293 фиг.1 и 2).

Таким образом, высокий выход на стадии гидрирования, доступность и дешевизна сырья для получения исходного метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты делают предлагаемый метод перспективным для промышленного производства 5-АЛК.

#### Формула изобретения

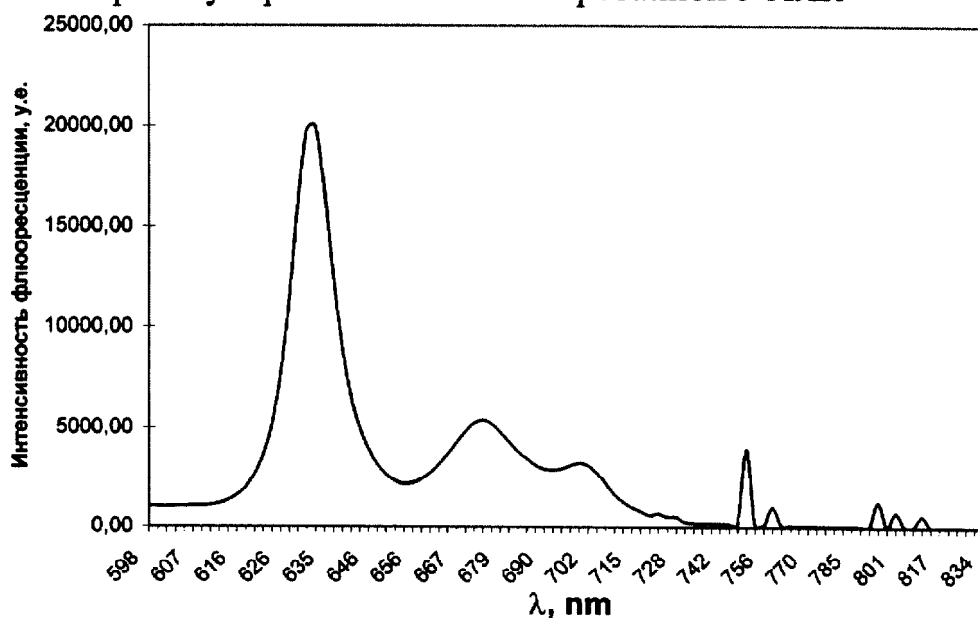
Способ получения гидрохлорида 5-аминолевулиновой (5-амино-4-оксопентановой) кислоты, заключающийся в том, что производное 5-нитролевулиновой кислоты подвергают каталитическому гидрированию на катализаторе Pd/C при температуре 5 - 30°C в кислой среде, отличающийся тем, что в качестве производного 5-нитролевулиновой кислоты используют ее метиловый эфир, в качестве катализатора -5% Pd/C, процесс ведут в среде низших спиртов и давлении водорода 10 - 20 ат.

Таблица 1

№№ при- ме- ров	Темпе- ратура, °С	Дав- ление, ат	Концен- трация *МЭНЛК %	Концен- трация ка- тализато- ра, %	Раствори- тель	Про- должи- тель- ность, ч.	Вы- ход техн. АЛК %	Приме- чания
2	20	10	7	3	метанол	16	86	Т.пл. во всех при- мерах 147- 149 °С
3	30	10	7	3	метанол	16	72	
4	20	15	7	3	метанол	7	86,2	
5	20	20	7	3	метанол	13	87,4	
6	20	20	10	3	метанол	11	87,7	
7	20	20	16	3	метанол	12	88,1	
8	20	20	16	4	метанол	14	87,8	
9	20	20	16	5	метанол	6	88,5	
10	20	20	16	5	этанол	6	88,2	
11	20	20	16	5	изопро- панол	6	87,9	

\* МЭНЛК- метиловый эфир 5-нитролевулиновой кислоты

Спектр флуоресценции в экстракте клеток Нер-2,  
преинкубированных с синтезированной 5-АЛК



Фиг.2