

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 030882

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.10.31

(21) Номер заявки
201690033

(22) Дата подачи заявки
2009.09.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/485* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ МОРФИНАНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/098,511

(32) 2008.09.19

(33) US

(43) 2016.05.31

(62) 201300869; 2009.09.18

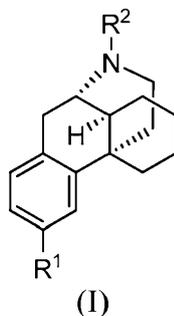
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КОНСЕРТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Грэхем Филип Б., Силверман И.
Роберт (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005110412
WO-A2-2003097608

(57) Данное изобретение относится к набору и фармацевтическому составу, включающим дейтерированные морфинановые соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, которые предназначены для лечения заболеваний и состояний, которые преимущественно лечат введением агониста сигма-1 рецептора, который обладает также антагонистической активностью в отношении NMDA.



B1

030882

030882

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к набору и фармацевтическому составу, включающим новые морфиновые соединения и их фармацевтически приемлемые соли, которые предназначены для лечения заболеваний и состояний, которые преимущественно лечат введением агониста сигма-1 рецептора, который обладает также антагонистической активностью в отношении NMDA.

Уровень техники

Декстрометорфан, известный также под своим химическим названием (+)-3-метокси-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинан, в настоящее время является одним из наиболее широко используемых противокашлевых средств.

Помимо отмеченной выше физиологической активности декстрометорфан является также агонистом σ_2 рецептора, антагонистом N-метил-D-аспартата (NMDA) и антагонистом $\alpha_3\beta_4$ никотинового рецептора. Декстрометорфан ингибирует нейротрансмиттеры, такие как глутамат, от активации рецепторов в мозге. Кроме того, ингибируется поглощение допамина и серотонина. Декстрометорфан одобрен для применения в ряду отпускаемых без рецепта противокашлевых препаратов. В настоящее время он находится в I фазе клинических испытаний для лечения субъектов со спазмами голосовых связок и в III фазе клинических испытаний для лечения синдрома Ретта (<http://www.clinicaltrials.gov>). Декстрометорфан исследуют с другими лекарственными средствами во II фазе клинических испытаний, характеризующих механизмы развития боли у субъектов с синдромом раздраженного кишечника (<http://www.clinicaltrials.gov/>). Декстрометорфан также находится в I фазе клинических испытаний для лечения гипералгезии у субъектов, находящихся на метадоновой поддержке (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

Кроме того, комбинация гидробромида декстрометорфана и сульфата хинидина в настоящее время находится в III фазе клинических испытаний для лечения диабетической невропатической боли (<http://www.clinicaltrials.gov>). Эта лекарственная комбинация, известная также как Zenvia®, находится в III фазе клинических испытаний для лечения нарушения, связанного с непроизвольным выражением эмоций (IEED), известного также как псевдобульбарный аффект, у субъектов, страдающих болезнью Альцгеймера, инсультом, болезнью Паркинсона и черепно-мозговой травмой (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Декстрометорфан метаболизируется в печени. Разложение начинается с O- и N-деметилирования с образованием первичных метаболитов декстрорфана и 3-метоксиморфинана, оба из которых в дальнейшем N- и O-деметилируются соответственно в 3-гидроксиморфинан. Предполагается, что три данных метаболита являются терапевтически активными. Основным метаболическим катализатором является фермент 2D6 цитохрома P450 (CYP2D6), который отвечает за реакции O-деметилирования декстрометорфана и 3-метоксиморфинана. N-деметилирование декстрометорфана и декстрорфана катализируется ферментами в родственном семействе CYP3A. Конъюгаты декстрорфана и 3-гидроксиморфинана могут быть обнаружены в плазме крови и моче человека в течение часов его переваривания.

Злоупотребление декстрометорфаном связано с его активным метаболитом, декстрорфаном. РСР-подобные эффекты, приписываемые декстрометорфану, с большей достоверностью дает декстрорфан и, таким образом, потенциал злоупотребления у людей можно отнести за счет метаболизма декстрометорфана в декстрорфан (Miller, S.C. et al., *Addict Biol.*, 2005, 10(4): 325-7, Nicholson, K.L. et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 199 Sep 1, 146(1): 49-59, Pender, E.S. et al., *Pediatr Emerg Care*, 1991, 7: 163-7). В одном из исследований психотропных воздействий декстрометорфана было найдено, что для людей, являющихся активными метаболиторами (ЕМ), сообщалось о большем потенциале злоупотребления по сравнению со слабыми метаболиторами (РМ), что свидетельствует о том, что декстрорфан вносит вклад в потенциал злоупотребления декстрометорфаном (Zawertailo L.A., et al., *J. Clin. Psychopharmacol*, 1998, Aug., 18(4): 332-7). У значительной части населения имеется функциональная нехватка фермента CYP2D6. Таким образом, поскольку для основного пути метаболизма декстрометорфана требуется CYP2D6, сниженная активность приводит к намного более длительной продолжительности действия и большим эффектам лекарственного средства у субъектов с дефицитом CYP2D6. Помимо врожденной функциональной недостаточности, некоторые лекарственные средства, такие как антидепрессанты, являются эффективными ингибиторами фермента CYP2D6. Помимо присущей им функциональной недостаточности, некоторые препараты, такие как антидепрессанты, являются эффективными ингибиторами фермента CYP2D6. Со своим более медленным метаболизмом у некоторых людей декстрометорфан, особенно в сочетании с другим лекарственным средством(ами), может привести к серьезным отрицательным событиям.

Более длительное по сравнению с рекомендованным время действия лекарственного средства в организме может оказать непрерывное благоприятное влияние, но оно может также вызвать или продлить нежелательные побочные эффекты. Нежелательные побочные эффекты при рекомендованных дозах терапевтического лечения декстрометорфаном включают тошноту, потерю аппетита, диарею, сонливость, головокружение и импотенцию.

Диметорфан, аналог декстрометорфана, известен также под своим химическим названием как (+)-

(9 α ,13 α ,14 α)-3,17-диметилморфинан, является ненаркотическим противокашлевым средством.

Предполагается, что противокашлевая активность димеморфана происходит от прямого воздействия на кашлевый центр в продолговатом мозге (Ida, H., Clin Ther., 1997, Mar-Apr; 19(2): 215-31).

Помимо его противокашлевых свойств, было показано, что димеморфан обладает противосудорожным и нейропротекторным действием, возможно, происходящим вследствие антагонизма N-метил-D-аспартата (NDMA) декстрометорфана (DM) и/или высокой аффинности DM σ рецепторов (Chou, Y.-C. et al., Brain Res., 1999, Mar. 13; 821(2): 516-9). Было найдено, что активация σ -1 рецептора оказывает противосудорожное действие на крыс и мышей, по типу DM, но без побочных поведенческих эффектов, вызванных DM и его метаболитом, декстрорфаном (Shin, E.J. et al., Br. J. Pharmacol., 2005, Apr.; 144(7): 908-18 и Shin, E.J. et al., Behavioural Brain Research, 2004, 151: 267-276).

Известно, что метаболизм димеморфана у людей протекает через катализируемое цитохромом P450 N-деметилирование, а также окисление 3-метила. У здоровых взрослых мужчин метаболизируется свыше 98% дозы димеморфана, и было показано, что ни один из метаболитов не обладает противокашлевыми свойствами (Chou Y.-C., et al., Life Sci., 2005, Jul. 1; 77(7): 735-45 и Chou Y.-C., et al., J. Pharm. Sci., 2009, Jul.: 1-15).

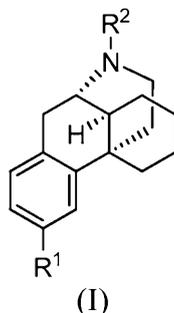
Кроме того, было показано, что два эфирных аналога декстрометорфана, [(+)-3-этокси-17-метилморфинан], называемый также "декстрозторфан", и [(+)-3-(2-пропокси)-17-метилморфинан], называемый также "декстроизопропорфан", обладают противосудорожной активностью (Newman, A. et al., J. Med. Chem., 1992, 35(22): 4135-42 и Tortella, F. et al., J. Pharmacol. and Exp. Therap., 1994, 268(2): 727-733), также нейропротекторным действием на крыс (Tortella, F. et al., Neurosci. Lett., 1995, 198 (2): 79-82).

Соответственно, желательны предоставить новые соединения, которые обладают благоприятной активностью декстрометорфана, димеморфана, декстрозторфана и декстроизопропорфана и могут обладать также другими преимуществами, например, сниженными неблагоприятными побочными действиями, с пониженной склонностью к метаболизму, чтобы дополнительно продлить свое фармакологически эффективное существование, повысить приверженность субъекта лечению и, возможно, понизить фармакологическую изменчивость популяции и/или уменьшить ее потенциальные возможности в отношении опасных межлекарственных взаимодействий, или понизить вероятность злоупотребления декстрометорфаном вследствие образования тяжелых метаболитов, таких как декстрорфан.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к набору для лечения эмоциональной неустойчивости; псевдобульбарного аффекта; аутизма; неврологических нарушений и нейродегенеративных заболеваний; нарушений, связанных с расстройством сознания; сердечно-сосудистых заболеваний; глаукомы; поздней дискинезии; диабетической невропатии; ретинопатических заболеваний; заболеваний или нарушений, вызванных апоптозом, индуцированным гомоцистеином; заболеваний или нарушений, вызванных повышенными уровнями гомоцистеина; боли; невропатической боли; симпатически опосредуемой боли; боли, связанной с желудочно-кишечной дисфункцией; боли в ротовой полости; эпилептических припадков; звона в ушах; сексуальной дисфункции; трудноизлечимого кашля; дерматита; нарушений, связанных с аддикциями; синдрома Ретта (RTT); нарушений в работе голосовых связок вследствие неконтролируемых спазмов гортанных мышц; нейротоксичности метотрексата; усталости, вызванной раком; и состояний, вызванных воздействием химических агентов, содержащему:

а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^1 выбирают из $-CH_3$, $-CD_3$, $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$ и $-O-CD(CD_3)_2$ и R^2 выбирают из CH_3 и CD_3 ,

при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 дейтерирован, любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности, и в любом положении в соединении формулы I, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 90%, и

где указанная композиция находится в контейнере, и

б) инструкции, описывающие способ использования данной фармацевтической композиции для лечения указанных заболеваний или нарушений.

В предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, где R^1 представляет собой $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$ или $-O-CD(CD_3)_2$.

В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, где R^1 представляет собой $-O-CD_2CD_3$.

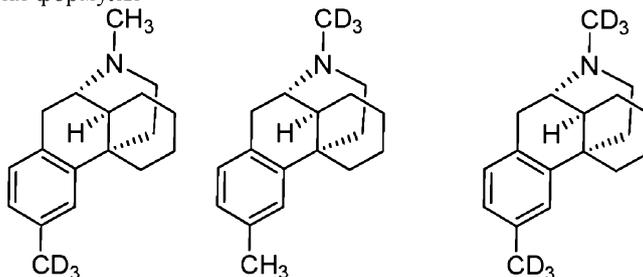
В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, которое выбирают из любого соединения, приведенного в представленной ниже таблице

Соединение No	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, где R^1 означает $-CD_3$.

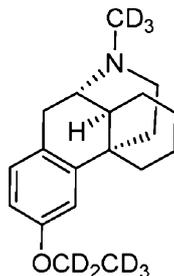
В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, которое выбирают из любого одного соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

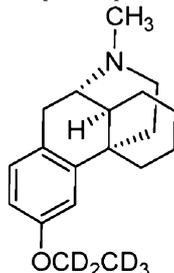
В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, где в любом положении, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 95%.

В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение формулы I, где соединение формулы I представляет собой соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом предпочтительном варианте набор содержит соединение следующей структуры:



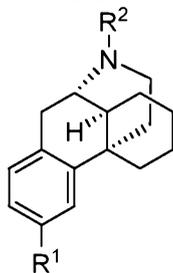
или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном варианте предложенный набор предназначен для лечения эпилептических припадков.

В предпочтительном варианте неврологическое нарушение или нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS).

В предпочтительном варианте неврологическое нарушение и нейродегенеративное заболевание выбирают из слабоумия, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза.

Ещё одним объектом настоящего изобретения является фармацевтический состав в виде разовой дозы для лечения эмоциональной неустойчивости; псевдобульбарного аффекта; аутизма; неврологических нарушений и нейродегенеративных заболеваний; нарушений, связанных с расстройством сознания; сердечно-сосудистых заболеваний; глаукомы, поздней дискинезии; диабетической невропатии; ретинопатических заболеваний; заболеваний или нарушений, вызванных апоптозом, индуцированным гомоцистеином; заболеваний или нарушений, вызванных повышенными уровнями гомоцистеина; боли; невропатической боли, симпатически опосредуемой боли; боли, связанной с желудочно-кишечной дисфункцией; боли в ротовой полости; эпилептических припадков, звона в ушах; сексуальной дисфункции; трудно-излечимого кашля; дерматита; нарушений, связанных с аддикциями; синдрома Ретта (RTT); нарушений в работе голосовых связок вследствие неконтролируемых спазмов гортанных мышц; нейротоксичности метотрексата; усталости, вызванной раком; и состояний, вызванных воздействием химических агентов, содержащий эффективное количество соединения формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

R^1 выбирают из $-CH_3$, $-CD_3$, $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$ и $-O-CD(CD_3)_2$ и

R^2 выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$;

при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 дейтерирован, любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности, и в любом положении в соединении формулы I, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 90%,

и фармацевтически приемлемый носитель,

и где эффективное количество соединения формулы I составляет от 4,0 до 350 мг.

В предпочтительном варианте эффективное количество соединения формулы I составляет от 10 до 90 мг.

В предпочтительном варианте заболевание или расстройство представляет собой эпилептические припадки.

В предпочтительном варианте неврологическое нарушение или нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS).

В предпочтительном варианте неврологическое нарушение и нейродегенеративное заболевание выбирают из слабоумия, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза.

В предпочтительном варианте состав содержит соединение формулы I, где в любом положении, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 95%.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображена метаболическая устойчивость соединений данного изобретения в CYP2D6 SUPERSOMES™.

На фиг. 2 на панелях А и В изображена метаболическая устойчивость декстроэторфана (панель А), декстроизопропорфана (панель В) и соединений данного изобретения в микросомах печени человека.

На фиг. 3 изображена метаболическая устойчивость димеморфана и соединений данного изобретения в микросомах печени человека.

Подробное описание

Определения

Термины "улучшать" и "лечить" используются взаимозаменяемо и включают как терапевтическое лечение, так и/или профилактическое лечение (уменьшение вероятности развития). Оба термина означают снижение, подавление, ослабление, уменьшение, прекращение или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, описанного здесь заболевания или нарушения), снижение тяжести заболевания или улучшения симптомов, связанных с данным заболеванием.

"Заболевание" означает любое состояние или нарушение, которое нарушает или препятствует нормальному функционированию клетки, ткани или органа.

Очевидно, что в синтезированном соединении имеет место некоторое различие в природной распространенности изотопов в зависимости от происхождения химических веществ, используемых в син-

тезе. Таким образом, препарат декстрометорфана или аналогов декстрометорфана будет по существу содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода и углерода, несмотря на это изменение, невелика и несущественна по сравнению со степенью замещения стабильными изотопами соединений данного изобретения. См., например, Wada E. et al., Seikagaku 1994, 66:15; Gannes L.Z. et al., Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol. 1998, 119:725. Если не утверждается иначе, в случае, когда положение конкретно обозначено как "H", или "водород", подразумевается, что в данном положении имеется водород со своим природным составом изотопной распространенности. Также, если не утверждается иначе, в случае, когда положение конкретно обозначено как "D", или "дейтерий", подразумевается, что в данном положении имеется дейтерий со своей распространенностью, которая по меньшей мере в 3340 раз превышает природную распространенность дейтерия, составляющую 0,015% (то есть термин "D", или "дейтерий" указывает по меньшей мере на 50,1% включение дейтерия).

Использованный в настоящем описании термин "фактор изотопного обогащения" означает соотношение между изотопной распространенностью D в определенном положении соединения данного изобретения и существующей в природе распространенностью этого изотопа. Природная распространенность дейтерия составляет 0,015%.

В других вариантах осуществления фактор изотопного обогащения в соединении данного изобретения для каждого атома дейтерия, находящегося в положении, обозначенном как потенциальное положение дейтерирования данного соединения, составляет по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия). Понятно, что фактор изотопного обогащения для каждого атома дейтерия, находящегося в положении, обозначенном как положение дейтерирования, не зависит от других дейтерированных положений. Например, при наличии в соединении двух положений дейтерирования одно положение может быть дейтерировано на 52,5%, тогда как другое положение может быть дейтерировано на 75%. Полученное соединение рассматривалось бы как соединение, в котором фактор изотопного обогащения составляет по меньшей мере 3500 (52,5%). Термин "изотополог" относится к веществам, имеющим ту же химическую структуру и формулу, что и конкретное соединение данного изобретения, за исключением положений изотопного замещения и/или уровня изотопного обогащения в одном или более положениях, например, H относительно D.

Использованный здесь термин "соединение" относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением того, что среди атомов, составляющих данные молекулы, может иметь место варьирование изотопов. Таким образом, специалистам в данной области будет ясно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, будет также содержать меньшие количества изотопологов, содержащих атомы водорода в одном или более из указанных положений дейтерия в данной структуре. Относительное количество подобных изотопологов в соединении данного изобретения будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, использованных для получения соединения, и эффективность включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемого для получения соединения. Однако, как указано выше, относительное количество подобных изотопологов будет составлять менее 49,9% соединения. Соль соединения данного изобретения образуется при взаимодействии кислоты и основной группы соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основания и кислотной группы соединения, такой как функциональная карбоксильная группа. Согласно следующему варианту осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Использованный здесь термин "фармацевтически приемлемый" относится к компоненту, который в рамках вынесенного медицинского заключения подходит для использования в контакте с тканями людей и других млекопитающих, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и так далее, и соизмерим с допустимым соотношением польза/риск. "Фармацевтически приемлемая соль" означает любую подходящую соль, которая при введении реципиенту способна привести к образованию либо прямым, либо косвенным образом соединения данного изобретения. "Фармацевтически приемлемый противоион" означает ионную часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли при введении реципиенту.

Кислоты, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводородная кислота, хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, йодисто-водородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как паратолуолсульфокислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бен-

зойная кислота и уксусная кислота, а также родственные и органические кислоты. Таким образом, подобные фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, гидросульфат, сульфит, гидросульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себаат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,4-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibenзутират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, образованные минеральными кислотами, такими как хлористо-водородная кислота и бромисто-водородная кислота, а особенно, соли, образованные органическими кислотами, такими как малеиновая кислота.

Использованный здесь термин "устойчивые соединения" относится к соединениям, которые обладают достаточной устойчивостью, чтобы допустить их получение, и которые сохраняют целостность соединения в течение периода времени, достаточного для того, чтобы быть применимыми в описанных здесь целях (например, составление из них терапевтических продуктов, промежуточных соединений для использования при получении терапевтических соединений, выделяемых или хранящихся промежуточных соединений, лечение заболевания или состояния, поддающихся действию терапевтических агентов).

"D" представляет собой дейтерий. Каждый из "трет-", "T" и "t" обозначает собой третичный. США - Соединенные Штаты Америки. "FDA" обозначает Управление по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами. "NDA" обозначает применение новых лекарственных средств, "кт" и "КТ" - комнатная температура, "ч" - часы. "ДМФА" обозначает диметилформамид. "TsOH" представляет собой паратолуолсульфокислоту.

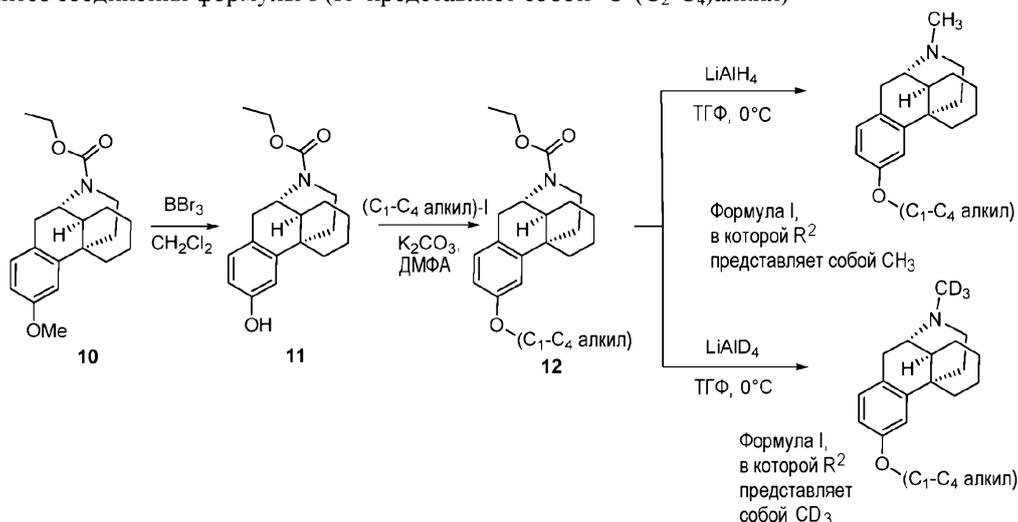
В данной спецификации на переменную величину могут быть общие ссылки (например, "каждый R") или могут быть конкретные ссылки (например, R¹ или R²). Если не указано иначе, при общей ссылке на переменную величину, подразумевается, что она включает все конкретные варианты осуществления этой конкретной переменной величины.

Иллюстративные синтезы

Следующие дейтерированные реагенты и блок-реагенты, которые можно использовать для получения соединений формулы I, являются коммерчески доступными: этил-d₅ йодэтан, этил-2,2,2-d₃ йодид, этил-1,1-d₂ йодид, изопропил-d₇ йодид, изопропил-d₇ бромид, изопропил-1,1,1,3,3,3-d₆ йодид и изопропил-1,1,1,3,3,3-d₆ бромид. Подходящий способ синтеза соединений формулы I, в которых R¹ представляет собой -O-(C₂-C₄)алкил, приведен на схеме 1.

Схема 1

Синтез соединения формулы I (R¹ представляет собой -O-(C₂-C₄)алкил)

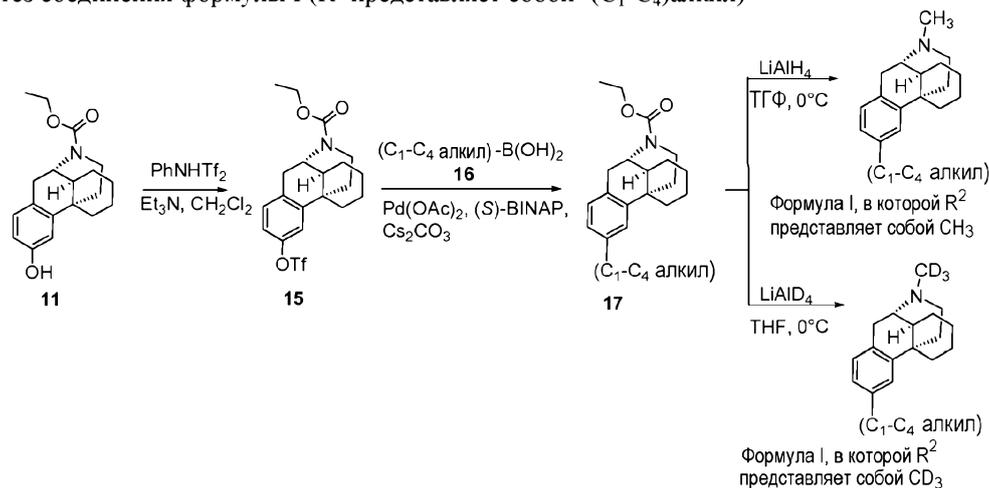


В результате обработки известного 17-этоксикарбонил-3-метоксиморфинана (10) (по поводу его получения см. Murdter, T.E. et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2002, 45: 1153-1158) трибромидом бора согласно методике, описанной Newman, A.H. et al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35: 4135-4142, получают 17-этоксикарбонил-3-гидроксиморфинан (11). В результате обработки 3-гидроксиморфинана 11 соответствующим образом дейтерированным алкилиодидом в присутствии карбоната калия по методике, которая аналогична методике в описанной выше статье, образуются дейтерированные 17-этоксикарбонил-3-алкоксиморфинаны (12). Восстановление карбамата морфинана 12 либо алюмогидридом лития, либо алюмодейтеридом лития в ТГФ (ТНФ) по методике, аналогичной методике Newman, приводит к дейтерированному 3-алкокси-17-метилморфинановому (13) или 3-алкокси-17-тридейтерометилморфинановому (14) соединениям формулы I соответственно.

Подходящий способ синтеза соединений формулы I, в которых R¹ представляет собой -(C₁-C₄)алкил, приведен на схеме 2.

Схема 2

Синтез соединения формулы I (R¹ представляет собой -(C₁-C₄)алкил)

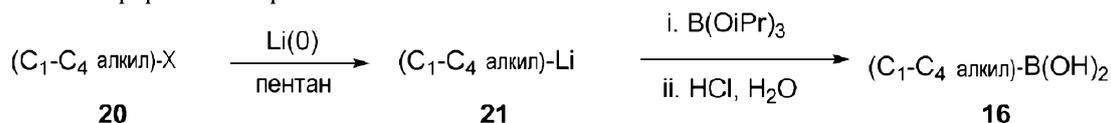


При обработке 17-этоксикарбонил-3-гидроксиморфинана (11) N-фенилтрифторметансульфонимидом согласно методике, описанной Kim, С.-Н. в патенте США 2005/0256147 А1, образуется соответствующий трифлат фенола (15). В результате катализируемого палладием кросс-сочетания 15 с соответствующим образом дейтерированной (C₁-C₄)алкилбороновой кислотой (16) по аналогии с методикой из упомянутого выше патента, получают дейтерированные 17-этоксикарбонил-3-(C₁-C₄)алкилморфинаны (17). Восстановление карбамата морфинана 17 либо алюмогидридом лития, либо алюмодейтеридом лития в ТГФ по аналогии с методикой, описанной Newman et al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35: 4135-4142, приводит к дейтерированным 3-(C₁-C₄)алкил-17-метилморфинановым или 3-(C₁-C₄)алкил-17-дейтерометилморфинановым соединениям формулы I соответственно.

Реагент алкилбороновой кислоты 16, использованный в схеме 2, получают, как описано далее в схеме 3.

Схема 3

Синтез эфира алкилбороновой кислоты 16



(X = Cl, Br или I)

В результате обработки соответствующим образом дейтерированного (C₁-C₄)алкилгалогенида (20) элементарным литием в пентане по аналогии с методикой, описанной Dawildowski, D. et al., в WO 2005/082911 А1, получают соответствующий анион (C₁-C₄)алкиллития, который можно немедленно обработать триизопропилборатом с последующим гидролизом водным хлористым водородом по аналогии с методикой, описанной Brown, H.C. et al., Organometallics 1985, 4: 816-821, получая соответствующим образом дейтерированные (C₁-C₄)алкилбороновые кислоты (16).

Приведенные выше конкретные способы и соединения не подразумеваются как ограничивающие. Химические структуры в приведенных здесь схемах изображают переменные величины, которые таким образом соответственно определены при помощи определений химических групп (фрагменты, атомы и так далее) в соответствующем положении в формулах соединений настоящего описания, независимо от того, идентифицированы они названием той же переменной величины (то есть R¹ или R²) или нет. Вопрос о пригодности химической группы в структуре соединения для использования в синтезе другого соединения находится в пределах эрудиции специалиста в данной области. Другие способы синтеза соединений формулы I и их синтетических предшественников, включая те из них, подходы к которым не показаны в подробностях на приведенных здесь схемах, находятся в пределах возможностей химиков стандартной квалификации в данной области. Превращения синтетической химии и методология защитных групп (введение и снятие защиты), применимые при синтезе используемых соединений, известны в данной области и включают, например, превращения и методологии, описанные в Larock R., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene T.W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L. et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and Paquette L., ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) и его последующих изданиях.

Комбинации заместителей и переменных величин, представленных данным изобретением, являют-

ся только комбинациями, которые приводят к образованию стабильных соединений.

Композиции

В состав набора согласно настоящему изобретению включена композиция, содержащая соединение формулы I (например, включая любую из приведенных в настоящем описании формул) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, и приемлемый носитель. Композиция включает эффективное количество данного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, композиция составлена для фармацевтического использования ("фармацевтическая композиция"), где носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель. Носитель(и) являются "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и, в случае фармацевтически приемлемого носителя, не опасными для его реципиента в количестве, которое используется в лекарственном препарате. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, которые можно использовать в фармацевтических композициях, включают, без ограничения перечисленным, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамин, динатрия гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-сополимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

В случае необходимости, растворимость и биодоступность соединений настоящего изобретения в фармацевтических композициях можно повысить при помощи методов, хорошо известных в данной области. Один из методов включает использование в препарате липидных эксципиев. См. "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)", David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; и "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples", Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Другой известный метод повышения биодоступности заключается в использовании аморфной формы соединения данного соединения, необязательно составленной с полуксамером, таким как LUTROL™ и PLURONIC™ (корпорация BASF) или блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. См. патент Соединенных Штатов 7014866 и патентные публикации Соединенных Штатов 20060094744 и 20060079502. Фармацевтические композиции данного изобретения включают композиции, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и интрадермальное) введения. В некоторых вариантах осуществления соединения приведенных здесь формул вводят чрескожно (например, при использовании чрескожного пластыря или методик ионтофореза). Другие составы можно подходящим образом представить в виде разовой дозы, например, таблеток, капсул с продолжительным высвобождением и в виде липосом, и можно изготовить любым способом, известным в области фармации. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000).

Подобные препаративные способы включают стадию соединения с молекулой, подлежащей введению, ингредиентов, таких как носитель, составляющий один или более дополнительных ингредиентов. В общем, композиции получают путем равномерного и близкого соединения активных ингредиентов и жидких носителей, липосом или тонкоизмельченных твердых носителей или и тех, и других, а затем, при необходимости, формования продукта.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят перорально. Композиции настоящего изобретения, подходящие для перорального введения, можно представить в виде дискретных единиц, таких как капсулы, пакетики или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента, порошка или гранул, раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости, или жидкой эмульсии масло-в-воде, жидкой эмульсии вода-в-масле, упакованных в липосомы, или в виде болуса и так далее. Для содержания подобных суспензий могут оказаться применимыми мягкие желатиновые капсулы, которые могут выгодно повысить скорость абсорбции соединения.

В случае таблеток для перорального использования, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Кроме того, обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При пероральном введении водных суспензий активный ингредиент соединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании можно добавить некоторые подслащивающие, и/или вкусовые, и/или окрашивающие агенты.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают леденцы, содержащие ингредиенты во вкусовой основе, обычно сахарозе, или аравийской или трагакантовой камеди, и пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозе, или аравийской камеди.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферные вещества, бактериостаты и растворенные вещества, придающие данному составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загущающие агенты. Данные составы можно представить в виде контейнеров с разовой дозой или многократными дозами, например запаянных ампул и сосудов, и можно хранить в высушенном лиофильной сушкой (лиофилизированном) состоянии, с необходимостью лишь добавить стерильный жидкий носитель, например воду для инъекций, непосредственно перед использованием. Приготовленные для немедленного приема растворы для инъекций и суспензии можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Подобные растворы для инъекций могут иметь вид, например, стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Данную суспензию можно составить в соответствии с известными в данной области техники методиками с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов (например, таких как Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный инъекцируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входят маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды удобно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимы для получения препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое или касторовое масло, в особенности в их полиоксиэтилированном варианте. Данные растворы или суспензии в масле могут также включать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта.

Фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Данные композиции можно получить, смешивая соединение данного изобретения с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая активные компоненты. Подобные вещества включают, без ограничения перечисленным, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить при помощи назального аэрозоля или ингаляции. Подобные композиции получают в соответствии с методиками, которые хорошо известны в области фармацевтических препаратов, и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники. См., например, Raboniwitz J.D. и Zafaroni A.C, патент США 6803031, Alexza Molecular Delivery Corporation.

Местное введение фармацевтических композиций данного изобретения особенно полезно в том случае, когда желательная обработка включает области или органы, легкодоступные для местного применения. Для местного применения, локально для кожи, фармацевтическая композиция должна быть составлена с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединений данного изобретения включают, но без ограничения указанным, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксипропиленовое полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативным образом, фармацевтическую композицию можно составить с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе. Подходящие носители включают, но без ограничения указанным, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтическую композицию данного изобретения можно также применять местно к нижнему отделу кишечного тракта при помощи препарата ректального суппозитория или в виде подходящего клизменного препарата. В данное изобретение также включены местно-чрескожные пластыри и ионтофоретическое введение.

Применение рассматриваемых терапевтических средств может быть локальным, для того, чтобы вводить их в интересующую область. Для предоставления обсуждаемых композиций в интересующую область можно использовать различные методики, такие как инъекцию, использование катетеров, троакаргов, прожектилей, геля Pluonix, стентов, полимеров с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества или другого устройства, предусмотренного для внутреннего доступа.

Таким образом, согласно еще одному варианту осуществления соединения данного изобретения могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые протезы, стенты или катетеры. Подходящие покрытия и общее получение имплантируемых устройств с покрытием известны в данной области техники и их примеры приведены в патентах США 6099562, 5886026 и 5304121. Данные покрытия представляют собой обычно биосовместимые полимерные вещества, такие как гидрогелевый полимер, полиметилдис-

локсан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. На покрытие необязательно может быть дополнительно нанесено верхнее покрытие из слоя фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их смесей для придания композиции характеристик регулируемого высвобождения. Покрытия для инвазивных устройств должны быть включены в определение фармацевтически приемлемого носителя, адьюванта или среды, как эти термины используются в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления данного изобретения фармацевтический состав содержит эффективное количество соединения формулы I. Используемый здесь термин "эффективное количество" относится к такому количеству, которого при введении в надлежащем режиме дозирования достаточно для снижения или уменьшения тяжести, продолжительности или развития нарушения, которое лечат, предупреждения развития нарушения, которое лечат, вызывания регресса нарушения, которое лечат, или усиления, или улучшения профилактического или терапевтического эффекта(ов) другого вида терапии.

Взаимосвязь дозировок для животных и людей (на основе миллиграмм на квадратный метр поверхности тела) описана Freireich et al., (1966) *Cancer Chemother. Rep.* 50:219. Площадь поверхности тела можно приблизительно определить, исходя из высоты и массы субъекта. См., например, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

В одном из вариантов осуществления эффективное количество соединения данного изобретения может изменяться в интервале от 0,4 до 400 мг, от 4,0 до 350 мг, от 10 до 90 мг или от 30 до 45 мг, включительно, которое может быть дано один, два или три раза в день в зависимости от различных факторов, принимаемых во внимание специалистами в данной области.

Кроме того, эффективные дозы будут изменяться, как признают специалисты в данной области, в зависимости от заболеваний, которые лечат, тяжести заболевания, способа введения, пола, возраста и общего состояния здоровья субъекта, использования эксципиентов, возможности совместного использования с другими видами терапевтического лечения, такими как использование других агентов, и заключения лечащего врача. Например, руководство для выбора эффективной дозы можно определить, обратившись к предписанной информации для декстрометорфана.

Наборы

В настоящем изобретении также предоставлены наборы реагентов для использования при лечении псевдобульбарного нарушения, диабетической невропатии, синдрома Ретта (RTT), нарушений голосовых связок вследствие неконтролируемых спазмов гортанных мышц, включая, например, абдукторную спастическую дисфонию, аддукторную спастическую дисфонию, дисфонию при мышечном напряжении и тремор голосовых связок; нейротоксичности метотрексата и усталости, вызванной раком. Данные наборы включают:

а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его соль, где указанная композиция находится в контейнере, и

б) инструкции, описывающие способ использования данной фармацевтической композиции для лечения псевдобульбарного аффекта, диабетической невропатии, синдрома Ретта (RTT), нарушений голосовых связок вследствие неконтролируемых спазмов гортанных мышц, включая, например, абдукторную спастическую дисфонию, аддукторную спастическую дисфонию, дисфонию при мышечном напряжении и тремор голосовых связок; нейротоксичности метотрексата и усталости, вызванной раком.

Контейнер может представлять собой любой сосуд или другое герметизированное или герметизируемое приспособление, которое может вмещать указанную фармацевтическую композицию. Примеры включают бутылки, ампулы, бутылки с делениями или содержащие много отсеков, где в каждом отделении или отсеке содержится разовая доза указанной композиции, пакет из фольги с отделениями, в котором в каждом отделении содержится разовая доза указанной композиции или дозатор, который дозирует разовые дозы указанной композиции. Данный контейнер может иметь любой удобный вид или форму, известные в данной области, изготовленную из фармацевтически приемлемого материала, например, бумажной или картонной коробки, стеклянной или пластиковой бутылки, или банки, или повторно герметизируемого мешка (например, для вмещения таблеток «повторного заполнения» для помещения в другой контейнер), или блистерной упаковки с индивидуальными дозами для выдавливания из данной упаковки в соответствии с терапевтическим режимом. Используемый контейнер может зависеть от конкретной содержащейся дозированной формы, например, обычная картонная коробка, как правило, не будет использоваться для помещения в нее жидкой суспензии. Для продажи разовой дозы допускается совместное использование более чем одного контейнера в одной упаковке. Например, таблетки могут содержаться в бутылке, которая, в свою очередь, помещена в коробку. В одном из вариантов осуществления контейнер представляет собой блистерную упаковку. Наборы данного изобретения могут также включать устройство для введения или для отмеривания разовой дозы фармацевтической композиции. Подобное устройство может включать ингалятор, если указанная композиция представляет собой композицию для ингаляции, шприц и иглу, если указанная композиция представляет собой композицию для инъекции, шприц, ложку, насос или сосуд, имеющий или не имеющий маркировки объема, если указанная композиция представляет собой пероральную жидкую композицию или любое другое устройство для измерения или доставки, подходящее для находящегося в наборе дозированного препарата композиции.

В варианте осуществления наборов данного изобретения композиция, включающая второй активный агент, может находиться в сосуде или контейнере, отделенном от сосуда, в котором содержится композиция, включающая соединение формулы I.

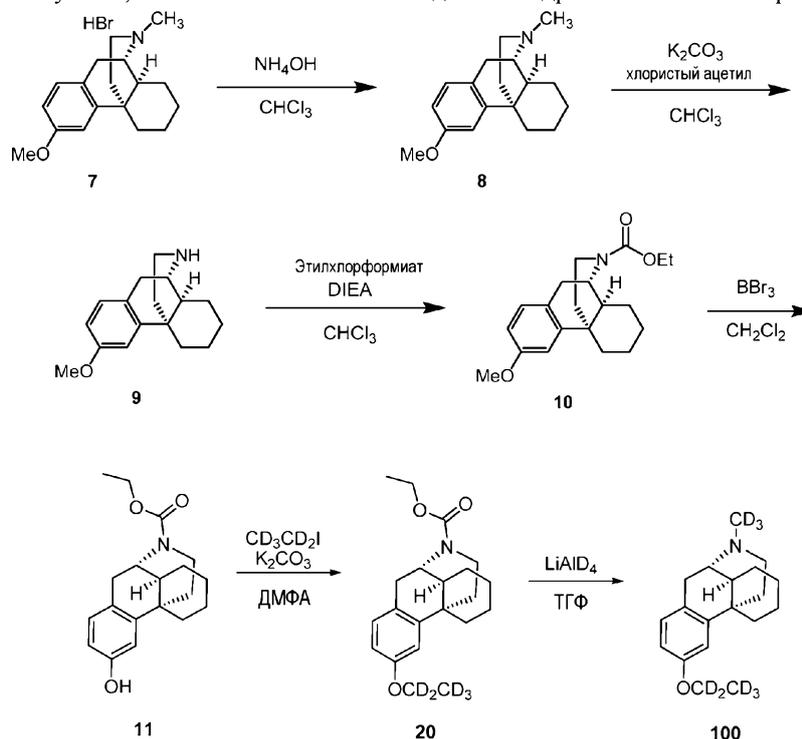
Представленные ниже примеры иллюстрируют получение соединения формулы I.

Примеры

Пример 1

Синтез гидрохлорида (+)-3-(этоксид- d_5)-17-(метил- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (100).

Соединение получают, как схематично показано далее. Подробности синтеза приведены ниже.



Синтез (+)-3-метокси-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (свободное основание, 8). В реакционную колбу добавляли соль HBr (+)-3-метокси-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (7; 3,00 г, 8,5 ммоль), NH_3 в CH_3OH (2,0 М, 8,5 мл, 17,0 ммоль) и мешалку. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Полученное вещество концентрировали на роторном испарителе, затем разбавляли CHCl_3 (50 мл) и H_2O (50 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой CHCl_3 (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе, получая 2,88 г 8 в виде пушистого твердого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,12 (ддд, $J_1=24,7$, $J_2=12,6$, $J_3=3,8$, 1H), 1,23-1,43 (м, 5H), 1,49-1,52 (м, 1H), 1,62-1,65 (м, 1H), 1,72 (тд, $J_1=12,6$, $J_2=4,9$, 1H), 1,81 (дт, $J_2=12,6$, $J_3=3,3$, 1H), 2,07 (тд, $J_1=12,6$, $J_2=3,3$, 1H), 2,33-2,47 (м, 5H), 2,57 (дд, $J_1=18,1$, $J_2=5,5$, 1H), 2,79 (дд, $J_2=5,5$, $J_3=3,3$, 1H), 2,98 (д, $J=18,1$, 1H), 6,68 (дд, $J_1=8,2$, $J_2=2,7$, 1H), 6,80 (д, $J_2=2,7$, 1H), 7,02 (д, $J=8,8$, 1H).

Синтез (+)-3-метокси-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (9). Твердый (+)-3-метокси-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинан (8; 6,79 г, 25,1 ммоль) помещали в реакционную колбу с CHCl_3 и мешалкой. Добавляли K_2CO_3 (13,85 г, 100,2 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 10 мин перед добавлением хлористого ацетила (7,866 г, 100,2 ммоль). Полученную реакционную смесь, все еще в атмосфере N_2 , перемешивали в условиях кипения в течение 7 ч, затем фильтровали через слой целита. Органический фильтрат концентрировали на роторном испарителе, а полученное сырое вещество растворяли в CH_3OH , затем перемешивали в условиях кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор концентрировали на роторном испарителе, затем сушили в вакууме, получая 6,78 г 9 в виде твердого вещества почти белого цвета.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,04-1,13 (м, 1H), 1,19-1,29 (м, 1H), 1,37-1,66 (м, 6H), 2,37 (д, $J=13,5$, 2H), 2,54 (ушир.с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,95-2,99 (м, 1H), 3,12-3,18 (м, 2H), 3,48 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 6,76 (дд, $J_1=8,3$, $J_2=2,6$, 1H), 6,80 (д, $J=2,3$, 1H), 7,07 (д, $J=8,3$, 1H).

Синтез (+)-17-этилкарбамат-3-метокси-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (10). В реакционную колбу, снабженную мешалкой, добавляли 9 (6,025 г, 2,48 ммоль), растворенный в CHCl_3 (100 мл). Прибавляли диизопропилэтиламин (DIEA; 16,32 г, 126,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре в атмосфере азота перед прибавлением этилхлорформиата (13,094 г, 76,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях кипения в атмосфере азота в течение 3 ч, в это время методом ТСХ (20% этилацетат/гексан) было показано полное расходование исходного вещества. Органический слой

отделяли и промывали сначала 1M HCl, а затем насыщенным NaHCO₃. Водные слои от каждого промывания объединяли и снова экстрагировали 50 мл CHCl₃. Органический слой от повторной экстракции объединяли с органическим слоем от промываний и сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄. Затем органический раствор фильтровали, концентрировали на ротаторном испарителе, потом очищали при помощи автоматической колоночной флэш-хроматографии (0-30% этилацетат/гексан), получая 5,37 г 10 в виде прозрачного масла светло-желтого цвета. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,06 (дд, J₁=25,3, J₂=12,6, J₃=3,8, 1H), 1,21-1,39 (м, 7H), 1,45-1,60 (м, 3H), 1,65-1,70 (м, 2H), 2,34-2,37 (м, 1H), 2,54-2,69 (м, 2H), 3,04-3,12 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,86 (дд, J₁=42,3, J₂=13,7, J₃=3,8, 1H), 4,12 (кв, J=7,14, 2H), 4,31 (дт, J₁=56,6, J₂=4,3, 1H), 6,71 (дд, J₁=8,8, J₂=2,2, 1H), 6,82 (д, J=2,7, 1H), 7,00 (кажущийся т, J=8,2, 1H).

Синтез (+)-17-этилкарбамат-3-гидрокси-(9α,13α,14α)морфинана (11). В реакционной колбе, снабженной мешалкой, карбамат 10 (2,43 г, 7,4 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и охлаждали полученный раствор до 0°C. Прибавляли VBr₃ (9,24 г, 36,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере N₂ при 0°C в течение 20 мин (в это время методом ТСХ в 20% смеси этилацетат/гексан было показано завершение реакции). В лабораторный стакан с мешалкой помещали раствор 27% NH₄OH и медленно прибавляли реакционную смесь при перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем экстрагировали смесью 4:1 CHCl₃/CH₃OH. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали на ротаторном испарителе. Сырое вещество очищали при помощи автоматической колоночной флэш-хроматографии (CH₃OH с 1% NH₄OH/CHCl₃, 0-10%). Чистые фракции концентрировали на ротаторном испарителе, получая 1,48 г 11 в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,04-1,12 (м, 1H), 1,22-1,36 (м, 7H), 1,45-1,59 (м, 3H), 1,63-1,67 (м, 2H), 2,30-2,33 (м, 1H), 2,52-2,66 (м, 2H), 3,06 (дт, J₁=18,4, J₂=5,9, 1H), 3,84 (дд, J₁=35,8, J₂=13,8, J₃=6,1, 1H), 4,10-4,18 (м, 2H), 4,31 (дт, J₁=53,9, J₂=3,1, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,93 (кажущийся т, J=7,8, 1H).

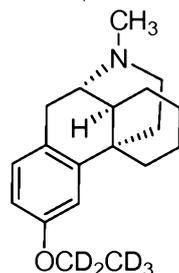
Синтез (+)-3-(этокси-d₅)-17-этоксикарбонил-(9α,13α,14α)морфинана (20). К раствору спирта 11 (1,50 г, 4,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) прибавляли при перемешивании K₂CO₃ (2,00 г, 14,5 ммоль, 3,05 экв.) и йодистый этил-d₅ (1,15 г, 7,1 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (кт) в атмосфере N₂, гасили добавлением H₂O и экстрагировали Et₂O (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая масло желтого цвета. В результате очистки автоматизированной колоночной флэш-хроматографией (0-40% EtOAc/гексаны) получали промежуточное соединение 20 (1,53 г, выход 91%).

Синтез гидрохлорида (+)-3-(этокси-d₅)-17-(метил-d₃)-(9α,13α,14α)морфинана (100). К суспензии LiAlD₄ (0,184 г, 4,4 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл), перемешиваемой при -78°C, прибавляли раствор карбамата 20 (0,763 г, 2,2 ммоль) в ТГФ (5 мл). После 1 ч перемешивания при кт методом ТСХ реакции не фиксировали и добавляли еще 2,0 экв. LiAlD₄ (0,184 г, 4,4 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем гасили добавлением гептагидрата сульфата магния до прекращения выделения газа. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали полученное сырое вещество автоматизированной колоночной флэш-хроматографией (CHCl₃/CH₃OH/NH₃OH - 90/10/1), получая свободный амин 100. Данное вещество растворяли в 1,25 M HCl в CH₃OH, затем концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме, получая 14,3 мг продукта 100 в виде соли HCl.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 0,94-1,63 (м, 8H), 1,72-1,80 (м, 1H), 1,94 (д, J=11,9, 1H), 2,43-2,47 (м, 1H), 2,96 (дд, J₁=19,2, J₂=6,1, 2H), 3,09-3,17 (м, 2H), 3,57-3,61 (м, 1H), 6,79-6,82 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,8, 1H), 9,58 (ушир.с, 1H). ВЭЖХ (метод: колонка 150 мм C18-RP - метод градиента 5-95% ACN; длина волны: 280 нм): время удерживания: 3,08 мин, чистота: 95%. МС (M+H): 294,2.

Пример 2

Синтез гидрохлорида (+)-3-(этокси-d₅)-17-метил-(9α,13α,14α)морфинана (104). Соединение 104 получали, как описано в приведенном выше примере 1, за исключением того, что для восстановления карбамата 20 в 104 вместо LiAlD₄ использовали LiAlH₄.



104

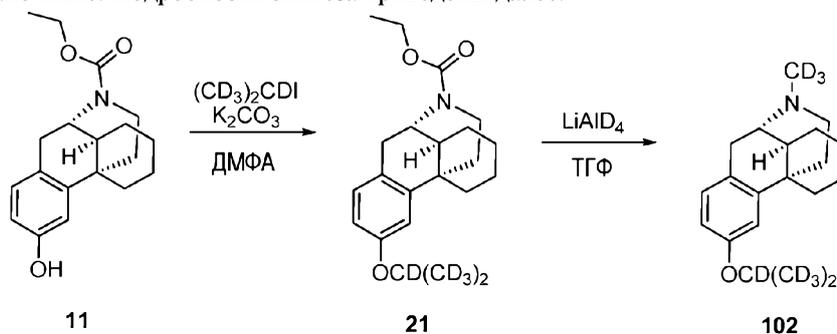
Синтез гидрохлорида (+)-3-(этокси-d₅)-17-метил-(9α,13α,14α)морфинана (104). К суспензии LiAlH₄ (0,166 г, 4,4 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл), перемешиваемой при -78°C, прибавляли раствор карбамата 20 (0,763 г, 2,2 ммоль) в ТГФ (5 мл). Спустя 1 ч добавляли еще 2,0 экв. LiAlH₄ (0,184 г, 4,4 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем гасили добавлением гептагидрата

сульфата магния до прекращения выделения газа. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали полученное сырое вещество автоматизированной колоночной флэш-хроматографией ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ - 90/10/1), получая свободный амин 104. Данное вещество растворяли в 1,25 М HCl в CH_3OH , затем концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме, получая 31 мг продукта 104 в виде HCl соли.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,94-1,64 (м, 8H), 1,74-1,82 (м, 1H), 1,97 (д, $J=12,4$, 1H), 2,44-2,47 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,96 (дд, $J_1=20,0$, $J_2=5,8$, 2H), 3,09-3,18 (м, 2H), 3,55-3,62 (м, 1H), 6,79-6,82 (м, 2H), 7,12 (д, $J=9,1$, 1H), 9,68 (ушир.с, 1H). ВЭЖХ (метод: колонка 150 мм C18-RP - метод градиента 5-95% ACN; длина волны: 280 нм): время удерживания: 3,00 мин, чистота: 95%. МС (M+H): 291,2.

Пример 3

Синтез (+)-3-(изопропокси- d_7)-17-(метил- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (102). Соединение 102 получали, как описано ниже. Подробности синтеза приведены далее.



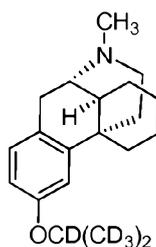
Синтез (+)-3-(изопропокси- d_7)-17-этоксикарбонил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (21). К раствору спирта 11 (1,50 г, 4,8 ммоль, полученного согласно примеру 1) в ДМФА (25 мл) прибавляли при перемешивании K_2CO_3 (2,0 г, 14,5 ммоль, 3,05 экв.) и 2-йодпропан- d_7 (0,71 мл, 7,1 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (кт) в атмосфере N_2 , гасили добавлением H_2O и экстрагировали Et_2O (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая бесцветное масло. В результате очистки автоматизированной колоночной флэш-хроматографией (0-4 0% EtOAc /гексан) получали промежуточное соединение 21 (1,48 г, выход 85%).

Синтез (+)-3-(изопропокси- d_7)-17-(метил- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (102). К суспензии LiAlD_4 (0,340 г, 8,1 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (10 мл), перемешиваемой при -78°C , прибавляли раствор карбамата 21 (0,739 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем гасили добавлением гептагидрата сульфата магния до прекращения выделения газа. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и растворяли полученное вещество в CH_3OH . Полученный раствор подкисляли фумаровой кислотой до pH 4, что приводило к выпадению соли. Смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли Et_2O , чтобы высадить из раствора оставшуюся соль. Соль выделяли фильтрованием и сушили, получая 660 мг конечного продукта 102 в виде соли фумаровой кислоты.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,10 (квд, $J_1=12,6$, $J_2=3,8$, 1H), 1,21-1,68 (м, 7H), 2,01 (тд, $J_1=13,6$, $J_2=4,5$, 1H), 2,16-2,21 (м, 1H), 2,32-2,47 (м, 2H), 2,99-3,01 (м, 2H), 3,10-3,13 (м, 1H), 3,44-3,46 (м, 1H), 6,72 (дд, $J_1=8,4$, $J_2=2,4$, 1H), 6,79 (д, $J_1=2,5$, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,03 (д, $J_1=8,3$, 1H). ВЭЖХ (метод: колонка 150 мм C18-RP - метод градиента 5-95% ACN; длина волны: 280 нм): время удерживания: 3,11 мин, чистота: 95%. МС (M+H): 310,3.

Пример 4

Синтез (+)-3-(изопропокси- d_7)-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (106). Соединение 106 получали, как описано в приведенном выше примере 3, за исключением того, что для восстановления карбамата 21 в 106 вместо LiAlD_4 использовали LiAlH_4 .



106

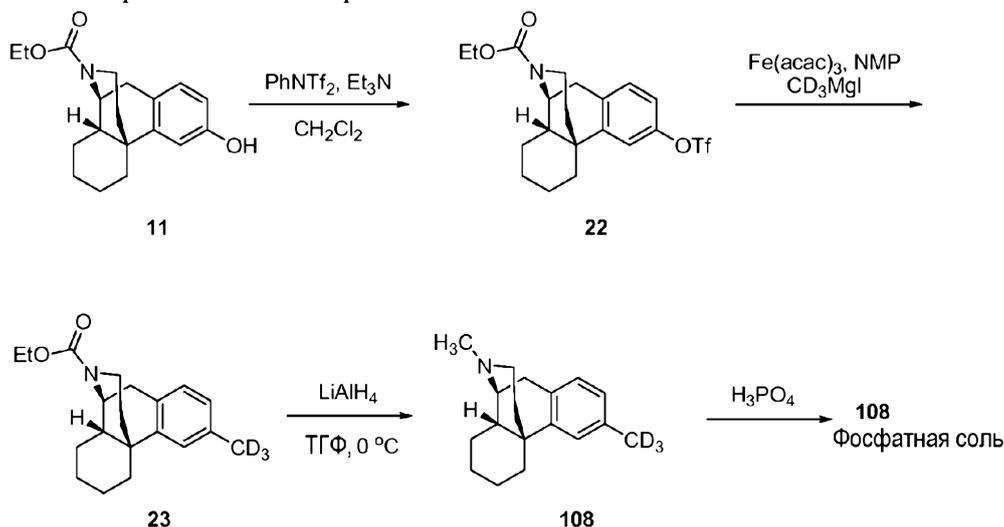
Синтез (+)-3-(изопропокси- d_7)-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (106). К суспензии LiAlH_4 (0,308 г, 8,1 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (10 мл), перемешиваемой при -78°C , прибавляли раствор карбамата 21 (0,739 г, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт, затем гасили до-

бавлением гептагидрата сульфата магния до прекращения выделения газа. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и растворяли полученное вещество в CH_3OH . Полученный раствор подкисляли фумаровой кислотой до pH 4, что приводило к выпадению соли. Смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли Et_2O , чтобы высадить из раствора оставшуюся соль. Соль выделяли фильтрованием и сушили, получая 330 мг конечного продукта 106 в виде соли фумаровой кислоты.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,09 (квд, $J_1=12,6$, $J_2=3,8$, 1H), 1,22-1,58 (м, 6H), 1,65 (д, $J=12,6$, 1H), 2,06 (тд, $J_1=13,5$, $J_2=4,3$, 1H), 2,20 (д, $J=12,4$, 1H), 2,35 (д, $J=13,3$, 1H), 2,46-2,53 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,96-3,12 (м, 2H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,62-3,64 (м, 1H), 6,73 (дд, $J_1=8,3$, $J_2=2,5$, 1H), 6,80 (д, $J=2,5$, 1H), 6,86 (с, 2H), 7,05 (д, $J=8,3$, 1H). ВЭЖХ (метод: колонка 150 мм C18-RP - метод градиента 5-95% ACN; длина волны: 280 нм): время удерживания: 3,18 мин, чистота: 95%. МС (M+H): 307,4.

Пример 5

Синтез (+)-3-(метил- d_3)-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (108). Соединение 108 получали, как описано ниже. Подробности синтеза приведены далее.



Синтез (+)-17-этилкарбамат-3-трифторметилсульфонилокси-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (22). К раствору 11 (9 г, 28,6 ммоль, см. пример 1) и триэтиламина (16 мл, 114 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) прибавляли N-фенилтрифторметансульфонимид "PhNTf₂" (20,7 г, 57,2 ммоль) при охлаждении на бане со льдом. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (500 мл) и промывали раствор насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия. После фильтрования и концентрирования при пониженном давлении сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептаны, 0-10%), получая 12 г (94%) 22 в виде прозрачного масла.

Синтез (+)-17-этилкарбамат-3-(метил- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (23). К раствору 22 (22 г, 43,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) прибавляли N-метил-2-пирролидон ("NMP") (26,2 мл, 153,1 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дегазировали продувкой N_2 в течение 10 мин. Прибавляли ацетилацетонат железа(III) "Fe(acac)₃" (1,65 г, 4,4 ммоль) и CD_3MgI (1M в Et_2O , 53 мл, 47,6 ммоль, Sigma Aldrich, 99% атомн. D) и нагревали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (500 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептаны, 0-10%), получая 4 г (94%, из расчета на регенерированное исходное вещество) 23 и 16 г регенерированного 22.

Синтез (+)-3-(метил- d_3)-17-метил-(9 α ,13 α ,14 α)морфинана (108). Смесь 23 (1,5 г, 4,8 ммоль) в ТГФ (70 мл) обрабатывали LiAlH_4 (1 M в ТГФ, 19,2 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Для гашения реакционной смеси добавляли воду (1 мл), затем NaOH (24%, 10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, в течение которых выпадал осадок белого цвета. Данный осадок отфильтровывали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (см. описанные ниже условия), получая 108. Свободный амин растворяли в МТВЕ (30 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Прибавляли по каплям H_3PO_4 (в изопропанол), что приводило к образованию осадка белого цвета. Добавление H_3PO_4 продолжали до тех пор, пока выпадение осадка белого цвета не прекращалось. Осадок отфильтровывали и промывали МТВЕ (100 мл) с получением 1,2 г твердого вещества. Данное вещество перекристаллизовывали из MeOH/МТВЕ с получением 108 в виде фосфатной соли (0,75 г, 47%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,07-1,57 (м, 8H), 1,69-1,72 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 2H), 2,56 (ушир.д, 1H), 2,91 (с, 3H), 3,06-3,11 (ушир.с и м, 3H), 3,56 (ушир.м, 1H), 7,03-7,18 (м, 3H). ВЭЖХ (метод: колонка

20 мм C18-RP - метод градиента 2-95% ACN/вода/0,1% муравьиная кислота; длина волны: 210 нм): время удерживания: 2,59 мин, чистота: 99,4%. МС (M+H): 259,2.

Условия препаративной ВЭЖХ

Колонка Sunfire C18 5 мкм 30×150 мм; насос Waters G1

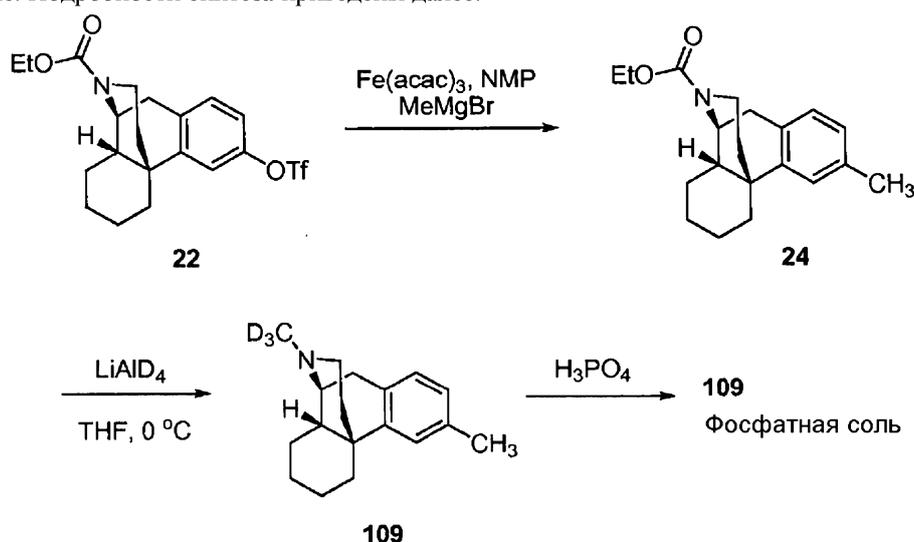
Растворитель А=вода, Растворитель В=ацетонитрил

Градиент

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	% А	% В
0	40,00	90	10
7,00	40,00	50	50
8,00	40,00	5	95
9,00	20,00	90	10
10,00	20,00	90	10

Пример 6

Синтез (+)-3-метил-17-(метил-d₃)-(9α,13α,14α)морфинана (109). Соединение 109 получали, как описано ниже. Подробности синтеза приведены далее.



Синтез (+)-17-этилкарбамат-3-метил-(9α,13α,14α)морфинана (24). К раствору 22 (3,6 г, 7,16 ммоль, см. пример 5) в ТГФ (100 мл) прибавляли N-метил-2-пирролидон "NMP" (4,3 мл, 25,1 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь дегазировали продувкой N₂ в течение 10 мин. Прибавляли ацетилацетонат железа(III) "Fe(acac)₃" (270 мг, 0,72 ммоль) и MeMgBr (3M в Et₂O, 2,9 мл, 7,8 ммоль) и нагревали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (50 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептаны, 0-10%) с получением 0,84 г 24 (75% из расчета на регенерированное исходное вещество) и 2 г регенерированного 22.

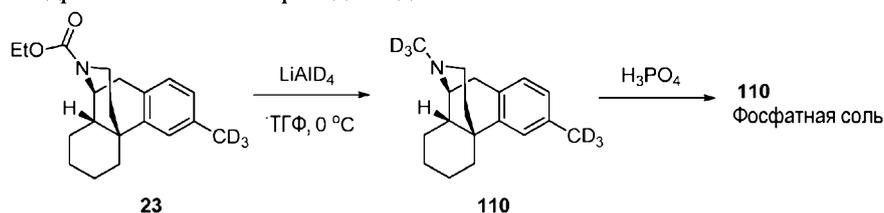
Синтез (+)-3-(метил)-17-(метил-d₃)-(9α,13α,14α)морфинана (109). Смесь 24 (1 г, 6,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) обрабатывали LiAlD₄ (0,9 г, 24,8 ммоль, Cambridge Isotopes, 98% атомн. D) при 0 °C, и оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды, и перемешивали в течение ночи. Для гашения реакционной смеси добавляли воду (1 мл), затем NaOH (24%, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, в течение которых выпадал осадок белого цвета. Твердое вещество отфильтровывали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в EtOAc (30 мл) и экстрагировали 10% HCl (3×30 мл). Объединенный водный слой промывали CH₂Cl₂ (30 мл) и нейтрализовывали 10% NaOH. Затем водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×30 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 109. Свободный амин растворяли в МТВЕ (30 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Прибавляли по каплям H₃PO₄ (в изопропанол), что приводило к образованию осадка белого цвета. Добавление H₃PO₄ продолжали до тех пор, пока выпадение осадка белого цвета не прекращалось. Твердое вещество отфильтровывали и промывали МТВЕ (100 мл). Продукт перекристаллизовывали из MeOH/МТВЕ с получением 109 в виде фосфатной соли (0,4 г, 36%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,09-1,60 (м, 7H), 1,68-1,71 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 1H), 2,04-2,15 (м,

1H), 2,31 (с, 3H), 2,50-2,55 (м, 1H), 2,64-2,65 (м, 1H), 3,06-3,07 (м, 1H), 3,16 (ушир.с, 2H), 3,54-3,55 (м, 1H), 7,02-7,17 (м, 3H). ¹³C-ЯМР (75 МГц, CD₃OD): δ 20,2, 21,7, 25,8, 35,0, 35,8, 60,3, 125,8, 127,4, 128,0, 130,8, 137,2, 137,4. ВЭЖХ (метод: колонка 20 мм C18-RP - метод градиента 2-95% АСН/вода/0,1% муравьиная кислота; длина волны: 210 нм): время удерживания: 2,51 мин, чистота: 97,7%. МС (М+Н): 259,2.

Пример 7

Синтез (+)-3-(метил-d₃)-17-(метил-d₃)-(9α,13α,14α)морфинана (110). Соединение 110 получали, как описано ниже. Подробности синтеза приведены далее.



Синтез (+)-3-(метил-d₃)-17-(метил-d₃)-(9α,13α,14α)морфинана (110). Смесь 23 (2,5 г, 8 ммоль, см. пример 5) в ТГФ (70 мл) обрабатывали LiAlD₄ (1,7 г, 32 ммоль, Cambridge Isotopes, 98% атомн. D) при 0 °С. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Для гашения реакционной смеси добавляли воду (1 мл), затем NaOH (24%, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, в течение которых выпадал осадок белого цвета. Осадок отфильтровывали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (см. условия, описанные в примере 5) с получением 110. Свободный амин растворяли в МТВЕ (50 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Прибавляли по каплям H₃PO₄ (в изопропанол), что приводило к образованию осадка белого цвета. Добавление H₃PO₄ продолжали до тех пор, пока выпадение осадка белого цвета не прекращалось. Твердое вещество отфильтровывали и промывали МТВЕ (100 мл) с получением 1,2 г твердого вещества. Продукт перекристаллизовывали из MeOH/МТВЕ с получением 110 в виде фосфатной соли (1 г, 36%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,09-1,13 (м, 1H), 1,24-1,33 (м, 1H), 1,39-1,72 (м, 6H), 1,95-2,04 (м, 1H), 2,16-2,18 (м, 1H), 2,50-2,54 (м, 1H), 2,60-2,68 (м, 1H), 3,07-3,16 (м и с, 3H), 3,54-3,55 (м, 1H), 7,02-7,17 (м, 3H). ¹³C-ЯМР (75 МГц, D₂O): δ 21,4, 23,2, 25,5, 25,6, 34,7, 39,3, 43,0, 47,8, 60,4, 126,4, 127,5, 128,3, 131,2, 138,0. ВЭЖХ (метод: колонка 20 мм C18-RP - метод градиента 2-95% АСН/вода/0,1% муравьиная кислота; длина волны: 210 нм): время удерживания: 2,61 мин, чистота >99,9%. МС (М+Н): 262,2.

Пример 8

Оценка метаболической стабильности в CYP2D6 SUPERSOMES™

CYP2D6 SUPERSOMES™ человека приобретали у GenTest (Woburn, М.А, США). Исходные 7,5 мМ растворы тестируемых соединений (соединения 100, 102, 104, 106, декстрометорфан, дейтерированный аналог декстрометорфана, в котором каждую метильную группу заменяли CD₃ ("d₆-декстрометорфан", химическое название (+)-3-d₃-метокси-17-d₃-метил-(9α,13α,14α)морфинан, называемый также соединением 101 в US № 12/112936, и «тестируемым соединением» на приведенных далее фиг. 1 и в табл. 2), или изопропилный эфирный аналог декстрометорфана ("декстроизопропорфан") готовили в ДМСО. Исходные 7,5 М растворы разбавляли до 50 мкМ ацетонитрилом (АСН). Суперсомы CYP2D6 в концентрации 1000 пмоль/мл разбавляли до 62,5 пмоль/мл 0,1 М буферным раствором фосфата калия, pH 7,4, содержащим 3 мМ MgCl₂. Разбавленные SUPERSOMES™ добавляли в лунки 96-луночного полипропиленового планшета с глубокими лунками в трех экземплярах. К суперсомам добавляли 10 мкл 50 мкМ тестируемого соединения и предварительно нагревали смесь в течение 10 мин. Реакции инициировали добавлением предварительно нагретого раствора НАДФ. Конечный объем реакционной смеси составлял 0,5 мл и содержал 50 пмоль/мл SUPERSOMES™ CYP2D6, 1 мкМ тестируемого соединения и 2 мМ НАДФ в 0,1 М буферном растворе фосфата калия, pH 7,4, и 3 мМ MgCl₂. Реакционные смеси инкубировали при 37 °С и отбирали аликвоты по 50 мкл через 0, 5, 10, 20 и 30 мин, и добавляли в 96-луночные планшеты с мелкими лунками, содержащими 50 мкл ледяного САН с внутренним стандартом для остановки реакции. Планшеты выдерживали при 4 °С в течение 20 мин, после чего в лунки планшета добавляли 100 мкл воды перед центрифугированием для осаждения белков центрифугированием. Надосадочные жидкости переносили в другой 96-луночный планшет и проводили анализ количеств оставшегося исходного вещества методом ЖХ-МС/МС с использованием масс-спектрометра Applied Bio-systems API 4000. Период полураспада *in vitro* (t_{1/2}) для каждого из тестируемых соединений рассчитывали из взаимосвязи наклонов линейной регрессии % оставшегося исходного вещества (ln) относительно времени инкубации: *in vitro* t_{1/2}=0,693/k, где k=[наклон линейной регрессии % оставшегося исходного вещества (ln) относительно времени инкубации]. Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

На приведенных ниже фиг. 1 и в табл. 2 представлены результаты эксперимента SUPERSOMES™. Следует отметить, что на фиг. 1 кривые для соединений 100 и 104 частично налагаются друг на друга.

"Тестируемое соединение" на фиг. 1 и в табл. 2 относится к дейтерированному декстрометорфану ("d₆-декстрометорфану", (+)-3-d₃-метокси-17-d₃-метил-(9α,13α,14α)морфинану, который называют также соединением 101 в US № 12/112936, включенной в настоящее описание посредством ссылки).

Таблица 2. Рассчитанный период полураспада в SUPERSOMES™

Соединение	t _{1/2} ± SD (мин)
Декстрометорфан	1,7±0,3
Тестируемое соединение	5,6±1,5
Декстроэторфан	10,3±2,1
Декстроизопропорфан	21,7±1,6
Соединение 106	36,0±2,8
Соединение 102	39,0±1,9
Соединение 104	49,1±4,1
Соединение 100	51,3±3,7

Каждое из тестируемых дейтерированных соединений проявило больший период полураспада при инкубации с SUPERSOMES™ CYP2D6, чем любое из соответствующих недейтерированных тестируемых соединений или дейтерированных вариантов декстрометорфана (тестируемое соединение). Таким образом, в этом анализе соединения данного изобретения были более устойчивы к метаболизму, чем декстрометорфан или дейтерированный декстрометорфан (тестируемое соединение).

Пример 9

Определение метаболической стабильности тестируемых соединений с использованием микросом печени человека. Микросомы печени человека (20 мг/мл) получали от Xenotech, LLC (Lenexa, KS). β-Никотинамид аденин динуклеотид фосфат, восстановленную форму (НАДФ), хлорид магния (MgCl₂) и диметилсульфоксид (ДМСО) приобретали у Sigma-Aldrich.

Исходные 7,5 мМ растворы тестируемых соединений готовили в ДМСО. Исходные 7,5 мМ растворы разбавляли до 50 мкМ ацетонитрилом (ACN). 20 мг/мл микросом печени человека разбавляли до 1,25 мг/мл (в итоге 1 мг/мл) 0,1 М буферным раствором фосфата калия, pH 7,4, содержащем 3 мМ MgCl₂. Разбавленные микросомы (375 мкл) прибавляли в лунки 96-луночного полипропиленового планшета в трех экземплярах. К микросомам добавляли 10 мкл 50 мкМ тестируемого соединения и смесь предварительно нагревали в течение 10 мин. Реакции инициировали добавлением 125 мкл предварительно нагретого раствора НАДФ. Конечный объем реакционной смеси составлял 0,5 мл и содержал 1,0 мг/мл микросом печени человека, 1 мкМ тестируемого соединения и 2 мМ НАДФ в 0,1 М буферном растворе фосфата калия, pH 7,4, содержащем 3 мМ MgCl₂. Реакционные смеси инкубировали при 37°C и отбирали аликвоты по 50 мкл через 0, 5, 10, 20 и 30 мин и добавляли в 96-луночные планшеты с мелкими лунками, содержащими 50 мкл ледяного ACN с внутренним стандартом для остановки реакций. Планшеты выдерживали при 4°C в течение 20 мин, после чего в лунки планшета добавляли 100 мкл воды перед центрифугированием для осаждения белков. Надосадочные жидкости переносили в другой 96-луночный планшет и проводили анализ количеств оставшегося исходного вещества при помощи ЖХ-МС/МС с использованием масс-спектрометра Applied Bio-systems API 4000.

В качестве положительного контроля использовали 7-этоксикумарин. In vitro t_{1/2} для тестируемых соединений рассчитывали из взаимосвязи наклонов линейной регрессии % оставшегося исходного вещества (ln) относительно времени инкубации

in vitro t_{1/2}=0,693/k, где k=-[наклон линейной регрессии % оставшегося исходного вещества (ln) относительно времени инкубации].

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. На фиг. 2 (панели А и В), фиг. 3, в табл. 3 и 4 представлены результаты данного эксперимента.

Таблица 3. Рассчитанный период полураспада в микросомах печени человека

Соединение	t _{1/2} ± SD (мин)	Изменение по сравнению с недейтерированным соединением
Декстроэторфан	28,3±0,6	н/а
Соединение 104	59,1±2,2	109%
Соединение 100	59,2±1,7	109%
Декстроизопропорфан	36,1±1,6	н/а
Соединение 106	68,8±0,9	91%
Соединение 102	61,0±0,4	69%

В случае как декстроэторфана, так и декстроизопропорфана дейтерирование алкилового простого эфира (R¹) приводило к существенному повышению периода полураспада (t_{1/2}) в микросомах печени че-

ловека по сравнению с недеитерированным аналогом.

Таблица 4. Рассчитанный период полураспада в микросомах печени человека

Соединение	Сред. $t_{1/2}$ (n=2)	Изменение по сравнению с недеитерированным соединением
Димеморфан	23,1	н/а
Соединение 108	28,0	21%
Соединение 110	31,6	37%

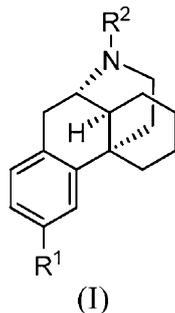
В случае димеморфана дейтерирование R^1 приводило к существенному повышению периода полураспада ($t_{1/2}$) в микросомах печени человека по сравнению с недеитерированным аналогом. Дейтерирование N-метильного фрагмента (R^2) приводило к дополнительному существенному повышению $t_{1/2}$.

Без дальнейшего описания предполагается, что специалист в данной области сможет, используя предшествующее описание и иллюстративные примеры, получить и использовать соединения данного изобретения и осуществить на практике заявленные способы. Следует понять, что предшествующее описание и примеры представляют собой лишь подробное описание некоторых предпочтительных вариантов осуществления. Специалисту в данной области будет ясно, что можно произвести различные модификации и эквиваленты, не выходя из духа и рамок изобретения. Все патенты, статьи из журналов и другие документы, обсуждаемые или цитированные выше, включены в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Набор для лечения эмоциональной неустойчивости; псевдобульбарного аффекта; аутизма; неврологических нарушений и нейродегенеративных заболеваний; нарушений, связанных с расстройством сознания; сердечно-сосудистых заболеваний; глаукомы; поздней дискинезии; диабетической невропатии; ретинопатических заболеваний; заболеваний или нарушений, вызванных апоптозом, индуцированным гомоцистеином; заболеваний или нарушений, вызванных повышенными уровнями гомоцистеина; боли; невропатической боли; симпатически опосредуемой боли; боли, связанной с желудочно-кишечной дисфункцией; боли в ротовой полости; эпилептических припадков; звона в ушах; сексуальной дисфункции; трудноизлечимого кашля; дерматита; нарушений, связанных с аддикциями; синдрома Ретта (RTT); нарушений в работе голосовых связок вследствие неконтролируемых спазмов гортанных мышц; нейротоксичности метотрексата; усталости, вызванной раком; и состояний, вызванных воздействием химических агентов, содержащий:

а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^1 выбирают из $-CH_3$, $-CD_3$, $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$ и $-O-CD(CD_3)_2$ и R^2 выбирают из CH_3 и CD_3 ,

при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 дейтерирован,

любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности, и в любом положении в соединении формулы I, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 90%, и

где указанная композиция находится в контейнере, и

б) инструкции, описывающие способ использования данной фармацевтической композиции для лечения указанных заболеваний или нарушений.

2. Набор по п.1, в котором в соединении формулы I R^1 представляет собой $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$ или $-O-CD(CD_3)_2$.

3. Набор по п.1, в котором в соединении формулы I R^1 представляет собой $-O-CD_2CD_3$.

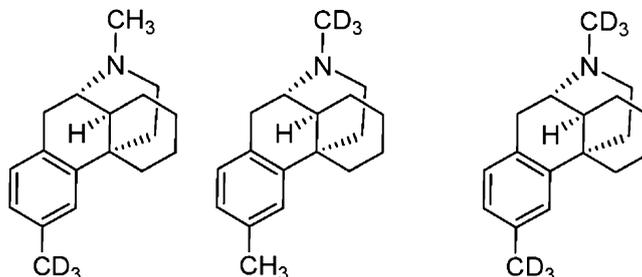
4. Набор по п.1, в котором соединение формулы I выбирают из любого соединения, приведенного в представленной ниже таблице

Соединение No	R ¹	R ²
100	-O-CD ₂ CD ₃	CD ₃
102	-O-CD (CD ₃) ₂	CD ₃
104	-O-CD ₂ CD ₃	CH ₃
106	-O-CD (CD ₃) ₂	CH ₃

или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Набор по п.1, где в соединении формулы I R¹ означает -CD₃.

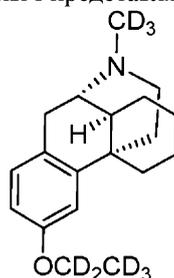
6. Набор по п.1, где соединение формулы I выбирают из любого одного соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

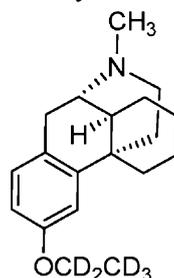
7. Набор по любому одному из пп.1-6, где в любом положении в соединении формулы I, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 95%.

8. Набор по п.1, где соединение формулы I представляет собой соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Набор по п.1, содержащий соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемую соль.

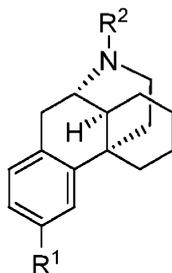
10. Набор по п.1, где заболевание или расстройство представляет собой эпилептические припадки.

11. Набор по п.1, где неврологическое нарушение или нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS).

12. Набор по п.1, где неврологическое нарушение и нейродегенеративное заболевание выбирают из слабоумия, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза.

13. Фармацевтический состав в виде разовой дозы для лечения эмоциональной неустойчивости; псевдобульбарного аффекта; аутизма; неврологических нарушений и нейродегенеративных заболеваний; нарушений, связанных с расстройством сознания; сердечно-сосудистых заболеваний; глаукомы, поздней дискинезии; диабетической невропатии; ретинопатических заболеваний; заболеваний или нарушений, вызванных апоптозом, индуцированным гомоцистеином; заболеваний или нарушений, вызванных повышенными уровнями гомоцистеина; боли; невропатической боли; симпатически опосредуемой боли; боли, связанной с желудочно-кишечной дисфункцией; боли в ротовой полости; эпилептических припадков; звона в ушах; сексуальной дисфункции; трудноизлечимого кашля; дерматита; нарушений, связанных с аддикциями; синдрома Ретта (RTT); нарушений в работе голосовых связок вследствие неконтролируемых спазмов гортанных мышц; нейротоксичности метотрексата; усталости, вызванной раком; и

состояний, вызванных воздействием химических агентов, содержащий эффективное количество соединения формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R^1 выбирают из $-CH_3$, $-CD_3$, $-O-CD_2CD_3$, $-O-CD_2CH_3$ и $-O-CD(CD_3)_2$ и R^2 выбирают из $-CH_3$ и $-CD_3$;

при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 дейтерирован, любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей природной изотопной распространенности, и в любом положении в соединении формулы I, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 90%, и фармацевтически приемлемый носитель,

и где эффективное количество соединения формулы I составляет от 4,0 до 350 мг.

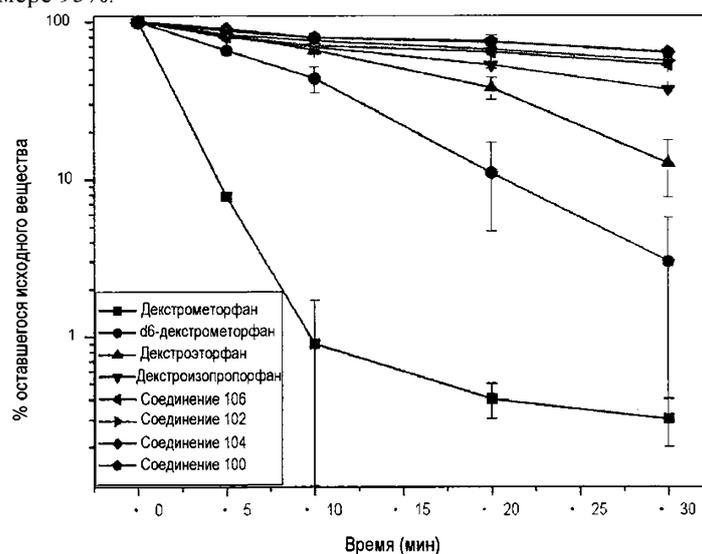
14. Фармацевтический состав в виде разовой дозы по п.13, где эффективное количество соединения формулы I составляет от 10 до 90 мг.

15. Фармацевтический состав в виде разовой дозы по п.13, где заболевание или расстройство представляет собой эпилептические припадки.

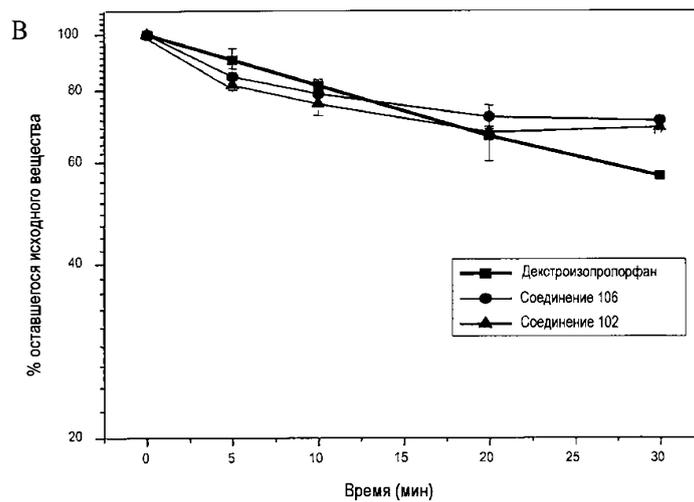
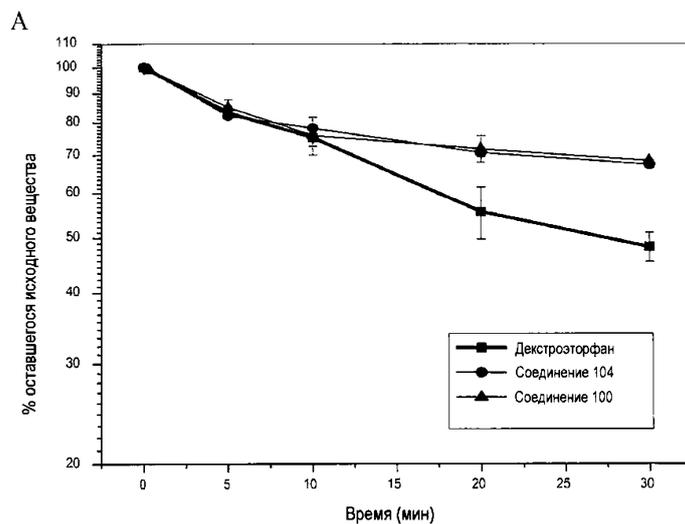
16. Фармацевтический состав в виде разовой дозы по п.13, где неврологическое нарушение или нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (ALS).

17. Фармацевтический состав в виде разовой дозы по п.13, где неврологическое нарушение и нейродегенеративное заболевание выбирают из слабоумия, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза.

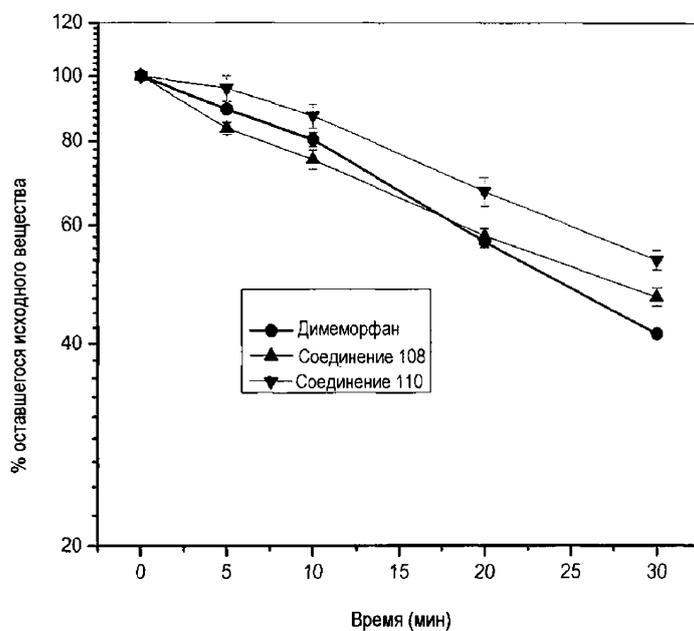
18. Фармацевтический состав в виде разовой дозы по п.13, где в любом положении в соединении формулы I, обозначенном как дейтерий, имеется дейтерий со своей распространенностью, которая составляет по меньшей мере 95%.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

